

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ШОМАНСУРОВА НОДИРА САИДОРИПОВНА**

**СУТ БЕЗЛАР САРАТОН ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИ ДАВО  
ТАКТИКАСИНИ ТАНЛАШДА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК АСОСЛАРИ**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Шомансурова Нодира Саидориповна**

Сут безлар саратон олди касалликлари даво

тактикасини танлашда молекуляр-генетик

асослари..... 3

**Шомансурова Нодира Саидориповна**

Молекулярно-генетические основы в выборе

тактики лечения предраковых заболеваний

молочных желез..... 25

**Shomansurova Nodira Saidoripovna**

Molecular genetic bases in selection precancerous

disease treatment strategies mammary glands..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 51

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА  
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ШОМАНСУРОВА НОДИРА САИДОРИПОВНА**

**СУТ БЕЗЛАРИ САРАТОН ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИ ДАВО  
ТАКТИКАСИНИ ТАНЛАШДА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК АСОСЛАРИ**

**14.00.14 – Онкология**

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

## ТОШКЕНТ – 2023

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.Phd/Tib1835 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилида (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим портали ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) манзилларига жойлаштирилган.

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Мухаммедаминов Шухрат Каримджанович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Бобоев Кодиржон Тухтабоевич</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Самарканд давлат тиббиёт университети</b>

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: [info@cancercenter.uz](mailto:info@cancercenter.uz)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**М.А. Гафур-Ахунов**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раис  
уринбосари,  
тиббиёт фанлар доктори, профессор

**А.А. Адилходжаев**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби,  
тиббиёт фанлар доктори, доцент

**М.Х. Ходжибеков**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлар доктори, профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг реферати)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Сут беzi саратони сўнги 20 йил ичида дунё бўйлаб аёллар онкологик касалликлари ва ўлим кўрсаткичлари ичида биринчи ўринни эгаллаб келмоқда. Ҳар йили дунёда 1,5 млн дан ортиқ сут беzi саратонининг янги ҳолатлари қайд этилади. Сут беzi диффуз дисгормонал яхши сифатли касалликлари (СБДК) сут беzi саратони (СБС) ривожланишининг муҳим таркибий қисми саналади. Сут беzi саратони билан касалланиш кўрсаткичи юқори давлатларда СБДК тарқалиш даражаси ҳам юқори. Статистика маълумотларига кўра, «...сут беzi дисгормонал касалликлари 50-60% аёлларда аниқланса, 1 ва 2 босқич сут беzi саратони эса 57,6% аёллардагина аниқланиб, ташхис қўйилган вақтдан бошлаб бир йил ичидаги ўлим кўрсаткичи 12,6% ни ташкил этади...»<sup>1</sup>. Ҳозирги кунда сут беzi саратони билан касалланиш даражасини камайтиришга қаратилган истиқболли йўналиш иккиламчи профилактика, яъни сут беzi саратон олди касалликларини эрта аниқлаш ва даволаш ҳисобланади. Шунингдек, молекуляр-генетик ёндашувга асосланган янги ташхис усулларини татбиқ этишнинг муҳим йўналиши дифференциал ташхиснинг янги тизимларини яратиш ва нохуш прогностик гуруҳларни ажратиб олиш саналади. Даволаш амалиётига сут беzi пролифератив дисплазиялари патогенезининг ўзига хосликларини ҳосибга олувчи, давомли терапевтик самарага эришишга, аёл организмга бўлган дори юкласини камайтиришга, саратон олди касалликларининг рецидив ва малигнизация кўрсаткичларини пасайтиришга қаратилган янги замонавий усулларни киритиш зарурати кузатилмоқда.

Жаҳонда сут безлар саратон олди касалликлари даво тактикасини танлашда молекуляр-генетик асослари борасида илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада сут беzi ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган беморларда ёмон сифатли жараённи эрта ташхислаш ва башоратлаш учун эстроген, прогестерон рецепторлари ва генетик маркерлар (Ki-67, mtp -53,) даражасини баҳолаш ва солиштириш, сут беzi ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган беморларда CD3+,CD4+,CD8+,CD20+ Т-лимфоцитлар дифференция-сини кластерлари даражаси, *in situ* босқичидаги сут беzi касаллиги, ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган беморларда морфологик мезонлар корреляцион таҳлилини ўтказиш, молекуляр-генетик текширув натижаларига асосланган ҳолда, сут беzi ўсма олди касалликлари даволаш алгоритминини такомиллаштиришга қаратилган илмий изланишларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларни, эрта ташхислаш ва самарали даволаш йўналтирилган чоратадбирларни ўтказишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга

---

<sup>1</sup> Litton J., Rugo H.S., Ettl J. et al. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. Cancer Res 2018;P 78(4 Suppl):abstr. GS6-07

оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттига устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, сут безлар саратон олди касалликлари даво тактикасини танлашда молекуляр-генетик асосларини такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомил-лаштириш 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 йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сут бези саратонини ташхислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар дунё бўйлаб кўплаб илмий марказларда амалга оширилмоқда (The national cancer институти Миланда, Италия, Munster multidisciplinary cancer center, Германияда, West German cancer center; Cancer center Anderson, USA). СБС ни ташхислаш самарадорлигини ошириш, шунингдек хавфли сифатли неоплазияларни даволаш ва прогнозлашнинг янги самаралироқ усуллари татбиқ этиш бўйича муҳим илмий натижалар Россиянинг етакчи онкологик ташкилотларида олинган бўлиб, масалан Блохин номидаги РОИМ (Москва) да сўнгги йигирма йиллик мобайнида беморларнинг дунёдаги энг йирик клиник маълумотлари тўпланган. Н.Н. Петров номидаги онкология ИТИ (Санкт-Петербург) нинг «Ўсмалар биологияси» бўлимида ирсий ўсма синдромлари борасида тадқиқотлар олиб борилиб, шунингдек онкомаркерлар ва генлар полиморфизмининг онкопатологияларнинг ирсий ва спорадик шаклларида тутган ўрни ўрганилмоқда. Ҳозирги кунда Ўзбекистоннинг

---

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

тиббий муассасалари негизида молекуляр генетиканинг янги усулларини қўллаш ёрдамида генетик тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ўсмаларнинг молекуляр-биологик хусусиятларини ўрганиш асосида маълум молекулалар ва жараёнларга бевосита таъсир этувчи даволашнинг янги стратегияси яратилмоқда. Молекуляр биология, генетика, биохимия, иммунологиядаги шиддатли кашфиётлар ва ютуқлар туфайли сут беши касалликларининг молекуляр-биологик табиати ҳақидаги тасаввурларни янада кенгайтиришга ва ўсмалар ўсишининг патогенетик механизмларини чуқурроқ англашга эришилди (Киселев В.И., Сидорова И.С, 2011). Амалга оширилган кўп сонли эпидемиологик изланишлар СБС хавф омиллари ва сут безлари дисгормонал касалликлари (СБДК) ўртасидаги мосликни, ҳамда СБДК негизида СБС хавфининг ортисини тўлақонли исботлаб бердилар (Visscher D.W, Nassar A.,2014). Ҳаттоки туғруқлар сони кўп бўлган ва узок вақт эмизган аёлларнинг энг ҳимояланган когортасида бу яхши сифатли касалликлар ҳар бешинчи бемор аёлда аниқланади. Ўғрик ва мастопатиянинг бошқа белгилари бемор аёлларнинг ҳаёт сифатини пасайтиради. Тугунли мастопатия сут безининг кенг тарқалган патологиясидир. Маҳаллий ва хорижий илмий адабиётларда бу касаллик атамасига оид ягона фикр йўқ. Хорожий адабиётларда кўпинча сут безининг яхши сифатли касаллиги атамаси ишлатилади. Маҳаллий адабиётларда одатда фиброаденоматоз ёки сут безининг дисгормонал гиперплазияси атамалари қўлланилади. Қатор муаллифлар тугунли мастопатия, сут беши фиброаденомаси атамаларидан фойдаланишади (Schultz W., 2017). Тугунли мастопатия ривожланишига репродуктив функциянинг ва сексуал ҳаётнинг издан чиқиши, гормонал бузилишлар, моддалар алмашувининг издан чиқиши, гинекологик касалликлар, турли орган ва системаларнинг сурункали касалликлари, психологик омиллар, генетик ўзгаришлар, ташқи муҳит ва ҳаёт тарзи омиллари таъсир этиши мумкин (Цвелев, Ю.В., 2017). Бироқ бугунги кунда кўплаб муаллифлар бу муаммони ўрганаётиб, бу ўзгаришларни норма варианты деб ҳисоблаш мумкин эмас деган ҳулосага келдилар. Ҳозирда сут безининг саратон бўлмаган касалликларига гормонал ва тўқима барқарорлигининг бузилиши, ҳамда онкологик оғоҳлик омили деб қараш зарур. Сут безининг яхши сифатли касалликларини фаол аниқлаб ва даволаб, шу йўл билан аёлларга яхши ҳаёт сифатини таъминлаш ва ўз вақтида онкопрофилактикани амалга ошириш лозим. Иммуногистокимё усули (ИГК) фақатгина сут беши саратон олди касалликларининг гистогенетик ўзига хосликларини, гормонал рецепторлар экспрессиясини, турли онкопротеинларни, пролифератив фаолликни аниқлаш имконини берибгина қолмай, балки минимал инвазия мавжудлигини аниқлаб, аксарият ҳолларда касаллик прогнозини сезиларли ўзгартира олади. Шу боис ИГК усули сут беши интраэпителиал неоплазияларини ўрганишда тадқиқотчилар томонидан кенг қўллана бошлади. Бир тарафдан ўсманинг поликлонал табиати ва стероид гормонлар рецепторлари экспрессиясининг циклик ўзгаришлари ўсманинг гиперпластик табиатидан далолат берса, бошқа тарафдан пролифератив фаоллик даражасининг циклик жараёнларга боғлиқ эмаслиги

ва сут беши саратонига хос бўлган механизмларнинг фаоллашуви неопластик таркибий қисм ҳисобланади (Hagoon S., Hashmi AA., et al. 2013).

Мамлакатимизда турли этиологик хусусиятларга эга бўлган онкологик касалликларни эрта ташхислаш, самарали даволаш ва олдини олиш борасида қатор илмий-тадқиқот олиб борилмоқда (М.Н.Тилляшайхов, 2022, М.Д.Джураев, А.Н.Абдихақимов, 2022; Гилдиева М.С., 2017; 2020) бироқ, сут безлар саратон олди касалликлари даво тактикасини танлашда молекуляр-генетик асослари таҳлил қилинмаган.

Хулоса қилиб шуни таъкидлаш керакки, сут беши дисгормонал касалликлари бўлган беморларда сут беши саратони ривожланиши хавф даражасини баҳолашда сут беши тўқимасининг молекуляр-генетик текшируви ҳал қилувчи ҳисобланади. Шу сабабли, фақатгина ташхислашнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш эмас, балки молекуляр-биологик усулларни қўллаш билан сут беши дисгормонал касалликлари кечишини башоратлаш имкониятлари кенгроқ кўламда долзарб муаммо ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ССВ-Ф-028 «Бирламчи кўплаб хавфли ўсмаларни пайдо бўлиш механизмларини ўрганишда молекуляр-генетик ва иммунологик маркерларнинг аҳамияти (2017-2020 йй.)» мавзусидаги амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** молекуляр-генетик ва биологик маркерлар миқдорининг ўзгариш йўли билан сут беши ўсма олди ва ўсма касалликларини ташхислаш ва даволаш тактикасини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

сут беши ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган беморларда ёмон сифатли жараённи эрта ташхислаш ва башоратлаш учун эстроген, прогестерон рецепторлари ва генетик маркерлар (Ki-67, mtp -53,) даражасини баҳолаш ва солиштириш;

сут беши ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган беморларда CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ Т-лимфоцитлар дифференциясини кластерлари даражасини баҳолаш;

in situ босқичидаги сут беши касаллиги, ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган беморларда морфологик мезонлар корреляцион таҳлилини ўтказиш;

молекуляр-генетик текширув натижаларига асосланган ҳолда, сут беши ўсма олди касалликлари даволаш алгоритмини такомиллаштириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2018-2022 йилларда бўлган даврда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг онкомамология бўлимида стационар шароитида даволанган 90 нафар даволанган беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сут беши саратон олди касалликларининг даволаш тактикасини танлашда молекуляр-генетик асосларини баҳолашда



сут беги саратонида сут безининг рентгенографик материаллари, сифатида сут беги ҳосиласидан трепан биопсия ёрдамида олинган материал, периферик қон, архив маълумотларини таҳлил материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда сут беги саратон олди касалликларининг даволаш тактикасини танлашда молекуляр-генетик асослари таҳлил қилишда клиник, морфологик, иммуногистокимёвий, иммунологик, молекуляр-биологик, инструментал, генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

молекуляр биологик тадқиқотлар асосида Ki-67, mtp-53 генлари спектри, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ Т-лимфоцитлар дифференция кластерлари, ЭР, ПР рецепторларидан иборат сут безлари касалликларини тахмин қилиш ва беморларга консерватив терапия ёки жарроҳлик даволашни генетик панелдан фойдаланишлигини исботланган;

фиброз кистоз мастопатия тугун шаклида Ki-67 антигенининг ижобий ёки ўртача ифодаси билан, ЭР ёки ПР нинг салбий ҳолати, салбий ёки ўртача CD8+ реакцияси, ижобий CD4+ реакцияси, CD20+ нинг юқори даражаси бўлган беморларга жарроҳлик амалиёт ўтказиш зарурлигини исботланган;

карцинома in situ беморларда ўсманинг тўқмаларида юқори даражада пролиферацияси ҳамда апоптознинг ингибирланиши даражаси исботланган;

фиброз кистоз мастопатиянинг тугунли шаклида ER+, PR+, Ki67 нинг паст даражаси, CD8+нинг юқори даражаси, CD4+ ва 20+кластерларнинг салбий реакцияси кузатилган ҳолатда консерватив йўли билан даволашнинг ўрни ва аҳамияти исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

беморларнинг меҳнатга лаёқатли бўлган даврини узайтириш имконини берувчи сут беги ўсма олди ва ўсма касалликларининг инновацион ташхис ва даво алгоритмларини яратиш ва тиббиёт амалиётига кенг қўламда татбиқ этилган;

Ki-67 оксиленинг ўртача экспрессиясига эга бўлган бемор аёллар гуруҳида динамик назорат олиб борилган;

гормонал ва иммуногистокимёвий ҳолат кўрсаткичларининг аниқланиши сут беги ўсма олди ва ўсма касалликларини ташхислашга комплекс ёндашувни ишлаб чиқиш;

генетик панелнинг ташхис комплексига киритилиши ташхислашнинг умумий самарадорлигини оширган;

касаллик кечишини модификация қилиш имконини берувчи унинг прогнозини яхшилаш ва/ёки тубдан ўзгартириш стратегияси таклиф этилган;

ўрганилган патологияларни даволашга коррекцияловчи давони ҳисобга олган ҳолда комплекс ёндашув беморларнинг ҳаёт сифати ва узоқлашган натижалари яхшиланган;

ташхислаш ва даволашнинг такомиллаштирилган алгоритми эрта ташхис қўйиш, нохуш прогностик гуруҳларни ажратиб олиш, молекуляр-генетик текширув натижаларини ҳисобга олган ҳолда даволаш тактикасини

ўзгартириш, ногиронликлар сонини қисқартириш, касалхонада ўтказиладиган даврни қисқартириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, морфологик, иммуногистокимёвий, иммунологик, молекуляр-биологик, инструментал, генетик ва статистик тадқиқот усуллари асосида сут беги саратон олди касалликларининг даволаш тактикасини танлашда молекуляр-генетик асосларини таҳлил қилишнинг ўзига хослиги 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 шундаки Ki-67, mtp-53 генлари спектри, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ Т-лимфоцитлар дифференциацияси кластерлари, ЭР, ПР рецепторларидан иборат генетик панелдан фойдаланиш ва уларнинг экспрессияси даражасини аниқлаш сут безлари касаллигини прогнозлаш, даво тактикасини ўзгартириш, беморларга қўшимча коррекцияловчи даволаш тайинлаш имконини бериши, генетик панелнинг ташхис комплексига киритилиши ташхислашнинг умумий самарадорлигини қиёслашнинг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сут беги ўсма олди ва ўсма касалликларини эрта ташхислашни сифат жиҳатдан яхшилаш имконини беради. Сут беги ўсма олди ва ўсма касалликларини баҳолашда текширувларнинг замонавий диагностик имкониятларидан фойдаланиш ва молекуляр-биологик ҳамда молекуляр-генетик маркерлар даражасини аниқлаш хавф гуруҳларини ажратиб олиб, келгусида даво тактикасини аниқлаш имконини беради. Сут беги ўсма олди ва ўсма касалликларини ташхислаш алгоритмининг даволаш тактикасини танлашга кўрсатмаларни ишлаб чиқиш амалиётдаги шифокорларга беморлар ҳаётини индивидуал прогнозлашда кўмак берганлиги билан изоҳланган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиши.**

РИО ва РИАТМ эксперт кенгашининг 2023 йилдаги 11 июльдаги №3 сон хулосасига кўра:

**1-Илмий янглик. Илмий янгиликнинг моҳияти** молекуляр биологик тадқиқотлар асосида Ki-67, mtp-53 генлари спектри, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ Т-лимфоцитлар дифференция кластерлари, ЭР, ПР рецепторларидан иборат сут безлари касалликларини тахмин қилиш ва беморларга консерватив терапия ёки жарроҳлик даволашни генетик панелдан фойдаланишлигини исботланган, шунингдек, уларнинг даражасини ифодалаш, сут безлари касалликларини тахмин қилиш ва беморларга консерватив терапия ёки жарроҳлик даволашни буюриш имконини беради.

**Илмий янгиликнинг аҳамияти:** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки Ki-67, mtp-53 генлари спектри, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+

T-лимфоцитлар дифференциацияси кластерлари, ЭР, ПР рецепторларидан иборат генетик панелдан фойдаланиш ва уларнинг экспрессияси даражасини аниқлаш сут безлари касаллигини прогнозлаш, даво тактикасини ўзгартириш, беморларга қўшимча коррекцияловчи даволаш тайинлаш имконини беради.

**Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** Сут бези саратон олди касалликларининг даволаш тактикасини танлашда молекуляр-генетик асосларини таҳлил қилиш натижалари Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиалининг клиник амалиётига жорий қилинган.

**Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат:

- фиброз кистоз мастопатия тугунли шаклини организм даражасидаги гормонал носозлик ва сут бези тўқимасидаги маҳаллий носозлик биомаркери деб ҳисоблаш мумкин;

- аёл организмидаги гормонал мувозанатни издан чиқарувчи кўплаб омилларни қисқартириш орқали гиперестрогения ва сут бези тўқимасидаги эпителий гиперпролиферациясини олдини олиш мумкин;

- молекуляр биологик тадқиқотлар орқали генларнинг туғма ёки орттирилган патологияларида сут безида саратон ривожланишини олдиндан айтиш имконияти мавжуд.

**Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: молекуляр-генетик текширув натижаларини ҳисобга олган ҳолда даволаш тактикасини ўзгартириш беморларнинг касалхонада ўтказиладиган даврини қисқартириш имконини беради. Бунинг натижасида фақатгина беморнинг стационарда бўлиш муддатини ўртача 3 кунга қисқартириш йилига 700 000 000 сўм иқтисодий самара беради. Тадқиқот натижаларининг ижтимоий-иқтисодий аҳамияти тўғрисида олинган маълумотлари РИОваРИАТМ Илмий кенгашида муҳокама қилиш асосида РИОваРИАТМ ҳузуридаги экспертлар кенгашининг хулосаси олинди.

**Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши:** Илмий инновацияларни бошқа тиббий ихтисослаштирилган муассасаларда жорий этиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022-йил 26 декабрдаги 8н-Р/13/8-сонли “Ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган аёллар сут бези тўқимаси намуналарида гормонал рецепторлар экспрессиясини идентификация қилиш алгоритмини ишлаб чиқиш” услубий тавсияномаси тасдиқланган.

**2-Илмий янгилик. Илмий янгиликнинг моҳияти** фиброз кистоз мастопатия тугун шаклида Ki-67 антигенининг ижобий ёки ўртача ифодаси билан, ЭР еки ПР нинг салбий ҳолати, салбий еки ўртача CD8+ реакцияси, ижобий CD4+ реакцияси, CD20+ нинг юқори даражаси бўлган беморларга жарроҳлик амалиёт ўтказиш зарурлигини исботланган;

**Илмий янгиликнинг аҳамияти:** Фиброз кистоз мастопатия тугунли шаклида 12,5% аёлларда Ki-67 юқори пролифератив фаоллиги аниқланган, Ki-67 нинг ўртача экспрессияси эса 71,8% аёлларда кузатилган. C-r in situ бўлган 100% аёлларда ва 28,6% сут бези фиброаденомаси бўлган беморларда

Ki-67 ning ўртача экспрессияси топилган, яъни бу аёлларда хужайралар пролифератив потенциалга эга бўлиб, қолган ҳолатларда эса ўсма хужайралари пролиферацияси меъёрий тўқималар даражасида бўлган. Карцинома in situ ҳолатида беморларнинг ўсма тўқималарида кучли пролиферация ва паст даражадаги апоптоз кузатилган. Генетик панелнинг ташхис комплексига киритилиши ташхислашнинг умумий самарадорлигини қиёслашнинг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланган.

**Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** илмий натижалар асосида «Ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган аёллар сут беги тўқимаси намуналарида гормонал рецепторлар экспрессиясини идентификация қилиш алгоритмини ишлаб чиқиш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган. Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиалининг клиник амалиётга жорий қилинган.

**Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат:

- ижтимоий-иқтисодий кўрсаткичлар солиштирма таҳлили шунинг кўрсатдики, ижтимоий маънае бўйича барча гуруҳларда уй бекаларида ва оилавий аҳолига кўра кўпроқ оилали аёлларда учраши аниқланди.

- таклиф этилаётган алгоритм аниқлик билан ташхис қўйиш, яхши сифатли жараёни ёмон сифатлидан ажратиш имконини беради;

- сут беги ўсма олди ва ўсма касалликларида беморларнинг меҳнатга лаёқатли бўлган даврини узайтириш имконини берувчи инновацион ечим таклиф қилинган.

**Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ўрганилган патологияларни даволашга коррекцияловчи давони ҳисобга олган ҳолда комплекс ёндашув беморларнинг ҳаёт сифати ва ногиронликлар сонини қисқаришига олиб келади. Бунинг натижасида йилига 5 670 000 000 сўм иқтисодий самара кузатилади. Тадқиқот натижаларининг ижтимоий-иқтисодий аҳамияти тўғрисида олинган маълумотлари РИОваРИАТМ Илмий кенгашида муҳокама қилиш асосида РИОваРИАТМ хузуридаги экспертлар кенгашининг хулосаси олинди.

**Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши:** Илмий инновацияларни бошқа тиббий ихтисослаштирилган муассасаларда жорий этиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022-йил 26 декабрдаги 8н-Р/13/8-сонли “Ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган аёллар сут беги тўқимаси намуналарида гормонал рецепторлар экспрессиясини идентификация қилиш алгоритмини ишлаб чиқиш” услубий тавсияномаси тасдиқланган.

**3-Илмий янгилик. Илмий янгиликнинг моҳияти** карцинома in situ беморларда ўсманинг тўқмаларида юқори даражада пролиферацияси ҳамда апоптознинг ингибирланиши даражаси исботланган **Илмий янгиликнинг аҳамияти:** Сут беги ўсма олди ва ўсма касалликларини баҳолашда текширувларнинг замонавий диагностик имкониятларидан фойдаланиш ва молекуляр-биологик ҳамда молекуляр-генетик маркерлар даражасини

аниқлаш хавф гуруҳларини ажратиб олиб, келгусида даво тактикасини аниқлаш имконини беради. Сут беzi ўсма олди ва ўсма касалликларини ташхислаш алгоритминини ва даволаш тактикасини танлашга кўрсатмаларни ишлаб чиқиш амалиётдаги шифокорларга беморлар ҳаётини индивидуал прогнозлашда ёрдам беради.

**Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** гормонал ва иммуногистокимёвий ҳолат кўрсаткичларининг аниқланиши сут беzi ўсма олди ва ўсма касалликларини ташхислашга комплекс ёндашувни ишлаб чиқиш имкониятини яратган. Генетик панелнинг ташхис комплексига киритилиши ташхислашнинг умумий самарадорлигини оширган.

**Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат:

- саратон олди касалликларининг рецидив ва малигнизация кўрсаткичларини пасайтиришга қаратилган янги замонавий усулларини киритилиши;

- даволаш амалиётига сут беzi пролифератив дисплазиялари патогенезининг ўзига хосликларини ҳисобга олиб, аёл организмига бўлган дори юкламасини камайтириш;

- аёл организмидаги гормонал мувозанатни издан чиқарувчи кўплаб омилларни қисқартириш орқали гиперестрогения ва сут беzi тўқимасидаги эпителий гиперпролиферациясини олдини олиш мумкин.

**Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ташхислаш ва даволашнинг такомиллаштирилган алгоритми эрта ташхис қўйиш, нохуш прогностик гуруҳларни ажратиб олиш имконини беради. Бунинг натижасида фақатгина беморнинг стационарда бўлиш муддатини ўртача 3 кунга қисқартириш йилига 700 000 000 сўм иқтисодий самара беради. Тадқиқот натижаларининг ижтимоий-иқтисодий аҳамияти тўғрисида олинган маълумотлари РИОваРИАТМ Илмий кенгашида муҳокама қилиш асосида РИОваРИАТМ ҳузуридаги экспертлар кенгашининг ҳулосаси олинди.

**Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши:** Илмий инновацияларни бошқа тиббий ихтисослаштирилган муассасаларда жорий этиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022-йил 26 декабрдаги 8н-Р/13/8-сонли “Ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган аёллар сут беzi тўқимаси намуналарида гормонал рецепторлар экспрессиясини идентификация қилиш алгоритминини ишлаб чиқиш” услубий тавсияномаси тасдиқланган.

#### **4-Илмий янгилик. Илмий янгиликнинг моҳияти:**

фиброз кистоз мастопатиянинг тугунли шаклида ER+, PR+, Ki67 нинг паст даражаси, CD8+нинг юқори даражаси, CD4+ ва 20+кластерларнинг салбий реакцияси кузатилган ҳолатда конерватив йўли билан даволашнинг ўрни ва аҳамияти исботланган.

**Илмий янгиликнинг аҳамияти:** C-r in situ да CD20+, CD4+ нинг юқори лимфоид инфильтрацияси, CD8+ нинг ўртача экспрессияси заминида кузатилиб, жуда оз литик фаолликни исботлайди. Сут беzi C-r in situ да ўсма

тўқимасида энг кўп учрайдиган лимфоцитлар тури пролифератив фаолликка эга бўлган CD4+ ва CD20+ Т-лимфоцитлардир. Сут беши ўсма олди ва ўсма касалликларини ташхислаш алгоритмини ва даволаш тактикасини танлашга кўрсатмаларни ишлаб чиқиш амалиётдаги шифокорларга беморлар ҳаётини индивидуал прогнозлашда ёрдам беради.

**Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши юқори ва ўртача интратуморал экспрессияга эга CD3+ лимфоцитлар экспрессияси мавжуд эмаслиги CD4+ мос равишда 22% ва 37,5%, юқори ва ўртача экспрессияли CD8+ нинг устунлиги эса 25% дан 44%, интратуморал CD20+ фиброз мастопатия тугунли шаклига эга аёлларнинг 50% намуналарида, бу В-лимфоцитларнинг жуда оз лимфоид инфильтрацияси юзага келиши, фиброаденомаси бўлган аёлларнинг ўсма тўқималарида устунлик қилувчи Т-цитотоксик лимфоцитларнинг яққол литик фаоллиги кузатилиши сут беши саратонининг олдини олиш ва эрта баҳолаш тартибини ишлаб чиқиш ва ҳаёт сифатини ошириш имкони берган.

**Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат:

- фиброз кистоз мастопатия тугунли шаклини организм даражасидаги гормонал носозлик ва сут беши тўқимасидаги маҳаллий носозлик биомаркери деб ҳисоблаш мумкин;

- сут беши ўсма олди ва ўсма касалликларида беморларнинг меҳнатга лаёқатли бўлган даврини узайтириш имконини берувчи инновацион ечим таклиф қилинган.

- беморларнинг умр кўриш давомийлиги 75% гача ошади.

**Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: таклиф этилган касаллик кечишини модификация қилиш имконини берувчи ҳамда унинг прогнозини яхшилаш ва/ёки тубдан ўзгартириш стратегияси иқтисодий самара беради. Бунинг натижасида йилига 600 000 000 сўм иқтисодий самара кузатилади. Тадқиқот натижаларининг ижтимоий-иқтисодий аҳамияти тўғрисида олинган маълумотлари РИОваРИАТМ Илмий кенгашида муҳокама қилиш асосида РИОваРИАТМ ҳузуридаги экспертлар кенгашининг хулосаси олинди.

**Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши:** Илмий инновацияларни бошқа тиббий ихтисослаштирилган муассасаларда жорий этиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2022-йил 26 декабрдаги 8н-Р/13/8-сонли “Ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган аёллар сут беши тўқимаси намуналарида гормонал рецепторлар экспрессиясини идентификация қилиш алгоритмини ишлаб чиқиш” услубий тавсияномаси тасдиқланган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 19 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, 2 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Сут беzi ўсма ва ўсма олди касалликларининг кўп омилли таҳлилининг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи боби ўрганилаётган муаммога бағишланган хорижий ва маҳаллий илмий нашрлар таҳлили берилган. Сут беzi саратони (СБС)нинг эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш бўйича хорижий ҳамда маҳаллий тадқиқотчилар ишларининг таҳлили келтирилган. Турли муаллифлар маълумотларига кўра шу маълумки, сут беzi саратони бўлган беморларнинг интратуморал лимфоцитлари субпопуляцион таркиби айниқса дифференциал диагностика мақсадида муҳим клиник аҳамиятга эга. Операбел саратон ҳолатида ушбу маълумотлар асосида яхши ва нохуш прогнозли бемор аёллар гуруҳларини ажратиб олиш мумкин ўрганилаётган муаммони эрта ва аниқлашда хасталикни молекуляр-генетик асосларини яхшилашга принципиал ёндашув ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Сут беzi саратон олди касалликларининг даволаш тактикасини танлашда молекуляр-генетик асосларини комплекс даволаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларнинг клиник тавсифи ҳақида маълумотлар берилган.

Ушбу бобда тадқиқотнинг материал ва усуллари батафсил баён этилган. Белгиланган вазифаларни бажариш учун 90 нафар аёллар текширувдан ўтказилган. Сут беzi саратони ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш, прогнозлаш ва келгусида профилатиканинг комплекс чораларини ишлаб чиқиш мақсадида ФКМ тугунли шакли, сут беzi фиброаденомаси ва сут беzi C-r in situ ташхисига эга аёл беморлар ўрганилди.

Беморлар ёши 16 дан 69 ёшгача бўлиб, беморларнинг ўртача ёши 42,5 ±1,1 ёшни ташкил этди. Барча беморлар уч гуруҳга ажратилди. Улардан фиброз-кистоз мастопатиянинг тугунли шакли 32 нафар беморда учради – I гуруҳ. II гуруҳни фиброаденома ташхисига эга 28 нафар бемор ташкил этди. III гуруҳга C-r in situ ташхиси бўлган 30 нафар беморлар киритилди.

1-жадвал.

**Беморлар ташхисига қараб тақсимлаш тартиби**

Гуруҳ/ ёш	Беморлар сони, n-90	%
1 гуруҳ -ФКМ тугун шакли, 27 дан 62 ёш	32	35,6
2 гуруҳ –фиброаденома 16 дан 44 ёшгача	28	31,1
3 гуруҳ-с-r in situ 31 дан 69 ёшгача	30	33,3

Текширувнинг ташхислаш босқичи стандарт ҳажмдаги беморларни текширувдан ўтказишнинг клиник-инструментал усулларини ўз ичига олди. У беморлардан анамнестик маълумотларни тўплаш, кўриқдан ўтказиш, қон ва сийдикнинг умумий таҳлиллари, қоннинг биокимёвий таҳлили, ЭКГ, флюорография, сут безларининг ультратовуш текшируви ва икки проекцияда маммографияси, қўлтиқ ости, ўмров усти ва ўмров ости лимфатик тугунлари, кичик чаноқ аъзолари ва жигарнинг ултратовуш текшируви, сут бези ўсма тўқимасининг гистологик ва иммингистокимёвий текширувларидан иборат эди.

**Бемор аёлларни кўриқдан ўтказиш ўз ичига стандарт усул бўйича кўриқдан ўтказиш ва сут безини пальпация қилишни олади.** СТни кўриқдан ўтказишда унинг шакли, ўлчами, симметриклиги, тери қопламасининг ҳолати (ранги, шишнинг мавжудлиги, яра хосил бўлиши, терини бир текислиги) баҳоланди. Сут безлари пальпация қилинганида сут безларининг симметриклиги, терининг эластиклиги, зичлашиш ўчоқлари, чуқурча ёки дўмбоқчаларнинг мавжудлиги, оғриқлилиқка эътибор қаратилди.

Хосила ўлчамларини аниқлаш учун барча беморларда аниқ вақт режимида «Toshiba» фирмасининг «JAL 77A» эхотомоскоп аппаратида СТнинг УТТси ўтказилди. УТ текшириш усули РОваРИИАТМнинг ультратовушли ташхислаш бўлими томонидан ишлаб чиқилган тавсияларга мос ҳолда ўтказилди. Беморлардаги УТТ текширишлар хосилани мос ҳолда баҳолаш, шунингдек хосиланинг шакли, унинг ўлчамлари ва бир вақтнинг ўзида атрофидаги тўқималарни баҳолаш учун ўтказилди.

**Тадқиқотнинг иммуногистокимёвий усуллари.** Молекуляр генетик тадқиқотларда аниқланган турли оқсилларнинг экспрессия даражаси ҳавфли ўсманинг биологик хусусиятини янада тўлиқ тавсифлайди, у



иммунгистакимёвий реакцияларни баҳолаш мезонларига боғлиқ бўлади. Бизнинг тадқиқотларимизда иммуногистокимёвий таҳлил «ДАКО» фирмасининг моноклонал антителолари ёрдамида парафинга қуйилган, биопсия материаллари учун қўлланиладиган стандарт усул билан ўтказилган. Тўқималардаги mtp-53, Ki- 67 онкомаркерлар, эстероген ва прогестерон ( ЭР ва ПР), шунингдек CD3+, CD4+,CD8+,CD20+ ўрганилди.

Текширувларда олинган маълумотларга Microsoft Office Excel – 2010. – 2010 дастурий жамланмаси ёрдамида статистик ишлов берилди

Диссертациянинг «Сут беzi ўсма олди ва ўсма касалликларида ижтимоий-иқтисодий омиллар ва клиник маълумотлар ўрнини баҳолаш» деб номланган учинчи бобида бобида деб номланиб, 3 кичик бўлимдан ташкил топган ва унда сут беzi ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган 90 нафар аёлларнинг архив маълумотлари ўрганилган.

Сут беzi ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган аёллар орасида ижтимоий-иқтисодий маълумотлари тавсифи солиштирма таҳлили ўтказилган. Ижтимоий-иқтисодий кўрсаткичлар солиштирма таҳлили шуни кўрсатдики, ижтимоий мавқеи бўйича барча гуруҳларда уй бекалари энг кўп эди (тегишли равишда 62,5%; 71,4% ва 66,7%). Оилавий аҳволига кўра кўпроқ аёллар оилали эди (тегишли равишда 90,6%; 75%; 86,7%). Текширувдан ўтказилган аёлларнинг гинекологик ҳолати ва репродуктив тизими патологияси тавсифи шуни кўрсатдики, ҳайз сиклининг кеч бошланиши I ва III гуруҳдаги аёлларда кузатилди. Ҳайз сикли доимийлигининг сезиларли ўзгаришлари II гуруҳдаги 32,1% аёлларда аниқланди. Бачадон миомаси I ва III гуруҳдаги аёлларда кўпроқ учради (тегишли равишда 21,9% ва 36,7%). Тухумдонлар кистаси кўпроқ текширувдан ўтказилганларнинг III гуруҳида 70,0% да учради.

Касалликнинг клиник белгиларидан: масталгия I гуруҳдаги 78,1% беморларда бор эди. Фиброаденома ташхиси бўлган беморлар кўпроқ ҳосила борлигидан шикоят қилишарди -53,5%. Учинчи гуруҳдаги беморларнинг шикоятлари кўпроқ оғриқ+ҳосиланинг мавжудлигидан эди -53,3%.

2-жадвалда тақдим этилган маълумотлар сут безларининг саратон олди ва саратон ҳолатларининг турли шакллари билан оғриган беморлар материалларини гистологик тавсифининг махсус ўзига хосликлари тўғрисида гувоҳлик беради. Демак, фиброаденомаларда патологик митозлар, шунингдек тўқима ва ҳужайра атипизми, кистозли ҳосилалар мавжуд бўлмайди. Энг яққол намоён бўлган ўзгариш маълумотлари C-г in situ ли беморларнинг гистологик материалларида мавжуд бўлди.

Сут беzi тўқимасининг текширувдан ўтказилган намуналарида фиброз-кистоз мастопатиянинг тугунли шаклида беморлар ёшининг ортиши билан эпителий гиперплазия даражаси ошиши ва унинг солид пролифератларининг шаклланиши, кисталар ҳосил бўлиши ва бўлакчалар ичи стромасининг фиброзланиши билан кечувчи сут беzi тўқимасининг морфологик ўзгаришлари ортиб боради. Аёлларда пременопауза даврида тўқиманинг атипик гиперплазияси репродуктив даврга нисбатан кўпроқ учрайди. Атипик гиперплазия касалликнинг прогностик жиҳатдан нохуш туридир, шу боис

пременопауза даврида аёллар маммолог шифокорида мунтазам назоратда бўлиб, касалликнинг олдини олиш учун барча мавжуд чораларни амалга оширишлари зарур.

## 2-жадвал.

### Сут безларининг саратон ва саратон олди хосилаларини гистологик баҳолаш мезонлари

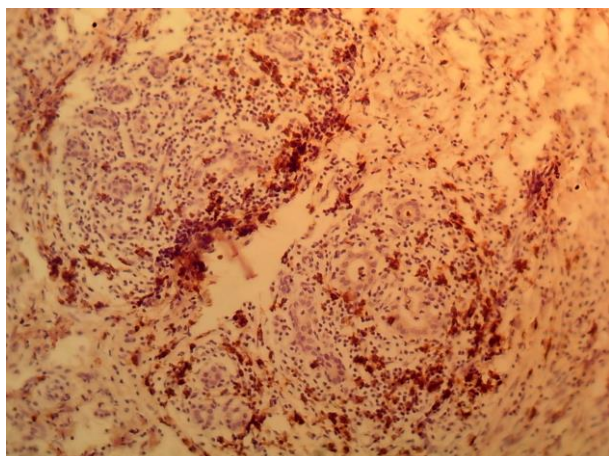
Гистологик тавсиф	Фиброаденомалар	Фиброзли мастопатиянинг тугунли шакли	C-r in situ
Ўлчами	1,5-3,5 см	2,5-4,0 см	1,5-2,5 см
Контурлари (аниқ, ноаниқ, текис, фестончали, юлдузчасимон)	Аниқ	Ноаниқ	Ноаниқ
Ранги	Оқимтир-кулранг	Оқимтир -сарик	Оқимтир-кулранг
Консистенция	Зич-эластик	Зич-эластик	Зич-эластик
Киста ва киритмаларнинг мавжудлиги	йўқ	Иштирок этиши мумкин	Иштирок этиши мумкин
Тўқима атипизми	йўқ	Баъзида учрайди	Ўртача
Хужайра атипизми	йўқ	йўқ	Юқори
Патологик митозлар	йўқ	йўқ	мавжуд

Диссертациянинг «Сут беzi ўсма олди ва эрта ўсма касалликларида асосий молекуляр-биологик маркерлар экспрессиясининг ўзига хосликлари» деб номланган тўртинчи бобида бобида 3 та кичик бўлимдан иборат. Тадқиқотнинг ушбу босқичидан мақсад иммунгистокимё усули ёрдамида ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган аёлларнинг сут беzi тўқимаси намуналарида асосий молекуляр-биологик маркерлар экспрессиясини ўрганиш эди. Ўрганилаётган панелга пролиферация, апоптоз маркерлари, эстроген ва прогестерон рецепторлари, шунингдек CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ каби лимфоцитлар дифференциацияси кластерлари киритилди.

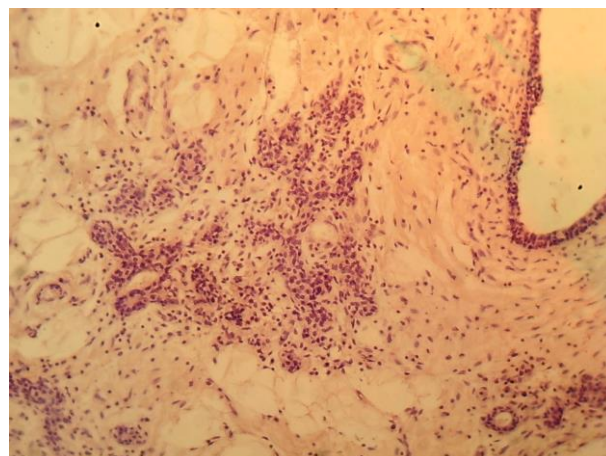
Биринчи кичик бўлимда клиник онкологияда баҳоланиши жуда муҳим бўлган ЭР ва ПР гормонал рецепторларининг экспрессия даражаси ўрганилди.

Бир ёки икки манфий рецепторга эга беморлар кўпроқ фиброаденомада учраб, 78,5% ни ташкил этди. ФМТШ ва C-r in situ да бир ёки икки манфий рецепторга эга беморлар бир хил даражада (мос равишда 68,75% ва 70%). Иккала ЭР ва ПР маркерларининг манфий экспрессияси фиброз

мастопатиянинг тугунли шаклида 9,4% аёлларда фиброаденома ва C-r in situ бўлган (тегишли равишда 28,6% ва 20,0%) аёлларга қараганда камроқ учради.



1-расм. Б исмли бемор, 26 ёш. Тугунча шаклидаги фиброз-кистозли мастопатия. Сут беги хужайраларида CD20+ экспрессиясининг мусбат реакцияси. ИГХ. Катталаштириш  $10^x$ , об.20 $^x$



2-расм. К исмли бемор. Тугунча шаклидаги фиброз-кистозли мастопатия. Сут беги хужайраларида CD20+экспрессиясининг манфий реакцияси. ИГХ. Катталаштириш  $10^x$ , об.20 $^x$

Фиброз-кистоз мастопатия тугунли шакли (ФКМТШ) репродуктив ва пременопаузал ёшдаги аёлларда учрайдиган сут бегининг яхши сифатли патологиясидир. ФКМТШ ёмон сифатли жараён ривожланишида оралик босқич саналади. Эстрогенлар ва прогестерон мувозанатининг издан чиқиши аёл организмидаги ёш билан боғлиқ ўзгаришлар натижаси бўлиб, сут бегининг дисгормонал касалликларига олиб келиши мумкин.

3-жадвал.

**Сут беги ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган аёлларда эстрогенлар (ЭР) ва прогестерон (ПР) рецепторлари экспрессиясининг учраш даражаси**

Маркер/ экспрессия	Фиброз мастопатия тугунли шакли, n=32	Фиброаденомалар, n =28	C-r in situ n =30	P
ЭР+, ПР+	10/31,25%	6/21,4%	9/30,0%	P1-2 <0,05 P1-3 <0,10 P2-3 <0,05
ЭР+, ПР-	13/40,6%	6/21,4%	9/30,0%	P1-2 <0,01 P1-3 <0,05 P2-3 <0,05
ЭР-, ПР+	6/18,75%	8/28,6%	6/20,0%	P1-2 <0,05 P1-3 <1,0 P2-3 <0,10
ЭР-, ПР-	3/9,4%	8/28,6%	6/20,0%	P1-2 <0,01 P1-3 <0,01 P2-3 <0,10

Патологик қисмларнинг ИГК-реакцияси ёрдамида текширилиши натижасида шу аниқландики, ФКМТШ ва С-г in situ да ЭР экспрессияси фиброаденомали аёлларга нисбатан юқори эди.

Шундай қилиб, ўсманинг рецептор ҳолатини баҳолаш ўсма фенотипини аниқлашнинг муҳим мезонларидан биридир. Ўсмалар хужайраларидаги эстрогенлар, прогестерон рецепторларининг миқдори ва пролифератив фаоллиги ўртасида тескари боғлиқлик мавжуд. Юқори пролифератив фаоллик кўпроқ бутунлай рецептор манфий ҳолатда кузатилади. Шу сабабли, ФКМТШ ва бутунлай рецептор манфий ёки бир манфий рецепторга эга аёлларни биз хавф гуруҳига киритдик ва бундай беморларни жарроҳлик йўли билан даволаш зарур.

Иккинчи кичик бўлимда морфологик текширувлар имкониятларини сезиларли даражада оширувчи ва аниқ гистогенезни идентификация қилиш мақсадида қўлланиладиган ва ўз навбатида шифокорга аниқ ташхис қўйиб, қўйилган ташхисга қараб даволаш тактикасини танлаш имконини берувчи ИГК текширувлари баён этилган (4-жадвалга қаранг).

**4-жадвал.**

**Сут беzi ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган аёлларда молекуляр-биологик маркерларнинг учраш даражаси ва экспрессияси**

Маркер/ экспрессия	Фиброз мастопатия тугунли шакли, n=32	Фиброаденом алар, n=28	C-r in situ n=30	P
Ki-67+	27/84,4%	8/28,6%	30/100,0%	P1-2 <0,05 P1-3 <0,10 P2-3 <0,05
Ki-67-	5/15,6%	20/71,4%	0	P1-2 <0,01 P1-3 <0,05 P2-3 <0,05
mtp 53+	0	0	15/50,0%	P1-2 <0,05 P1-3 <1,0 P2-3 <0,10
mtp 53-	32/100%	28/100%	15/50,0%	P1-2 <0,01 P1-3 <0,01 P2-3 <0,10

Фиброз мастопатия тугунли шаклида 12,5% аёлларда Ki-67 юқори пролифератив фаоллиги аниқланган, Ki-67 нинг ўртача экспрессияси эса 71,8% аёлларда кузатилган. C-r in situ бўлган 100% аёлларда ва 28,6% сут беzi фиброаденомаси бўлган беморларда Ki-67 нинг ўртача экспрессияси топилди, яъни бу аёлларда хужайралар пролифератив потенциалга эга бўлиб, қолган ҳолатларда эса ўсма хужайралари пролиферацияси нормал тўқималар даражасида эди. Ki-67 оксиленинг юқори ва ўртача экспрессиясига эга аёлларнинг ушбу гуруҳини динамик назоратда тутиш тавсия этилади.

Пролиферация маркери ҳисобланувчи Ki-67 антигенининг юқори ва ўртача экспрессияси пролифератив пул ҳажмини акс эттириб, бу эса сут безининг айрим патологияларида пролифератив жараёнлар устунлигини исботлайди. Шу асосда филлоид ва интраканаликуляр фиброаденомалар рецидивланиш ва малигнизатсияга мойил бўлади.

Mtp 53 мутант гени экспрессияси фиброз мастопатия тугунли шакли ва фиброаденомаси бўлган аёлларнинг барча ўсма намуналарида манфий эди. C-r in situ бўлган 50% аёлларнинг ўсма намуналарида mtp 53 мутант генининг ўртача экспрессияси кузатилди.

Шундай қилиб, C-r in situ ҳолатида беморларнинг ўсма тўқималарида кучли пролиферация ва паст даражадаги апоптоз кузатилади.

Бундан кўриниб турибдики, энг яхши самарадорлик сут бези фиброаденомасига хос бўлиб, ижобий прогноз билан боғлиқ.

Салбий кечишда Ki-67 пролиферация маркери ва mtp 53 апоптоз маркерларининг экспрессияси аниқланди. Шу боис, ўтказилган текширувлар натижасида сут бези ўсма олди ва ўсма касалликлари бўлган беморларда биологик маркерларнинг бир қатор муҳим ўзига хосликларини аниқланди.

Учинчи кичик бўлимда фиброз мастопатия тугунли шаклида, фиброаденома ва C-r in situ да CD-маркерлари тўқима экспрессиясини ўрганиш бўйича тадқиқотлар натижаси келтирилган (5-жадвалга қаранг). Ушбу кичик бўлимда ўсма олди ва ўсма жараёнларида сут бези тўқимаси намуналаридаги пролиферация даражаси ва литик фаолликни акс эттирувчи иммунофенотипирлаш маркерларининг солиштирма тавсифи келтирилган.

#### 5-жадвал.

### Ўсма олди ва ўсма ҳосилалари бўлган аёллар сут бези тўқимаси намуналарида иммунокомпетент хужайраларнинг учраши ва улар экспрессиясининг солиштирма таҳлили

ИГХ-натижалари	50%дан юқори хужайралар эксперессия юқори	10% дан 50% гача паст эксперессияли хужайралар	10%дан кам хужайрали нисбий эксперессияли хужайралар
Фиброаденома n=28	CD3+ 0 CD4+ 0 CD8+ 21/75% CD20+ 0	CD3+ 0 CD4+ 0 CD8+ 5/17,8% CD20+ 0	CD3+ 28/100% CD4+ 28/100% CD8+ 2/7,4% CD20+28/100%
Фиброз мастопатиянинг тугунча шакли n=32	CD3+ 0 CD4+ 6/18,7% CD8+ 7/21,8% CD20+ 0	CD3+ 0 CD4+12/37,5% CD8+ 15/46.8% CD20+ 14/43,7%	CD3+ 32/100% CD4+ 14/43,7% CD8+ 10/31,3% CD20+18/56,2%
C-r in situ n=30	CD3+ 0 CD4+ 14/46,6% CD8+ 3/10% CD20+15/50%	CD3+ 0 CD4+ 10/33,3% CD8+ 7/23,3% CD20+ 9/30%	CD3+ 30/100% CD4+ 6/20% CD8+20/66,6% CD20+6/20%

5-жадвалдан кўриниб турибдики, фиброаденомада фақатгина CD8+ нинг (71,4%) юқори экспрессияси, фиброз мастопатия тугунли шаклида CD4+ (22%) ва CD8+ (25%), C-r in situ да CD20+ (46,7%), CD4+ (46,6%), CD8+ (10%). Фиброаденомада CD8+ нинг (14,3%) ўртача экспрессияси, фиброз мастопатия тугунли шаклида - CD20+ (50%), CD4+ (37,5%), CD8+ (44%) ва C-p in situ да CD20+ (26,6%), CD4+ (33,3%) ва CD8+ (26,6%) аниқланди. Фиброаденомада CD3+ (100%), CD20+ (100%), CD4+ (100%) ва CD8+ (14,3%) нинг манфий экспрессияси, фиброз мастопатия тугунли шаклида - CD3+ (100%), CD20+ (50%), CD4+ (40%) ва CD8+ (31,3%), C-r in situ да - CD3+ (100%), CD20+ (26,6%), CD4+ (20%), CD8+ (63,3%) аниқланди. Фиброаденомада ўсма тўқимасида энг кўп миқдорда учрайдиган лимфоцитлар тури ўз табиатига кўра цитотоксик лимфотситлар бўлган CD8+ Т-лимфоцитлардир.

Келтирилган натижалардан кўриниб турганидек, фиброаденома яхши сифатли ўсма бўлиб, сезиларли цитотоксик литик фаолликка эга фақатгина CD8+ лимфоид инфильтрацияси билан тавсифланади.

Фиброз мастопатия тугунли шакли ўсма олди жараён бўлиб, CD4+ 37,5% да, CD8+ 44% да, CD20+ нинг 50% да лимфоид инфильтрацияси билан тавсифланиб, бу ўсма жараёнлари, шу жумладан ёмон сифатли табиатга эга бўлганларга ҳам хос бўлган В-хужайрали инфильтрация заминидаги пролифератив фаолликдан дарак беради. Бундан ташқари, ушбу гуруҳга кирувчи аёлларда CD8+ нинг ўртача экспрессияси кузатилиб, бу хужайраларнинг литик фаоллигидан дарак бериб, пролифератив ва литик фаоллик ўртасидаги мувозанатни тавсифлайди. C-r in situ да 47% ҳолатларда CD20+ нинг юқори лимфоид инфильтрацияси, CD4+ нинг 47% да ўртача инфильтрацияда CD 8+ 26,6% да кузатилиб, жуда оз литик фаолликни исботлайди. Шу боис, сут беги C-r in situ да ўсма тўқимасида энг кўп учрайдиган лимфоцитлар тури пролифератив фаолликка эга бўлган CD4+ ва CD20+ дир.

Шундай қилиб, CD4+ Т-лимфоцитларнинг юқори даражаси қисқа ремиссия ва нохуш прогноз билан боғлиқ бўлади. Бундан ташқари, тез ўсиш суръатлари, метастазланиш ва рецидивланишга мойил бўлгани сабабли агрессив кечиш билан боғлиқ бўлади. Цитотоксик Т-лимфоцитлар ҳисобланувчи CD8+ Т-лимфоцитларнинг ўсма таркибида энг кўп учраши яхшироқ прогнозга хос.

Биринчи бор тумор-инфильтратсияловчи лимфотситлар ичида CD4-хужайраларининг ситотоксик CD 8+ хужайралар устидан устунлик қилиши исботланди. CD4+ хужайраларининг пролифератив фаолликни тавсифлаганлари боис, энг кўп миқдорда учраши нохуш прогноз омили эканлигини ҳисобга олан ҳолда, CD 8+ -лимфоцитлар даражасини оширишга қаратилган усулларни ишлаб чиқишни мақсадга мувофиқ деб қараш мумкин. Бу масалани келгисуда индивидуал тарзда, ўсма тўқимасидаги лимфоцитлар субпопуляцияси таркибининг ўзига хосликларини ҳисобга қолган ҳолда

кўриб чиқиш зарур. CD8+-лимфоцитлар сони яхши сифатли ўсмалар тўқималари намуналарида сезиларли даражада юқорилигини аниқладик.

Шу боис, интратуморал лимфоцитларнинг субпопуляцион таркиби асосида нохуш прогнозли деб баҳоланадиган сут беши саратони ҳолатлари энг катта қизиқишга эга. Шу асосда, олинган натижалар ўсма намуналарида интратуморал лимфоцитларнинг субпопуляцион таркиби лимфоид инфилтрациясининг миқдорий текшируви имкони мавжудлигидан дарак берадилар. Ушбу маълумотлар прогностик жиҳатдан нохуш гуруҳларда иммунодиагностика ва иммунокоррекция протоколларини ишлаб чиқиш учун қўлланишлари ҳамда ўсма олди ва ёмон сифатли ўсма жараёнларининг дифференциал ташхислаш имконини беришлари мумкин. Интратуморал лимфоцитларнинг субпопуляцион таркибининг ИГК текшируви муҳим клиник аҳамиятга эга. Бу текширувлар натижалари асосида ўсма олди ва ёмон сифатли ўсма жараёнлари бўлган аёлларнинг хавф гуруҳларини ажратиш мумкин.

Шундай қилиб, ИГК-текширувлари ўсма олди ва ўсма касалликларида, хусусан ёмон сифатли жараёнларни ташхислашда ва патогенезини тушунишда диагностик ва прогностик мезонлар бўлиб хизмат қила оладилар. Онкомаркерлар ўсма ҳужайраларининг функционал ҳолатини акс эттирадилар, бу эса сут беши ўсма олди ва ўсма касалликларининг кечиши ва якунининг ўзига хосликларини баҳолашда муҳимдир

**Диссертациянинг «Сут безлари ўсма олди ва ўсма касалликларини ташхислашни такомиллаштириш ва ўсма тўқимасининг молекуляр-биологик тавсифини ҳисобга олган ҳолда даволаш тактикасини танлаш»** деб номланган бешинчи боби икки кичик бўлимдан иборат, биринчи кичик бўлимда сут безларининг физикал кўригининг комплекс қўлланилиши, бир-бирини тўлдиришлари сабабли ташхислашнинг диагностик самарадорлигини ошириш имконини берувчи УТТ, МГ кўриб чиқилади. Ушбу усулларнинг биргаликда қўлланилиши ёлғонмусбат ва ёлғонманфий текширув натижалари сонини сезиларли даражада қисқартиради. Сут беши МГ ва УТТ усуллари қўлланишининг солиштирма таҳлили ўтказилганда шулар таСДикланадики, ултратовуш ва рентгенологик усуллар ўз ютуқ ва камчиликларига эга. Юқори натижали ташхислашни амалга ошириш учун қўлланилаётган усуллар ҳамёнбоп, зарарсиз ва содда бўлишлари зарур. МГ ва УТ текширувлари бу талабларга мутлақо жавоб берадилар. Аммо сут беши нур ташхисининг энг кенг тарқалган бу икки усулидан бирортаси ҳам 100% сезувчанликка эга эмас, УТТ ва МГ нинг ташхис имкониятлари кўп жиҳатдан аёлнинг ёш-спетсифик хусусиятлари билан белгиланади ва бу аёлларда сут беши патологиялари скринингида ушбу икки усулни комплекс тарзда қўллаш заруратини белгилаб беради. Сут беши тўқимаси намуналарининг ўтказилган молекуляр-биологик текширувлари асосида шулар намоён бўлдики, Ki-67, mtp-53 генлари спектридан, CD3+,CD4+,CD8+,CD20+ каби Т-лимфоцитлар дифференциацияси кластерлари ва ЭР, ПР рецепторларидан иборат генетик панелнинг қўлланилиши, бундан ташқари уларнинг экспрессияси даражасининг аниқланиши сут безлари касалликларини ташхислаш, даволаш

тактикасини ўзгартириш имконини беради. Ушбу текширувларнинг ташхислаш мажмуига киритилиши ташхислашнинг умумий самарадорлигини оширади.

Берилган кўрсаткичларнинг ҳисобга олиб, касаллик прогнозини яхшилаш ва/ёки радикал ўзгартириш стратегияси таклиф этилиб, бу унинг кечишини модификация қилишга имкон яратади.

Иккинчи кичик бўлимда сут беши саратонининг янги ва самарали эрта ташхис усуллари ишлаб чиқаришнинг роли ва айниқса хавф гуруҳларига кирувчи аёллар орасида кенг қўламли профилактикаси баён этилган. СБС нинг иккиламчи профилактикаси сут безлари скрининги, ташхисланиши ва саратон олди жараёнларини даволашни ўз ичига олади.

Юқорида келтирилганларни инобатга олган ҳолда, сут беши ўсма олди ва ўсма касалликлари, шу жумладан ФКМТШнинг, ривожланиш механизмларини ўрганиш, ўз вақтида ташхислаш ва даволаш муҳим тиббий-ижтимоий муаммо ҳисобланади. Бу аввало ФКМТШ нинг пролифератив шакллари сут беши саратони ривожланишининг хавф омиллари эканлиги билан изоҳланади.

Алгоритмнинг асосий мақсади ва мазмуни шифокорларнинг ташхис қўйишнинг барча босқичларида аниқ баён этилган тавсияномалар ва қоидаларни амалга оширишга қаратилган аниқ йўналтирилган ҳатти-ҳаракатлари саналади.

Таклиф этилаётган алгоритмнинг асосий вазифаси сут беши саратон олди касалликларини молекуляр-биологик ва генетик тамойилларга асосланган ҳолда ташхислаш ва даволашдир. Диагностик алгоритм тўғри ташхис қўйиш имконини берувчи қадамларни маълум кетма-кетликда бажариш қоидалари тизимидан иборат. Алгоритм фақатгина диагностик эмас, балки даволаш амалиётини ҳам ўзида мужассамлаштирганида унинг қўлланиш аҳамияти янада ортади.

Алгоритмнинг самарадорлиги ва натижа бериши унинг дискретлилиги ва аниқлиги қанчалик равшан ва таъсирга эгаллигига бевосита боғлиқдир. Бунга ушбу илмий ишда келтирилган илмий ёндашувлардан фойдаланилган ҳолда эришилади. Яратилган алгоритм аниқлик билан ташхис қўйиш, яхши сифатли жараённи ёмон сифатлидан ажратиш имконини беради.

Бугунги кунда Республикада ФМТШ да қўлланиладиган ягона алгоритм мавжуд эмас. Сут бешида патологик ҳосилалари бўлган беморларга ташхис қўйиш ва ИГК текшируви учун трепан биопсия малиётини ўтказиш мақсадга мувофиқ. Чунки сут беши патологик тўқимасининг ИГК-реакцияси ёрдамида амалга оширилувчи морфологик текшируви ушбу орган гистофизиологиясини чуқурроқ тушунишга, шунингдек патологик жараёнларда сут беши тўқимаси ўзгаришларини янада обектив баҳолашга ёрдам бериши мумкин. Мисол учун, Ki-67, CD4+, CD20+ ларнинг юқори титрлари ушбу патологик тўқимада пролиферация жараёнлари устунлигидан далолат бериб, бундай генотипли ўсмага эга аёлларга жарроҳлик амалиётини ўтказиш тавсия этилади.



## ХУЛОСАЛАР

**«Сут беги саратон олди касалликларининг даволаш тактикасини танлашда молекуляр-генетик асослар»** мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори диссертация бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ижтимоий-иқтисодий кўрсаткичлар солиштирма таҳлили шуни кўрсатдики, ижтимоий мавқеи бўйича барча гуруҳларда уй бекалари энг кўп эди (тегишли равишда 62,5%; 71,4% ва 66,7%). Оилавий ахволига кўра кўпроқ аёллар оилали эди (тегишли равишда 90,6%; 75%; 86,7%).

2. Текширувдан ўтказилган аёлларнинг гинекологик ҳолати ва репродуктив тизими патологияси тавсифи шуни кўрсатдики, ҳайз циклининг кеч бошланиши I ва III гуруҳдаги аёлларда кузатилди. Ҳайз цикли доимийлигининг сезиларли ўзгаришлари II гуруҳдаги 32,1% аёлларда аниқланди. Бачадон миомаси I ва III гуруҳдаги аёлларда кўпроқ учради (тегишли равишда 21,9% ва 36,7%). Тухумдонлар кистаси кўпроқ текширувдан ўтказилганларнинг III гуруҳида 70,0% да учради.

3. Касалликнинг клиник белгиларидан: масталгия I гуруҳдаги 78,1% беморларда бор эди. Фиброаденома ташхиси бўлган беморлар кўпроқ ҳосила борлигидан шикоят қилишарди -53,5%. Учинчи гуруҳдаги беморларнинг шикоятлари кўпроқ оғриқ+ҳосиланинг мавжудлигидан эди -53,3%.

4. Бир ёки икки манфий рецепторга эга беморлар кўпроқ фиброаденомада учраб, 78,5% ни ташкил этди. ФМТШ ва C-r in situ да бир ёки икки манфий рецепторга эга беморлар бир хил даража билан аниқландилар (тегишли равишда 68,75% ва 70%).

Иккала ЭР ва ПР маркерларининг манфий экспрессияси фиброз мастопатиянинг тугунли шакли бўлган 9,4% аёлларда фиброаденома ва C-r in situ бўлган (тегишли равишда 28,6% ва 20,0%) аёлларга қараганда камроқ учради.

5. Фиброз мастопатия тугунли шаклида 12,5% аёлларда Ki-67 юқори пролифератив фаоллиги аниқланган, Ki-67 нинг ўртача экспрессияси эса 71,8% аёлларда кузатилган. C-r in situ бўлган 100% аёлларда ва 28,6% сут беги фиброаденомаси бўлган беморларда Ki-67 нинг ўртача экспрессияси топилди, яъни бу аёлларда хужайралар пролифератив потенциалга эга бўлиб, қолган ҳолатларда эса ўсма хужайралари пролиферацияси меъёрий тўқималар даражасида эди. Карцинома in situ ҳолатида беморларнинг ўсма тўқималарида кучли пролиферация ва паст даражадаги апоптоз кузатилади.

6. Юқори ва ўртача интратуморал экспрессияга эга CD3+ лимфоцитлар экспрессияси мавжуд эмаслиги CD4+ (тегишли равишда 22% ва 37,5%), юқори ва ўртача экспрессияли CD8+ нинг устунлиги (тегишли равишда 25%; 44%) аниқланди. Интратуморал CD20+ фиброз мастопатия тугунли шаклига эга аёлларнинг 50% намуналарида аниқланиб, бу B-лимфоцитларнинг жуда оз лимфоид инфильтрациясидан далолат беради. Фиброаденомаси бўлган аёлларнинг ўсма тўқималарида устунлик қилувчи T-ситотоксик лимфоцитларнинг яққол литик фаоллиги кузатилди.

7. С-r in situ да CD20+, CD4+ нинг юқори лимфоид инфилтрацияси, CD8+ нинг ўртача экспрессияси заминида кузатилиб, жуда оз литик фаолликни исботлайди. Сут беги С-r in situ да ўсма тўқимасида энг кўп учрайдиган лимфоцитлар тури пролифератив фаолликка эга бўлган CD4+ ва CD20+ Т-лимфоцитлардир.

8. Фиброз мастопатия тугунли шаклини организм даражасидаги гормонал носозлик ва сут беги тўқимасидаги маҳаллий носозлик биомаркери деб ҳисоблаш мумкин. Аёл организмидаги гормонал мувозанатни издан чиқарувчи кўплаб омиллар гиперестрогения ва сут беги тўқимасидаги эпителий гиперпролиферациясини чақирадилар, генларнинг туғма ёки орттирилган патологияларида эса СБС ривожланишига олиб келдилар.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.20189. Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И  
РАДИОЛОГИИ**

**ШОМАНСУРОВА НОДИРА САИДОРИПОВНА**

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ  
ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТАШКЕНТ – 2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2021.1.PhD/Tib1835**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском Центре онкологии и радиологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:** **Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Мухаммедаминов Шухрат Каримджанович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Бобоев Кодиржон Тухтабоевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Самаркандский государственный медицинский университет**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.122019. Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском Центре онкологии и радиологии. Адрес :100174, г. Ташкент, ул. Фаробий, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail:info@cancercenter.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского Центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за №\_\_\_). (Адрес :100174, г. Ташкент, ул. Фаробий, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail:info@cancercenter.uz.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года).

**М.А. Гафур-Ахунов**  
Заместитель председателя научного совета по  
присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А.А. Адълходжаев**  
ученный секретарь научного совета по присуждению ученых  
степеней, доктор медицинских наук, доцент

**М.Х. Ходжибеков**  
председатель научного семинара при научном совете по  
присуждению ученых степеней  
доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Рак молочной железы в мировом масштабе в течении последних 20 лет занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин. Ежегодно в мире регистрируется более 1,5 млн новых случаев рака молочной железы. Диффузные дисгормональные доброкачественные заболевания молочных желез (ДЗМЖ) являются важной составляющей в развитии рака молочной железы (РМЖ). В странах с высоким уровнем заболеваемости РМЖ высока распространенность и ДЗМЖ. По статистическим данным «... дисгормональные заболевания молочных желез диагностируются у 50-60% женщин, а РМЖ в 1 и 2 стадии диагностируется лишь у 57,6% пациенток, причем летальность на первом году жизни с момента установления диагноза составляет 12,6% случаев ...»<sup>1</sup>. Перспективным направлением с целью снижения уровня заболеваемости раком молочной железы в настоящее время является вторичная профилактика, то есть раннее выявление и лечение предопухолевых заболеваний молочных желез. Также важным направлением внедрения новых методов диагностики, основанных на молекулярно-генетическом подходе, является создание новых систем дифференциальной диагностики и выделения неблагоприятных прогностических групп. Наблюдается необходимость внедрения в лечебную практику новых современных технологий, учитывающих особенности патогенеза пролиферативных дисплазий молочной железы, направленных на достижение длительного терапевтического эффекта, снижение медикаментозной нагрузки на организм женщины, сокращение частоты рецидивов, предрака, малигнизации и улучшение качества жизни больных.

В мире проводятся ряд научных исследований, направленных на оценку молекулярно-генетических основ выбора тактики лечения предраковых заболеваний молочных желез. В связи с этим проведение научных исследований, направленных на совершенствование алгоритма оценки и сравнения уровни эстрогеновых, прогестероновых рецепторов и генетических маркеров (Ki-67, mtp-53,) для ранней диагностики и прогнозирования злокачественного процесса у пациенток с предопухолевыми и неопластическими заболеваниями молочной железы, уровень CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, Т-лимфоцитов, дифференцировка синусоидальных кластеров, стадии заболевания молочной железы *in situ*, корреляционный анализ морфологических критериев у больных с предопухолевыми и опухолевые заболевания, лечение предопухолевых заболеваний молочных желез на основе результатов молекулярно-генетического обследования имеет особое значение.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы в соответствии с мировыми стандартами,

---

<sup>1</sup> Litton J., Rugo H.S., Ettl J. et al. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. Cancer Res 2018; P 78(4 Suppl):abstr. GS6-07

осуществляются определенные целенаправленные меры по ранней диагностике и лечению онкологических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с приоритетными семью направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы для повышения уровня медицинских услуг на новый уровень обозначены следующие задачи, как «... повышение качества оказания квалифицированной помощи ...»<sup>2</sup>. Исходя из этих задач, целесообразно проведение исследований в том числе по оптимизации молекулярно-генетических основ выбора тактики лечения предраковых заболеваний молочных желез.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Научные исследования, направленные на разработку методов диагностики и лечения РМЖ, проводятся во многих научных центрах (The National cancer Institute in Milan, Italy; Munster multidisciplinary cancer center, Germany; West German cancer center; Cancer center Anderson, USA). Значимые научные результаты, по повышению эффективности диагностики РМЖ, а также внедрению новых более эффективных методов лечения и прогнозирования злокачественных неоплазий, получены в ведущих онкологических организациях России, например, в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (Москва), там накоплен крупнейший в мире клинический материал больных за последние двадцать лет. В НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова (Санкт-Петербург) в отделе «Биологии опухолевого роста» проводятся исследования по ДНК-диагностике наследственных опухолевых синдромов, а также изучается участие онкомаркеров и полиморфизм генов в наследственных и спорадических формах онкопатологий.

---

<sup>2</sup>Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года.

В настоящее время на базе медицинских учреждений Узбекистана проводятся генетические исследования с использованием новейших методов молекулярной генетики. На основании изучения молекулярно-биологических особенностей опухолей создается новая стратегия лечения, непосредственно влияющая на определенные механизмы и процессы патологической ткани. Благодаря революционным открытиям и достижениям в молекулярной биологии, генетике, биохимии, иммунологии удалось значительно расширить представления о молекулярно-генетической природе заболевания молочной железы и глубже понять патогенетические механизмы опухолевого роста. (Киселев В.И., Сидорова И.С., 2011). Проведенные многочисленные эпидемиологические исследования убедительно доказали практически полное совпадение факторов риска РМЖ и дисгормональных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ), а также достоверное увеличение риска РМЖ на фоне ДЗМЖ (Visscher D.W., Nassar A., 2014). Даже в самой защищённой когорте у женщин с большим количеством родов и длительным стажем кормления грудью, эти доброкачественные болезни обнаруживают у каждой пятой пациентки. Боль и другие симптомы мастопатии снижают качество жизни пациенток. Узловая мастопатия – наиболее распространенная патология МЖ. В отечественной и зарубежной научной литературе нет единого мнения в отношении термина данного заболевания. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1984 году предложила термин фиброзно-кистозная болезнь МЖ. В зарубежной литературе часто используется термин доброкачественная болезнь груди. В отечественной литературе обычно применяют термины фиброаденоматоз или дисгормональная гиперплазия МЖ. Ряд авторов используют термины узловая мастопатия, фиброаденома МЖ (Schultz W., 2017). На развитие узловой мастопатии могут влиять такие факторы как, нарушения детородной функции и сексуальной жизни, гормональные расстройства, нарушения обмена веществ, гинекологические заболевания, хронические заболевания различных органов и систем, психологические факторы, генетические изменения, факторы внешней среды и образа жизни (Цвелев, Ю.В., 2017). Долгое время считали, что мастопатия – это не заболевание, поскольку очаги фиброза и кисты в МЖ очень распространены, а потому не требуют лечения. Однако сегодня, изучая данную проблему, многие авторы пришли к выводу, что указанные изменения нельзя считать вариантом нормы. Сегодня нераковые заболевания МЖ следует рассматривать как маркер гормонального и тканевого неблагополучия МЖ, а также как фактор онкологической настороженности. Доброкачественные заболевания МЖ необходимо активно выявлять и лечить, тем самым обеспечивая женщине хорошее качество жизни и своевременное проведение онкопрофилактики. Иммуногистохимический метод (ИГХ) позволяет не только определить гистогенетические особенности предраковых поражений молочной железы, экспрессию гормональных рецепторов, различных онкопротеинов, пролиферативную активность, но и выявить наличие минимальной инвазии, зачастую существенно меняя прогноз заболевания. В связи с этим ИГХ метод

стал широко использоваться исследователями при изучении интраэпителиальной неоплазии молочной железы. Изучение молекулярных механизмов клеточного метаболизма при фиброзной мастопатии и фибroadеномах молочной железы представляется важной задачей, так как в формировании данных образований участвуют как гиперпластические, так и неопластические процессы. С одной стороны, поликлональная природа опухоли и циклические изменения экспрессии рецепторов стероидных гормонов свидетельствуют о гиперпластическом характере образования, а с другой стороны, независимость уровня пролиферативной активности от циклических изменений и активация механизмов, присущих раку молочной железы, являются неопластической составляющей (Hagoon S., Hashmi A.A., et al., 2013).

В Узбекистане проводятся ряд научных исследований по ранней диагностике, эффективному лечению и профилактике онкологических заболеваний с различной этиологической характеристикой (Тилляшайхов М.Н., 2022, Джураев М.Д., Абдихакимов А.Н., 2022; Гилдиева М.С., 2018; 2020), однако молекулярно-генетические основы в выборе тактики лечения предраковых заболеваний молочных желез не анализировались.

Таким образом, решающим в оценке степени риска развития РМЖ у пациентов с ДЗМЖ является молекулярно-генетические исследования ткани МЖ. Поэтому весьма актуальной является проблема разработки не только новых технологий диагностики, но и в большой мере возможностей прогнозирования течения ДЗМЖ с применением молекулярно-биологических методов.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии МЗ РУз № ССВ-Ф-028 по теме: «Значение молекулярно-генетических и иммунологических маркеров в изучении механизмов возникновения первичных злокачественных опухолей» (2017–2020).

**Целью исследования** является совершенствование тактики лечения и ранней диагностики предопухолевых и опухолевых заболеваний молочных желез путем изучения изменения уровней молекулярно-генетических и биологических маркеров.

**Задачи исследования:**

оценить и сравнить уровень рецепторов эстрогенов, прогестерона и генетических маркеров (Ki-67, mtp-53,) у пациенток с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями молочных желез для прогноза и ранней диагностики злокачественного процесса;

изучить уровень кластеров дифференцировки Т-лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ у больных с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями молочной железы;



провести корреляционный анализ морфологических критериев среди больных с заболеванием РМЖ в стадии *in situ*, с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями;

усовершенствовать алгоритм лечения предопухолевых заболеваний молочных желез основываясь на результатах молекулярно-генетического исследования.

**Объектом исследования выбраны** 90 пациенток с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями молочных желез, проходивших обследование и лечение в отделении онкомамологии РСНПМЦОиР МЗ РУз в течении 2018-2022 гг.

**Предметом исследования** явился материал, полученный с помощью трепан биопсии (для иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований) из образования молочной железы, периферическая кровь, архивные материалы.

**Методы исследования.** В исследовании использованы клинические, морфологические, иммуногистохимические, иммунологические, молекулярно-биологические, инструментальные, генетические и статистические методы исследования для анализа молекулярно-генетических основ выбора тактики лечения предраковых заболеваний молочной железы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказанно, что использование генетической панели, состоящей из спектра генов Ki-67, mtp-53, кластеров дифференцировки Т-лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ и рецепторов ЭР, ПР, а также определение уровня их экспрессии, позволяет прогнозировать заболевание молочных желез, и назначать пациенткам консервативную терапию или хирургическое лечение;

доказано, что при положительной или умеренной экспрессии антигена Ki-67, при каком либо отрицательном статусе ЭР или ПР, отрицательная или умеренная реакция CD8<sup>+</sup>, положительная реакция CD4<sup>+</sup>, высокий уровень CD20<sup>+</sup> при узловой форме фиброзно-кистозной мастопатии пациентам необходимо проводить хирургическое лечение;

установлено, что высокая пролиферация и ингибирование апоптоза в опухоловой ткани наблюдалась у пациентов с карциномой *in situ*;

обоснованно, что ЭР<sup>+</sup>, ПР<sup>+</sup>, низкий уровень Ki67, высокий уровень CD8<sup>+</sup>, отрицательная реакция CD кластеров 4<sup>+</sup> и 20<sup>+</sup>, являются основанием для проведения консервативного лечения при узловой форме фиброзно-кистозной мастопатии.

**Практическая значимость исследования** заключается в следующем:

создание и широкое внедрение в медицинскую практику инновационных алгоритмов диагностики и лечения предопухолевых и опухолевых заболеваний молочных желез, позволит продлить трудоспособный период пациентов;

проведен динамический контроль в группе пациенток с умеренной экспрессией белка Ki-67;

определены показатели гормонального и иммуногистохимического статуса и это позволило разработать комплексный подход к диагностике предопухолевых и опухолевых заболеваний молочной железы;

включение генетической панели в диагностический комплекс повысило общую эффективность диагностики;

предложена стратегия улучшения и/или кардинального изменения прогноза заболевания, позволяющая модифицировать течение заболевания;

рекомендованный комплексный подход в лечении изученных патологий с учетом применения корригирующей терапии позволил улучшить качество жизни больных и их отдаленные результаты;

усовершенствованный алгоритм диагностики и лечения позволил улучшить раннюю диагностику, выделить неблагоприятные прогностические группы, изменить тактику лечения с учетом результатов молекулярно-генетического исследования, уменьшить число инвалидизации, уменьшить количество койка дней.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, выбором достаточного количества материала, современностью применяемых методов, в особенности анализа молекулярно-генетических основ выбора лечебной тактики предраковых заболеваний молочной железы. На основе взаимодополняющих клинических, морфологических, иммуногистохимических, иммунологических, молекулярно-биологических, инструментальных, генетических и статистических методов исследования были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты обоснованы подтверждением полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Теоретическая значимость результатов исследования объясняется научным обоснованием мероприятий, направленных на установлении роли молекулярно-биологических исследований, которые показали, что использование генетической панели, состоящей из спектра генов Ki-67, mtp-53, кластеров дифференцировки Т-лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ и рецепторов ЭР, ПР, а также определение их уровня экспрессии, позволяет прогнозировать заболевание молочных желез, изменять тактику лечения, назначать пациенткам дополнительную корригирующую терапию, а включение генетической панели в диагностический комплекс повышает общую эффективность диагностики.

Практическая значимость результатов исследования заключается в качественном улучшении ранней диагностики предопухолевых и опухолевых заболеваний молочной железы. Использование современных диагностических возможностей исследования с определением уровней молекулярно-биологических и молекулярно-генетических маркеров при оценке предопухолевых и опухолевых состояний молочных желез позволяет выделить группы риска и в дальнейшем определить тактику лечения. Разработка алгоритма диагностики предопухолевых и опухолевых

заболеваний молочной железы и показаний к выбору тактики лечения окажет существенную помощь практическим врачам в индивидуальном прогнозировании жизни у пациентов.

**Внедрение результатов исследования.** Заключение экспертной комиссии РСНПМЦОиР от 11 июля 2023 г. № 3.

**1-научная новизна. Суть научной новизны:** На основе проведенных молекулярно-биологических исследований доказано применение генетического спектра Ki-67, mtp-53, кластеров дифференциации Т-лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, генетической панели состоящей из рецепторов ЭР, ПР, а также определение их степени даёт возможность прогнозирования заболеваний молочных желез и назначения пациентам консервативного или оперативного лечения.

**Значимость научной новизны:** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что применение генетического спектра Ki-67, mtp-53, кластеров дифференциации Т-лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, генетической панели состоящей из рецепторов ЭР, ПР, а также определение их степени экспрессии даёт возможность прогнозирования заболеваний молочных желез, изменения тактики лечения, а также назначения пациентам дополнительной корригирующей терапии.

**Внедрение научной новизны в практику:** Результаты изучения молекулярно-генетических основ при выборе тактики лечения предраковых заболеваний молочных желез были внедрены в практическую деятельность Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского Центра онкологии и радиологии.

**Социальная польза научной новизны** заключается в следующем:

- узловую форму фиброзно-кистозной мастопатии можно считать биомаркером гормонального нарушения на уровне организма и локальной дисфункции ткани молочной железы;
- гиперэстрогения и гиперпролиферация эпителиальной ткани молочной железы могут быть предотвращены путем сокращения множественных факторов, нарушающих гормональное равновесие женского организма;
- посредством молекулярно-биологических исследований появляется возможность прогнозировать развитие рака молочных желез при врожденных или приобретенных генетических патологиях.

**Экономическая польза научной новизны** заключается в следующем: изменение тактики лечения учитывая молекулярно-биологические исследования, даёт возможность сокращения периода пребывания пациентов в стационаре. Благодаря этому лишь сокращение периода нахождения пациента на больничной койке в среднем на 3 дня, приносит экономическую пользу в объеме 700 000 000 сум в год. На основе обсуждения на Ученом совете РСНПМЦОиР данных о социально-экономической пользе результатов исследования получено заключение экспертной комиссии при РСНПМЦОиР.

**Широкое использование научной новизны:** В целях внедрения научной инновации в другие специализированные медицинские учреждения

Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан утверждены методические рекомендации за номером 8н-Р/13/8 от 26 декабря 2022 года под названием: «Разработка алгоритма идентификации экспрессии гормональных рецепторов в образцах ткани молочной железы у женщин с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями».

**2-научная новизна. Суть научной новизны:** Доказано проведение оперативного лечения больным с положительным или средним значением антигена Ki-67, отрицательными ЭР или ПР, отрицательной или средней реакцией CD8+, положительной реакцией CD4+, высокой степенью CD20+ при узловой форме фиброзно-кистозной мастопатии.

**Значимость научной новизны:** При фиброзной мастопатии узловой формы у 12,5% женщин был выявлен высокий уровень пролиферативной активности Ki-67, а умеренная экспрессия Ki-67 наблюдалась у 71,8% женщин. У 100% женщин с С-г in situ и у 28,6% пациенток с фиброаденомой молочной железы обнаружена умеренная экспрессия Ki-67, т.е. у этих женщин опухолевые клетки имели пролиферативный потенциал, в остальных случаях пролиферация опухолевых клеток была на уровне нормальных тканей. Усиленная пролиферация и низкий уровень апоптоза в опухолевой ткани наблюдается у больных при наличии карциномы in situ. Внедрение генетической панели в диагностический комплекс объясняется созданием научной основы сравнения общей эффективности диагностики.

**Внедрение научной новизны в практику:** на основе результатов исследования утверждены методические рекомендации под названием: «Разработка алгоритма идентификации экспрессии гормональных рецепторов в образцах ткани молочной железы у женщин с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями».

**Социальная польза научной новизны** заключается в следующем:

- сравнительный анализ социально-экономических показателей выявил, что по социальному статусу во всех группах преобладали домохозяйки. По семейному положению большинство женщин состояли в браке;
- предложенный алгоритм даёт возможность постановки точного диагноза и дифференцировки доброкачественного процесса от злокачественного;
- предложено инновационное решение по продлению периода трудоспособности пациентов с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями молочных желез.

**Экономическая польза научной новизны** заключается в следующем: комплексный подход с включением корригирующей терапии при лечении изученных патологий приводит к улучшению качества жизни и сокращению числа случаев инвалидизации. Благодаря этому получена экономическая польза в объеме 5 670 000 000 сум в год. На основе обсуждения на Ученом совете РСНПМЦОиР данных о социально-экономической пользе результатов исследования получено заключение экспертной комиссии при РСНПМЦОиР.

**Широкое использование научной новизны:** В целях внедрения научной инновации в другие специализированные медицинские учреждения

Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан утверждены методические рекомендации за номером 8н-Р/13/8 от 26 декабря 2022 года под названием: «Разработка алгоритма идентификации экспрессии гормональных рецепторов в образцах ткани молочной железы у женщин с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями».

**3-научная новизна. Суть научной новизны:** Усиленная пролиферация и низкий уровень апоптоза в опухолевой ткани наблюдается у больных при наличии карциномы *in situ*.

**Значимость научной новизны:** Использование современных диагностических возможностей исследования и определение уровней молекулярно-биологических и молекулярно-генетических маркеров при оценке предопухолевых и опухолевых состояний молочных желез позволяют выделить группы риска и в дальнейшем определить тактику лечения. Разработка алгоритма диагностики предопухолевых и опухолевых заболеваний молочной железы и показаний к выбору тактики лечения будет оказывать существенную помощь практическим врачам в индивидуальном прогнозировании жизни у пациентов.

**Внедрение научной новизны в практику:** определение показателей гормонального и иммуногистохимического статусов позволило разработать комплексный подход в диагностике предопухолевых и опухолевых заболеваний молочных желез. Включение генетической панели в диагностический комплекс повышает общую эффективность диагностики.

**Социальная польза научной новизны** заключается в следующем:

внедрение новых современных методов направленных на снижение показателей рецидивирования и малигнизации предраковых заболеваний;

учитывая особенности патогенеза пролиферативных дисплазий молочных желез при лечении, снизить лекарственную нагрузку на женский организм;

возможно предотвращение гиперэстрогении и гиперпролиферации эпителия молочной железы путем сокращения множественных факторов, выводящих из строя гормональное равновесие женского организма.

**Экономическая польза научной новизны** заключается в следующем: усовершенствованный алгоритм диагностики и лечения позволит улучшить раннюю диагностику, выделить неблагоприятные прогностические группы. Благодаря этому лишь сокращение периода нахождения пациента на больничной койке в среднем на 3 дня, приносит экономическую пользу в объеме 700 000 000 сум в год. На основе обсуждения на Ученом совете РСНПМЦОиР данных о социально-экономической пользе результатов исследования получено заключение экспертной комиссии при РСНПМЦОиР.

**Широкое использование научной новизны:** В целях внедрения научной инновации в другие специализированные медицинские учреждения Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан утверждены методические рекомендации за номером 8н-Р/13/8 от 26 декабря 2022 года под названием: «Разработка алгоритма идентификации экспрессии гормональных

рецепторов в образцах ткани молочной железы у женщин с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями».

**4-научная новизна. Суть научной новизны:** При узловой форме фиброзно-кистозной мастопатии выявлен низкий уровень ER+, PR+, Ki67, высокий уровень CD8+, отрицательная реакция кластеров CD 4+ и 20+, что служит основанием для проведения консервативного лечения.

**Значимость научной новизны:** при С-г in situ наблюдается высокая лимфоидная инфильтрация CD20+ , CD4+ на фоне умеренной экспрессии CD8+, что характеризует незначительную литическую активность. преобладающим типом лимфоцитов в опухолевой ткани при С-г in situ молочной железы были Т-лимфоциты с пролиферативной активностью CD4+ и CD20+. Разработка алгоритма диагностики предопухолевых и опухолевых заболеваний молочной железы и показаний к выбору тактики лечения будет оказывать существенную помощь практическим врачам в индивидуальном прогнозировании жизни пациентов.

**Внедрение научной новизны в практику:** внедрение полученных результатов исследования в практику на основе выявления отсутствия экспрессии CD3+ лимфоцитов с наличием высокой и умеренной интратуморальной экспрессии CD4+ (22% и 37,5%, соответственно), и с преобладанием высокой и умеренной экспрессии CD8+ (25%; 44% соответственно), а также интратуморальная экспрессия CD20+ в 50% образцов у женщин с фиброзной мастопатией узловой формы говорит о незначительной лимфоидной инфильтрации В-лимфоцитами. Выраженная литическая активность Т-цитотоксических лимфоцитов, которые преобладают в опухолевой ткани молочной железы у женщин с фибroadеномой дает возможность разработки порядка предотвращения развития и ранней диагностики рака молочной железы и повышения качества жизни пациенток.

**Социальная польза научной новизны** заключается в следующем:

узловую форму фиброзно-кистозной мастопатии можно считать биомаркером гормонального нарушения на уровне организма и локальной дисфункции ткани молочной железы;

предложено инновационное решение по продлению периода трудоспособности пациентов с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями молочных желез;

продолжительность жизни пациентов увеличилась до 75%.

**Экономическая польза научной новизны** заключается в следующем: стратегия, направленная на модификацию течения и улучшения и/или радикальное изменение прогноза изученной патологии, приносит экономическую пользу. Благодаря этому получена экономическая польза в объеме 600 000 000 сум в год. На основе обсуждения на Ученом совете РСНПМЦОиР данных о социально-экономической пользе результатов исследования получено заключение экспертной комиссии при РСНПМЦОиР.

**Широкое использование научной новизны:** В целях внедрения научной инновации в другие специализированные медицинские учреждения

Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан утверждены методические рекомендации за номером 8н-Р/13/8 от 26 декабря 2022 года под названием: «Разработка алгоритма идентификации экспрессии гормональных рецепторов в образцах ткани молочной железы у женщин с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями».

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

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 4 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 2 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 126 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Многофакторный анализ опухолевых и предопухолевых заболеваний молочных желез»** приведены результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований о современном состоянии проблемы. Представлен анализ работ зарубежных и отечественных исследователей по эпидемиологии, диагностике и лечению рака молочной железы (РМЖ). По данным разных авторов известно, что субпопуляционный состав внутри опухолевых лимфоцитов больных раком молочной железы имеет особое значение для целей дифференциальной диагностики. При операбельном раке на основании этих данных можно выделить группы больных женского пола с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Разработан принципиальный авторский подход к совершенствованию молекулярно-генетической основы заболевания при раннем выявлении изучаемой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Молекулярно-генетические основы в выборе тактики лечения предраковых заболеваний молочных желез»** подробно описаны материалы и методы исследования, общие особенности и этапы исследования. Для решения задач исследования было обследовано 90

женщин. Проведено изучение пациенток с диагнозом ФКМ узловая форма, фиброаденома молочной железы и С-г in situ молочной железы для выявления факторов риска развития РМЖ, определения прогноза с последующей разработкой комплексных мер профилактики. Пациентки были в возрасте от 16 до 69 лет, средний возраст пациенток составил  $42,5 \pm 1,1$  лет.

Все пациентки были поделены на три группы. Из них фиброзно-кистозная мастопатия узловая форма встречалась у 32 пациенток – I группа. II группу составили пациентки с диагнозом фиброаденома – 28 пациенток. В III группу были включены пациентки с диагнозом С-г in situ – 30 больных. (см.табл. 1)

**Таблица 1**

**Распределение пациенток согласно диагнозу**

Группы / возраст	Количество больных n-90	%
1 группа – ФКМ узловая форма От 27 до 62 лет	32	35,6
2 группа – Фиброаденома От 16 до 44лет	28	31,1
3 группа – с-г in situ От 31 до 69лет	30	33,3

Диагностический этап обследования включал в себя проведение стандартного объема клинико-инструментальных методов исследования больных. Он включал сбор анамнестических данных, осмотр пациенток, общий анализ крови и общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, флюорографию, ультразвуковое исследование и маммографию молочных желез в двух проекциях, ультразвуковое исследование подмышечных, надключичных и подключичных лимфатических узлов, органов малого таза и печени, гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани молочной железы.

**Осмотр пациенток** включал в себя осмотр и пальпацию молочных желез по стандартной методике. При осмотре МЖ оценивали форму, размер, симметричность, состояние кожных покровов (цвет, наличие отека, изъязвлений, равномерность кожи). При пальпации молочных желез обращали внимание на симметричность молочных желез, эластичность кожи, наличие уплотнений, ямок или бугорков, болезненность.

Для определения размеров образования, всем больным проводилось **УЗИ МЖ** в режиме реального времени на аппарате эхотомоскоп «JAL 77A» фирмы «Toshiba». Методика УЗ исследования проводилась согласно рекомендациям, разработанным в отделении ультразвуковой диагностики РСНПМЦОиР МЗРУз. УЗИ пациентов проводилось для адекватной оценки образования, а также для представления формы образования, его размерах и одновременно для оценки состояния окружающих тканей.

**Иммуногистохимический метод исследования.** Уровни экспрессии различных белков, выявленных молекулярно-генетическими



исследованиями, более полно характеризуют биологические свойства опухоли, которые зависят от критериев оценки иммуногистохимических реакций. В нашем исследовании иммуногистохимический анализ проводили стандартным методом, применяемым для биопсионного материала, залитого в парафин с помощью моноклональных антител фирмы «ДАКО». Были изучены онкомаркеры mtp-53, Ki- 67, рецепторы эстрогенов и прогестерона (ЭР, ПР), а также CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ в ткани.

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке с помощью программного пакета Microsoft Office Excel – 2010.

В третьей главе диссертации **«Изучение роли социально-экономических факторов и клинических данных при предопухолевых и опухолевых заболеваниях молочной железы»**, состоящей из 3 подглав были изучены архивные материалы 90 женщин с предопухолевыми и опухолевыми процессами молочной железы.

Проведен анализ сравнения характеристик социально-экономических данных среди женщин с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями молочной железы. Сравнительный анализ социально-экономических показателей выявил, что по социальному статусу во всех группах преобладали домохозяйки (62,5%; 71,4% и 66,7%, соответственно). По семейному положению большинство женщин состояли в браке (90,6%; 75%; 86,7%, соответственно).

Характеристика гинекологического статуса и патология репродуктивной системы обследованных женщин показали, что позднее начало менструального цикла наблюдалось у пациенток I и III групп. Наиболее выраженные изменения в регулярности цикла были у пациенток во II группе у 32,1%. Миома матки чаще встречалась у пациенток из I и III групп (21,9% и 36,7% соответственно). Киста яичников наиболее чаще встречалась – в III группе обследованных 70,0%.

Клинические симптомы заболевания: масталгия была – у 78,1% пациенток I группы. Пациентки с диагнозом фиброаденома чаще жаловались на узлообразование – у 53,5%. В третьей группе пациенток чаще всего жалобы были на боль + узлообразование – у 53,3%.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о специфических особенностях в гистологических характеристиках материала пациенток с различными формами предопухолевых и опухолевых состояний молочных желез. Так при фиброаденомах отсутствуют кистозные образования, тканевой и клеточный атипизм, а также патологические митозы. Наиболее выраженные данные изменения присутствовали в гистологических препаратах больных с C-г in situ.

В исследуемых образцах ткани молочной железы при фиброзно-кистозной мастопатии узловой формы, с увеличением возраста больных происходит возрастание морфологических изменений тканей молочной железы, заключающееся в увеличении частоты гиперплазии эпителия с формированием его солидных пролифератов, кист образований и фиброзировании внутридольковой стромы. У женщин в пременопаузе

атипическая гиперплазия ткани встречается чаще, чем в репродуктивном возрасте. Атипическая гиперплазия – это неблагоприятный в прогностическом плане вариант заболевания, поэтому женщинам в пременопаузе необходимо активное наблюдение у врача маммолога, проведение всех возможных мероприятий для предотвращения заболевания.

**Таблица 2**

**Критерии гистологической оценки предопухолевых и опухолевых новообразований молочных желез**

Гистологическая характеристика	Фиброаденомы	Фиброзная мастопатия узловая форма	C-г in situ
Размер	1,5-3,5 см	2,5-4,0 см	1,5-2,5 см
Контуры (четкие, нечеткие, ровные, фестончатые, звездчатые)	Четкие	Нечеткие	Нечеткие
Цвет	Белесовато-серый	Белесовато-желтый	Белесовато-серый
Консистенция	Плотно-эластичная	Плотно-эластичная	Плотно-эластичная
Наличие кист и включений	Нет	Может присутствовать	Может присутствовать
Тканевой атипизм	Нет	Иногда встречается	Умеренный
Клеточный атипизм	Нет	Нет	Высокий
Патологические митозы	Нет	Нет	Есть

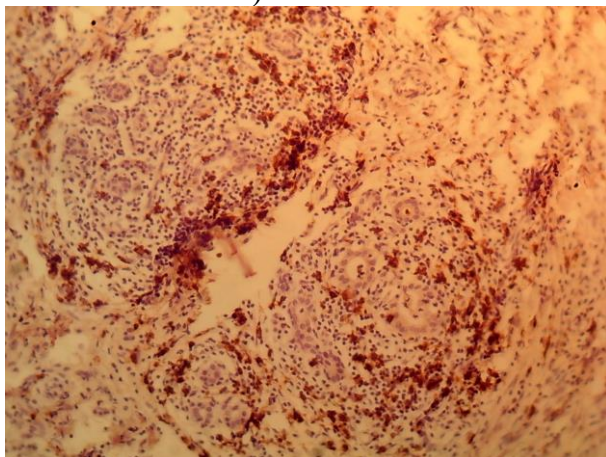
Четвертая глава «**Особенности экспрессии основных молекулярно-биологических маркеров при предопухолевых и ранних опухолевых заболеваниях молочной железы**» состоит из 3 подглав. Целью данного этапа исследования было с помощью иммуногистохимического метода изучить экспрессию основных молекулярно-биологических маркеров онкогенеза в образцах ткани молочной железы у женщин с предопухолевыми и опухолевыми образованиями. В исследуемую панель были включены маркеры пролиферации, апоптоза, рецепторы эстрогенов и прогестерона, а также кластеры дифференцировки лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+.

В первой подглаве были изучены уровни экспрессии гормональных рецепторов РЭ и РП, оценка которых очень важна в клинической онкологии.

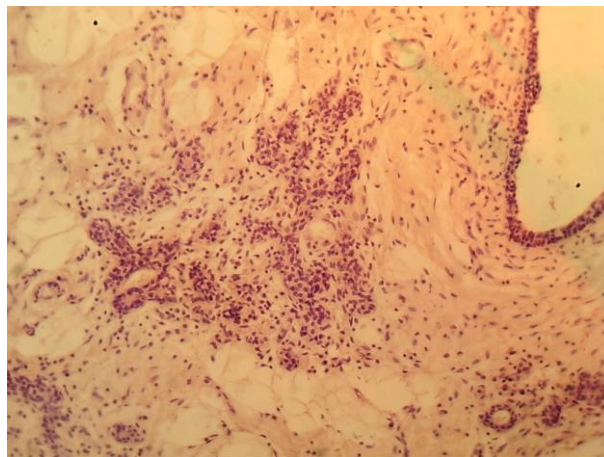
Пациентки с двумя или одним отрицательным рецепторным статусом чаще встречались при фиброаденоме, что составило 78,5%. При ФМУФ и при C-и in situ пациентки с одним или двумя отрицательным рецепторным статусом встречались с одинаковой частотой (68,75% и 70% соответственно)

Отрицательная экспрессия обоих маркеров ЭР<sup>-</sup> и ПР<sup>-</sup> реже встречалась при фиброзной мастопатии узловой формы у 9,4% женщин по сравнению с

женщинами, имеющими фиброаденому и С-г in situ (28,6% и 20,0% соответственно).



**Рис. 2.** Б-я Б. Ж. 1977 г.р. Фиброзно-кистозная мастопатия узловая форма. Положительная реакция, экспрессия CD20+ в клетках молочной железы. ИГХ. Ув.ок. 10<sup>x</sup>, об.20<sup>x</sup>



**Рис. 3.** Б-я К.Ж. Фиброзно-кистозная мастопатия узловая форма. Отрицательная реакция CD3+ в клетках молочной железы. ИГХ. Ув.ок. 10<sup>x</sup>, об.20<sup>x</sup>

Фиброзно-кистозная мастопатия узловой формы (ФКМУФ) является дисгормональной доброкачественной патологией МЖ у женщин репродуктивного и пери менопаузального возраста. ФКМУФ может являться промежуточной стадией в развитии злокачественного процесса. Нарушение баланса эстрогенов и прогестерона является результатом возрастных изменений в организме женщины и может привести к возникновению дисгормональных заболеваний МЖ. Исследование с помощью ИГХ-реакции патологических участков установило, что при ФКМУФ и при С-г in situ экспрессия ЭР была достоверно выше, чем у пациенток с ФА.

**Таблица 3**

**Частота встречаемости экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) у женщин с предопухолевыми и опухолевыми образованиями молочной железы**

Маркер / экспрессия	Фиброзная мастопатия узловая форма, n=32	Фиброаденомы, n=28	С-г in situ n=30	Р
ЭР+, ПР+	10/31,25%	6/21,4%	9/30,0%	Р1-2 <0,05 Р1-3 <0,10 Р2-3 <0,05
ЭР+, ПР.-	13/40,6%	6/21,4%	9/30,0%	Р1-2 <0,01 Р1-3 <0,05 Р2-3 <0,05
ЭР-, ПР+	6/18,75%	8/28,6%	6/20,0%	Р1-2 <0,05 Р1-3 <1,0 Р2-3 <0,10
РЭ-, РП-	3/9,4%	8/28,6%	6/20,0%	Р1-2 <0,01 Р1-3 <0,01 Р2-3 <0,10

Таким образом, оценка рецепторного статуса опухоли является одним из важнейших критериев оценки фенотипа опухоли. Связь между содержанием рецепторов эстрогенов, прогестерона и пролиферативной активностью опухолевых клеток имеет обратный характер. Высокая пролиферативная активность достоверно чаще наблюдается при полном рецептор-отрицательном статусе. Следовательно, пациенток с ФКМУФ с рецептор-отрицательным статусом, или с одним отрицательным рецептором мы поместили в группу риска, и таким пациентам необходимо проведение хирургического лечения.

Во второй подглаве представлены ИГХ исследования, которые существенно увеличивают диагностические возможности морфологических исследований и используются в целях идентификации точного гистогенеза, что в свою очередь позволяет клиницисту точно ставить диагноз, а в зависимости от поставленного диагноза выбирать тактику лечения (смотрите таблицу 4).

**Таблица 4**

**Частота встречаемости молекулярно-биологических маркеров, и их экспрессия у больных с предопухолевыми и опухолевыми процессами молочной железы.**

Маркер / экспрессия	Фиброзная мастопатия узловая форма, n=32	Фиброаденомы, n=28	С-г in situ n=30	P
Ki-67+	27/84,4%	8/28,6%	30/100,0%	P1-2 <0,05 P1-3 <0,10 P2-3 <0,05
Ki-67-	5/15,6%	20/71,4%	0	P1-2 <0,01 P1-3 <0,05 P2-3 <0,05
mtp53+	0	0	15/50,0%	P1-2 <0,05 P1-3 <1,0 P2-3 <0,10
mtp53-	32/100%	28/100%	15/50,0%	P1-2 <0,01 P1-3 <0,01 P2-3 <0,10

При фиброзной мастопатии узловой формы у 12,5% женщин был выявлен высокий уровень пролиферативной активности Ki-67, а умеренная экспрессия Ki-67 наблюдалась у 71,8% женщин. У 100% женщин с С-г in situ и у 28,6% пациенток с фиброаденомой молочной железы обнаружена умеренная экспрессия Ki-67, т.е. у этих женщин опухолевые клетки имели пролиферативный потенциал, в остальных случаях пролиферация опухолевых клеток была на уровне нормальных тканей. Рекомендуется данную группу пациенток с высокой и умеренной экспрессией белка Ki-67 наблюдать в динамике. Высокая и умеренная экспрессия антигена Ki-67,

являющегося маркером пролиферации, отражает величину пролиферативного пула, что доказывает преобладание пролиферативных процессов при некоторых патологиях в молочной железе. Так филоидная и интракуникулярная фиброаденомы склонны рецидивировать и малигнизироваться.

Экспрессия мутантного гена *mtp 53* во всех опухолевых образцах женщин с фиброзной мастопатией узловой формы и фиброаденоме отсутствовала. У 50% женщин с С-г *in situ* в опухолевых образцах наблюдалась умеренная экспрессия мутантного гена *mtp 53*.

Таким образом, усиленная пролиферация и низкий уровень апоптоза в опухолевой ткани наблюдается у больных при наличии карциномы *in situ*.

Как видно наиболее благоприятный эффект характерен для фиброаденомы молочной железы и связан с позитивным прогнозом.

При неблагоприятном течении выявлена экспрессия маркеров пролиферации Ki-67 и апоптоза *mtp53*. Следовательно, проведенные исследования выявили ряд значимых особенностей биологических маркеров у больных с предопухолевыми и опухолевыми процессами молочной железы.

В третьей подглаве представлены результаты исследований по изучению тканевой экспрессии CD-маркеров при фиброзной мастопатии узловой формы, фиброаденоме и при С-г *in situ* (смотрите таблицу 5). В этом разделе дана сравнительная характеристика маркеров иммунофенотипирования, которые отражают уровень пролиферации и литической активности в образцах ткани молочной железы при предопухолевых и опухолевых процессах.

**Таблица 5**

**Сравнительный анализ встречаемости иммунокомпетентных клеток и их экспрессия в опухолевых образцах ткани молочной железы у женщин с предопухолевыми и опухолевыми образованиями**

ИГХ-результаты	Высокая экспрессия более 50% клеток	Умеренная экспрессия от 10% до 50% клеток	Отрицательная экспрессия меньше 10% клеток
Фиброаденома n=28	CD3+ 0 CD4+ 0 CD8+ 21/75% CD20+ 0	CD3+ 0 CD4+ 0 CD8+ 5/17,8% CD20+ 0	CD3+ 28/100% CD4+ 28/100% CD8+ 2/7,4% CD20+28/100%
Фиброзная мастопатия узловая форма n=32	CD3+ 0 CD4+ 6/18,7% CD8+ 7/21,8% CD20+ 0	CD3+ 0 CD4+12/37,5% CD8+ 15/46,8% CD20+ 14/43,7%	CD3+ 32/100% CD4+ 14/43,7% CD8+ 10/31,3% CD20+18/56,2%
С-г <i>in situ</i> n=30	CD3+ 0 CD4+ 14/46,6% CD8+ 3/10% CD20+15/50%	CD3+ 0 CD4+ 10/33,3% CD8+ 7/23,3% CD20+ 9/30%	CD3+ 30/100% CD4+ 6/20% CD8+20/66,6% CD20+6/20%

Как видно, при фиброаденоме наблюдается высокая экспрессия только CD8+ (71,4%), при фиброзной мастопатии узловой формы – CD4+ (22%) и

CD8+ (25%), при C-r in situ – CD20+ (46,7%), CD4+ (46,6%), CD8+ (10%). При фиброаденоме наблюдается умеренная экспрессия CD8+ (14,3%), при фиброзной мастопатии узловой формы – CD20+ (50%), CD4+ (37,5%), CD8+ (44%) и при C-r in situ – CD20+ (26,6%), CD4+ (33,3%) и CD8+ (26,6%). При фиброаденоме наблюдается отрицательная экспрессия CD3+ (100%), CD20+ (100%), CD4+ (100%) и CD8+ (14,3%), при фиброзной мастопатии узловой формы – CD3+ (100%), CD20+ (50%), CD4+ (40%) и CD8+ (31,3%), при C-r in situ – CD3+ (100%), CD20+ (26,6%), CD4+ (20%), CD8+ (63,3%). Преобладающим типом лимфоцитов в опухолевой ткани при фиброаденоме были Т-лимфоциты CD8+, которые по своей природе являются цитотоксическими лимфоцитами. Исходя из представленных результатов видно, что фиброаденома, являясь доброкачественной опухолью, характеризовалась только лимфоидной инфильтрацией CD8+, которые обладают выраженной цитотоксической литической активностью.

Фиброзная мастопатия узловой формы, являясь предопухолевым процессом характеризовалась лимфоидной инфильтрацией CD4+ в 37,5%, CD8+ в 44%, CD20+ в 50%, что свидетельствует о пролиферативной активности на фоне активации В-клеточной инфильтрации, что характерно для опухолевых процессов, в том числе и злокачественной природы. Кроме того, у данной группы женщин наблюдается умеренная экспрессия CD8+, что свидетельствует о литической активности клеток и характеризует баланс между пролиферативной и литической активностью. При C-r in situ наблюдается высокая лимфоидная инфильтрация CD20+ в 47% случаев, CD4+ в 47% на фоне умеренной экспрессии CD8+ в 26,6%, что характеризует незначительную литическую активность. Следовательно, преобладающим типом лимфоцитов в опухолевой ткани при C-r in situ молочной железы были Т-лимфоциты с пролиферативной активностью CD4+ и CD20+.

Таким образом, высокий уровень опухолевой инфильтрации CD4+ Т-лимфоцитов ассоциируется с короткой ремиссией и неблагоприятным прогнозом. Кроме того, ассоциируется с агрессивным течением, так как обладает склонностью к быстрому росту, метастазированию и рецидивированию. Преобладание в опухоли CD8+ Т-клеток, являющихся цитотоксическими Т-лимфоцитами, характерно для более благоприятного прогноза.

Впервые было подтверждено, что среди тумор-инфильтрирующих лимфоцитов CD4-клетки преобладают над цитотоксическими CD8+-лимфоцитами. Учитывая тот факт, что преобладание CD4-клеток является фактором неблагоприятного прогноза, так как характеризует пролиферативную активность клеток, то можно считать обоснованным рассмотрение разработки методов повышения уровней CD8-лимфоцитов. Этот вопрос необходимо рассматривать в дальнейшем индивидуально, учитывая особенности субпопуляционного состава лимфоцитов в опухолевой ткани. Нами выявлено, что количество CD8+-лимфоцитов значительно выше в образцах ткани с доброкачественными опухолями.

Следовательно, наибольший интерес представляют случаи рака молочной железы, которые на основании субпопуляционного состава интратуморальных лимфоцитов могут быть расценены как прогностически неблагоприятные. Так, представленные результаты свидетельствуют о возможности количественного исследования лимфоидной инфильтрации субпопуляционного состава интратуморальных лимфоцитов на опухолевом материале. Эти данные могут быть использованы для разработки протоколов иммунодиагностики и иммунокоррекции в прогностически неблагоприятных группах и дать возможность дифференциальной диагностики предопухолевых и опухолевых процессов злокачественной природы. ИГХ исследования субпопуляционного состава интратуморальных лимфоцитов имеет важное клиническое значение. Так, на основании результатов этих исследований возможно выделение групп риска женщин с предопухолевыми и опухолевыми процессами злокачественной природы.

Таким образом, ИГХ-исследования могут служить диагностическими и прогностическими критериями в диагностике и понимании патогенеза предопухолевых и опухолевых заболеваний, в частности злокачественных процессов. Онкомаркеры отражают функциональное состояние опухолевых клеток, что важно в оценке особенностей течения и исхода предопухолевого и опухолевого заболевания молочной железы.

В пятой главе диссертации **«Усовершенствование алгоритмов диагностики предопухолевых и опухолевых заболеваний молочных желез и выбор тактики лечения с учетом молекулярно-биологической характеристики опухолевой ткани»** представлены результаты собственных исследований и состоит из двух подглав, в первой рассматривается комплексное применение физикального осмотра МЖ, УЗИ, МГ, которое позволяет повысить диагностическую эффективность, так как эти методы диагностики дополняют друг друга. Сочетание этих методов существенно уменьшает количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов исследований. При проведении сравнительного анализа применения методов МГ и УЗИ молочных желез подтверждается следующее, ультразвуковой и рентгенологический методы имеют как свои преимущества, так и недостатки. Для проведения результативной диагностики необходимо, чтобы используемые методы были доступными, безвредными и простыми. МГ и УЗ исследование полностью отвечают этим требованиям. Однако ни один из двух распространенных методов лучевого обследования МЖ, не обладает 100% чувствительностью, диагностические возможности УЗИ и МГ во многом определяются возрастными-специфическими особенностями женщины, что диктует необходимость комплексного использования этих методов в скрининге патологии МЖ у женщин. На основании проведенных молекулярно-биологических исследований образцов ткани молочной железы было показано, что использование генетической панели, состоящей из спектра генов Ki67, mtp-53, кластеров дифференцировки Т-лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ и рецепторов

ЭР, ПР, а также определение их уровня экспрессии, позволяет прогнозировать заболевание молочных желез, изменять тактику лечения.

Включение этих исследований в диагностический комплекс повышает общую эффективность диагностики.

С учетом данных показателей предложена стратегия улучшения и/или радикального изменения прогноза заболевания, что позволяет модифицировать его течение.

Во второй подглаве показана роль разработки новых и эффективных методов доклинической диагностики и широкомасштабной профилактики рака молочной железы, особенно среди женщин, входящих в группы риска. Вторичная профилактика РМЖ, включает в себя скрининг рака молочных желез, диагностику, а также лечение предраковых и фоновых процессов. В силу этих обстоятельств изучение механизмов развития, своевременная диагностика и лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний молочных желез, в том числе и ФКМУФ, является важнейшей медико-социальной проблемой. Это обусловлено, прежде всего тем, что пролиферативные формы ФКМУФ являются факторами риска для развития рака молочной железы.

Основной целью и значение алгоритма является точная направленность действий врача на всех этапах постановки диагноза, которые сводятся к реализации четко сформулированных и научно обоснованных рекомендаций и правил.

Основной задачей предлагаемого алгоритма является диагностика и лечение предраковых заболеваний молочных желез основанные на молекулярно-биологических и генетических аспектах. Диагностический алгоритм представляет собой систему правил выполнения в определенной последовательности шагов, которые обеспечивают правильную постановку диагноза. Ценность использования алгоритма увеличивается, когда он несет в себе не только диагностический, но также лечебный профиль.

Эффективность и результативность алгоритма находится в прямой зависимости от того насколько ясной и действенной окажется его дискретность и определенность. Это достигается путем использования научных подходов, приведенных в данной работе.

Созданный алгоритм позволяет с точностью установить диагноз, от дифференцированного доброкачественного процесса до злокачественного.

На сегодняшний день в Республике нет единого алгоритма, используемого при ФМУФ. Целесообразно пациентам с патологическими образованиями в молочных железах проводить процедуру – трепан биопсию для постановки диагноза и ИГХ исследования, т.к. морфологические исследования патологической ткани МЖ, осуществляемые при помощи ИГХ-реакций могут способствовать более глубокому пониманию гистофизиологии этого органа, а так же способствовать более объективной оценке изменений МЖ при патологических процессах в ней. Например, высокий титр Ki-67, высокие титры CD4+, CD20+ говорят о том, что в данной патологической ткани превалируют процессы пролиферации, пациенткам с таким генотипом опухоли рекомендуется проведение хирургического лечения.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Молекулярно-генетические основы в выборе тактики лечения предраковых заболеваний молочных желез» сформулированы следующие выводы:

1. Сравнительный анализ социально-экономических показателей выявил, что по социальному статусу во всех группах преобладали домохозяйки (62,5%; 71,4% и 66,7%, соответственно). По семейному положению большинство женщин состояли в браке (90,6%; 75%; 86,7%, соответственно).

2. Характеристика гинекологического статуса и патология репродуктивной системы обследованных женщин показала, что позднее начало менструального цикла наблюдалось у пациенток I и III групп. Наиболее выраженные изменения в регулярности цикла были у пациенток во 2 группе – 32,1%. Миома матки чаще встречалась у пациенток из I и III групп (21,9% и 36,7% соответственно). Киста яичников наиболее часто встречалась в III группе обследованных 70,0%.

3. Клинические симптомы заболевания такие как масталгия была у 78,1% пациенток I группы. Пациентки с диагнозом фиброаденома чаще жаловались на узлообразование – 53,5%. В третьей группе обследованных чаще всего жалобы были на боль + узлообразование – 53,3%.

4. Пациентки с двумя или одним отрицательным рецепторным статусом чаще встречались при фиброаденоме, что составило 78,5%. При ФМУФ и при С-г *in situ* пациентки с одним или двумя отрицательным рецепторным статусом встречались с одинаковой частотой (68,75% и 70% соответственно)

Отрицательная экспрессия обоих маркеров ЭР<sup>+</sup> и ПР<sup>+</sup> реже встречалась при фиброзной мастопатии узловой формы у 9,4% женщин по сравнению с женщинами, имеющими фиброаденому и С-г *in situ* (28,6% и 20,0% соответственно).

5. При фиброзной мастопатии узловой формы у 12,5% женщин был выявлен высокий уровень пролиферативной активности Ki-67, умеренная экспрессия белка Ki-67 наблюдалось у 23 пациенток, что составило 71,8%. Экспрессия мутантного гена *mp 53* во всех опухолевых образцах женщин с фиброзной мастопатией узловой формы отсутствовала. Только у 28,6% пациенток с фиброаденомой молочной железы опухолевые клетки имели пролиферативный потенциал, в остальных случаях пролиферация опухолевых клеток была на уровне нормальных тканей. Усиленная пролиферация и низкий уровень апоптоза в опухолевой ткани наблюдается у больных при наличии карциномы *in situ*.

6. Выявлено отсутствие экспрессии CD3<sup>+</sup> лимфоцитов с наличием высокой и умеренной интратуморальной экспрессии CD4<sup>+</sup> (22% и 37,5%, соответственно), и с преобладанием высокой и умеренной экспрессии CD8<sup>+</sup> (25%; 44% соответственно). Экспрессия CD20<sup>+</sup> интратуморально выявлена в 50% образцов у женщин с фиброзной мастопатией узловой формы, что

говорит о незначительной лимфоидной инфильтрации В-лимфоцитами. Наблюдается выраженная литическая активность Т-цитотоксических лимфоцитов, которые преобладают в опухолевой ткани МЖ у женщин с фибroadеномой.

7. При С-г in situ наблюдается высокая лимфоидная инфильтрация CD20+, CD4+ на фоне умеренной экспрессии CD8+, что характеризует незначительную литическую активность. Преобладающим типом лимфоцитов в опухолевой ткани при С-г in situ молочной железы были Т-лимфоциты с пролиферативной активностью CD4+ и CD20+.

8. Фиброзную мастопатию узловую форму можно считать биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани МЖ. Множественные факторы, нарушающие гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани МЖ, а при наличии врожденных или приобретенных патологий генов к развитию РМЖ.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 ON  
AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE  
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

**SHOMANSUROVA NODIRA SAIDORIPOVNA**

**MOLECULAR-GENETIC BASES IN THE CHOICE OF THE TACTICS OF  
TREATMENT OF PRECANCER BREAST DISEASES**

**14.00.14 – Oncology**

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

**TASHKENT – 2023**

**The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan in number B2021.1.Phd/Tib1835**

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

The abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ([www.cancercenter.uz](http://www.cancercenter.uz)) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific adviser:** **Tillyashaykhov Mirzagaleb Nigmatovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:** **Muhammedaminov Shukhrat Karimdjanovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Boboev Kodirjon tuhtabaevich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:** **Samarkand State Medical University**

The dissertation defense will take place on \_\_\_\_ \_\_\_\_ 2023. At \_\_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.122019. Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology. Address: 100174, Tashkent, st. Faroby, 383. Tel.: (+99871227-13-27; fax: (+99871)246-15-96; e-mail: [info@cancercenter.uz](mailto:info@cancercenter.uz) ).

You can get acquainted with the dissertation at the Information and Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registered under No. \_\_\_\_). (Address: 100174, Tashkent, Farobiy st., 383. Tel.: (+99871227-13-27; fax: (+99871)246-15-96; e-mail: [info@cancercenter.uz](mailto:info@cancercenter.uz) ).

The abstract of the dissertation was sent to " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2023  
(registry of the distribution protocol No. \_\_\_\_ dated " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_  
2023).

**M.A.Gafur-Akhunov**

Vice deputy chairman of the Scientific Council for awarding academic degrees, doctor of medical sciences, professor

**A.A. Adilkhodjhaev**

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

**M.Kh.Khodzhibekov**

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Academic Degrees  
doctor of medical sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the study:** to improve the tactics of treatment and early diagnosis of precancerous and neoplastic diseases of the mammary glands by studying changes in the levels of molecular genetic and biological markers.

**The object of the study:** studies were carried out in 90 patients with precancerous and neoplastic diseases of the mammary glands, who were examined and treated in the department of oncomammalogy of the Republican Scientific and Practical Center for Radiation and Rehabilitation of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

**The scientific novelty** of the research is as follows:

it has been proven that the use of a genetic panel consisting of a spectrum of genes Ki-67, mtp-53, clusters of differentiation of T-lymphocytes CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ and receptors ER, PR, as well as determining the level of their expression, makes it possible to predict breast disease, and prescribe conservative therapy or surgical treatment to patients;

it has been proven that with a positive or moderate expression of the Ki-67 antigen, with any negative ER or PR status, a negative or moderate CD8+ reaction, a positive CD4+ reaction, a high level of CD20+ in the nodular form of fibrocystic mastopathy, patients must undergo surgical treatment;

it was found that high proliferation and inhibition of apoptosis in tumor tissue was observed in patients with carcinoma in situ;

it is reasonable that ER+, PR+, low Ki67 level, high CD8+ level, negative. reaction of CD clusters 4+ and 20+ are the basis for conservative treatment for the nodular form of fibrocystic mastopathy.

**Implementation of the research results.**

With nodular fibrotic mastopathy, 12.5% of women had a high level of proliferative activity of Ki-67, and moderate expression of Ki-67 was observed in 71.8% of women. In 100% of women with C-g in situ and in 28.6% of patients with breast fibroadenoma, moderate expression of Ki-67 was found, i.e. in these women, tumor cells had proliferative potential, in other cases, the proliferation of tumor cells was at the level of normal tissues. Increased proliferation and a low level of apoptosis in tumor tissue is observed in patients with in situ carcinoma. The introduction of the genetic panel into the diagnostic complex is explained by the creation of a scientific basis for comparing the overall effectiveness of diagnostics.

In order to introduce scientific innovation in other specialized medical institutions, the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved methodological recommendations under the number 8n-R/13/8 dated December 26, 2022, entitled: "Development of an algorithm for identifying the expression of hormonal receptors in breast tissue samples in women with precancerous and tumor diseases".

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusions and conclusions, practical recommendations, a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages of computer text.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Тилляшайхов М.Н., Алимходжаева Л.Т., Шомансурова Н.С., Нишанов Д.А., Закирова Л.Т. Значение иммунных молекулярно-биологических маркеров в оценки поведения опухолевого процесса молочной железы / Журнал теоретической и клинической медицины. 2021, № 1 – С. 129-132 (14.00.00; № 3).

2. Tillyashaikhov M.N., Alimkhodzhaeva L.T., Shomansurova N.S., Nigmanova N.A., Ismailova A.A. The role of molecular markers in assessing the immune-inflammatory process in breast tumor pathologies // Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases. 2021, № 39/6. – P. 145-148. (14.00.00; GIF=0,36).

3. Тилляшайхов М.Н., Алимходжаева Л.Т., Шомансурова Н.С., Нишанов Д.А., Исмаилова А.А. Возможности иммунофенотипирования опухолевого материала при предопухолевых и опухолевых заболеваниях молочной железы // Журнал: Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2021, № 3-4. – С. 15-19 (14.00.00; № 14).

4. Tillyashaikhov M.N., Alimkhodzhaeva L.T., Shomansurova N.S., Nishanov D.A. The study of the expression of the proliferation marker Ki-67 in fibrous mastopathy nodular form / British Medical Journal Vol. 3 No1 (2023) P.4-8 (14.00.00; № 6).

**II бўлим (II часть; II part)**

5. Шомансурова Н.С., Гильдиева М.С. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров в опухолевой ткани молочной железы // Журнал: Клиническая и экспериментальная онкология. 2019, № 3(9) – С. 29-33.

6. Тилляшайхов М.Н., Шомансурова Н.С. Рак молочной железы и беременность // Журнал Клиническая и экспериментальная онкология. 2020, № 1. – С. 42-45.

7. Шомансурова Н.С., Алимходжаева Л.Т. Прогностическое значение семейства белков BCL-2. Материалы научно-практической конференции онкологов Узбекистан. Самарканд, 2019. – С.148.

8. Шомансурова Н.С., Гильдиева М.С., Абдувалиев А.А. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в образцах ткани молочной железы у женщин с предопухолевыми и опухолевыми образованиями молочной железы // Материалы VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии. Москва, 2021. – С. 86-87.

9. Тилляшайхов М.Н., Шомансурова Н.С., Гильдиева М.С., Нишанов Д.А. Иммуногистохимические маркеры CD4+ и CD8+ в оценке прогнозирования опухолевого процесса молочной железы // Материалы VI

Всероссийской конференции по молекулярной онкологии. Москва, 2021. – С. 108.

10. Шомансурова Н.С., Гильдиева М.С. Экспрессия молекулярно-генетических маркеров в опухолевой ткани молочной железы. Журнал Клиническая и экспериментальная онкология. 2019, № 3 – С. 29-33.

11. Алимходжаева Л.Т., Зокирова Л.Т., Ходжаева А.В., Нигманова Н.А., Шомансурова Н.С. Тезисы докладов XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Молекулярно-генетические аспекты прогнозирования и ранней диагностики РМЖ у молодых. Казань 2019. – С. 379.

12. Алимходжаева Л.Т., Шомансурова Н.С., Зокирова Л.Т., Ходжаева А.В. Определение пролиферативной активности в опухолевых клетках у больных раком молочной железы с ранними формами заболевания / Тезисы докладов XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань 2019. – С. 380.

13. Tillyashaikhov M.N., Shomansurova N.S. Benign breast hyperplasia: diagnosis and treatment algorithm // European journal of pharmaceutical and medical research. 2020, № 7(5). – P. 269-271.

14. Alimkhodzhaeva L.T., Zakirova L.T., Nigmanova N.A., Shomansurova N.S. Characterization of new methylation markers and the expression of genes involved in carcinogenesis in breast cancer // European journal of pharmaceutical and medical research. 2020, № 7(5). – P. 659-661.

15. Alimkhodzhaeva L.T., Shomansurova N.S., Modern views on the phenomenon of multidrug resistance. European journal of pharmaceutical and medical research. April 2020, 2020, № 7(5), 586-588.

16. Шомансурова Н.С., Нигманова Н.А. Дисгормональные гиперплазии молочных желез алгоритм диагностики и лечения // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2020, № 1. – С. 42-43.

17. Шомансурова Н.С. Доклад Тема: Онкомаркеры в диагностике предопухолевых и опухолевых заболеваний молочных желез. Рак молочной железы современный подход к диагностике и лечению. Москва, июнь 2020 г.

18. Tillyashaikhov M.N., Shomansurova N.S. and Nishanov D.A. Immunohistochemical study of intratumoral lymphocytes in breast cancer. ejpmr // European journal of pharmaceutical and medical research. 2021, № 8(4), – P. 269-271.

19. Тилляшайхов М.Н., Шомансурова Н.С. Изучение рецепторов эстрогенов и прогестеронов у больных с предопухолевыми и опухолевыми заболеваниями молочных желез // Zamonaviy dunyoda ilm-fan va texnologiya nomli ilmiy-amaliy konferensiy. Ташкент, 2023. – 11-12 бет.

20. Тилляшайхов М.Н., Шомансурова Н.С., Алимходжаева Л.Т., Нигманова Н.А. Изучение молекулярно-биологических маркеров у больных с узловой формой фиброзно-кистозной мастопатии // Zamonaviy dunyoda ilm-fan va texnologiya nomli ilmiy-amaliy konferensiy. Ташкент, 2023. – 13 бет.

21. Тилляшайхов М.Н., Ходжаев А.В., Алимходжаева Л.Т., Шомансурова Н.С. Разработка алгоритма идентификации экспрессии гормональных рецепторов в образцах ткани молочной железы у женщин с



предопухолевыми и опухолевыми образованиями. Методические  
рекомендации. Ташкент, 2021. – 25 С.