

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ГАИБОВ ЖАМШИД АБДУМАЛИКОВИЧ

**СИЙДИК ПУФАГИ УРОТЕЛИАЛ ЎСМАЛАРИ МОРФОЛОГИК
ДИАГНОСТИКАСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.15 – Патологик анатомия

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии(PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Гаибов Жамшид Абдумаликович

Сийдик пуфаги уротелиал ўсмалари морфологик
диагностикасининг замонавий жиҳатлари 3

Гаибов Жамшид Абдумаликович

Современные аспекты морфологической диагностики
уротелиальных опухолей мочевого пузыря..... 21

Gaibov Jamshid Abdumalikovich

Modern aspects of morphological diagnostics
of urothelial tumors bladder 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ГАИБОВ ЖАМШИД АБДУМАЛИКОВИЧ

**СИЙДИК ПУФАГИ УРОТЕЛИАЛ ЎСМАЛАРИ МОРФОЛОГИК
ДИАГНОСТИКАСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.15 – Патологик анатомия

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузурдаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib940 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Турсунов Хасан Зияевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Нишанов Данияр Анарбаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Жураева Гулбахор Бахшиллаевна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Етакчи ташкилот:

Самарқанд Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузурдаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «17» 01 соат 1400 даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (224 рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават. Тел./факс: (99871) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2022 йил «10» 01 куни тарқатилди.
(2022 йил «10» 01 даги 2 рақамли реестр баённомаси).



Шайхова Г.И.Шайхова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алимхамедов Д.Ш.Алимхамедов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори

Саидов А.Б.Саидов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошиқдаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда пешоб ажратиш тизими (ПАТ) нинг ҳавfli ўсмалари ва ўсмасимон жараёнларининг гистологик вариантларини морфологик верификацияси амалиёт олиб бораётган патологоанатомлар учун ўта мураккаб вазифалардан бири бўлиб ҳисобланади. Бу биринчи навбатда макроскопик тавсиф ва патогномоник белгиларга эга бўлмаган пешоб ажратиш тизимнинг ўсмасимон касалликлари ва яллиғланиш жараёнлари, ҳавфсиз ва ҳавfli ўсмаларининг турли туманлиги билан боғлиқдир. Сийдик-таносил тизим органларини топографик ўзига хосликлари ҳисобига, аксарият ҳолатларда патологик жараённинг морфологик верификацияси кам инвазив биопсия материали (ингичка игнали ва чимчилаб олувчи/«совук» биопсия, ТУР ва ҳ.к.) асосида амалга оширилади, бу эса кўп ҳолларда ҳатто тажрибали морфологларда ҳам шубҳа уйғотади. Айниқса, мажмуавий ёки комбинациялашган даволаш усули, радикал жарроҳлик амалиётини ўтказиш заруриятида тўғри ташхис кўйишда патологнинг роли жуда маъсулиятлидир. Шу сабабли, пешоб ажратиш тизими органлари нозологик белгиларининг морфологик тавсифи ва бу асосидаги сийдик пуфагининг ҳавfli ўсмаларини дифференциал-ташхислаш механизмлари долзарб ва ижтимоий аҳамиятга эга.

Жаҳонда сийдик пуфаги уротелиал ўсмалари морфологик диагностикасининг замонавий жиҳатларини такомиллаштириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, юза ва мушак-инвазив уротелиал карциномларни қиёсий ташхислаш учун Smoothelin ва SMA маркерлари аҳамиятини, классик ва номахсус экспрессиялар (сезувчанлик ва махсуслик) тавсифини, иммуногистокимёвий маркерлар панелини шакллантириш, ҳамда сийдик пуфаги ҳавfli ўсмасини гистологик ва иммунофенотипик параметрлари билан ўзак саратон маркерлари экспрессион тавсифи ўртасидаги ассоциацияни, уротелиал карциномалар ўсма ангиогенезида CD31, CD34 ва CD105 эндотелиал маркерлари экспрессия тавсифини патоморфологик ўзгаришларини баҳолаш тартибини такомиллаштириш бўйича илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, жумладан, сийдик пуфаги уротелиал ўсмалари замонавий морфологик ташхислашга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада, 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ногиронликнинг олдини олиш...»¹ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, сийдик пуфаги уротелиал ўсмалари морфологик диагностикасининг эрта ташхислаш

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

ва самарали даволаш тартибини қўллаш орқали касалликни бартараф этиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори 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 йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЖССТ маълумотлари бўйича сийдик пуфаги саратони учраш сони бўйича фақат меъда, қизилўнғач, ўпкалар ва ҳалқум саратонларидан кейин, барча ҳавфли ҳосилаларни 4%ини ташкил этади. Сийдик пуфаги саратонининг энг муҳим кўриниши бўлиб, мушак қаватидаги ҳавфли ўсма инвазиясидан касалликни клиник кечиши, башорати ва даволаш тактикасини боғлиқлиги ҳисобланади. 70% ҳолатларда биринчи марта аниқланган сийдик пуфаги саратони инвазив, 30% ҳолатда – инвазив бўлиб ҳисобланади. Инвазив сийдик пуфаги саратони сабабли радикал цистэктомия бажарилган беморлар орасида жарроҳлик амалиёти вақтида мушак инвазияси 50-60% ҳолларда содир булган, холбуки 40-50% дастлаб юзаки сийдик пуфаги саратони ташхисланганларда органни сақловчи даволаш ўтказилгандан сўнг касалликни кучайиши юзага келди (Тилляшайхов М.Н., 2008; Amin M.B., 2015). Шунинг учун сийдик пуфаги янги ҳосилаларини 2: юзаки (нормушак–инвазив) ва мушакли –инвазив гуруҳларга ажратиш принципиал аҳамиятга эга. Умуман олганда юзаки ўсмалар янада ижобий башорат билан тавсифланади ва нисбатан кичикроқ бўлган кенгликдаги жарроҳлик аралашувини талаб этади деб ҳисобланади. Бироқ, ушбу қоидадан сийдик пуфаги саратонини кечишини ҳаддан ташқари ўзгарувчанлиги ва кўпинча олдиндан айтиб бўлмаслиги билан боғлиқ бўлган истиснолар ҳам бўлади (Al Bashir S, 2014; COX R, Epstein JI, 2011). Шу билан боғлиқ ҳолда, 1973 йилдан 2016 йиллар ўртасидаги сийдик пуфаги саратонининг морфологик таснифи бир неча марта ўзгарди (1973, 1998-1999, 2004 ва 2016 йиллар), бу айниқса сийдик пуфаги, сийдик найи ва буйрак жомчаларининг юзаки папилляр ҳосилалари таснифига таълуқлидир. Иммуногистокимёвий усулларни қўлланилиши, шубҳасиз ташхислаш амалиётида сийдик пуфаги саратонининг морфологик таҳлил имкониятларини кенгайтди. Шу билан биргаликда ҳозирги кунда ноинвазив ва инвазив папилляр ҳавфли ўсмаларда махсус маркерларнинг қиёсланувчи миқдор ва сифат иммуногистокимёвий

тахлил натижалари тўғрисидаги маълумотлар етарли эмас. Бу айниқса биопсия материаллар учун долзарбдир, бу ерда текширилувчи материал хажмини камлиги сабабли қуйида турувчи қатламларда инвазияни ажратиб олишни имкони мавжуд эмас (Авдошин В.П., 2011; Маслякова. Г.Н., 2009; Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2004).

Ўзбекистонда турли аъзо ва тизимларнинг функционал ҳолатининг турли касалликлар натижасида юзага келадиган патологик ўзгаришларни баҳолашда қатор муаллифлар иш олиб боришган (М.С. Абдуллаходжаева, 2000, 2010; Р.И. Исроилов, 2018; Б.А. Магруппов, 2015; Х.З. Турсунов, 2016) Ўзбекистон шароитида ЎРВИ билан касалланган болаларда грипп вируси - 52%, аденовирус - 29,5%, респиратор-синцитиал вирус - 12,5%, парагрипп - 16% ҳолларда аниқланган (З.Х. Алланазарова, 2006), бироқ, сийдик пуфаги уротелиал ўсмалари морфологик диагностикасининг замонавий жиҳатлари тўлиқ ўрганилмаган. Дифференцияланадиган нозологияларда маркер антигенларининг коэкспрессиясини аниқланиш ҳолатларида алоҳида мураккабликлар юзага келади. Ноинвазив-уротелиал ҳавfli ўсмалар (СК20, CD44, p53, p63) ва инвазив карциномалар (S100P, GATA3, Uroplakin III, CK14, Muc 5 AC, Smoothelin, SMA) учун маркер бўлиб ҳисобланган антитаначалар экспрессиясининг қиёсий миқдорий-сифатини баҳолаш кам ўрганилган.

Бугунги кунда сийдик пуфаги саратонининг махсус антитаначалар экспрессиясининг миқдорий (сони) ва сифат (жадаллиги) параметрлари бўйича адабиётларда етарли маълумотлар йўқ, бу эса сезиларли қийинчиликларни келтириб чиқаради. Шунинг учун юзаки ўтувчи ҳужайрали ҳавfli ўсмалар таснифига янги ёндошув энг оптимал ҳисобланиб, батафсил мажмуавий гистологик ҳамда иммуногистокимёвий ўрганишларни амалга оширишни 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 «Омиллар билан боғлиқ бўлган тажриба патологиясининг турли шаклларида организм ҳаёт фаолияти параметрларини функционал, метаболик ва тузилмавий тавсифи ҳамда уларни коррекция қилиш йўллари, суд-тиббиёт экспертизаси объектларини текшириш ва эксперт баҳолашнинг янги объектлари» (2018–2022 йй.) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сийдик пуфаги саратонининг морфологик, иммунофенотипик ўзига хосликларини, мунтазам амалиётда ўзаклилик маркерларининг ролини ўрганиш ва ушбу хосилаларни тасдиқлаш учун янада мукамал ташхислаш мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

юзаки ва мушак-инвазив уротелиал карциномларни қиёсий ташхислаш учун Smoothelin ва SMA маркерлари аҳамиятини баҳолаш;

классик ва номахсус экспрессиялар (сезувчанлик ва махсуслик) тавсифини таҳлил қилиб, уларни қиёсий-ташхисий аҳамиятини баҳолаш;

қиёсий-ташхислаш аҳамиятига эга бўлган иммуногистохимёвий маркерлар панелини шакллантириш, уротелиал саратон канцерогенезида ҳавfli ўсма ўзак хужайралари (CD44, ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4 и NANOG) ўзакчилиги ролини баҳолаш;

сийдик пуфаги ҳавfli ўсмасини гистологик ва иммунофенотипик параметрлари билан ўзак саратон маркерлари экспрессион тавсифи ўртасидаги ассоциацияни баҳолаш;

уротелиал карциномалар ўсма ангиогенезида CD31, CD34 ва CD105 эндотелиал маркерлари экспрессия тавсифини ўрганиш.

Тадқиқот объекти сифатида 2010 йилдан 2017 йилларгача бўлган даврда сийдик пуфаги ва буйрак ҳавfli ўсмалари сабабли Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази (РИО ва РИАТМ) Тошкент шаҳар филиали ва «ОАО РЖД» Илмий клиник марказининг (Россия Федерацияси) урологик марказида жарроҳлик усули билан даволанишда бўлган 196 нафар беморлардан олинган жарроҳлик амалиёти ҳамда биопсия материаллари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида сийдик пуфаги ва буйрак жомчалари уротелиал саратони билан оғриган 196 нафар беморларни иммуногистохимёвий ва гистологик текшириш натижалари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда морфологик, иммуногистохимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сийдик пуфаги хосилларида ташхисий–аҳамиятли морфологик иммунофенотипик ўзгаришлар аниқланган;

сийдик пуфаги уротелиал ҳавfli ўсмаларига кенгайтирилган морфологик тавсифи асосланган;

уротелиал ҳавfli ўсмаларни ташхислашда классик иммуногистохимёвий маркерларнинг ташхисий параметрлари такомиллаштирилган;

илк бор саратон геноми Атласи (TCGA) таснифи асосида уротелиал саратоннинг аксарият гистологик вариантлари молекуляр профили аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сийдик пуфаги саратонини ташхислашда CD44, ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4, NANOG ва CD105 ўзак саратон хужайралари маркерларини қиёсий ва башоратлашдаги аҳамияти аниқланган;

юзак ва мушак-инвазив уротелиал карциномларни қиёсий ташхислашда Smoothelin маркерларининг ташхисий аҳамияти аниқланган;

уротелиал карциноманинг гистологик вариантларига боғлиқ холда клиник-морфологик параметрлар билан ўзак хужайралар маркерлари экспрессияси ўртасидаги алоқаси тўғрисидаги олинган принципиал янги маълумотлар мазкур хосилаларни башоратлаш, ҳавфни баҳолаш ва даволаш учун фойдаланишга тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишонччилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, тадқиқотда

қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи морфологик ва иммуногистокимёвий усулларни баҳолаш ва статистик таҳлил усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, сийдик пуфаги саратонининг морфологик, иммунофенотипик ўзига хосликларини, мунтазам амалиётда ўзаклилик маркерларининг ролини ўрганиш бўйича олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сийдик пуфаги саратони морфологик, иммунофенотипик ва молекуляр тавсифи тузилганлиги, уротелиал ҳавфли ўсмаларни ташхислашда классик иммуногистокимёвий маркерларнинг ташхисий параметрлари такомиллаштирилганлиги, уротелиал саратоннинг аксарият гистологик вариантлари молекуляр профили аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сийдик пуфаги уротелиал ўсмалари морфологик диагностикасининг замонавий жиҳатларини баҳолашни такомиллаштириш асосида сийдик пуфаги саратони турли вариантларининг морфологик ташхисоти сифатини оширишга шароит яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сийдик пуфаги уротелиал ўсмалари морфологик диагностикасининг замонавий жиҳатларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

уротелиал ҳавфли ўсмаларни ташхислашда классик иммуногистокимёвий маркерларнинг ташхисий параметрларни такомиллаштириш бўйича олинган илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Сийдик пуфаги уротелиал ўсмалари иммуногистокимёвий ташхисоти» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 21 июндаги 8н-р/557-сон маълумотномаси). Натижада, гистологик ва иммуногистокимёвий мезонлари асосида сийдик пуфаги уротелиал ўсмалари ишончли морфологик диагностикасини ўтказиш имконини берган;

сийдик пуфаги уротелиал ўсмалари морфологик диагностикасининг замонавий жиҳатларини баҳолашни такомиллаштириш асосида олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг (РИО ва РИАТМ) патоморфология булими амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 октябрдаги 8н-з/333-сон маълумотномаси). Натижада, беморларга вақт жиҳатдан ва иқтисодий харажатлари камроқ бўлган сифатли ва мақсадли ихтисослаштирилган даволаниш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 1 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан,

Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларни асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 4 таси хорижий илмий 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 «**Адабиёт шархи**» деб номланган биринчи бобида ПАТнинг ноинвазив ва инвазив УК (уротелиал карцинома) ларга бағишланган илмий манбалар таҳлили келтирилган. УКнинг эпидемиологияси, гистологик тавсифи ва иммунопрофили бўйича маълумотлар келтирилган. Шунингдек УКни эрта ташхислаш, башоратлаш ва даволашдаги молекуляр-генетик маркерларнинг роли акс эттирилган.

Диссертациянинг «**Материал ва текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида материал ва тадқиқот усуллариининг баёнига бағишланган. Бундан ташқари, гистологик вариантларни тасдиқлаш учун фойдаланилган антитаначалар рўйхати, УКнинг молекуляр тип остилари ва юзаки ҳамда мушак-инвазив УКни қиёсий ташхислаш, шунингдек ўзак ҳужайралар(ЎХ) нинг иммуногистохимёвий панел маркерлари тақдим этилган. 2010 йилдан 2017 йилларгача бўлган даврда сийдик пуфаги ва буйрак ўсмалари сабабли Республика Ихтисослаштирилган Онкология ва Радиология Илмий–Амалий Тиббиёт Маркази (РИО ва РИАТМ) Тошкент шаҳар филиали ва «ОАО РЖД» Илмий Клиник Марказининг Урологик марказида жарроҳлик усули билан даволанишда бўлган 196 нафар беморлардан олинган жарроҳлик амалиёти ҳамда биопсия материаллари текширишдан ўтказилди. Беморлар икки гуруҳга ажратилди. Биринчи гуруҳни сийдик пуфагини уротелиал саратони бўлган 97 нафар беморлар, иккинчи гуруҳни буйрак жомчаларини уротелиал саратони бўлган 99 нафар беморлар ташкил этди. Гистологик текшириш учун тўқима бўлакчалари формалиннинг рН 7,0 10% нейтрал буферланган эритмасида фиксацияланди. Қалинлиги 4-5 микрон бўлган гистологик кесмалар гематоксилин ва эозин билан бўялди. Уротелиал карциномаларда ҳужайра аплазиясининг даражаси (G) L.Cheng ва ҳаммуаллифларнинг 1 дан 4 гача бўлган шкаласи бўйича баҳоладик. УК инвазиясининг (pTa–T4) даражасини

сийдик ажратиш тизим ҳавфли ўсмаларини TNM-таснифи 7 нашр баённомасига мос ҳолда баҳоладик.

Иммунгистакимёвий (ИГК) текширишлар қалинлиги 4-5 мкм бўлган парафин кесмаларида ўтказилди. Парафин кесмаларни монтаж қилиш учун адгезив қопламали тайёр буюм ойначалардан (Polylisiin Slides, Menzel GmbH&Co KG; Германия) фойдаланилди. Парафин кесмаларини стандарт усул бўйича депарафинлаштирилди ва регидратацияланди. Препаратларнинг ҳар бир сериясига мос бўлган позитив ва негатив назорат олиб борилди. Ҳар бир маркер учун ҳавфли ўсма ҳужайрасининг ядроли, цитоплазматик ёки мембрана экспрессияси мусбат топиғи ҳисобга олинди.

ИГК реакциясини J. Rajcáni ва ҳаммуаллифлар бўйича манфий - 0 (бўялган ҳужайралар 0,1% дан кам), кучсиз мусбат - 1 (бўялган ҳужайралар 10% ва ундан кам), ўртача-мусбат - 2 (бўялган ҳужайралар 11–49%), кучли - ижобий - 3 (бўялган ҳужайралар 50–89%) ва яққол намоён бўлган - ижобий - 4 (бўялган ҳужайралар 90% ва ундан юқори) каби ўзгаришлар билан баҳоланди. УКнинг молекуляр тип остини аниқлаш учун TGGGA, АҚШ (2017 й) нинг сўнгги таснифига мос ҳолда ҳар бир ҳавфли ўсмани гистологик тузилиши ва иммунопрофили ҳисобга олинди.

Уротелиал карциномаларда микроваскуляр тармоқ (МВТЗ) зичлиги Y. Miyata ва ҳаммуаллифлар бўйича 200 марта оширилганда CD31, CD34 ва CD105 га ИГК-реакцияларда ҳавфли ўсма тўқимасининг 3-5 «қайноқ нуқталари» да баҳоланди.

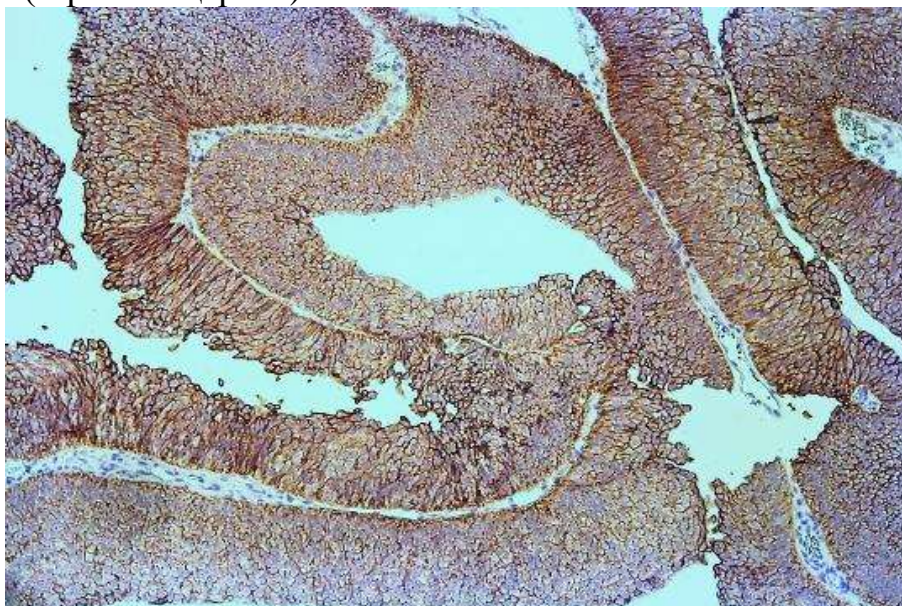
Диссертациянинг «**Шахсий текшириш натижалари**» деб номланган учинчи бобида илмий тадқиқот натижалари келтирилган.

Сийдик пуфағи биопсияларида юзаки ва мушак-инвазив УКларини ИГК тасдиқлаш. Микроскопик жиҳатдан барча ҳавфли ўсмалар классик уротелиал саратоннинг гистологик тузилмасига эга бўлди. Ҳужайра анаплазиясининг даражаси 6 ҳолатда G1, кузатишларнинг 14 ҳолатида эса G2 га мос келди. Инвазия зонасидаги 9 ҳолат (45%) да ИГК текширувларида Smoothelin га яққол намоён бўлган SMA/SMMHC/H-Caldesmon коэкспрессия негатив реакцияси аниқланди, бунда инвазиядан ташқари туриши лозим бўлган силлиқ мушакли тузилмаларда барча маркерларнинг (SMA/SMMHC/H-Caldesmon/ Smoothelin) экспрессияси кўринди, бу мушак пластинкаси (pT₁) даражасида инфильтрация чуқурлигини аниқлашга имкон берди. Қолган барча 11 (55%) кузатувларда инвазив зоналар даражасидаги силлиқ мушакли тузилмаларда барча маркерлар (SMA/SMMHC/H-Caldesmon/ Smoothelin) нинг экспрессияси аниқланди, бу \geq pT₂ каби инвазия даражасини белгилаб берди. Мушак-инвазив УКнинг (\geq pT₂) 4 ҳолати ҳужайра аплазиясининг G1 га мос келди, 7 нафар беморда эса –G2 га мос келди. \geq pT₂ босқичидаги ҳавфли ўсма жарроҳлик амалиёти материалини ретроспектив текширишдаги 7 кузатувларда инвазия даражаси мушак қобиғи (pT₂) билан чегараланди, 4 ҳолатда малигнизация кластерлари паравезикал клечаткани инфильтрациялайди (pT₃).

Сийдик пуфаги УКсининг иммунопрофили ва гистологик кўриниши. Барча янги хосилалар (n=196; 100%) сийдик ажратиш тизими ҳавфли ўсмасини сўнгги гистологик таснифи асосида мос бўлган гуруҳ бўйича тақсимланди (ЖССТ, 2016).

Ноинвазив папилляр УК 49 (25%) ҳолатларда аниқланди. Улардан 37 ҳолатларда ҳавфли ўсма хужайралари аплазиянинг паст ва ўртача даражаси G1–G2 га эга бўлди. 12 нафар беморда ноинвазив саратон аплазиянинг юқори даражаси G3 га мос бўлди. Аксарият ҳавфли ўсмалар (n=147, 75%) инвазив бўлди, улардан 65 (33%) ҳолатлар конвенцион уротелиал ҳавфли ўсма гистологик тузилмасига, 3 (1,5%)–ҳолатлар эса парадоксал дифференциацияга эга бўлди. 66 (34%) янги хосилаларда дивергент ҳавфли ўсма зоналари тасдиқланди, 4 (2%) ўсишнинг инвертир тавсифи аниқланди. 9 (5%) кузатувларда инвазия зонасида строманинг сохта саркоматоз реакцияси аниқланди.

Ноинвазив папилляр УК, аплазиянинг паст ва юқори даражаси. (НПУК ПД ва ЮД). Гуруҳда ҳавфли ўсмани сийдик пуфагида жойлашиши (44 янги хосилалар) устунликка эга бўлди. 2 ҳолатда ўсишни инвертир типи аниқланди. Умуман олганда ушбу гуруҳга кирувчи янги хосилалар маълум морфологик ва иммунофенотипик тавсифдаги ўхшашликларга эга бўлди. НПУК ЮД энг юқори даражада намоён бўлган тузилмавий ва хужайра атипияси билан ажралиб турди. ИГК-текширувларда саратон хужайраларида – CK5/6, CK14, CK7, EMA, GATA-3, Uroplakin III и E-Cadherin ларнинг кучли позитив коэкспрессияси устунликка эга бўлди. Бундан ташқари, аксарият ҳолатларда HMWCK, CK20, p63, CD44, CD117 ва CEАнинг ўртача позитив экспрессияси аниқланди (1-расмга қаранг).

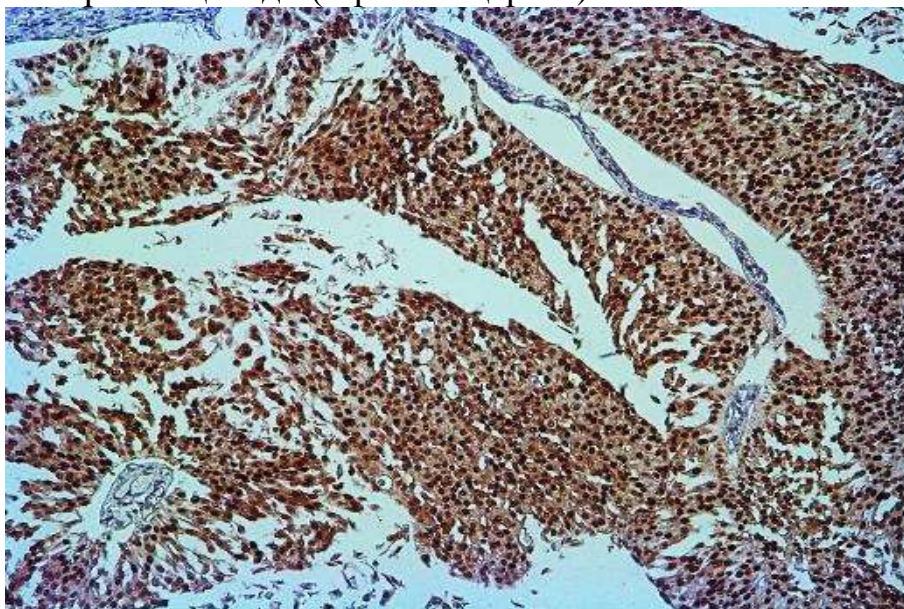


1-расм. Паст ҳавфлилик даражасидаги ноинвазив папилляр уротелиал карцинома (low grade). Кучли позитив мембрана экспрессияси E-Cadherin. 10x20

Конвенционал инвазив УК 43 (22%) ва 22 (11%) ҳолатларда ҳавфли ўсма буйрак жомчаси ва сийдик пуфагида мос ҳолда жойлашади. Микроскопик

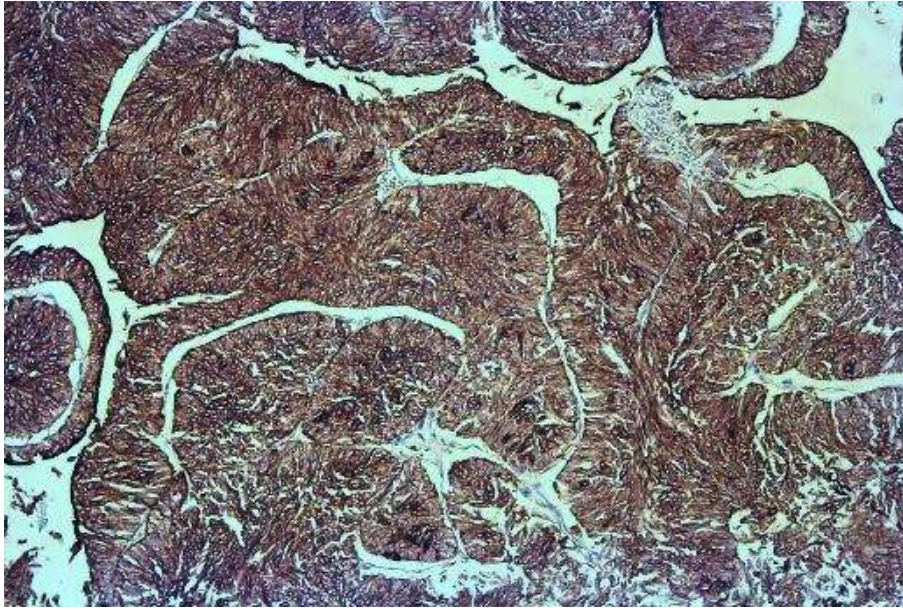
жихатдан аксарият хавфли ўсмалар инвазив зоналарида уясимон, псевдоальвеоляр, трабекуляр, солитар-диффуз ўсиш тавсифи билан сўрғичсимон ўсимталар кўринишида намоён бўлади.

Барча кузатувларда кўп холларда яллиғланиш инфилтрати билан стромаларнинг десмопластик реакцияси қайд этилди. Анаплазия даражаси пастдан яққол намоён бўлиш даражасигача ўзгариб турди. Буйракларда анаплазия ва инвазиянинг юқори даражасидаги (pT2-pT4) карциномалари устунликка эга бўлди. Уларнинг инвазив даражасини ортиш даражаси бўйича юқорида баён этилган гуруҳларда хавфли ўсмаларнинг папилляр формациясини тўхтовсиз камайиб бориш тенденцияси кузатилди. Бизнинг тадқиқотларимизда папиллярнинг ривожланиши, фақат pT1 босқичидаги конвенционал инвазив уротелиал карциномаларда аниқланди. pT3—pT4 босқичидаги барча карциномаларда сўрғичли формациялар мавжуд бўлмади. Аксарият ҳолатларда CK7 ва GATA-3 ларнинг ўртача ва кучли позитив коэкспрессиялари аниқланди (2-расмга қаранг).



2-расм. Конвенционал (классик) уротелиал карцинома хужайраларида GATA-3 нинг диффуз ядро экспрессияси 10x20.

Инвертир ўсиш тавсифи билан инвазив УК. Бу гуруҳга 4 (2%) ҳолат киритилди. Янги хосилаларни буйракда жойлашиши устунликка эга бўлди. Ўсма рифсимон архитектоника билан тавсифланди, баъзи жойларда салмоқли тузилмаларни шаклланиши билан турли қалинликдаги эпителил тасмали анастомозлардан ташкил топди. Инвазия зонасида ўртача моноклеар инфилтрация фониде яққол намоён бўлган строманинг десмоплазияси қайд этилди. Барча кузатувларда хавфли ўсма сўрғичсимон ўсимталар кўринишидаги экзофит компонентлар билан намоён бўлди. 3 кузатувларда анаплазия даражаси G2, инвазия чуқурлиги эса— pT1—pT2 га мос келди. Фақат битта ҳолатда анаплазиянинг юқори даражасидаги участкалар (G3) аниқланди. ЕМА, CK7 ва GATA-3 кучли позитив коэкспрессияси шароитидаги ИГК-тадқиқотларда CK 20 ли абберант кучли позитив реакция ўзига эътиборни тортди (3-расмга қаранг).



3-расм. Инвазив уротелиал карциномаларда инвертирланган компонентларда CK20 нинг абберант цитоплазматик экспрессияси 10x20.

Уротелиал карциномалар молекуляр тип остини морфоиммуногистокимёвий тавсифи. Юзаки папилляр УК (ЮПУК) 65 (33%) ҳолатда (42 эркаклар ва 23 аёлларда) аниқланди. Улар орасида НПУК (n=49; 25%) устунликка эга бўлди. Улар орасидаги 37 (19%) кузатувларда ҳавfli ўсма хужайралари анаплазиясининг паст даражасига эга бўлди, 12 (6%) ҳолатда эса ноинвазив ҳавfli ўсма анаплазиянинг юқори даражасига мос келди. Қолган 19 (10%) нафар беморларда pT1 босқичидаги УК аниқланди. Улардан 14 ҳолатда ҳавfli ўсма морфологияси классик инвазив УКга мос келган бўлса, 3 ҳавfli ўсмаларда ўсишнинг инвертирланган тавсифи қайд этилди. Ҳавfli ўсма тўқималарида бир ҳолатдан тубуляр тузилмалар ва парадоксал дифференциация ўчоқлари визуализацияланди. ИГК тадқиқотларидаги 36 кузатувларда люминал фенотип маркер антигенлари (СК18, СК20 ва уроплакин III) нинг кучли позитив коэкспрессияси аниқланди. Улардан 24 ҳолатда хужайра цикли (D1 ва E1 циклинлар) эрта босқичдаги (G1) циклинларнинг кучли позитив экспрессияси аниқланди. TCGA (2017й.) таснифига мос ҳолда иммунофенотипик кўрсаткичлар бўйича барча 24 ҳавfli ўсмалар I молекуляр синфга киритилди. Қолган 12 кузатувларда хужайра цикли A ва B циклинларини кечки фаза циклинлари фаз (S ва M) га кучли позитив коэкспрессияси аниқланди. Бундан ташқари, бу ҳавfli ўсмалар ўртача позитив диапазонда эпителиал – мезенхимал ўтишнинг (ЭМЎ) ИГК маркерлари: виментин, ZEB-2 ни бошқарди ва II молекуляр синфга мос келди. III молекуляр синфга базал хужайраларнинг махсус антитаначалари: СК5/6, СК14, CD44 кучли позитив экспрессияли 32 ҳолат киритилди. Шундай қилиб, I молекуляр синфни ташкил этувчи 24 ЮПУК 22 (92%) ҳавfli ўсмани pTa босқичига мос келди. Улардан 16 (67%) ҳолатда ҳавfli ўсма тўқимаси аплазиянинг паст даражасидаги хужайралардан ташкил топган бўлса, 6 (25%) кузатувларида эса хужайраларда аплазиянинг юқори даража белгилари визуализацияланди.

Мушак-инвазив УК (МИУК) 128 (65%) ҳолатда (83 эркаклар ва 45 аёллар) да аниқланди. Улардан 64 янги хосилалар pT2 босқичига мос келди. Классик тузилмали МИУК 51 (39%) ҳолатларда аниқланди. 5 МИУК да ясси хужайрали, 2 да эса–безсимон метаплазиянинг морфологик белгилари аниқланди. Микропапилляр, микролюминал ва ёрқин хужайрали МИУК вариантлари 12 ҳолатда (мос ҳолда 4 тадан) аниқланди. МИУК да 2 тадан ҳолат парадоксал, плазмоцитойд ва узуксимон хужайрали дифференциацияга, шунингдек мос ҳолда тубуляр компонентли МИУК ҳам ўз ўрнига эга бўлди. 1 та кузатишларда МИУК инвертир тавсифга, 3 ҳолатда эса сохта саркоматив саркомага эга бўлди. 54 ҳавфли ўсмада инвазия чуқурлиги pT3 босқичига мос келди. Улар орасида шунингдек классик тузилмали ва ясси хужайра метаплазияли МИУК устунликка эга бўлди (мос ҳолда 15 ва 13 кузатувлар).

Экстрацеллюляр матриксадаги 6 МИУКда сохта саркоматоз микроальвеоляр визуализацияланди. МИУКнинг уч ҳолати бўйича лимфоэпителиосимон ва липидсимон вариантлар, шунингдек мос ҳолдаги плазмоцитойд ва узуксимон хужайрали дифференциацияланадиган МИУК тасдиқланди. 2 ҳолатда ёрқин хужайрали МИУК ва безсимон метаплазияли МИУК, 1 тадан ҳолатда МИУКнинг микролюминал ва саркоматоид вариантлари, шунингдек мос ҳолдаги тубуляр компонентли МИУКлар аниқланди. Микропапилляр МИУКли 7 нафар беморнинг 3 тасида pT4 босқич аниқланди. биттадан ҳолатда лимфоэпителиосимон, липоид, паст дифференциацияли, саркоматоид МИУК, шунингдек ясси хужайрали метаплазмали, сохта саркоматоз стромали ва йиғувчи каналлар канцеризацияли МИУКлар ташхисланди (1-жадвалга қаранг). ИГК тадқиқотларда 95 (74%) МИУК да люминал фенотиплар: CK20, GATA-3 ва FOXA-1 маркер антигенларининг кучли ва яққол намоён бўлган позитив коэкспрессияси аниқланди. 57 (44%) ҳолатларда ҳавфли ўсма микроскопик жиҳатдан уясимон сўрғичсимон ўсимталар, инвазив зоналарда сохта альвеоляр, трабекулали, солитар-диффуз тавсифдаги ўсиш билан намоён бўлди. TCGA (2017) таснифига мос ҳолда, люминал фенотипли папилляр тузилмага эга бўлган барча ҳавфли ўсмалар молекуляр тип ости люминал-папилляр (ЛП) гуруҳга киритилди. Кучли позитив диапазондаги ЛП-фенотипли ҳавфли ўсманинг 25 кузатувларида шунингдек E-Cadherin, 19 ҳолатда – SNX31, 12 янги хосилаларида – Cyclin D1, 9та – Rb1, 4та – p16 экспрессияси аниқланди. Бундан ташқари, 16 ҳолатда E-Cadherin ни яққол намоён бўлган позитив экспрессияси аниқланди.

ЎХ маркерлари ва уларнинг уротелиал карциномаларда башоратдаги аҳамияти. НПУК гуруҳидаги ИГК тадқиқотларда ЎХнинг барча текширилган маркерларини мусбат экспрессияси аниқланди. олинган натижалар кўрсатдики, тадқиқотда фойдаланилган ЎХ маркерлари УКнинг барча молекуляр тип остиларида экспрессияланади ҳамда сони ва экспрессия бўйича ўзига хос тавсифга эга бўлмайди. Шу билан бирга, УКни босқичлар бўйича тақсимланишида аниқландики, ҳавфли ўсма босқичини ортиши билан бирга ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4 ва NANOG мусбат экспрессияларини аниқланиш сони ҳам ортади. ЎХнинг юқорида кўрсатилган

маркерларидан фарқли равишда CD82 нинг мусбат экспрессияси аксарият ҳолатларда НПУКда аниқланади.

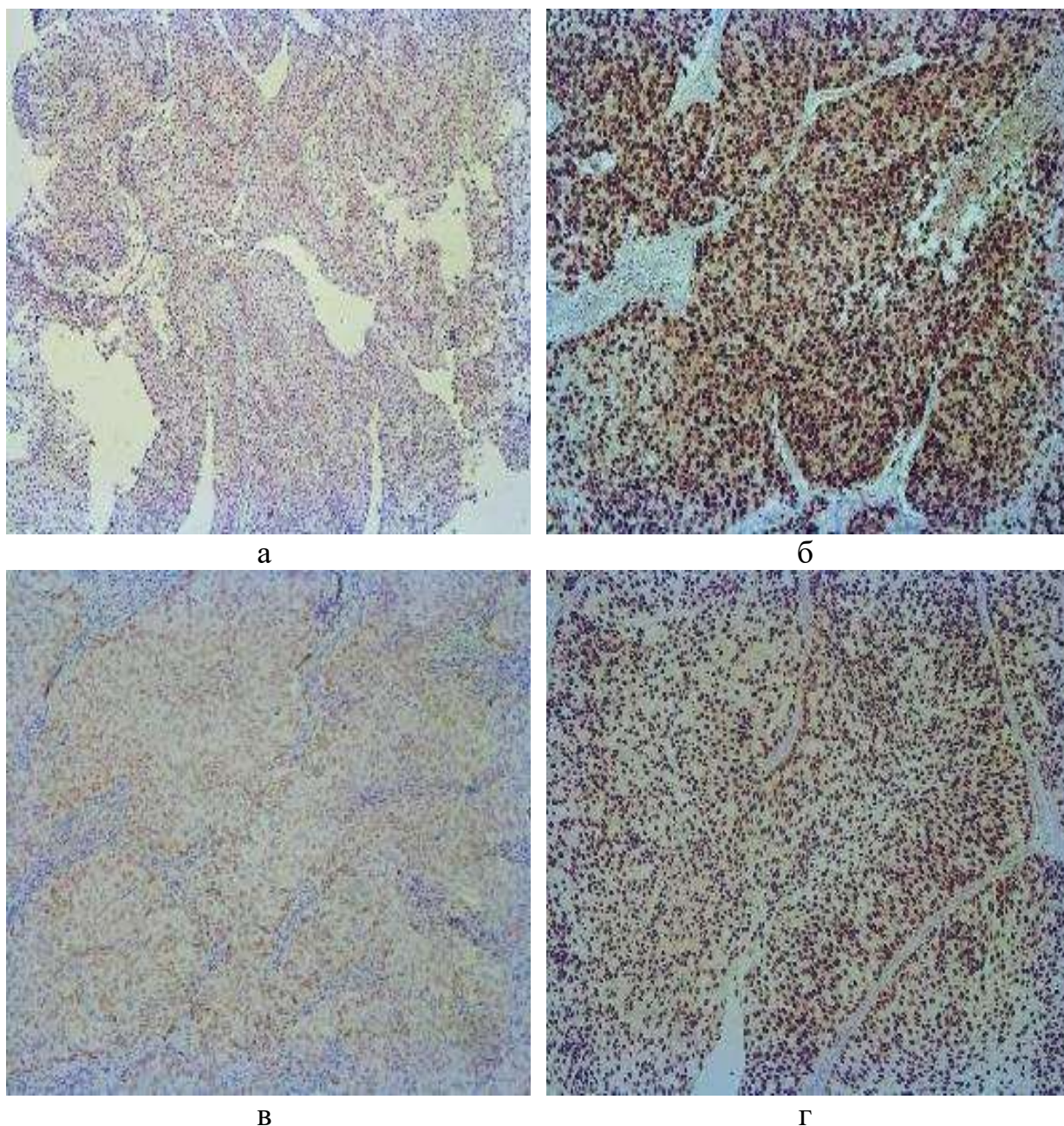
1-жадвал

Ҳавфли ўсма босқичи ва гистологик тузилмасига боғлиқ ҳолда МИУКни тақсимланиши.

Морфология	Сийдик пуфағи	Буйрак жомчаси	<i>pT₂</i>	<i>pT₃</i>	<i>pT₄</i>
Классик тузилмали МИУК	12	39	9/26	3/12	0/1
Сохта саркоматоз стромали МИУК	2	7	1/2	1/5	0
Парадоксал дифференциацияли МИУК	2	0	2/0	0	«
Инвертир ўсадиган МИУК	0	1	0/1	«	«
Плазмоцитойдли ва узуксимон ҳужайра дифференциацияси билан МИУК	2	3	1/1	1/2	«
Ясси ҳужайра метаплазияси билан МИУК	8	11	2/3	6/7	0/1
Без метаплазияси билан МИУК	2	2	2/0	0/2	0
Тубуляр компонентли МИУК	1	2	1/1	0/1	«
Каналчаларнинг йиғилувчи канцеризацияли МИУК	0	1	0	0	0/1
Лимфоэпителиомосимон МИУК	1	3	«	1/2	0/1
Липоид МИУК	1	3	«	1/2	0/1
Микропапилляр МИУК	3	4	2/2	0	1/2
Микролюминал МИУК	1	4	1/3	0/1	0
Паст дифференциацияли МИУК	3	2	0	3/1	0/1
Саркоматоид МИУК	1	1	«	1/0	0/1
Ёрқин ҳужайрали МИУК	2	4	2/2	0/2	0
Жами	41	87	64	54	10

Худди шу каби натижалар УКнинг ҳужайра анаплазияси даражасига боғлиқ ҳолда маркерлар экспрессияси сонини қиёсий таҳлилида олинди.

Текширилган маркерлар реакциясини аниқланган диапозони шунингдек ўзига хос тавсифларга эга бўлди. Демак аниқландики, ҳужайра анаплазиясининг босқичи ва даражасини ортиши билан молекуляр фенотипга боғлиқ бўлмаган ҳолда ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4 ва NANOG га мусбат реакция қилган ҳужайралар сони ортади (4-расмга қаранг).



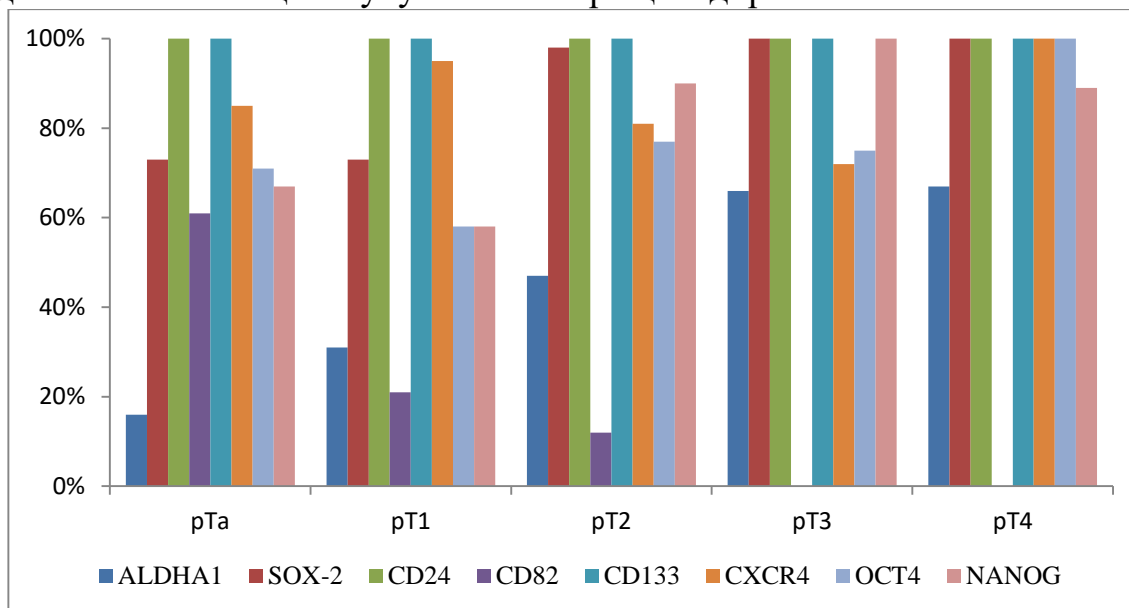
4-расм. Юзаки ва мушак-инвазив карциномаларда NANOG ва OCT4 экспрессияларини намоён бўлиши.

а- юзаки УК да NANOG экспрессияси. 10x20; б-мушак-инвазив УКда NANOG экапрессияси. 10x20; в- юзаки УК да OCT4 экспрессияси. 10x20; г- мушак-инвазив УКда OCT4 экспрессияси 10x20;

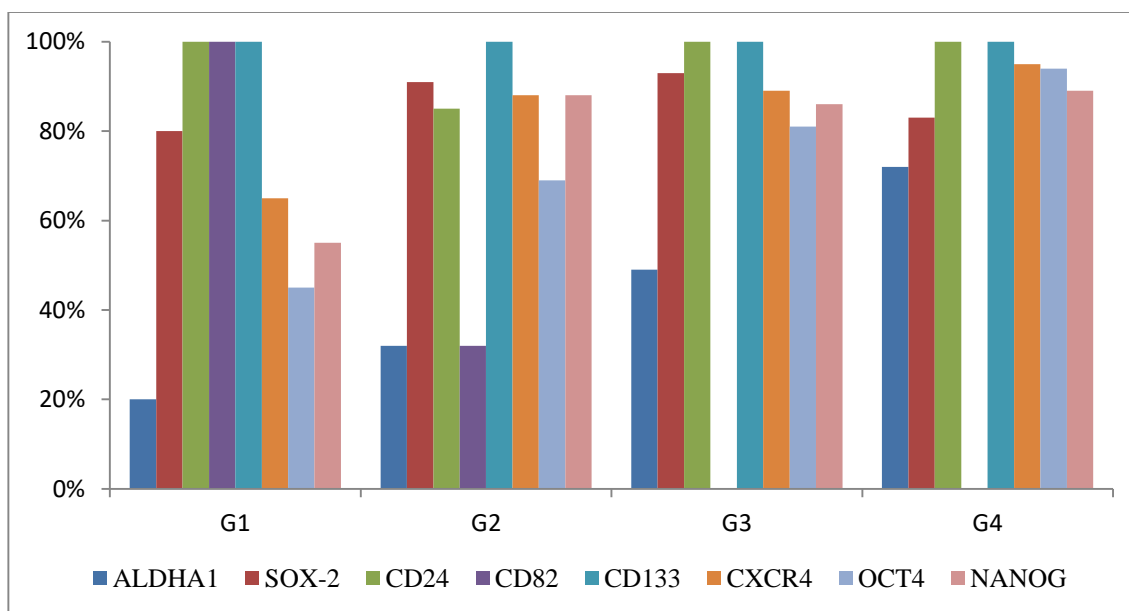
Шундай қилиб, ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4, NANOG ва УКнинг клиник-морфологик параметрларини экспрессияси ўртасидаги юзага келиши мумкин бўлган ассоциацияни баҳолашда, хужайра анаплазиясининг босқичи ва даражаси билан ЎХнинг юқорида кўрсатилган маркерлари ўртасида тўғри корреляцион алоқа аниқланди. CD82 экспрессияси карама қарши кўриниш кузатилди (5- ва 6-расмга қаранг).

Жумладан гемопоэтик прогенитор хужайраларнинг индентифкатори бўлиб ҳисобланган CD31, CD34 ва CD105 эндотелиал маркерлари

экспрессиясини қиёсий тавсифи кўрсатдики, CD105 – УКда ҳавфли ўсмани жадалашишини аниқлаш учун энг сезгир оқсилдир.



5-расм. Ҳавфли ўсма босқичига боғлиқ ҳолда уротелиал карциномада ўХ маркерлари экспрессиясининг сони.



6-расм. Ҳужайра анаплазиясига боғлиқ ҳолда уротелиал карциномада ўХ маркерлари экспрессиясининг сони.

Бизнинг тадқиқотларимизда аниқландики, CD105 экспрессиясида юзаки УКдаги МВТЗнинг ўртача белгилари сезиларли даражада фарқ қилади (pTa ҳавфли ўсмаларида – 9,7, pT1 учун эса – 23,1).

Худди шу каби вазият МИУК да ҳам кузатилди (pT2 – 37,0; pT3 – 47,2; pT4 – 59,4). Шу билан бир вақтда CD31 экспрессиясида, МВТЗдаги белгилар ўртасида сезиларли фарқлар pT1-pT2 ва pT3-pT4 босқичлар ўртасида аниқланди. CD34 экспрессиясида МВТЗнинг ўртача белгилари ўртасидаги сезиларли фарқлар фақат pT2 ва pT3 босқичлар ўртасида аниқланди. Худди

шу каби кўриниш хужайра анаплазиясига боғлиқ холда МВТЗнинг ўртача белгиларини қиёсий таҳлилида ҳам визуализацияланади (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Хавfli ўсмаларнинг хужайра анаплазия даражаси ва босқичига боғлиқ холда уротелиал карциномаларидаги эндотелиал маркерларнинг экспрессияси (ўртача белгиси ± ўО).

N	CD31-MBT3	CD34-MBT3	CD105-MBT3
босқичи pTa 49 pT1 19 pT2 64 pT3 54 pT4 10			
	33,3 ± 9,4	59,0 ± 9,9	9,7 ± 4,6
	35,0 ± 9,0	62,0 ± 14,7	23,1 ± 5,3
	49,3 ± 16,9	64,3 ± 13,6	37,0 ± 12,7
	54,0 ± 17,3	87,0 ± 21,6	47,2 ± 11,6
	72,5 ± 20,1	89,2 ± 11,3	59,4 ± 16,7
Анаплазия даражаси G1 20 G2 70 G3 88 G4 18			
	26,3 ± 9,7	61,6 ± 7,8	16,3 ± 7,2
	54,1 ± 18,7	66,2 ± 18,1	27,6 ± 13,0
	45,0 ± 16,2	77,7 ± 9,4	39,0 ± 16,8
	51,5 ± 16,7	78,4 ± 18,9	52 ± 18,3

Изох. МВТЗ- микроваскулар тармоқ зичлиги; ўО-ўртача белгининг ўртача квадрат оғиши.

ХУЛОСАЛАР

«Сийдик пуфаги уротелиал ўсмалари морфологик диагностикасининг замонавий жиҳтлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертация бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Smoothelin силлиқ мушак фенотипли классик хужайра маркерларидан бири билан биргаликда даволаш тактикасини танлаб олиш мақсадида қийин ташхислаш ҳолатларида сийдик пуфаги УКсининг инвазия даражасини аниқлаш учун зарурий антиген бўлиб ҳисобланади.

2. УКнинг кенг доирадаги морфологик вариантлари сийдик пуфаги ва буйрак жомчалари саратонининг аҳамиятли ўзига хосликларидан бири бўлиб ҳисобланади. Олинган натижалар тасдиқлайдики, сийдик пуфагининг уротелиал саратонидан фарқли равишда, буйрак жомчаларининг аксарият УКСи паст дифференциацияланган ва юқори инвазивдир.

3. УКда кўпроқ СК7 (97,9%) ва GATA-3 (100%) ларнинг коэкспрессияси аниқланди. Шу билан бир вақтда инвазив хавfli ўсмаларда хужайра анаплазиясини босқичи ва даражасини ортиши билан СК20 экспрессиясини кучайиш тенденцияси мавжуд. Қарама-қарши ҳолат р63, CD44, Uroplakin III ва E-Cadherin экспрессиялари билан кузатилади.

4. УКнинг аксарият ҳолатларида ЎХ маркерларининг коэкспрессияси аниқланди. Шу билан бирга ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4, NANOG ва босқичлари, шунингдек хужайра анаплазияси даражаси ўртасида тўғри корреляцион алоқа аниқланди. Ўрнатилдики, хавfli ўсманинг ядроли градацияси ва босқичини ортиб бориши билан, ушбу маркерларнинг мусбат реакция берувчи хужайралар фоизи ортади. CD82 экспрессияси учун қарама қарши кўриниш ҳосдир.

5. CD105 премета статик ўйиқ ва хавfli ўсма ангогенезининг афзал кўрилган панэндотелиал предиктори бўлиб ҳисобланади. Ўрнатилдики, хужайра анаплазиясининг босқичи ва даражасини ортиб бориши билан CD31 ва CD34 дан фарқли равишда, CD105-мусбат томирлар сони мутаносиб равишда ортади.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ГАИБОВ ЖАМШИД АБДУМАЛИКОВИЧ

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ УРОТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

14.00.15 – Патологическая анатомия

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

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.2.PhD/Tib940

Диссертация выполнена в Ташкентском медицинском академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: Турсунов Хасан Зияевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Нишанов Данияр Анарбаевич
доктор медицинских наук, доцент
Жураева Гулбахор Бахшиллаевна
кандидат медицинских наук, доцент


Ведущая организация: Самаркандский Государственный
медицинский институт

Защита диссертации состоится «27» 01 2022 года в 14⁰⁰ часов на заседании Научного Совета DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел: (+99878) 150-78-25; факс: (+99878) 150-78-28; e-mail: info@tma.uz).

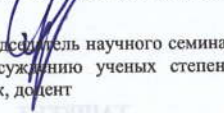
С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (регистрационный номер № 285). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел: (+99878) 150-78-25; факс: (+99878) 150-78-28

Автореферат диссертации разослан «10» _____ 2022г
(Реестр протокола рассылки № 2 от «10» 01 2022г)




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


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


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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире морфологическая верификация гистологических вариантов опухолей и опухолеподобных процессов мочевого пузыря является одной из сложных задач для практикующего патологоанатома. Это связано, в первую очередь, с многообразием доброкачественных и злокачественных опухолей, воспалительных процессов и опухолеподобных заболеваний мочевого пузыря, не имеющих патогномоничных симптомов и макроскопических характеристик. Из-за топографических особенностей органов мочевого пузыря, в большинстве случаев, морфологическая верификация патологического процесса осуществляется на основании малоинвазивного биопсийного материала (тонкоигольная и щипковая/«холодная» биопсии, ТУР и т.д), что нередко даже у опытных морфологов вызывает сомнения. Особенно ответственна роль патолога в установлении правильного диагноза при необходимости проведения радикальной операции, комплексного или комбинированного методов лечения. Поэтому, морфологическое описание нозологических характеристик органов мочевого пузыря и дифференциально-диагностические механизмы злокачественных новообразований мочевого пузыря на их основе актуальны и имеют социальное значение.

Во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на усовершенствование современных аспектов морфологической диагностики уротелиальных опухолей мочевого пузыря. Особое значение в этом отношении имеют научные исследования по оценке патологических изменений при определении значения маркеров Smoothelin и SMA для дифференциальной диагностики поверхностной и мышечно-инвазивной уротелиальной карцином, характера экспрессии (чувствительность и специфичность) классических и неспецифических антител, формированию панель иммуногистохимических маркеров, имеющих дифференциально-диагностические значения, а также при выявлении ассоциации между экспрессионной характеристикой стволовых раковых маркеров с гистологическими и иммунофенотипическими параметрами опухолей мочевого пузыря и характер экспрессий эндотелиальных маркеров CD31, CD34 и CD105 в опухолевом ангиогенезе уротелиальных карцином.

В нашей стране проводятся определенные меры по повышению уровня оказываемых медицинских услуг населению на новый уровень, в том числе, на современную морфологическую диагностику уротелиальных опухолей мочевого пузыря. В этой связи, в соответствии с пятью приоритетными направлениями развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы, определены такие задачи как «...повышение удобства и качества специализированной медицинской помощи, дальнейшее реформирование системы экстренной помощи, профилактика инвалидности...»¹. Исходя из

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

этих задач, в частности, устранение заболевания за счет использования ранней диагностики и эффективных схем лечения уротелиальных опухолей мочевого пузыря имеет важную научную и практическую роль.

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

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

Степень изученности проблемы. По данным ВОЗ рак мочевого пузыря составляет 4% всех злокачественных новообразований, уступая по частоте только опухолям желудка, пищевода, легких и гортани. Наиболее важной чертой рака мочевого пузыря является зависимость клинического течения, прогноза и лечебной тактики от инвазии опухоли в мышечный слой. В 70% случаях впервые выявленный рак мочевого пузыря является неинвазивным, в 30 % – инвазивным. Среди больных, которым была выполнена радикальная цистэктомия по поводу инвазивного рака мочевого пузыря, мышечная инвазия на момент операции имела место у 50-60 %, тогда как у 40-50% наступило прогрессирование болезни после проведения органосохраняющего лечения первоначально диагностированного поверхностного рака мочевого пузыря (Тилляшайхов М.Н., 2008; Amin MB 2015). Поэтому разделение новообразований мочевого пузыря на 2 группы: поверхностные (немышечно-инвазивные) и мышечно-инвазивные имеет принципиальное значение. Принято считать, что, в целом, поверхностные опухоли характеризуются наиболее благоприятным прогнозом и требуют выполнения менее обширных хирургических вмешательств. Однако из этого правила бывают исключения, связанные с тем, что течение рака мочевого пузыря чрезвычайно вариабельно и часто непредсказуемо (Al Bashir S., 2014; COX R., Epstein JL., 2011). В связи с этим, морфологическая классификация рака мочевого пузыря начиная с 1973 по 2016 гг. несколько раз изменилась (1973, 1998-99, 2004 и 2016 гг.), особенно это коснулась классификации поверхностных папиллярных новообразований мочевого пузыря, мочеточников и почечной лоханки. Применение иммуногистохимического метода, безусловно, расширило возможности морфологического анализа рака мочевого пузыря в диагностической практике. Наряду с этим, на сегодняшний день, имеются недостаточные данные о результатах сравнительного количественного и качественного

иммуногистохимического анализа специфических маркеров в неинвазивных и инвазивных папиллярных опухолях. Это особенно актуально в биопсийных материалах, где из-за малого объема исследуемого материала идентифицировать инвазию в подлежащие слои не представляется возможным (Авдошин В.П., 2011; Маслякова. Г.Н., 2009; Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2004).

В Узбекистане ряд авторов работали над оценкой патологических изменений функционального состояния различных органов и систем в результате различных заболеваний (Абдуллаходжаева М.С., 2000, 2010; Исроилов Р.И., 2018; Магруппов Б.А., 2015; Турсунов Х.З., 2016). В условиях Узбекистана у детей с ОРВИ выявлены вирус гриппа - у 52%, аденовирус – у 29,5%, респираторно-синцитиальный вирус – у 12,5%, парагрипп – у 16% (Алланазарова З.Х., 2006), однако, современные аспекты морфологической диагностики уротелиальных опухолей мочевого пузыря достаточно не изучены. Отдельные сложности возникают в случаях, когда выявляются коэкспрессия маркерных антигенов в дифференцируемых нозологиях. Сравнительная количественно-качественная оценка экспрессии антител, являющимися маркерными для неинвазивных уротелиальных опухолей (CK20, CD44, p53, p63) и инвазивных карцином (S100P, GATA3, Uroplakin III, CK14, Muc 5 AC, Smoothelin, SMA) мало изучена.

На сегодняшний день нет достаточных сведений о количественных (частота) и качественных (интенсивность) параметрах экспрессии специфических антител рака мочевого пузыря, что создает существенные трудности. В связи с этим новый подход к классификации поверхностных переходно-клеточных злокачественных новообразований является наиболее оптимальным и требует детального комплексного гистологического и иммуногистохимического исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Исследование диссертации выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №005.01.1500216 по теме «Функциональные, метаболические и структурные характеристики параметров жизнедеятельности организма при различных формах экспериментальной патологии, обусловленными факторами и пути их коррекции, новые возможности экспертной оценки и исследований объектов судебно-медицинской экспертизы» (2018-2022 гг.).

Цель исследования заключается в изучении морфологических, иммунофенотипических особенностей рака мочевого пузыря, роли маркеров стволовости в рутинной практике и разработке более совершенных диагностических критериев для верификации этих новообразований.

Задачи исследования:

определить значение маркеров Smoothelin и SMA для дифференциальной диагностики поверхностной и мышечно-инвазивной уротелиальной карцином;

проанализировать характер экспрессии (чувствительность и специфичность) классических и неспецифических антител; оценить их дифференциально-диагностические значения;

сформировать панель иммуногистохимических маркеров имеющие дифференциально-диагностические значения. Выявить и изучить роль раковых стволовых клеток стволовости (CD44, ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4 и NANOG) в канцерогенезе уротелиального рака;

выявить ассоциации между экспрессионной характеристикой стволовых раковых маркеров с гистологическими и иммунофенотипическими параметрами опухолей мочевого пузыря;

изучить характер экспрессий эндотелиальных маркеров CD31, CD34 и CD105 в опухолевом ангиогенезе уротелиальных карцином.

Объектом исследования явились операционный и биопсийный материалы 196 больных, проходивших хирургическое лечение в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно–практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) МЗ РУз и Урологическом центре Научного клинического центра (НКЦ) «ОАО РЖД» (Российская Федерация) по поводу опухоли мочевого пузыря и почки в период с 2010 по 2017 год.

Предметом исследования явились результаты гистологических и иммуногистохимических исследований (196 больных) с уротелиальным раком мочевого пузыря и почечной лоханки.

Методы исследования. При выполнении работы использованы морфологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлены диагностически-значимые морфологические и иммунофенотипические изменения в новообразованиях мочевого пузыря;

обоснована развернутая морфологическая характеристика уротелиальных опухолей мочевого пузыря;

усовершенствованы диагностические параметры классических иммуногистохимических маркеров в диагностике уротелиальных опухолей;

впервые на основании классификации Атласа ракового генома (TCGA) установлены молекулярные профили большинства гистологических вариантов уротелиальной карциномы;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлены дифференциальная и прогностическая значимость маркеров стволовых раковых клеток- CD44, ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4, NANOG и CD105 в диагностике рака мочевого пузыря;

определена диагностическая значимость маркера Smoothelin в дифференциальной диагностике поверхностной и мышечно-инвазивной уротелиальной карцином;

получены принципиально новые сведения о связи экспрессии маркеров стволовых клеток с клиничко-морфологическими параметрами в зависимости от гистологического варианта уротелиальной карциномы, что в свою очередь

позволят использовать эти результаты для прогнозирования, оценки риска и лечения этих новообразований.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании методологически правильных теоретических подходов и методов, достаточным количеством материалов, оценкой современных взаимодополняющих морфологических и иммуногистохимических методов используемых в исследовании и обработкой полученных данных с помощью статистического анализа, а также процедурой изучения морфологических, иммунофенотипических особенностей рака мочевого пузыря, роли стволовых маркеров в рутинной практике основанных на сравнении международного и местного опыта, вывод, которого подтвержден компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в разработке морфологических, иммунофенотипических и молекулярных характеристик рака мочевого пузыря, усовершенствовании диагностических параметров классических иммуногистохимических маркеров в диагностике уротелиальных опухолей и установлении молекулярных профилей большинства гистологических вариантов уротелиальных карцином.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основе усовершенствования современных аспектов морфологической диагностики уротелиальных опухолей мочевого пузыря создается условие для повышения качества морфологической диагностики различных вариантов рака мочевого пузыря.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по современным аспектам морфологической диагностики уротелиальных опухолей мочевого пузыря:

на основе результатов научных исследований по совершенствованию диагностических параметров классических иммуногистохимических маркеров в диагностике злокачественных уротелиальных опухолей разработана и утверждена методическая рекомендация «Иммуногистохимическая диагностика уротелиальных опухолей мочевого пузыря» (справка Министерства здравоохранения №8н-р/557 от 21 июня 2021 года). В результате, это дало возможность провести достоверную морфологическую диагностику уротелиальных опухолей мочевого пузыря на основании гистологических, иммуногистохимических критериев;

научные результаты, полученные на основе совершенствования оценки современных аспектов морфологической диагностики уротелиальных опухолей мочевого пузыря, внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в практику отделения патоморфологии Республиканского специализированного научно–практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) МЗ РУз (справка Министерства здравоохранения №8н-з/333 от 12 октября 2021 года). В результате, это позволило пациентам получить более качественное и целенаправленное

специализированное лечение с меньшими временными и экономическими затратами.

Апробация научных результатов. Результаты исследования обсуждались на 2 научно-практических конференциях, в том числе, на 1 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 12 научных работ, из них 8 статей в научных изданиях рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в том числе, 4 в республиканских и 4 в зарубежных журналах.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** показана актуальность и востребованность проведенного исследования, отражены цель и задачи, даны характеристики объекту и предмету исследования, продемонстрировано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, список внедрений в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, «**Обзор литературы**», представляется обзор литературы по неинвазивных и инвазивных уротелиальных карцином (УК) МВС. Приведены сведения по эпидемиологии, гистологической характеристике и иммунопрофилею УК. Также отражены роли молекулярно-генетических маркеров в ранней диагностике, прогнозе и лечении УК.

Во второй главе диссертации, «**Материалы и методы исследования**», приведена информация об общей характеристике изучаемых пациентов, а также о методах, использованных в исследовании. Кроме того, представлены списки использованных антител для верификации гистологических вариантов, молекулярных подтипов УК и дифференциальной диагностики поверхностной и мышечно-инвазивной УК, а также панель иммуногистохимических маркеров стволовых клеток.

Проведено исследование биопсийного и операционного материалов от 196 больных проходивших хирургическое лечение в Ташкентском городском филиале РСНПМЦОиР и Урологическом центре Научного клинического центра (НКЦ) «ОАО РЖД» по поводу опухоли мочевого пузыря и почки в период с 2010 по 2017 года. Больные были распределены на 2 группы. Первую – основную группу составили 97 пациентов с

уротелиальным раком мочевого пузыря, вторую – контрольную группу – 99 больных с уротелиальным раком почечной лоханки.

Для гистологического исследования кусочки ткани фиксировали в 10 % нейтральном забуференном при pH 7,0 растворе формалина. Гистологические срезы толщиной 4-5 микронов окрашивали гематоксилином и эозином. Степень клеточной анаплазии (G) в УК оценивали по шкале от 1 до 4 по L.Cheng и соавт. Уровень инвазии УК (pT_a—T₄) определяли согласно протоколу 7-го издания TNM-классификации опухолей мочевыделительной системы.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводилось на парафиновых срезах толщиной 4-5 мкм. Для монтирования парафиновых срезов использовали готовые предметные стекла с адгезивным покрытием (Polyllisin Slides, Menzel GmbH&Co KG; Германия). Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. В каждой серии препаратов был соответствующий позитивный и негативный контроль. Для каждого маркера учитывали топику положительной экспрессии в опухолевой клетке- ядерная, цитоплазматическая или мембранная.

ИГХ-реакцию оценивали по J. Rajcani и соавт. с изменениями как отрицательную - 0 (менее 0,1% окрашенных клеток), слабо-положительную - 1 (10% окрашенных клеток и менее), умеренно- положительную - 2 (11—49% окрашенных клеток), сильно-положительную - 3 (50—89% окрашенных клеток) и выраженно-положительную - 4 (90% окрашенных клеток и более).

Для определения молекулярного подтипа УК учитывали гистологическое строение и иммунопрофиль каждой опухоли согласно последней классификации TGGA, США (2017 г).

Плотность микроваскулярной сети (ПМВС) в УК оценивали на 3–5 «горячих точках» опухолевой ткани при ИГХ-реакции на CD31, CD34 и CD105 при увеличении 200 по Y.Miyata с соавт.

В третьей главе диссертации, «**Результаты собственных исследований**», приведены результаты научного исследования.

ИГХ верификация поверхностной и мышечно-инвазивной УК в биопсиях мочевого пузыря. Микроскопически все опухоли имели гистологическое строение классического уротелиального рака. Степень клеточной анаплазии в 6 случаях соответствовала G1, а в 14 наблюдениях G2. При ИГХ- исследовании в 9 (45%) случаях в зонах инвазии выявлена выраженная коэкспрессия SMA/SMMHC/Н-Caldesmon с негативной реакцией на Smoothelin, при этом в подлежащих вне инвазивных гладкомышечных структурах визуализировалась экспрессия всех маркеров (SMA/SMMHC/Н-Caldesmon/ Smoothelin), что позволила верифицировать глубину инфильтрации на уровне мышечной пластинки (pT₁). Во всех остальных 11 (55%) наблюдениях обнаружена на уровне инвазивных зон в гладкомышечных структурах экспрессия всех маркеров (SMA/SMMHC/Н-Caldesmon/ Smoothelin), что определяла уровень инвазии как \geq pT₂. Из мышечно-инвазивных УК(\geq pT₂) в 4 случаях степень клеточной анаплазии соответствовала G1, а у 7 пациентах –G2. При ретроспективном исследовании

операционного материала опухолей в стадии $\geq pT2$ в 7 наблюдениях уровень инвазии ограничивался в мышечной оболочке (pT2), а в 4 случаях кластеры малигнизации инфильтрировали паравезикальную клетчатку (pT3).

Гистологическая картина и иммунопрофиль УК мочевого пузыря. Все (n=196; 100%) новообразования распределялись по соответствующим группам на основании последней гистологической классификации опухолей мочевыделительной системы (ВОЗ, 2016).

Неинвазивные папиллярные УК выявлены в 49 (25%) случаях. Из них в 37 случаях опухолевые клетки имели низкую и умеренную степень анаплазии G1–G2. У 12 пациентов неинвазивный рак соответствовал высокой степени анаплазии G3. Большинство опухолей (n=147, 75%) были инвазивными, из них в 65 (33%) случаях имели гистологическое строение конвенционального уротелиального рака, а в 3 (1,5%) – парадоксальную дифференциацию. В 66 (34%) новообразованиях верифицированы дивергентные опухолевые зоны, в 4 (2%) выявлен инвертированный характер роста. В 9 (5%) наблюдениях в зонах инвазии определена псевдосаркоматозная реакция стромы.

Неинвазивная папиллярная УК, низкая и высокая степень анаплазии (НПУК НС и ВС). В группе преобладали опухоли с локализацией в мочевом пузыре (44 новообразования). В 2 случаях обнаружен инвертированный тип роста. В целом новообразования, вошедшие в эту группу, имели определенные схожие морфологические и иммунофенотипические характеристики. НПУК ВС отличались наиболее выраженной структурной и клеточной атипией. При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках преобладала сильно позитивная коэкспрессия — СК5/6, СК14, СК7, ЕМА, GATA-3, Uroplakin III и E-Cadherin. Кроме того, в большинстве случаев обнаружена умеренно позитивная экспрессия НМВСК, СК20, p63, CD44, CD117 и СЕА (см. рисунок 1).

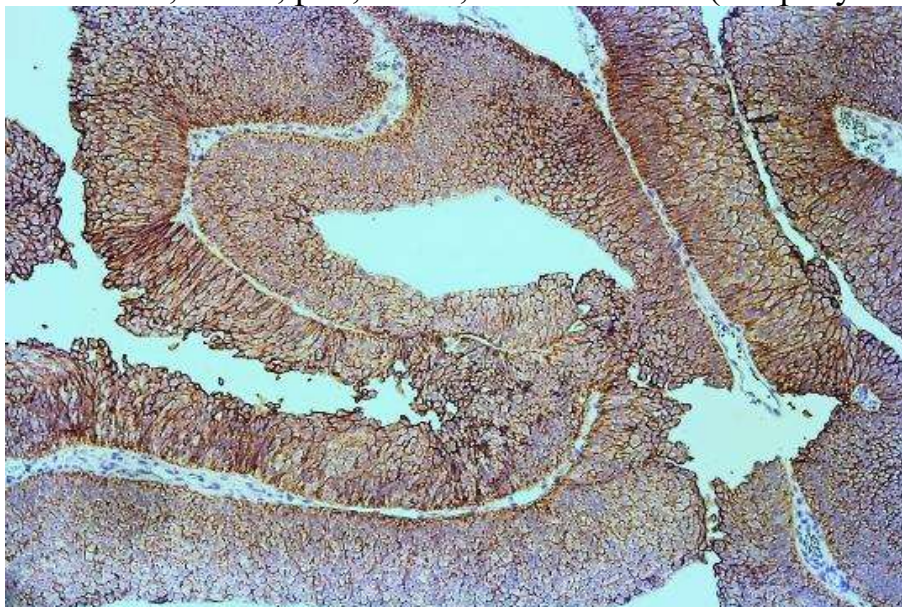


Рис. 1. Неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (low grade). Сильно позитивная мембранная экспрессия E-Cadherin. 10x20.

Конвенциональная инвазивная УК. В 43 (22%) и 22 (11%) случаях опухоль локализовалась в почечной лоханке и мочевом пузыре соответственно. Микроскопически большинство опухолей представлено сосочковыми выростами с гнездовидным, псевдоальвеолярным, трабекулярным, солитарно-диффузным характером роста в зонах инвазии.

Во всех наблюдениях отмечалась десмопластическая реакция стромы нередко с воспалительным инфильтратом. Степень анаплазии варьировала от низкой до выраженной. Карциномы с высокой степенью анаплазии и инвазии (pT2 – pT4) преобладали в почке. Наблюдалась тенденция к неуклонному уменьшению папиллярных формаций в опухолях вышеописанной группы по мере увеличения их степени инвазии. В нашем исследовании развитые папиллы обнаружены только в конвенциональных инвазивных уротелиальных карциномах в стадии pT1. Во всех карциномах в стадии pT3–pT4 сосочковые формации отсутствовали. В большинстве случаев выявлена умеренно и сильно позитивная коэкспрессия CK7 и GATA-3 (см. рисунок 2).

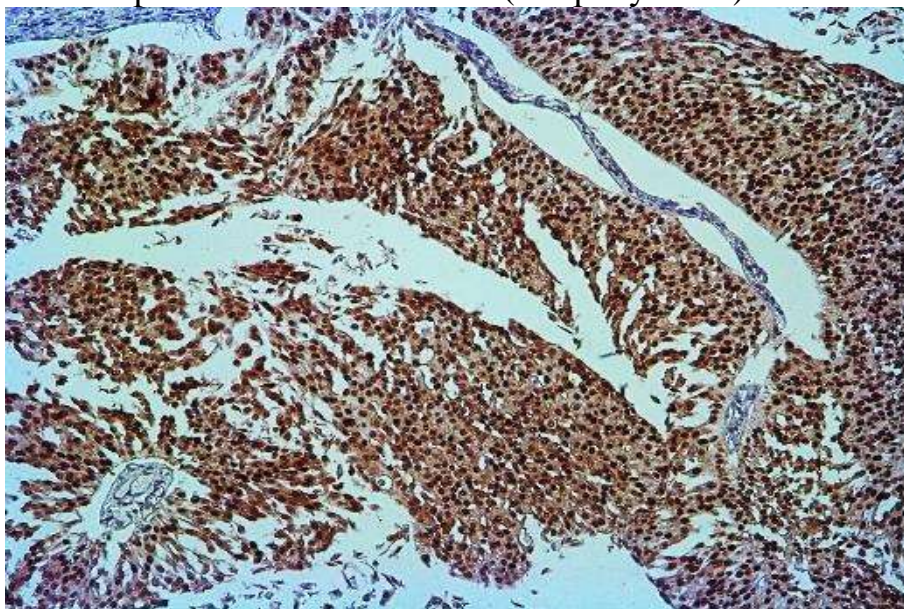


Рис. 2. Диффузная ядерная экспрессия GATA-3 в клетках конвенциональной (классической) уротелиальной карциномы. 10x20.

Инвазивный УК с инвертированным характером роста. В эту группу вошли 4 (2%) случая. Преобладали новообразования с почечной локализацией. Опухоль характеризовалась рифленой архитектоникой, состояла из анастомозирующих эпителиальных тяжей различной толщины местами с формированием солидных структур. На фоне умеренной мононуклеарной инфильтрации в зонах инвазии отмечалась выраженная десмоплазия стромы. Во всех наблюдениях опухоль представлена экзофитным компонентом в виде сосочковых выростов. В 3 наблюдениях степень анаплазии соответствовала G2, а глубина инвазии – pT1–pT2. Только в одном случае обнаружены участки высокой степени анаплазии (G3). При ИГХ-исследовании в условиях сильно-позитивной коэкспрессии ЕМА, СК7 и GATA-3 обратила на себя внимание aberrantная сильно позитивная реакция с СК20 (см. рисунок 3).

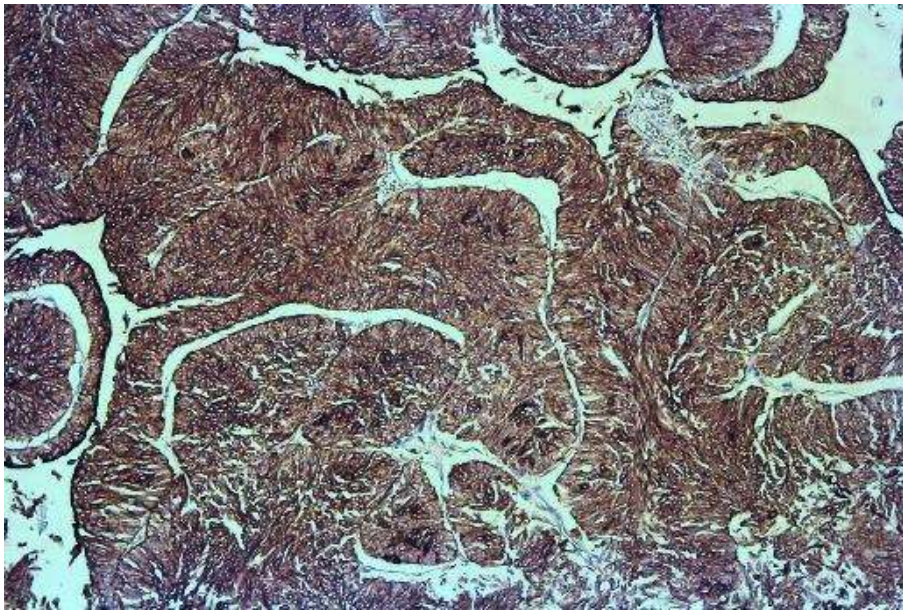


Рис. 3. Аберрантная цитоплазматическая экспрессия СК20 в инвертированном компоненте инвазивной уротелиальной карциномы. 10x20.

Морфоиммуногистохимическая характеристика молекулярных подтипов уротелиальных карцином. Поверхностные папиллярные УК (ППУК) выявлены в 65 (33%) случаях (42 мужчины и 23 женщины). Среди них преобладали НПУК (n=49; 25%). Из них в 37 (19%) наблюдениях опухолевые клетки имели низкую степень анаплазии, а в 12 (6%) случаях неинвазивный рак соответствовал высокой степени анаплазии. У остальных 19 (10%) пациентов обнаружена УК в стадии pT1. Из них в 14 случаях морфология опухоли соответствовала классической инвазивной УК, а в 3 опухолях отмечался инвертированный характер роста. По 1 случаю в опухолевой ткани визуализировались очаги парадоксальной дифференцировки и тубулярные структуры. При ИГХ-исследовании в 36 наблюдениях выявлена сильно позитивная коэкспрессия маркерных антигенов люминального фенотипа (СК18, СК20 и уроплакин III). Из них в 24 случаях обнаружена сильно позитивная экспрессия циклинов ранней фазы (G1) клеточного цикла (циклины D1 и E1). По иммунофенотипическим показателям, согласно классификации TCGA (2017 г.), все 24 опухоли были включены в I молекулярный класс. В остальных 12 наблюдениях выявлена сильно позитивная коэкспрессия на циклины поздних фаз (S и M) клеточного цикла – циклины A и B. Кроме того, эти опухоли в умеренно позитивном диапазоне реагировали на ИГХ-маркеры эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП): виментин, ZEB-2, и соответствовали II молекулярному классу. В III молекулярный класс вошло 32 случая с сильно позитивной коэкспрессией специфических антител базальных клеток: СК5/6, СК14, CD44. Таким образом, из 24 ППУК, составляющих I молекулярный класс, 22 (92%) опухоли соответствовали стадии pTa. Из них в 16 (67%) случаях опухолевая ткань состояла из клеток низкой степени анаплазии, а в 6 (25%) наблюдениях в клетках визуализировались признаки высокой степени анаплазии.

Мышечно-инвазивные УК (МИУК) выявлены в 128 (65%) случае (83 мужчин и 45 женщин). Из них 64 новообразования соответствовали стадии pT2. МИУК классического строения выявлена в 51 (39%) случаях. В 5 МИУК выявлены морфологические признаки плоскоклеточной, а в 2 – железистой метаплазии. Микропапиллярный, микролюминальный и светлоклеточный варианты МИУК обнаружены в 12 случаях (по 4 соответственно). По 2 случая имели место при МИУК с парадоксальной, плазмцитойдной и перстневидноклеточной дифференцировкой, а также МИУК с тубулярным компонентом соответственно. В 1 наблюдении МИУК имела инвертированный характер роста, а 3 случаях – псевдосаркоматозную строму. Глубина инвазии в 54 опухолях соответствовала стадии pT3. Среди них также преобладали МИУК классического строения и с плоскоклеточной метаплазией (15 и 13 наблюдений соответственно).

В 6 МИУК в экстрацеллюлярном матриксе визуализировались псевдосаркоматозные микроареалы. По 3 случая МИУК верифицированы лимфоэпителиомоподобного и липоидного вариантов, а также МИУК с плазмцитойдной и перстневидноклеточной дифференцировкой соответственно. В 4 наблюдениях выявлена низкодифференцированная МИУК. В 2 случаях обнаружены светлоклеточная МИУК и МИУК с железистой метаплазией, по 1 случаю – микролюминальный и саркоматойдный варианты МИУК, а также МИУК с тубулярным компонентом соответственно. У 3 из 7 пациентов с микропапиллярной МИУК выявлена стадия pT4. По 1 случаю диагностированы лимфоэпителиомоподобная, липоидная, низкодифференцированная, саркоматойдная МИУК, а также МИУК с плоскоклеточной метаплазией, псевдосаркоматозной стромой и канцеризацией собирательных канальцев (см. таблицу 1).

При ИГХ-исследовании в 95 (74%) МИУК выявлена сильно – и выраженно позитивная коэкспрессия маркерных антигенов люминального фенотипа: CK20, GATA-3 и FOXA-1. В 57 (44%) случаях микроскопически опухоль была представлена сосочковыми выростами с гнездовидным, псевдоальвеолярным, трабекулярным, солитарно-диффузным характером роста в зонах инвазии. В соответствии с классификацией TCGA (2017) все опухоли папиллярного строения с люминальным фенотипом вошли в люминально-папиллярный (ЛП) молекулярный подтип. В опухолях с ЛП-фенотипом в сильно позитивном диапазоне в 25 наблюдениях также выявлена экспрессия E-Cadherin, в 19 случаях – SNX31, в 12 новообразованиях – Cyclin D1, в 9 – Rb1, а в 4 – p16. Кроме того, в 16 случаях обнаружена выраженно-позитивная экспрессия E-Cadherin.

Маркеры стволовых клеток и их прогностические значения в уротелиальных карциномах. При ИГХ-исследовании в группе НПУК была выявлена положительная экспрессия всех исследуемых маркеров СК. Полученные результаты показывают, что использованные в исследовании маркеры СК экспрессируются во всех молекулярных подтипах УК и по частоте и уровню экспрессии не имеют характерных особенностей. Между тем, при распределении УК по стадиям установлено, что по мере увеличения

стадии опухоли частота обнаружения положительной экспрессии ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4 и NANOG возрастает. В отличие от вышеуказанных маркеров СК положительная экспрессия CD82, в подавляющем большинстве случаев, выявлена в НПУК.

Таблица 1

Распределение МИУК в зависимости от гистологического строения и стадии опухоли

Морфология	Мочевой пузырь	Почечная лоханка	<i>pT₂</i>	<i>pT₃</i>	<i>pT₄</i>
МИУК классического строения	12	39	9/26	3/12	0/1
МИУК с псевдосаркоматозной стромой	2	7	1/2	1/5	0
МИУК парадоксальной дифференциацией	2	0	2/0	0	«
МИУК инвертированным ростом	0	1	0/1	«	«
МИУК с плазмоцитоидной и перстеновидноклеточной дифференциациями	2	3	1/1	1/2	«
МИУК с плоскоклеточной метаплазией	8	11	2/3	6/7	0/1
МИУК с железистой метаплазией	2	2	2/0	0/2	0
МИУК с тубулярным компонентом	1	2	1/1	0/1	«
МИУК с канцеризацией собирательных канальцев	0	1	0	0	0/1
Лимфоэпителиомоподобная МИУК	1	3	«	1/2	0/1
Липоидная МИУК	1	3	«	1/2	0/1
Микропапиллярная МИУК	3	4	2/2	0	1/2
Микролюминальная МИУК	1	4	1/3	0/1	0
Низкодифференцированная МИУК	3	2	0	3/1	0/1
Саркоматоидная МИУК	1	1	«	1/0	0/1
Светлоклеточная МИУК	2	4	2/2	0/2	0
Всего	41	87	64	54	10

Аналогичные результаты были получены при сравнительном анализе частоты экспрессии маркеров в зависимости от степени клеточной анаплазии УК.

Выявленные диапазоны реакций исследуемых маркеров также имели характерные особенности. Так, было определено, что в УК независимо от молекулярного фенотипа по мере увеличения стадии и степени клеточной анаплазии процент положительно прореагировавших клеток на ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4 и NANOG возрастает (см. рисунок 4).

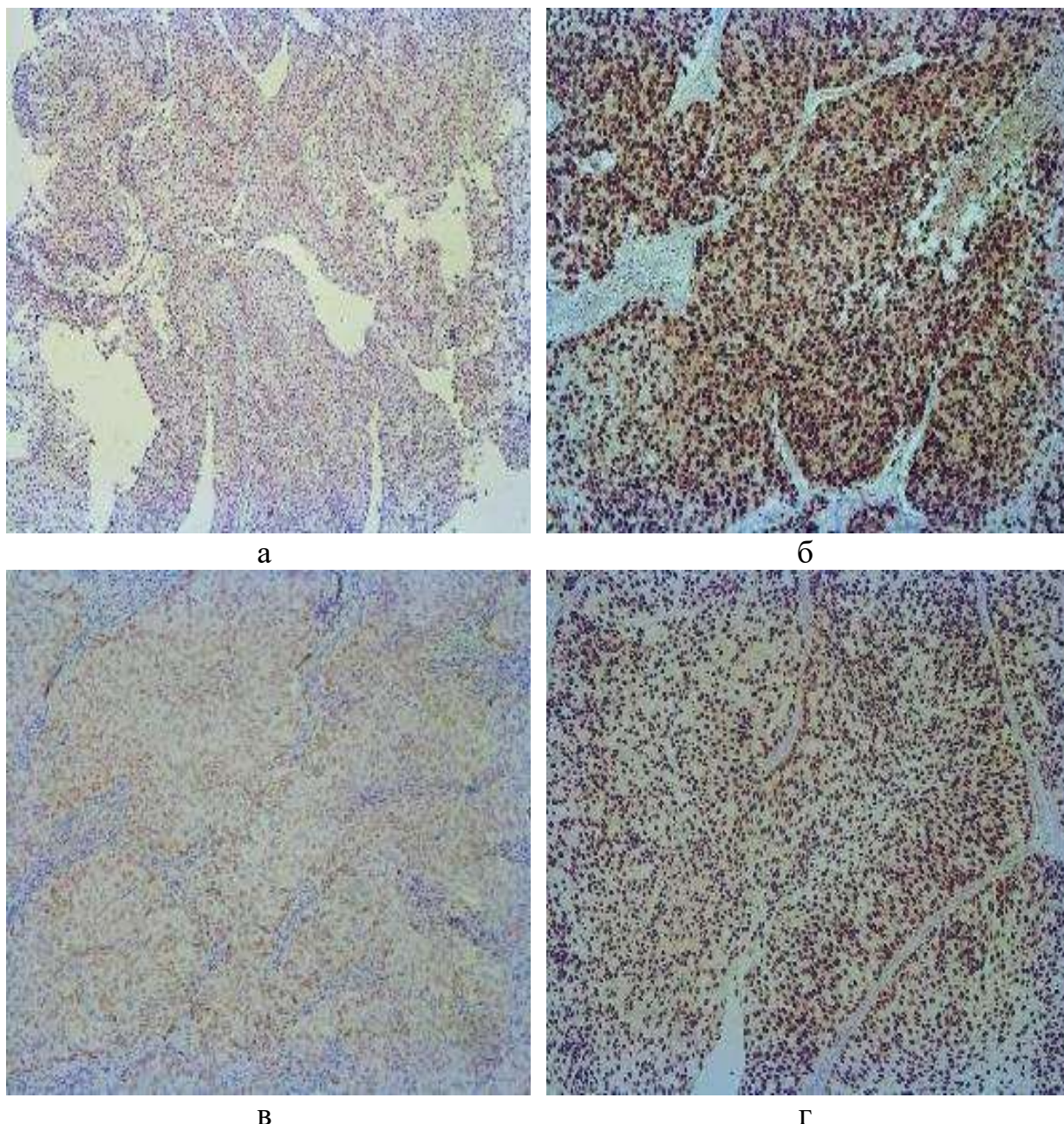


Рис. 4. Выраженность экспрессии NANOG и OCT4 в поверхностной и мышечно-инвазивной уротелиальных карциномах.
а-экспрессия NANOG в поверхностной УК. 10x20; б-экспрессия NANOG в мышечно-инвазивной УК. 10x20; в-экспрессия OCT4 в поверхностной УК. 10x20; г- экспрессия OCT4 в мышечно-инвазивной УК. 10x20.

Таким образом, при оценке возможных ассоциаций между экспрессией ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4, NANOG и клинико-

морфологическими параметрами УК определена прямая корреляционная связь вышеуказанных маркеров СК со стадией и степенью клеточной анаплазии. Противоположная картина наблюдалась при экспрессии CD82 (см. рисунок 5 и 6).

Сравнительная характеристика экспрессии эндотелиальных маркеров CD31, CD34 и CD105, являющихся в том числе идентификаторами гемопоэтических прогениторных клеток, показала, что CD105 – наиболее чувствительный белок для определения опухолевого прогресса в УК.

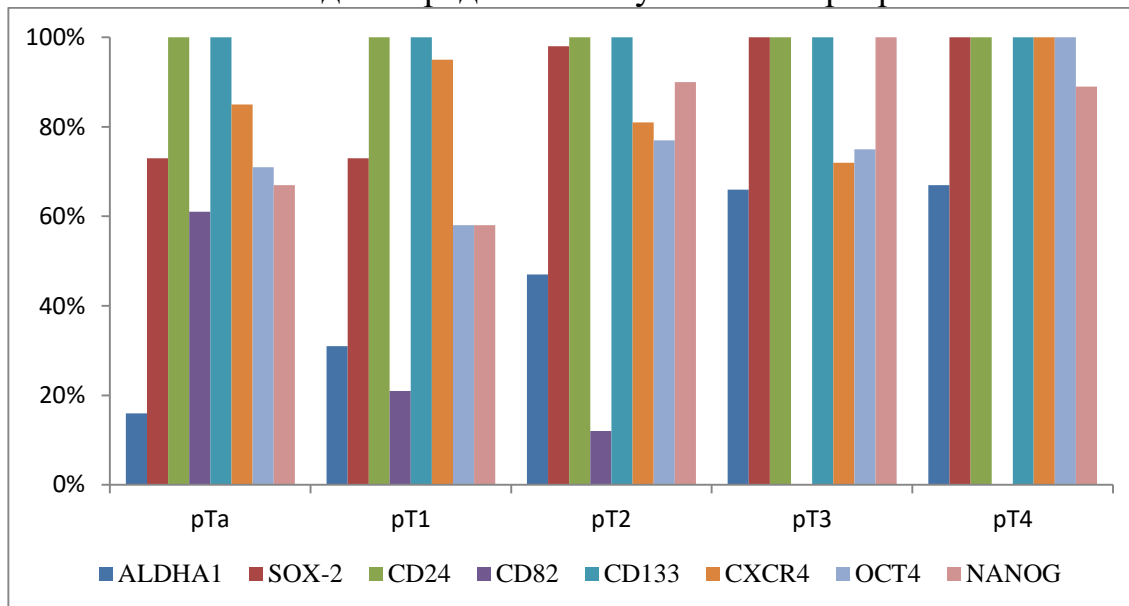


Рис. 5. Частота экспрессии маркеров СК в уротелиальной карциноме в зависимости от опухолевой стадии.

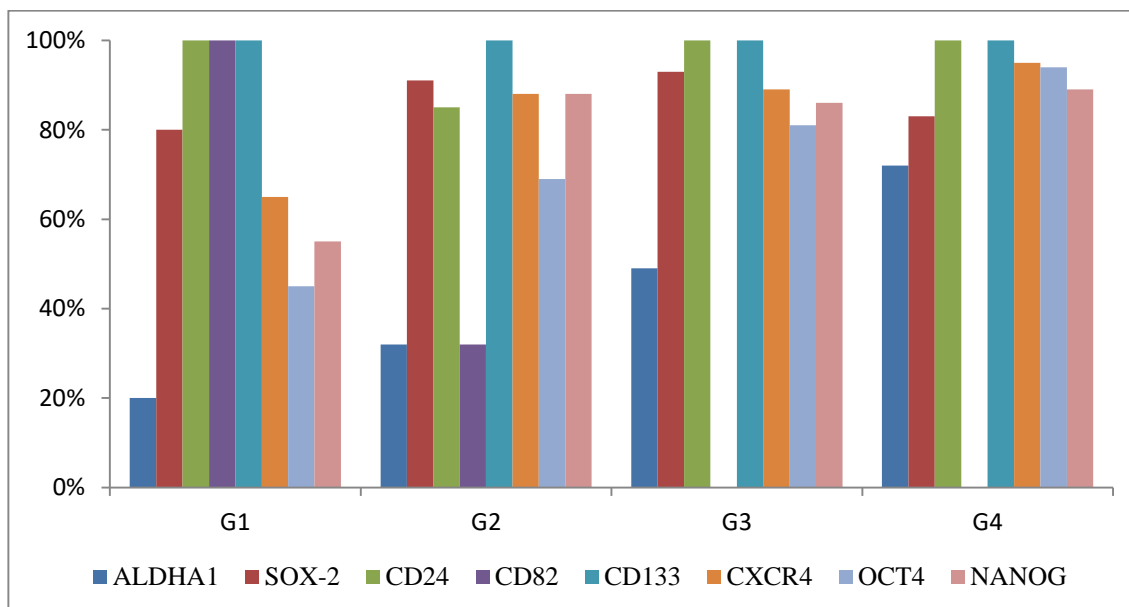


Рис. 6. Частота экспрессии маркеров СК в уротелиальной карциноме в зависимости от степени клеточной анаплазии.

В нашем исследовании было выявлено, что при экспрессии CD105 среднее значение ПМВС в поверхностных УК значительно отличается (в

опухолях в стадии pTa – 9,7, а для pT1 – 23,1). Схожая ситуация наблюдалась и в МИУК (pT2 – 37,0; pT3 – 47,2; pT4 – 59,4). В то же время при экспрессии CD31 существенные различия средних значений ПМВС были обнаружены между стадиями pT1- pT2 и pT3-pT4. При экспрессии CD34 значительное отличие средних значений ПМВС определено только между стадиями pT2 и pT3. Аналогичная картина визуализировалась и при сравнительном анализе показателей средних значений ПМВС в зависимости от степени клеточной анаплазии (см. таблицу 2).

Таблица 2.

Экспрессия эндотелиальных маркеров в уротелиальных карциномах в зависимости от опухолевой стадии и степени клеточной анаплазии (среднее значение \pm СО)

N	CD31-ПМВС	CD34-ПМВС	CD105-ПМВС
стадия			
pTa 49	33,3 \pm 9,4	59,0 \pm 9,9	9,7 \pm 4,6
pT1 19	35,0 \pm 9,0	62,0 \pm 14,7	23,1 \pm 5,3
pT2 64	49,3 \pm 16,9	64,3 \pm 13,6	37,0 \pm 12,7
pT3 54	54,0 \pm 17,3	87,0 \pm 21,6	47,2 \pm 11,6
pT4 10	72,5 \pm 20,1	89,2 \pm 11,3	59,4 \pm 16,7
Степень анаплазии			
G1 20	26,3 \pm 9,7	61,6 \pm 7,8	16,3 \pm 7,2
G2 70	54,1 \pm 18,7	66,2 \pm 18,1	27,6 \pm 13,0
G3 88	45,0 \pm 16,2	77,7 \pm 9,4	39,0 \pm 16,8
G4 18	51,5 \pm 16,7	78,4 \pm 18,9	52 \pm 18,3

Примечание. ПМВС-плотность микроваскулярной сети; СО-среднеквадратическое отклонение среднего значения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация доктора философии (PhD) на тему: «Современные аспекты морфологической диагностики уротелиальных опухолей мочевого пузыря» позволяет представить следующее заключение:

1. Smoothelin в сочетании с одним из классических клеточных маркеров с гладкомышечным фенотипом является необходимым антигеном для определения степени инвазии УК мочевого пузыря при трудно диагностируемых случаях в целях выбора лечебной тактики.

2. Широкий спектр морфологических вариантов УК является одной из значимых особенностей рака мочевого пузыря и почечной лоханки. Полученные результаты подтверждают, что в отличие от уротелиального рака

мочевого пузыря, подавляющее большинство УК почечной лоханки низкодифференцированные и высокоинвазивные.

3. Преимущественно в УК обнаруживается коэкспрессия СК7 (97,9%) и GATA-3 (100%). В то же время в инвазивных опухолях имеется тенденция к усилению экспрессии СК20 по мере увеличения стадии и степени клеточной анаплазии. Противоположная картина наблюдается с экспрессиями p63, CD44, Uroplakin III и E-Cadherin.

4. В большинстве случаев в УК обнаруживается коэкспрессия маркеров СК. В то же время выявлена прямая корреляционная связь между экспрессией ALDH1A1, SOX-2, CD24, CD133, CXCR4, OCT4, NANOG и стадией, а также степенью клеточной анаплазии. Установлено, что по мере увеличения стадии и ядерной градации опухоли, процент положительно прореагировавших клеток на эти маркеры возрастает. Противоположная картина характерна для экспрессии CD82.

5. CD105 является предпочтительным панэндотелиальным предиктором опухолевого ангиогенеза и премеагастатической ниши. Установлено, что в отличие от CD31 и CD34 по мере увеличения стадии и степени клеточной анаплазии количество CD105-положительных сосудов пропорционально возрастает.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

GAIBOV JAMSHID ABDUMALIKOVICH

14.00.15 – Pathological anatomy

**MODERN ASPECTS OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF
UROTHELIAL TUMORS BLADDER**

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

TASHKENT – 2022

The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number №B2019.2.PhD/Tib940.

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.ziynet.uz.

Scientific leader: Tursunov Khasan Ziyaevich
doctor of medical sciences, professor

Official opponents: Nishanov Daniyar Anarbaevich
doctor of medical sciences, assistant professor

Juraeva Gulbahor Bakhshillaevna
candidate of medical sciences, assistant professor

Lead organization: Samarkand State Medical Institute


Defense will be held «27» 01 2022, 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: info@tma.uz)


With a doctoral thesis (PhD) can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № 224). Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy, 2nd educational building, «B» wing, 1 floor 7 study. Phone/Fax: (99871) 150-78-14.

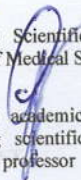
Abstract of dissertation sent out «10» 01 2022.

(Protocol of maining № 2 from «10» 01 2022).




G.I. Shaykhova
Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor


D.Sh. Alimukhamedov
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, assistant professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is the study of the morphological, immunophenotypic features of bladder cancer, the role of stemness markers in routine practice, and the development of more advanced diagnostic criteria for verifying these neoplasms.

The object of the scientific research was surgical and biopsy materials from 196 patients who underwent surgical treatment in the Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and the Urological Center of the Scientific Clinical Center (SCC) of JSC Russian Railways for a tumor of the bladder and kidneys in the period from 2010 to 2017.

The scientific novelty of the research is as follows:

established diagnostically significant morphological and immunophenotypic changes in the neoplasms of the bladder;

justified morphological characteristics of urothelial tumors of the urinary bladder are given;

improved diagnostic parameters of classical immunohistochemical markers in the diagnosis of urothelial tumors;

for the first time, based on the classification of the Atlas of the Cancer Genome (TCGA), the molecular profiles of most histological variants of urothelial carcinoma have been established;

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the modern aspect of the morphological diagnosis of urothelial tumors of the urinary bladder:

approved methodological recommendations "Immunohistochemical diagnosis of urothelial tumors of the urinary bladder" (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r/ 557 dated June 21, 2021). Methodical recommendations made it possible, on the basis of histological, immunohistochemical criteria, to carry out reliable morphological diagnosis of urothelial tumors of the urinary bladder;

Scientific results obtained on the basis of improving the assessment of modern aspects of morphological diagnostics of urothelial tumors of the bladder are used in health care practice, including in the pathomorphology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n- z/ 333 dated October 12, 2021). The implementation of the obtained scientific results into practice allowed patients to receive better and more targeted specialized treatment with less time and economic costs.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and list of used literature. The volume of the thesis is 120 pages.

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

I бўлим (I часть; part I)

1. Османов Ю.И., Гаибов Ж.А., Коган Е.А., Раденска-Лоповок С.Г., Турсунов Х.З. Сравнительная морфологическая характеристика и иммунопрофиль уротелиальных карцином почечной лоханки и мочевого пузыря // Архив Патологии. – Москва, 2018. – №5 – С. 23-32 (14.00.00; №7).

2. Османов Ю.И., Гаибов Ж.А., Коган Е.А., Рапопорт Л.М. Молекулярные основы внутриопухоловой гетерогенности в уротелиальных карциномах мочевыделительной системы// Урология. – Москва, 2019. –№1. –С. 126-130 (14.00.00; №144).

3. Османов Ю.И., Гаибов Ж.А., Коган Е.А., Раденска-Лоповок С.Г., Турсунов Х.З. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика молекулярных подтипов уротелиальных карцином // Архив Патологии. – Москва, 2019. – том 81, №5. – С. 35-44 (14.00.00; №7).

4. Османов Ю.И., Гаибов Ж.А., Турсунов Х.З. Значение иммуногистохимического исследования в диагностике уротелиального рака// Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2019. –№3. –С. 115-119 (14.00.00; №13).

5. Османов Ю.И., Коган Е.А., Рапопорт Л.М., Теодорович О.В., Гаибов Ж.А. Маркеры стволовых клеток и их прогностические значения в уротелиальных карциномах мочевыделительной системы// Урология. – Москва, 2019. –№2. –С. 58-67 (14.00.00; №144).

6. Гаибов Ж.А., Турсунов Х.З., Османов Ю.И. Иммуногистохимическая верификация поверхностной и мышечно-инвазивной уротелиальной карцином в биопсиях мочевого пузыря // Клиническая и экспериментальная онкология. – Ташкент, 2019. – №3(9). – С. 18-21 (14.00.00; №21).

7. Гаибов Ж.А., Турсунов Х.З., Османов Ю.И., Мингбаев А.С. Гистологические особенности и иммунопрофиль неинвазивных уротелиальных карцином мочевыделительного тракта// Медицинский журнал Узбекистана, – Ташкент, 2019, –№2. – С. 49-51 (14.00.00; №8).

8. Гаибов Ж.А., Турсунов Х.З., Османов Ю.И., Мингбаев А.С. Современные аспекты морфологической и иммуногистохимической диагностики инвазивных уротелиальных карцином мочевыделительной системы// Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана, – Ташкент, 2019, – №2. –С. 159-166 (14.00.00; №17).

II бўлим (II часть; part II)

9. Гаибов Ж.А., Османов Ю.И., Коган Е.А. Определение степени инвазии уротелиальной карциномы в биопсиях мочевого пузыря // Материалы V Съезда Российского общества патологоанатомов, – Челябинск, 1-4 июня 2017, – С. 72

10. Гаибов Ж.А., Турсунов Х.З. Сравнительная морфологическая характеристика и иммунопрофиль уротелиальных карцином мочевого пузыря и почечной лоханки // Вестник ТМА Специальный выпуск, – Ташкент, 2020. –С. 9-11.

11. Турсунов Х.З., Гаибов Ж.А. Морфология и иммуногистохимические аспекты молекулярных подтипов уротелиальных карцином мочевыделительной системы // Интеграция в мир и связь наук, – Азарбайджан, Баку, декабрь 2020. – С. 20-21.

12. Гаибов Ж.А. Иммуногистохимическая диагностика уротелиальных опухолей мочевого пузыря: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2021. – 60 с.

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



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 23 декабря 2021 года
Объем – 2,0 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1314-2022. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru