

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

БЕКНАЗАРОВ ХУШВАҚТ ЖЎРАЕВИЧ

БОШ МИЯ АНАПЛАСТИК АСТРОЦИТОМАСИНИНГ
МОРФОЛОГИК ВА ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ

14.00.02–Морфология
14.00.15–Патологик анатомия

тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ–2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Бекназаров Хушвақт Жўраевич

Бош мия анапластик астроцитомасининг морфологик ва
иммуногистокимёвий жиҳатлари 3

Бекназаров Хушвақт Жураевич

Морфологические и иммуногистохимические аспекты
анапластической астроцитомы головного мозга..... 27

Beknazarov Khushvakt Juraevich

Morphological and immunohistochemical aspects of anaplastic
astrocytoma of the brain. 51

Эълон қилинган ишлар руйхати

Список опубликованных работ
List of published works 56

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

БЕКНАЗАРОВ ХУШВАҚТ ЖЎРАЕВИЧ

**БОШ МИЯ АНАПЛАСТИК АСТРОЦИТОМАСИНИНГ
МОРФОЛОГИК ВА ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.02 – Морфология
14.00.15 – Патологик анатомия**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.1.PhD/Tib3270 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:

Расулов Ҳамидулла Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Нишанов Данияр Анарбаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Азизова Феруза Хусановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Алиев Баҳром Раҳимбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

И.К. Ахунбаев номидаги Қирғиз давлат тиббиёт академияси (Қирғизистон республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил:100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кучаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин. (_____ рақами билан рўйхатга олинган) (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кучаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси, 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1 қават, 7-хона. Тел./факс: (99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
2024 йил «_____» _____ даги _____ -рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

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

Р.Дж. Усманов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда марказий нерв тизими (МНТ) ўсмаларининг асосий улуши (75-80%) глиомаларга тўғри келади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотига кўра, МНТ ўсмаларининг ҳавфлилиги бўйича (Grade) 4 та даражада таснифланган бўлиб, бунда «...глиомаларнинг ҳавфлилик даражасини белгилашда куйидаги меъзонлар: хужайравий ва ядровий полиморфизм, митотик хужайралар сони, қон томир эндотелийсининг пролиферацияси ва некроз ўчоқларини аниқлашда гистологик ва иммуногистокимёвий реакциялар қўлланилади...»¹. Ушбу ўсмалар бўйича ўлим кўрсаткичи 1,6 - 2,5% ташкил қилади. Халқаро Саратон тадқиқотлари агентлиги (IARC) ҳисоб-китобларига кўра, дунё бўйлаб «...ҳар беш кишидан бир нафари ҳаёти давомида саратон касаллигига чалинади ва ҳар 8 эркакдан 1 нафари ва ҳар 11 аёлдан 1 нафари саратон касаллигидан вафот этади...»². МНТ ўсмалари орасида ҳавфлилик даражаси (Grade I–II–III) бўйича астроцитомалар - диффуз ва анапластик астроцитомалар морфологик хусусиятлари билан бир биридан ажралиб туради. Бош мия анапластик астроцитомаларида ўсма тўқимасининг ангиоархитектоникаси, локализацияси, хужайралараро модда реакциясини ифодаловчи илмий маълумотлар кам, мавжуд қарашлар бир-бирига илмий боғланмаган. Шунинг учун бош мия анапластик астроцитомаларининг дифференциал ташхислашда беморлар ёши, жинси, локализацияси, қон томирлар морфологик ўзгаришлари, тўқима иммуногистокимёвий реакциялари каби белгилар мажмуини ишлаб чиқиш муҳим муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда бош мия астроцитомаларини патоморфологик ташхислаш усулларини ўрганиш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада мия моддасида пайдо бўлган ўсма тўқимасидаги морфологик, морфометрик, иммуногистокимёвий ўзгаришларнинг морфогенези, шунингдек клиник-анамнестик маълумотлар замирида беморларнинг ёши, жинси, хосила ўлчамлари, локализацияси ҳамда ўсма тўқимаси қон томирларининг морфометрик ўзига хослиги, тўқима гисто ва иммуногистокимёвий реакцияларининг ифодаланишини аниқлаш ва ўзгаришларнинг бир-бирига боғлиқлигини ўрганиш, ушбу соҳадаги аниқ дифференциал ташхислаш ва даволашга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли даражада ривожланадиган онкологик касалликларини эрта даврларида ташхислаш, даволаш ва профилактик чораларни сифатини яхшилаш бўйича муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита

¹Беляев А.Ю. и др. Анапластические астроцитомы и анапластические олигодендроглиомы головного мозга: современное состояние проблемы //Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 2021. – Т. 85. – №. 4. – С. 96-102.

²Global Cancer Statistics 2020: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.

устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, ҳавфли ўсма касалликларидаги патоморфологик хусусиятларини ўрганиш орқали онкологик касалликларни даволаш тактикасини янада такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Глиал ўсмаларнинг кечиши, ундаги тўқиманинг умумий морфологик, қон томирларининг морфометрик ўзгаришлари, тўқима реакциясининг иммуногистохимёвий намоён бўлиши, оғирлик даражасининг касалликнинг оқибатини белгилаши қатор илмий тадқиқот натижаларида ўз аксини топган. Яқин хорижий олимларнинг тадқиқотлари МНТ ўсмаларида ҳосила тўқимасининг гистологик ўзгаришларини ўрганишга қаратилган (Р.Ф.Акбаров, 2011; К.А. Колотов, О.В.Машковцев, 2012; Т.В.Жукова, 2015; С.М.Милуков, 2016; А.О.Кривенкова, Н.Листратенко, 2021; К.В.Грецких, А.С.Токарев, 2021; Д.В.Сашин, 2022; М.Ю.Рыков, 2022) ва шунингдек узоқ хорижда ҳам (P.Kleihues, W.K.Cavenee, 2000; D.N.Louis, H.Ohgaki, O.D.Wiestler, W.K.Cavenee, 2007; D.J.Dabbs, 2010; C.Kline, 2018; J.Rutka, 2018; T.Ritzmann, 2020; S.Hyuna, F.Jacques, 2021) қатор илмий тадқиқот ишлари мавжуд. Уларда марказий нерв тизимининг бирламчи ўсмалари орасида глиомалар – 45,6%, глиал қатордаги ўсмалар орасида диффуз астроцитомалар – 10-11%, анапластик астроцитомалар – 3-5% атрофида учраши аниқланган. МНТ бирламчи ҳавфли ўсмалари орасида анапластик астроцитомалар 25-30% ни ташкил қилиши қайд этилган. МНТда учрайдиган ўсмаларнинг ҳавфлилиқ даражаси (Grade)га қараб ҳаётий давомийлиги турлича талқин қилинган. Шунингдек неоангиогенезнинг глиал ўсмалардаги хусусияти ва

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони.

прогностик факторлари бўйича икки хил ёндашув: айрим муаллифларнинг фикрича глиома ўсмаларидаги неоангиогенези ҳавфли ўсма турларида ҳеч қандай прогностик факторга эга эмаслиги таъкидланса, айрим муаллифларнинг фикрича неоангиогенез натижасида ҳавфли ўсмаларнинг ривожланиши ва ўсишида боғлиқлик борлиги таъкидланади. Анапластик астроцитоманинг ривожланишида ўсма тўқимасининг таркибидаги ангиогенез кам ўрганилган, илмий маълумотлар турлича, айримлари эса ўзаро қарама-қарши тавсифга эга.

Ўзбекистонда МНТ глиал ўсмаларининг клиник турлари, даволаш усуллари ва ўсма тўқимасининг морфологик хусусиятларини баҳолаш борасида кам сонли олимлар иш олиб боришган (М.М.Ахмедиев, 2016; Ғ.М.Қориев, 2020; А.А.Ким, 2016, 2021; Р.Т.Қодирбеков, 2021), аммо анапластик астроцитомаларнинг дифференциал патанатомик ташхислашда ўсма тўқимасининг ангиоархитектоникаси, тўқима иммуногистохимёвий экспрессияланишининг морфологик хусусиятлари тўлиқ ўрганилмаган.

Замонавий маҳаллий ва хорижий адабиёт манбаларида МНТ глиал ўсмалари орасида анапластик астроцитомаларнинг макроскопик, гистологик, морфометрик, гисто ва иммуногистохимёвий ўзига хос хусусиятларини комплекс баҳолашга қаратилган маълумотлар мавжуд эмас. Бош мия ўсмалари, хусусан анапластик астроцитомаларнинг кўп учраши, клиник ва патанатомик ташхислашда хатоликларнинг 20%гача учраб туриши, касалликда даволаш тактикасини танлаш муаммоларининг мавжудлиги, ўсма тўқимасининг реакциялари ва қон томирларининг ўзига хос ўзгаришларини морфометрик ва тўқима иммуногистохимёвий экспрессияланиш хусусиятларини чуқур ўрганишни тақозо қилади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий ташкилот ва муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг № 01980006703- «Болаларда туғма ва ортирилган касалликларнинг диагностикаси, давоси ва профилактикаси усулларини такомиллаштириш» (2019-2022 йй) илмий-тадқиқот ишлари мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бош мия анапластик астроцитомасининг морфологик, морфометрик ва иммуногистохимёвий таҳлил натижалари интерпритациясига асосланиб, патоморфологик ташхислашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

анапластик астроцитома касаллигида беморларнинг тиббий ҳужжатларини клиник ва анамнестик таҳлил қилиш;

бош мия астроцитомаларининг диффуз ва анапластик шаклларида хос кийёсий морфологик ўзгаришларни баҳолаш;

анапластик астроцитома тўқимаси таркибидаги қон томирларнинг солиштирма морфометриясини баҳолаш;

бош мия астроцитомаларининг гистохимёвий ва иммуногистохимёвий (VGFR, p53, Ki-67, Bcl2) хусусиятларни умумий морфологик ўзгаришлар билан солиштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика нейрохирургия марказида 2016-2020 йиллар оралиғида даволанган (n=549та) беморларнинг касаллик тарихлари, шулардан 150 та бемор тасодифий танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида 150 та беморнинг ўсма тўқималари, назорат гуруҳидаги ҳавфлилик даражаси G-II бўлган астроцитомалар билан касалланган беморлар (n=10та) ва ҳавфлилик даражаси G-III бўлган (n=10та) астроцитомалар билан касалланган беморларнинг гистокимёвий ҳамда иммуногистокимёвий усулларда VGF, p53, Ki67, Bcl2 моноклон алантителолар орқали ҳужайралар экспрессиясининг натижалари, ўсма тўқимасидан намуналар шахмат тартибида 5 тадан 10 та бўлакчагача ўлчами 1.0x1.0см катталиқда бўлакчалар морфологик ва лаборатор тадқиқот материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда бош мия анапластик астроцитомасини патоморфологик таъхислашни такомиллаштиришда макроскопик, гистологик, гистокимёвий, иммуногистокимёвий, морфометрик ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

анапластик астроцитоманинг учраш даражаси эркаларда 57,3% юқори (A (II) βRh+ ва 0 (I) αβ Rh+ қон гуруҳларга мансуб инсонларда, ўртача ёш – 38,8), топографик жойлашуви 78% ҳолатларда – бош мия катта ярим шарларида (миянинг ўнг ярим шарида 43,0%) аниқланган;

илк бор бош мия астроцитомаларининг морфологик ва иммуногистокимёвий хусусиятларининг мутанносиблиги таҳлил қилиниб, анапластик астроцитомалар тўқималарида гетерогенлик моҳияти морфологик жиҳатдан очиқ берилган, шунингдек қон томирлари тузилишининг ўзига хослиги ва моноклонал антителоларнинг экспрессияси аниқланган;

моноклонал антителоларнинг экспрессияланиш хусусиятларини иммуногистокимёвий текширувлар натижасида анапластик астроцитоманинг прогностик аҳамияти аниқланган;

битта ўсма тўқимаси таркибида ҳавфлилик даражаси турлича бўлган майдонлар моноклонал антителоларни экспрессияланиш даражасига асосланган ҳолда исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

астроцитомаларда анъанавий усуллари билан бирга гистокимёвий усулларни қўллаш орқали уларнинг ҳужаравий нисбатига баҳолашда бирмунча қулайликларга олиб келган;

Bcl2 (антиапоптоз) маркерининг Grade-II ва Grade-III даражадаги астроцитомаларда ўрта даражали позитив реакция нисбати 1:1 нисбатдалиги ва ҳавфлилик даражасини ошиши билан p53 (апоптоз) оқсилни фодаловчи ўсма ҳужайраларининг сони ортиб бориши аниқланган;

ҳавфлилик даражаси (G-II) бўлган астроцитомаларда қон томир эндотелиал ўсиш омилининг енгил даражадаги позитив кўрсаткичи юқорилиги бу турдаги ўсмаларда ўсиш жараёни сустлигини ифодалаган; пролифератив активлигининг (Ki-67) юқори даражадаги интенсив реакцияси астроцитоманинг агрессив кечиши ва трансформациясини билдиради;

морфологик ананавий текширувлар билан бирга ИГК текширувларида 2 ва ундан ортиқ антителолар қўлланилиши астроцитомаларнинг диагностик натижаларига таъсир этишга қаратилган амалий чораларни белгилаш учун асос бўлган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган макроскопик, гистологик, гистокимёвий, иммуногистокимёвий, морфометрик ва статистик тадқиқот усуллар ёрдамида бош мия анапластик астроцитомасини патоморфологик ташхислашни такомиллаштиришнинг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти илк бор бош мия астроцитомаларнинг морфологик ва иммуногистокимёвий хусусиятларнинг мутаносиблиги таҳлилкилинганлиги, бош мия астроцитомаларининг этиологик, топографик ва мия қисмларида локализацияси хусусидаги илмий маълумотлар янгиланганлиги, астроцитомалар ангиоархитектоникаси аниқ морфометрик кўрсаткичларда ифодаланиб, ўсма тўқимасининг морфологик тавсифи баҳоланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти морфологик жиҳатдан анапластик астроцитоматунинг гетрогенлик моҳияти очиб берилганлиги, шунингдек морфометрик усуллар ёрдамида қон томир тузилишининг ўзига хослиги ва иммуногистокимёвий текширувлар асосида моноклонал антителоларнинг экспрессияси таҳлили асосида анапластик астроцитомаларни башоратлаш механизми очиб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тошкент педиатрия тиббиёт институти эксперт кенгашининг 2024 йил 3 апрелдаги 03/218-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш буйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2024 йил 12 февралдаги 03/399-сонли хати тақдим этилган):

биринчи илмий янгилик: анапластик астроцитоманинг учраш даражаси эркакларда 57,3% юқори (А (II) β Rh⁺ ва 0 (I) $\alpha\beta$ Rh⁺ қон гуруҳларга мансуб инсонларда, ўртача ёш – 38,8), топографик жойлашуви 78% ҳолатларда – бош мия қатта ярим шарларида (миянинг ўнг ярим шарида 43,0%) аниқлангани Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилоят филиали буйича 23.11.2023 йилдаги 67-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази буйича 13.11.2023 йилдаги 431У-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:

ҳавфлилик даражаси II (G) ва III (G) бўлган астроцитомаларнинг патоморфологик белгиларнинг турли даражада учраши аниқланиб, бу ҳолат

уларнинг патогенези натижасида гистокимёвий ва иммуногистокимёвий таҳлилардаги антителоларнинг турли даражада ифодаланиши ва Grade критериялари бўйича ташхислашда фойдаланиш, беморларни ташхислаш ва даволаш сифатини яхшилади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:

ҳавфлилик даражаси II (G) ва III (G) бўлган астроцитомаларнинг патоморфологик белгиларнинг турли даражада учраши аниқланиб, бу ҳолат уларнинг иммуногистокимёвий таҳлилардаги антителоларнинг турли даражада ифодаланиши ва Grade критериялари бўйича ташхислашда фойдаланишнинг билвосита аниқланганлиги касалликнинг асоратларини олдини олишда инobatга олиниб даволашнинг замонавий технологияларидан фойдаланиш, касаллик асоратларини олдини олиш ҳамда беморларга сарфланадиган харажатларини ҳар бир антителонинг миқдорига (6 мкл) 50000 сўмга боғлиқ камайишига эришилган.

Хулоса: ҳавфлилик даражаси II (G) ва III (G) бўлган астроцитомаларнинг патоморфологик белгиларнинг турли даражада учраши, иммуногистокимёвий таҳлиларда икки ва ундан ортиқ антителолардан фойдаланган ҳолда юқоридаги маълумотлардан ва замонавий даволаш технологияларидан фойдаланиш, кузатилиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олиш ҳар бир бўлакчага сарфланадиган антителолар миқдорини (6 мкл) 50000 сўмга камайтирган, бу эса 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 750000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 2750000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: илк бор бош мия астроцитомаларининг морфологик ва иммуногистокимёвий хусусиятларининг мутанносблиги таҳлил қилиниб, анапластик астроцитомалар тўқималарида гетерогенлик моҳияти морфологик жиҳатдан очиб берилган, шунингдек қон томирлари тузилишининг ўзига хослиги ва моноклонал антителоларнинг экспрессияси аниқлангани Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилоят филиали бўйича 23.11.2023 йилдаги 67-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 13.11.2023 йилдаги 431У-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: келтирилган органометрик ва морфологик таҳлиларнинг натижалари, таклиф этилган алгоритмлар анапластик астроцитомалар билан касалланган беморларнинг диагностикасида комплекс ёндашувлардан фойдаланиш, уларда кузатиладиган асоратларни эрта аниқлаш ва даволашда тўғри ёндашувларни яхшиланишига эришилади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: 1) бош мия анапластик астроцитомасининг таркибий жиҳатдан органометрик ўрганиш, қон томир атрофи, ўсманинг марказий ва периферик қисмларидаги хужайраларнинг морфологиясини тадқиқ этиш, уларда келиб чиқадиган ўзгаришларни ва кўрсаткичларни меъёр билан таҳлил қилиб солиштириш, бир нечта морфологик усулларни қўллаш орқали ҳавфлилик даражаси турлича бўлган астроцитомаларни диагностика қилиш учун сарфланадиган харажатларни 30% га камайтиришга эришилади; 2) бош мия анапластик астроцитомасининг

морфологик ва иммуногистохимёвий таҳлилларининг бир бирига мутаносиблигини баҳолаш оралиқ кам маблағ сарфлаш орқали, иқтисодий жиҳатдан қулай бўлган анаънавий гистологик ва иммуногистохимёвий усулларда иккита антителони қўллаш оралиқ ортиқча харажатлар сарфланмаслиги ҳисобига иқтисод қилишга эришилади.

Хулоса: бош мия анапластик астроцитомаси билан касалланган беморларда жарроҳлик амалиётидан кейин кузатиладиган асоратларни олдини олишни инобатга олиб, қўшимча текширув усуллари талаб қилинмаслиги натижасида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблаларини 5000000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблаларни 2000000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: моноклонал антителоларнинг экспрессияланиш хусусиятларини иммуногистохимёвий текширувлар натижасида анапластик астроцитоманинг прогностик аҳамияти аниқлангани Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилоят филиали бўйича 23.11.2023 йилдаги 67-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 13.11.2023 йилдаги 431У-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: астроцитомаларда иммуногистохимёвий таҳлиллар асосида олиб борилган текширувларни интерпритацияси асосида олинган натижалар асосида беморларда кузатиладиган салбий ва ижобий ҳолатларни прогнозлаш ва уларнинг даво чораларни тўғри коррекция қилиш, бу эса кузатилиши мумкин бўлган асоратларни олдини олиш ва беморларнинг аҳволини яхшиланишига олиб келади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: бош мия анапластик астроцитомасининг таркибий жиҳатдан органометрик ўрганиш, қон томир атрофи, ўсманинг марказий ва периферик қисмларидаги хужайраларнинг морфологиясини тадқиқ этиш, уларда келиб чиқадиган ўзгаришларни ва кўрсаткичларни меъёр билан таҳлил қилиб солиштириш, бир нечта морфологик усулларни қўллаш орқали ҳавфлилик даражаси турлича бўлган астроцитомаларни диагностика қилиш учун сарфланадиган харажатларни 45% га камайтиришга эришилади. *Хулоса:* бош мия анапластик астроцитомаси билан касалланган беморларда жарроҳлик амалиётидан кейин кузатиладиган асоратларни олдини олишни инобатга олиб, қўшимча текширув усуллари талаб қилинмаслиги натижасида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблаларини 8000000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 3500000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: битта ўсма тўқимаси таркибида ҳавфлилик даражаси турлича бўлган майдонлар моноклонал антителоларни экспрессияланиш даражасига асосланган ҳолда исботлангани Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилоят филиали бўйича 23.11.2023 йилдаги 67-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 13.11.2023 йилдаги 431У-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ҳавфлилик даражаси II (G) ва III (G) бўлган астроцитомаларнинг патоморфологик белгиларнинг турли даражада учраши аниқланиб, бу ҳолат уларнинг патогенези натижасида гистокимёвий ва иммуногистокимёвий таҳлиллардаги антителоларнинг турли даражада ифодаланиши ва Grade критериялари бўйича ташхислашда фойдаланиш, беморларни ташхислаш ва даволаш сифатини яхшилайтиди.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: бош мия анапластик астроцитомасининг морфологик ва иммуногистокимёвий таҳлилларининг бир бирига мутаносиблигини баҳолаш оралиқ кам маблағ сарфлаш орқали, иқтисодий жиҳатдан қулай бўлган анаънавий гистологик ва иммуногистокимёвий усулларда иккита антителони қўллаш оралиқ ортиқча харажатлар сарфланмаслиги ҳисобига иқтисод қилишга эришилади, бунинг ҳисобига даволаш учун сарфланадиган харажатларни 45%га камайтиришга эришилади.

Хулоса: бош мия анапластик астроцитомаси билан касалланган беморларда жарроҳлик амалиётидан кейин, кузатиладиган асоратларни олдини олишни инобатга олиб, қўшимча текширув усуллари талаб қилинмаслиги, келувчи омилларни эрта бартараф этиш чора тадбирлари ишлаб чиқиш ва амалиётда қўлланилиши 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблаларини 20000000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 10000000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 та си республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва аҳамияти асосланган, тадқиқотнинг мақсад вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг амалий натижалари ва илмий янгилиги келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр қилинганишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Бош мия анапластик астроцитомасининг морфологик ва иммуногистокимёвий ўрганишларга замонавий**

қарашлар» деб номланган биринчи бобида Ўзбекистон Республикаси, ҳамдўстлик мамлакатлари, узоқ ва яқин хориж мамлакатларида бош мия анапластик астроцитомасининг учраш даражаси, статистик ва олиб борилиган илмий ишларга доир илмий манбалар таҳлили келтирилган. Шунингдек қатор глиаль ўсмаларининг жумладан астроцитомаларнинг таснифлашдаги хусусиятларга эътибор қаратилган. МНТ даги бирламчи глиал ўсмаларнинг морфологик тузилиши ва қон томир хусусиятининг таъсирига доир маълумотлар муаллифлар томонидан қанчалик ўрганилганлиги тизимли сарҳисоб қилинган. Астроцитомаларнинг хусусан анапластик астроцитомаларнинг келиб чиқишида ўрганилган ҳавф омиллари сифатида кўп этиологик омиллар ўрганилишига қарамай, касалликнинг учраши ва патогенетик даволаш ва профилактика масалаларида аниқ чоратadbирларни белгилашда замонавий патоморфологик усулларнинг қўлланилиши ташхислаш самарадорлигини ошишига хизмат қилиши кўрсатилган.

Диссертациянинг **«Бош мия анапластик астроцитомаларини ўрганишдаги материал ва тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида илмий иш тадқиқот материаллари ва қўлланилган макроскопик, микроскопик, морфологик ва морфометрик усуллар баён қилинган.

Тадқиқод материали сифатида 2016-2020 йиллар оралиғида Республика нейрохирургия илмий амалий тиббиёт марказида анапластик астроцитома касаллиги билан даволанган (n=549) беморларда ретроспектив таҳлиллар олиб борилди. EORTC (Саратон касаллигини даволаш ва тадқиқ қилиш Европа ташкилоти) 22844/22845, бир қанча нашрлари асосида прогностик омиллар (ёш, ўсманинг гистологияси, ўсманинг ҳажми, ва бошқа омиллар) инобатга олинди. Бунда беморларнинг касаллик тарихи таҳлилида: жинси, ёши, ўсманинг топографо-анатомик жойлашувига ва 2016-2020 йиллар оралиғида 150 та тасодифий танлаб олинган беморларнинг клиник лаборатория текширувлари, инструментал текширувлар (МРТ, КТ) ва операция усуллари, ҳўл архив ва тайёр ҳолатдаги парафин блоклардан кесмалар тайёрланиб ўсма тўқимасининг морфологик, гистокимёвий ва иммуногистокимёвий текширувлари шунингдек морфометрик кўрсаткичлари таҳлил қилинди. ЖССТ 2007 ва 2016 йиллардаги МНТ ўсмалари таснифининг 4-5 нашрлари асосида тавсия этилган критериялар бўйича астроцитома ва анапластик астроцитомаларнинг патоморфологик хусусиятлари ўрганилди.

Республика нейрохирургия илмий амалий тиббиёт марказининг патанатомия бўлимида патоморфологик, гистокимёвий ва морфометрик текширувлар (2023 йил 2 мартдаги ТошПТИ ва РНИАТМ ўртасидаги илмий ҳамкорлик шартномаси). Иммуногистокимёвий текшириш усуллари FBC NGS MEDICAL хусусий лабараториясида олиб борилди (2023 йил 1 ноябрьдаги 26/2023 - сонли шартнома). Шунингдек астроцитомаларнинг иммуногистокимёвий хусусиятларини ўрганиш мақсадида Беларусь Республикаси Н.Н.Александрова номидаги Республика онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт марказида амалиёт ўтаб архив

материалларидан фойдаланилди (2023 йил 17 ноябрдаги 3566102 - сонли шартнома).

Республика нейрохирургия марказида 2016-2020 йиллар оралигида жаррохлик амалиёти бажарилган гистологик жихатдан астроцитар ўсмаларнинг (диффуз астроцитома (фибриляр, протоплазматик, гемистоцитар), анапластик астроцитома) ҳавфлилик даражаси ҳар хил бўлган 150 та бемор тасодифий танлаб олиниб, уларнинг гистологик натижалари таҳлил қилинди ва 20 нафар беморнинг ўсма тўқималари гистокимёвий ва иммуногистокимёвий хусусиятлари ва қон томирларининг морфометрияси ўрганилди. Бунда ҳавфлилик даражаси II (G) бўлган (n=10) ва ҳавфлилик даражаси III(G) бўлган (n=10) астроцитомалар таҳлил қилинди.

Парафин кесмалардан олинган наъмуналар гематоксилин-эозин бўёғида бўялиб Г.Автандилов бўйича стереоморфометрик тадқиқот олиб борилди. Дискрет тузилмаларни ўрганиш учун-ҳар бир хужайра учун 100 балл. Чизиқли тузилмаларни ўрганиш учун плёнкага ҳақиқий шкала узунлиги 1000 мм ва бўлиниш қиймати 0,01 мм бўлган объект-микрометр-ОМО ўлчагич проекция қилинди. Плёнканинг ўлчамлари монитор экранининг ўлчамига мос келди. Ўлчовлар морфологик объектни экранга чиқариш орқали амалга оширилди. Морфометрик тадқиқот учун AxioScore микроскопида ZEISS AxioCam 105 color камераси ёрдамида ўрганилаётган ўсма тўқимаси рақамли фото суратлари микроскоп объективининг x40 лигида энг юқори зичликга эга бўлган микро қон томир майдонлари танлаб олиниб 4-5 тагача фото суратлар олинди. Ўртача ўлчанган параметрлар ўсма майдонининг 1 мм² да жойлашган микромирларнинг зичлиги асос қилиб олиниб ҳисобланди, микромирларнинг ўзига хос майдонини (умумий кесма майдонининг %), микро томир бўшлиқларининг майдони (умумий кесма майдонининг %) ҳисоблаш учун ишлатилган), микромирларнинг ўртача диаметри (мкм).

Толуидин кўки бўёғида Ниссл методи орқали олинган кесмаларни бўяш-ушбу усул нормал ҳолат ва патологик ҳолатдаги, асаб хужайраларидаги ўзгаришларни (тигроид модда фоликуляцияси, тигролиз, цитоплазманинг вакуолизацияси ва бошқалар), шунингдек глиал элементларнинг ҳолатини баҳолашга имкон беради. Азан бўёғи билан Гайденгайн бўйича бўяш усули иккита бўёк: азокармин ва анилин кўки орқали амалга оширилади.

Иммуногистокимёвий тадқиқот учун тайёр парафин блоклардан микротомда (Leica, Германия) 5-7 мкм қалинликда кесмалар олиниб, полилизинланган предмет ойначаларга ўрнатилди ва 37° С 10 соат давомида иссиқлик столида қуритилди. Кесмаларни депарафинизациялаш ва сувсизлантиришдан кейин демаскировка қилиниб, стандарт протоколда кўрсатилган кетма-кетликда Bond Leica Australia (Австралия) иммуногистопроцессордан фойдаланган ҳолда Ki-67 (пролифератив активлик индекси), VGFR (қон томир ўсиш омили), p53 (апоптоз) ва Bcl-2 (антиапоптоз) моноклоналантителолар орқали хужайралар экспрессияси ўрганилди. ИГК натижаларига кўра ўсма хужайрасидаги интенсивликга аҳамият берилди. Бунда ёруғлик Leica (Германия) микроскопида 100, 200, 400 марта катталаштирувчи линзаларда ўсма хужайрасида бўялган ва жойлашган маркёрларни (ядро,цитоплазма,ва хужайра мембранаси) 10 та

кўрув майдонида ҳисоблаб чиқилди. Олинган натижалар ALLRED методикаси бўйича балл ва фоиз кўринишда баҳоланди. Бунда минимал балл 0 (негатив), 1 балл (паст позитив 10-30%), 2балл (ўрта позитив 30-60%), 3 балл (юқори позитив 60-100%).

Статистик таҳлиллар олинган натижалар асосида вариацион статистик усул ёрдамида «Microsoft Exel» программаси орқали ишлов берилди. Аниқланган ўртача қиймат (M) ва ўртача хатолик (m) қилиб белгиланди.

Диссертациянинг «**Бош мия астроцитомаларининг морфологик тавсифи**» деб номланган учинчи бобида беморларнинг касаллик тарихининг ретроспектив таҳлили орқали ёш кўрсаткичларида ўртача ёш эркаларда - 38.8 аёлларда 40.5 ёшни нисбати 1.0:0.9 ни ташкил қилиши, анапластик астроцитоманинг учраш даражаси илк (эрта) етуклик даврда (20–45 ёшгача) фоиз миқдори бошқа даврларга нисбатдан (n-273, 49.5%) кўпроқни ташкил қилди. Кейинги ўринларда ўрта етуклик (45–60 ёшгача) даври (n-125, 22.7%) ва ўсмирлик ва ўспиринлик (11–20 ёшгача) даври (n-54,9. 83%) тўғри келмоқда. Жинс бўйича таҳлиллар аёлларга нисбатдан эркаларда (n-315, 57.3%) анапластик астроцитома билан касалланиш кўп учраши кузатилди (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Ретроспектив таҳлилда анапластик астроцитомаларнинг (Эриксон бўйича) ёшга хос учраш даражаси кўрсаткичлари, (2016-2020 йй., n-549)

Ёш	2016й.	2017й.	2018й.	2019й.	2020й.
Илк гўдаклик (туғилишдан–1ёшгача)	1	-	-	-	-
Кечки гўдаклик даври (1ёшдан-3 ёшгача)	1	-	3	-	1
Илк болалик (3–5 ёшгача).	1	1	-	3	3
Болалик даври (5–11ёшгача).	5	3	4	8	7
Ўсмирлик ва ўспиринлик даври (11–20 ёшгача).	10	13	6	17	8
Илк (эрта) етуклик даври (20–45 ёшгача).	43	51	61	66	52
Ўрта етуклик даври (45–60 ёшгача).	31	24	18	28	24
Кечки етуклик даври (60 ёш ва ундан юқори).	11	7	9	14	15
Жинс (аёл/эркак)	43/60	43/56	40/61	63/73	45/65
Жами	103	99	101	136	110

Анапластик астроцитомасининг топографик учраш даражаси бўйича олиб борилган таҳлиллар натижасидан бош мия пешона бўлагиде фоиз кўрсаткичи умумий 39.2%, тепа бўлакда 19.8% да, чакка бўлагиде 16.7%, пинеал сохада 0.1%, тиниқ тўсиқда 0.3%, узунчоқ мияда 0.5%

кўрсаткичларда, умумий олганда 78% ҳолатда бош мия катта ярим шарларида анапластик астроцитоманинг учраши ушбу анатомик жойлашувда эса энг кўп кўрсаткич ўнг мия ярим шарларида 43.0% билан намоён бўлди (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Анапластик астроцитома билан касалланган беморларда ўсманинг топографик учраш даражаси

Топографик жойлашув майдони		abs	%	Топографик жойлашув майдони	abs	%	
Пешона бўлаги	Ўнг	120	21.8	Мияча чувалчанги сохаси	6	1.0	
	Чап	96	17.4	IV қоринча	22	4.0	
Тера бўлаги	Ўнг	60	10.9	III–қоринча бўшлиғи	2	0.3	
	Чап	49	8.9				
Чакка бўлаги	Ўнг	43	7.8	Таламус	Ўнг	10	1.8
	Чап	49	8.9		Чап	8	1.4
Энса бўлаги	Ўнг	2	0.3	ХСО	4	0.7	
	Чап	7	1.2				
Ён қоринча	Ўнг	5	0.9	Қадоксимон тана	8	1.4	
	Чап	11	2.0				
Мияча ярим шари	Ўнг	17	3.0	Пинеал соха	1	0.1	
	Чап	13	2.3	Орқа мия	6	1.0	
Кўприк мияча бурчаги (КМБ)	Ўнг	2	0.3	Тиниқ тўсиқ	2	0.3	
	Чап	3	0.5	Узунчоқ мия	3	0.5	

2016- 2020 йиллар оралиғида 549 та тасодифий танлаб олинган анапластик астроцитома билан касалланган беморларнинг клиник лаборатория кўрсаткичларида (AB0) системаси бўйича қон гуруҳи ([Карл Ландштейнер](#)) таҳлил қилинганда. A(II)(+) қон гуруҳида кўрсаткичи (n-175; 31.8%) юқорилиги, кейинги ўринларда 0(I) (+) қон гуруҳида (n-133; 24.2%), B(III) (+) қон гуруҳида (n-100; 18.2%), AB(IV) (+) қон гуруҳида эса (n-79;

14.3%) учраши аниқланди. Қон гурухи бўйича олиб борилган таҳлиллардан келиб чиқиб шуни айтиш мумкин анапластик астроцитома касаллиги билан оғриган беморларнинг кўп қисмини **A(II)(+)** ва **0(I)(+)** қон гурухлари ташкил қилган.

Олинган натижалар бўйича битта ўсма тўқимасида даражаси турлича бўлган гетрогенлик аниқланган. Жумладан 62% ҳолатда глиал ўсмаларнинг бир турида морфологик манзараси турли даражада бўлган участкалари аниқланган. Натижада астроцитар ўсмаларни ташхислашда патоморфологлар орасида хатолик 20% гача ошиш эҳтимоллигик узатилган. МНТ ўсмалари орасида астроцитомалар умумий нерв тизитми ўсмаларининг 40-60% ни ташкил этиб, барча ёш ва жинсда учрайди. Умумий астроцитомаларорасида Ҳавфлилик даражаси II (G) диффуз астроцитомалар инфильтратив ўсиб чегаралари ноаниқ бўлади. Баъзида чегаралари аниқ, тугун кўринишида учради(1-расмга қаранг).



1-расм. Диффуз астроцитома А-фибрилляр тури, Б – протоплазматик тури.

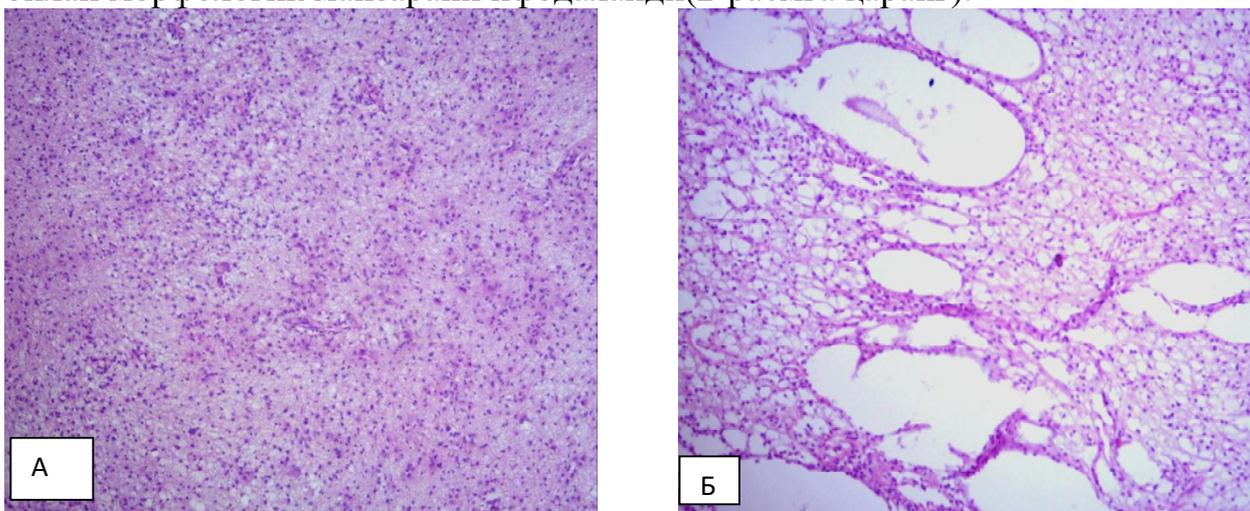
А- Фибрилляр астроцитома макроскопик: ўлчами 8,5x3,8x2,5 см, оқимтир пушти рангда, юмшоқ консистенцияли, майда нуқтали қон қуйилишлар билан ва юпка капсулага эга.

Б - Протоплазматик астроцитома макроскопик: ўлчами 6,1x4,2x2,3 см, оқимтир оч пушти рангда, сарғимтир ўчоқлар мавжуд, юмшоқ консистенцияли, шилликсимон масса билан капсулага эга

Умум морфологик текширувларда тўқима таркибидаги морфолгик хусусиятлар—атипия, митотик активлик, пролифератив ва гиперплазия, қон томирларнинг морфологик хусусияти ҳамда Grades(G) меъзони бўйича ўсманинг ҳавфлик даражасини баҳолаш усуллари қўлланилди. Ҳавфлилик даражаси II(G) диффуз астроцитомаларнинг микроскопик манзарасида фибрилляр астроцитома-морфологик фибрилляр тўр шаклидаги ва овал ёки нотўғри шаклдаги хар хил ўлчамдаги мономорф, гипер ёки гипохром ядролар тарқоқ, ҳужайра танаси хар хил жойлашуви ва митоз, қон томир эндотелийсининг пролиферацияси кузатилмаслиги, майда киста бўшлиқлари, кам ҳолатларда кальциноз ўчоқлари тарқоқ ёки ўчоқли ҳолатда морфологик манзарани намоён қилади, цитоплазма хира кам ифодаланган.

Протоплазматик астроцитоманинг патоморфологик манзарасида эса протоплазматик астроцитлардан келиб чиқувчи асосан кул ранг моддада, яъни нейронлар соҳасида жойлашади. Бу ҳужайраларнинг танаси кўп қиррали бўлиб, ундан кўп тармоқланувчи ва оёқчалар ҳосил қилиб тугалланувчи ўсимталар чиқади (Кахал-усулида бўялганда), ядро нисбаттан

катта, хроматин кам. Цитоплазмада кўп миқдорда гликоген сақлайди. Ҳавфлилик даражаси II (G) диффуз астроцитомаларда хужайралар нормага яқин ёки гипертрофияланган ҳолатда, ҳар хил ўлчамдаги киста бўшлиқлари билан морфологик манзарани ифодалайди(2-расмга қаранг).

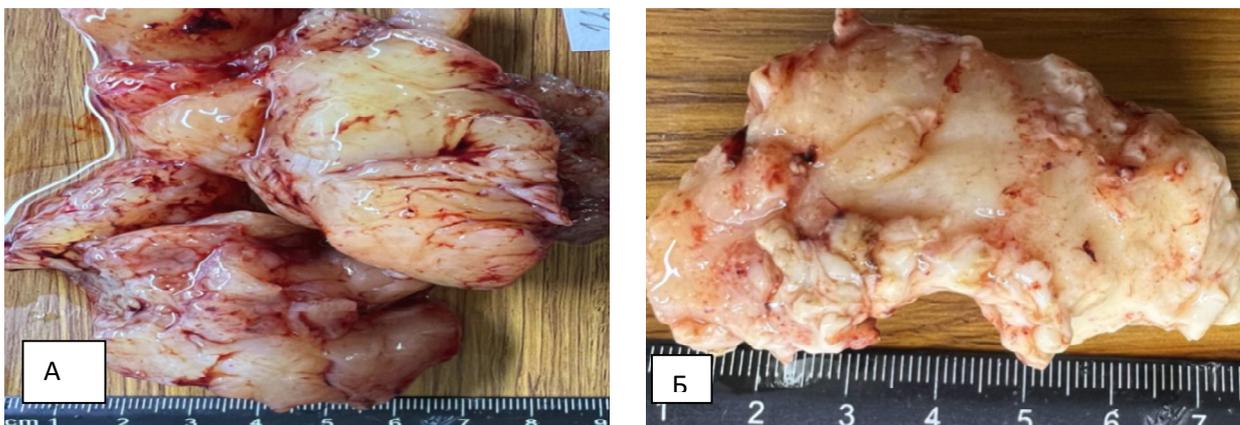


2 -расм. Диффуз астроцитома А-фибрилляр тури, Б – протоплазматик тури.

А- фибрилляр астроцитома: морфологик фибрилляр тўр шаклидаги ва овал ёки нотўғри шаклидаги ҳар хил ўлчамдаги мономорф, гипер ёки гипохром ядролар тарқоқ, хужайра танаси ҳар хил жойлашуви ва митоз, қон томир эндотелийсининг пролиферацияси кузатилмаслиги, цитоплазма хира кам ифодаланган. Гематоксилин –эозин. Ок10. Об 10.

Б - протоплазматик астроцитома: хужайралардан кўп тармоқланувчи ўсимталар чиқиб тармоқланган, ядро нисбаттан катта, хроматин кам. Цитоплазма оч пушти рангда, хужайралар нормага яқин айримлари гипертрофияланган ҳолатда, ҳар хил ўлчамдаги киста бўшлиқлари мавжуд. Гематоксилин –эозин. Ок10. Об 10.

Ҳавфлилик даражаси II (G) гемистоцитар астроцитомаларнинг макроскопик кўринишида баъзан битта катта қаймоқсимон кисталар ва парчаланган ўчоқлари ва кальциноз кузатилиши мумкин. Консистенцияси одатда юмшоқ, баъзида қаттиқ-бу глиал хужайраларнинг кўплиги билан ифодаланади(3-расмга қаранг).



3- расм.Диффуз астроцитоманинг гемистоцитар тури А ва Б.

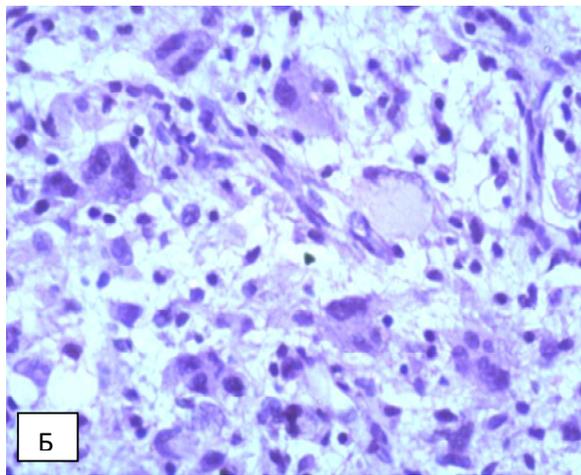
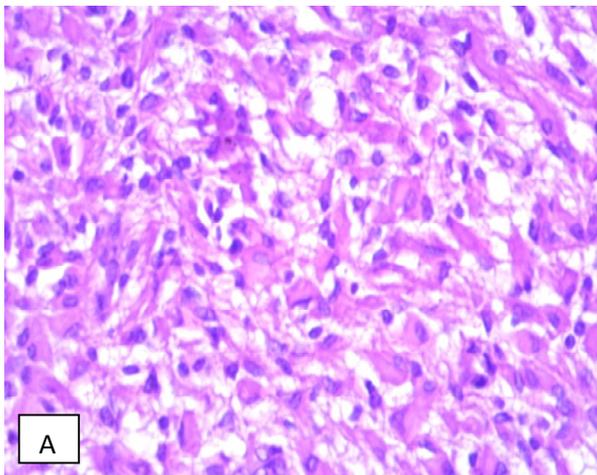
А- Гемистоцитар астроцитома макроскопик: ўлчами 9,5х6,8х3,5 см, оч пушти сарғиш рангда, юмшоқ, желесимон

Б - Гемистоцитар астроцитома макроскопик: ўлчами 6,5х3,4х1,5 см, оч пушти сарғимтир рангда, юмшоқ

массага эга, майда нуктали кон куйилиш юзаси нотекис.

консистенцияли, майда нуктали кон куйилишлар ва юзаси нотекис.

Хавфлилик даражаси II (G) диффуз астроцитомаларнинг гемистоцитар турининг морфологик манзарси кўпроқ ҳолатларда фибрилляр–протоплазматик астроцитлардан келиб чиқувчи ўсма жараёни ҳисобланади. Морфологик манзарада астроцит хужайра танасининг сезиларли катталашган, цитоплазманинг эозинофил бўйлиши ва гипертрофияси, ядронинг одатдаги ёки камроқ миқдорда катталашган ва эксцентрик жойлашиши билан намоён бўлади (4-расмга қаранг).



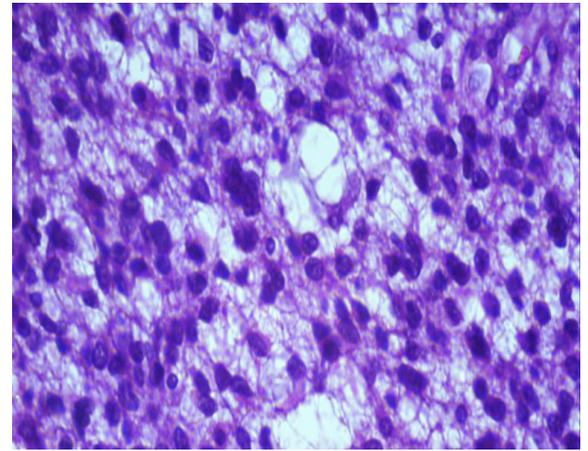
4-расм. Диффуз астроцитоманинг гемистоцитар тури А ва Б.

Гемистоцитар астроцитомаси микроскопик: астроцит хужайра танасининг сезиларли катталашган, цитоплазманинг эозинофил бўйлиши ва гипертрофияси, ядронинг одатдаги ёки камроқ миқдорда катталашган ва эксцентрик жойлашиши билан намоён бўлади. Гематоксилин–эозин. Ок10. Об 10.

Анапластик астроцитомаси (АА) бош миёда учрайдиган хавфлилик даражаси бўйича глобластомадан кейинги ўринларда тарқалиши бўйича умумий астроцитомалар орасида 25-30% ни ташкил қилади. АА–ўзининг морфологик ва биологик хусусиятлари билан бошқа турдаги ўсма жараёнларидан ажралиб туради. Макроскопик жиҳатдан: атроф тўқима билан бир хил кўринишда, ёки оч кулранг рангдан оч сарғиш ранггача, желесимон ёки кичик бўшлиқли ғоввак, хар хил ўлчамдаги кисталар, баъзан битта катта хира суюқлик билан тўлган киста бўлиши, парчаланган ўчоқлари ва кальциноз кузатилиши мумкин. Консистенцияси глиал хужайралар тўпламига қараб юмшоқ ёки каттиқ бўлади (5-расмга қаранг). Анапластик астроцитоманинг морфологик манзарасида фибрилляр ёки протоплазматик астроцитомани эслатиши билан бирга, улардан фарқли равишда–атипик хужайраларнинг қуюқ тўпламлар ҳолатда ва ядро кўриниши ва сонининг кўпайиши, гиперхромлиги, хроматин дисперсияси, хар хил ўлчамли, нотўғри шакллилиги, глиал толалар кўплиги билан ифодланади. Айрим ҳолларда цитоплазма хира, цитоплазматик ядро нисбати ядро томонга силжигани, баъзи хужайраларда ядро бутун хужайрани эгаллаб олинганлигини кўриш мумкин (6-расмга қаранг).



5- расм Анапластик астроцитома (Grade III), макроскопик: 4,5x3,6x1,3 см, оч сарғимтир кулранг кўринишда, парчаланган ва қон куйилган ўчоқлар мавжуд, юмшоқ консистенцияли, чераси ноаник.



6 - расм Анапластик астроцитома (Grade III): атипик астроцитларнинг полиморфизми, микро кисталар шаклланган. Гематоксилин –эозин. Ок10. Об 40.

Астроцитомаларнинг патогенезини ўрганишда иккита асосий жиҳат туморогенез ва ангиогенезни тушуниш муҳимдир. Ангиогенез орқали глиомалар ўсиш, тарқалиш ва инвазия жараёнларини амалга оширади. Тадқиқотлар натижасига кўра глиомалар онкогенезида ўсма тўқимаси таркибида микро қон томирлар зичлиги сезиларли даражада ошиши қайд этилган. Астроцитома тўқималари таркибидаги қон томирларни морфометрик хусусиятларини ўрганиш мақсадида тадқиқот объектларидан 2 та гуруҳ олиниб, 1–гуруҳ Диффуз астроцитомалар (Grade II), 2 - гуруҳ анапластик астроцитомалар (Grade III) нинг гистологик наъмуналари Г.Автандилов бўйича стереометрик тадқиқотлар асосида таҳлил қилинди. Тадқиқотлар натижасида морфологик тўрта асосий микро қон томир шакллари аниқланди:

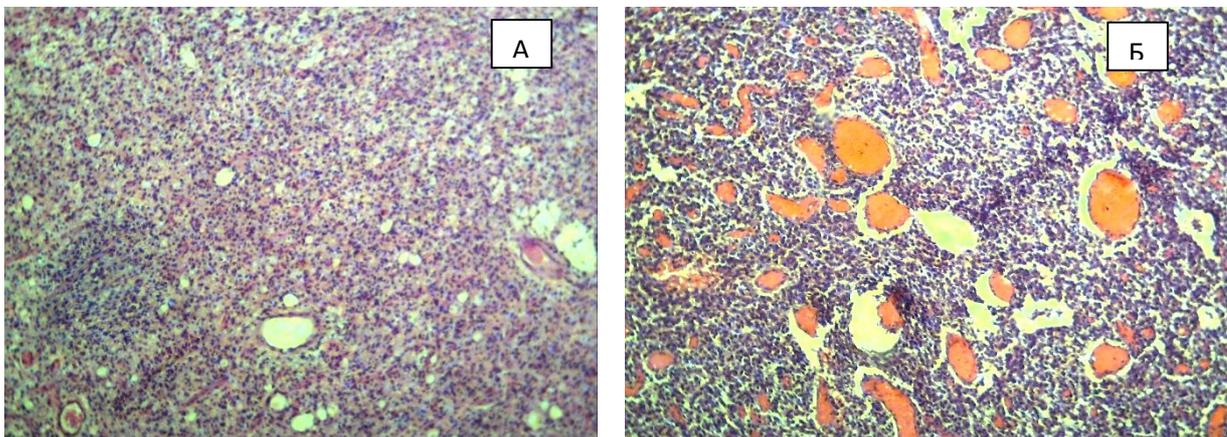
1) калавасимон тип – бириктирувчи тўқимали қобик билан ўралган томирлар гуруҳи;

2) қон томир гулчам барлари –бириктирувчи тўқимали қобик билан ўралган ёки ўралмаган томирлар биргаликда гулчамбарга ўхшаш тузилмаларни ҳосил қилади ва кўпинча некротик ўчоқлари атрофида жойлашади;

3) томир кластерлари –бириктирувчи тўқимали қобиғи бўлмаган фаройиб шаклдаги микро томирларнинг алоҳида бўлинмалари (≥ 3);

4) капиллярсимон томирлар –бош миянинг меъёрий капиллярларини эслатувчи бир текис тарқалган ингичка микро томирлар.

Диффуз ва анапластик астроцитома ўсма тўқималари таркибидаги микро қон томирларнинг зичлиги ва қон томир деворининг тузилишининг бир биридан фарқланиши аниқланди (7-расмга қаранг).



7 – расм. Диффуз (А) ва Анапластик астроцитом (Б) ўсма тўқималари таркибидаги микро қон томирларнинг кўриниши. Гематоксилин –эозин. Ок10. Об 10.

Диффуз астроцитом (Grade II) ўсма тўқималарининг турли жойларидан олинган намуналар таркибида қон томир капиллярлари нормал ҳолатдаги микро қон томирларга тузилиши жиҳатидан яқинлиги аниқланди. II-гуруҳдаги анапластик астроцитом (Grade III) тўқималари таркибида микро қон томирларнинг морфологик турларининг учраши қуйидагича: тармоқланган нормал ҳолатдаги микро қон томирлар (7-10%), диффуз астроцитомалардан фарқли равишда 30% микро–қон томирларнинг гулчамбарга ўхшаш тузилмалари, намуналарнинг 15% да бириктирувчи тўқимали қобик билан ўралган томирлар гуруҳи –калавасимон типга ўхшаш тузилмалар аниқланди. Морфологик жиҳатдан анапластик астроцитом тўқимаси таркибидаги микро қон томирлар 85-90% атипик ва аномал шаклда бўлиб, артериола, венула, капилляр тузилмалари мавжуд эмас. Ўсма тўқимаси стромаси таркибини микро қон томирлар ташкил қилиб, бир бири билан тартибсиз ва зич жойланган, айрим жойларда бир қаватли эндотелиал хужайралар учрамайди. Битта ўсма тўқимаси таркибидаги микро қон томир морфологик жиҳатдан аномал ва бир хил тузилишга эга эмас.

Микро қон томирларнинг диаметри статистик хатолик доирасида ўрганилаётган гуруҳларнинг наъмуналарида ўзгаришлар аниқланган (Краскел-Уоллестести, $p = 0,045$). Астроцитомаларнинг ҳавфлилик даражаси томирларнинг зичлиги ($r = 0,469$), микро томирларнинг ўзига хос майдони ($r = 0,362$) га тўғридан-тўғри ва сезиларли даражада боғлиқлиги аниқланди. Ўрганилаётган параметрлар ўртасидаги корреляцияларни таҳлил қилиш микро томирларнинг зичлиги ва уларнинг ўзига хос майдони ўртасида ишончлилик бир бирига муносабати ўртача эканлигини кўрсатди. Микро қон томирнинг диаметри ўрганилган параметрлар билан боғлиқлиги аниқланмади. Тадқиқотлар натижаларига кўра, астроцитомаларнинг ҳавфлилик даражаси қон томир зичлиги ($r=0,596$), микро томирларнинг ўзига хос майдони ($r=0,275$) ларига тўғридан-тўғри боғлиқ бўлди. Ўрганилган хусусиятлар ва морфометрик параметрларни статистик солиштирилганда артериялар ва вена томирларининг ички диаметри, иккинчи гуруҳда томирларнинг диаметридан биров катталашганини кўриш мумкин. (4-жадвалга қаранг).

Диффуз (I -гурух) ва анапластик астроцитомалар (II гурух) микро қон томирларининг морфометрик параметрларини таққослаш

Кўрсаткичлар	I-гурух қон томирларининг морфометрик параметрлари (GII)	II-гурух қон томирларининг морфометрик параметрлари (GIII)	P
Артерияларнинг ички диаметри	42,54 [21,32;129]	21,73 [14,220; 80,520]	<0,0001*
Вена томирларнинг ички диаметри	38,45 [24,27; 109,1]	18,85 [10,770; 73,730]	<0,0001*
Артерия деворининг қалинлиги	15,89 [9,69; 30,45]	11,83 [5,860; 30,330]	0,0002*
Вена томир деворининг қалинлиги	5,82 [3,735; 9,5]	4,203 [2,685; 6,18]	0,0008*

*Статистик жиҳатдан муҳим фарқларга эга кўрсаткичлар.

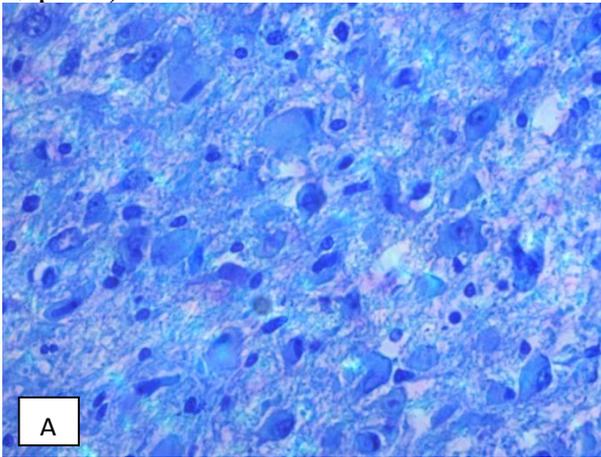
Диффуз астроцитомаларда айрим наъмуналарда артериал қон томир деворининг қалинлашганлиги ҳолатлари аниқланганига қарамай, ушбу параметрларнинг ўлчовларини статистик таҳлил қилишда бутун тадқиқот гуруҳи учун ушбу гуруҳга нисбатдан сезиларли пасайишни кўрсатди. Диффуз астроцитомаларнинг веналари диаметрининг қисқариши ва улар орасидаги анастомозлар сонининг кўпайиши тенденцияси мавжудлиги аниқланди. Ушбу гуруҳ томирларининг ички диаметри кичикроқ калибрли томирлар бўлганлиги сабабли статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошади ($p < 0,0001$).

Морфометрик тадқиқотга кўра, анапластик астроцитома (2-гурух) намуналарида ўсма паренхимаси соҳасидаги микро қон томирларнинг зичлиги диффуз астроцитомаси бўлган беморларга қараганда 41% юқорилиги аниқланди ($p < 0,001$). Диффуз астроцитомаларда веналарнинг ички диаметри ошаганлиги кузатилиб ($p < 0,0001$) асосан ўрта колибрдаги веналар девори нотекис юпқалашган, интима текислашганлигини, ўрта ва йирик колибрли веналарнинг деворида ўзгаришлар сезиларли даражада аниқланмади.

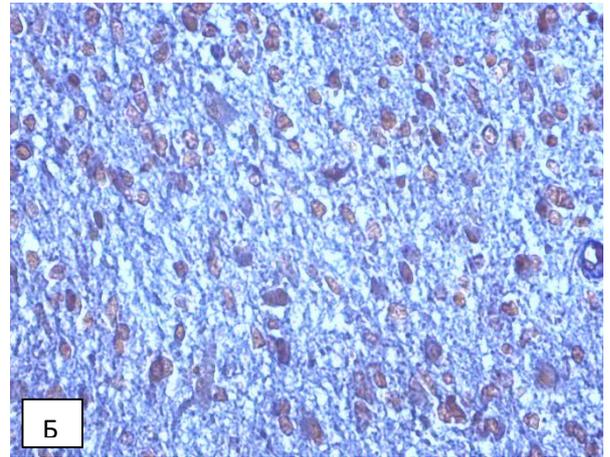
Диссертациянинг «**Бош мия анапластик астроцитомаларини гисто ва иммуногистокимёвий усулда патоморфологик баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида олинган материалда гистокимёвий ва иммуногистокимёвий текшириш натижалари баён қилинган.

Гистокимёвий усуллар натижасига кўра диффуз астроцитомалар (Grade II) да толали тузилмалар яхши шаклланганлиги ва ҳужайраларнинг тарқок жойлашган ҳолатда нейроглиал тузилмалар нисбатдан ўзгаришсиз, нейрцитлар перифериясида камроқ вакуолизация, глиал ҳужайраларда сезиларли гиперплазия шаклланган. Анапластик астроцитомалар (Grade III) да толали тузилмалар деярли аниқланмайди, астроцит ҳужайраларининг

полиморфизми, гиперплазияси ва гипертрофияси, ядроларининг эксцентрик жойлашуви цитоплазма оч кўк рангда, ядро тўқ кўк рангда. Атипик астроцит хужайраси атрофида цитоплазмаси фарқланмайдиган тўқ кўкрангдаги кичик дифференциаллашмаган хужайралар аниқланади (8-расмга қаранг). Азан бўёғида астроцитомалардаги морфологик ўзгаришлар деярли бир хил манзарани ифодалаб, диффуз астроцитомаларда микро қон томирлар миқдорининг устунлиги кузатилди, глиал хужайралар қизғиш рангда, толали тузилмалар оч кўк рангдалиги, айрим қон томирлар деворида тўқ кук рангда фибробласт хужайралари шаклланганлигини кўриш мумкин (9-расмга қаранг).



8 – расм. Анапластик астроцитома (Grade III): Толуидин кўки. Ок10. Об 40.



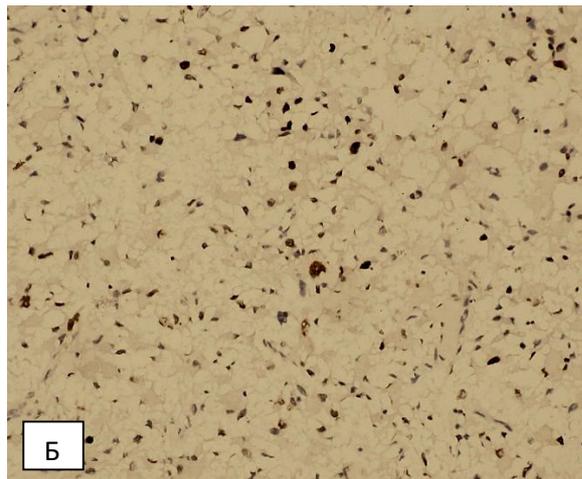
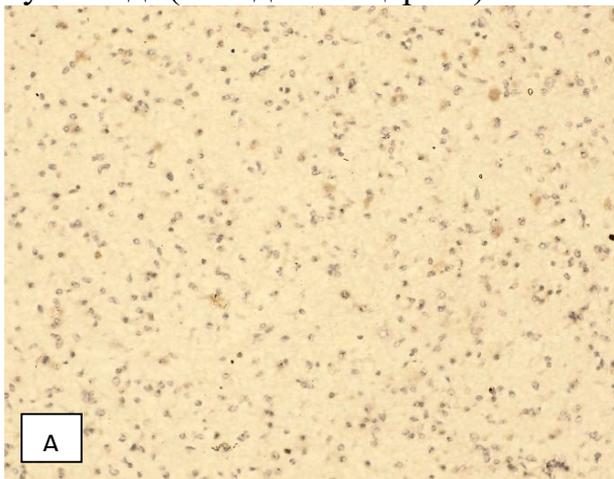
9 – расм. Диффуз астроцитома (Grade II): Азан бўёғи. Ок10. Об 40.

МНТ бирламчи ўсма жараёнларини эрта ташхислаш учун қўшимча ва тезкор усулларни талаб қилмоқда. Астроцитомаларнинг иммуногистохимёвий тахилларини натижаларига қараб уларнинг прогнозини баҳолаш мумкин. Астроцитомаларда моноклонал антителоларнинг экспрессияланиши қуйидагича кўринишларга эгаллиги аниқланди: Диффуз астроцитомаларда (G-II); Vcl2 маркёрининг экспрессияси (50%) енгил даражали позитив реакция, (25%) ўрта даражали позитив реакция ва (25%) негатив реакция аниқланди. p53 оксилининг диффуз астроцитомаларнинг (50%) да енгил даражали позитив реакция, (10%) ўрта даражали позитив реакция, умумий кўрув майдонида ўртача 6-7% хужайралар интенсивлиги ва (40%) негатив реакция кузатилди (10 -, 11-расмларга қаранг).

Ki-67 пролифератив активлик индексининг диффуз астроцитомалардаги экспрессияланиши (4-5%) енгил даражали позитив реакция, (2-3%) ўрта даражали позитив реакция, юқори позитив реакция аниқланмади. VGFR (қон томир эндотелийсининг ўсиш омили) антителосидаги реакциялари (75%) енгил даражали позитив реакция, (15%) ўрта даражали позитив реакция ва (10%) юқори позитив реакциялар аниқланди (12-расмга қаранг).

Анапластик (G-III) астроцитомаларда Vcl2 (антиапоптоз) маркёрининг экспрессияси (15%) енгил даражали позитив реакция, (25%) ўрта даражали позитив реакция ва (60%) юқори позитив реакция аниқланди (расмга қаранг). Ki-67 (пролифератив активлик) маркёрининг ядро хужайраларининг бўялиши

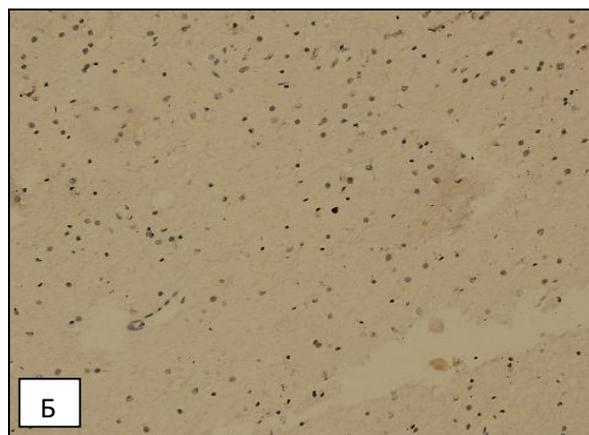
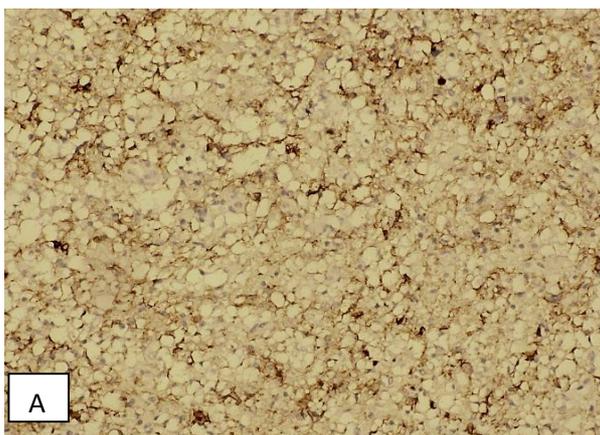
куйдагича (10%) енгил даражали позитив реакция, (25%) ўрта даражали позитив реакция (13-расмга қаранг) ва (65%) юқори позитив реакция кузатилди(5-жадвалга қаранг).



11-расм. Диффуз астроцитомаларда Vcl 2 ва p53 моноклонал антителоларининг экспрессияси, А ва Б.

А - Vcl 2 маркёрининг енгил даражали позитив реакцияси. ИГХ – Даб хромаген. Ок10. Об 10

Б - p 53 маркёрининг ўрта даражали позитив реакцияси. ИГХ – Даб хромаген. Ок10. Об10.



12 -расм. Диффуз (G- II) астроцитомада VGFR ва Ki-67 маркерларининг экспрессияси, А ва Б.

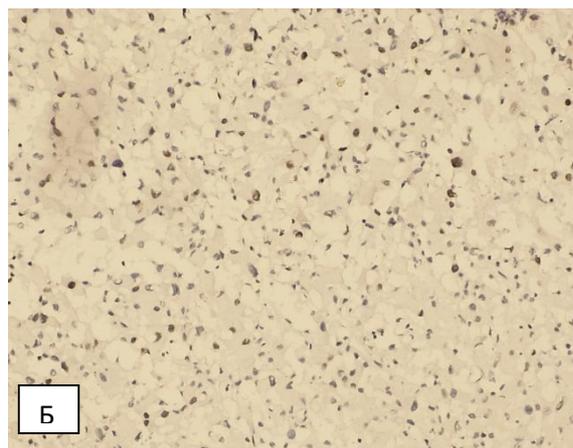
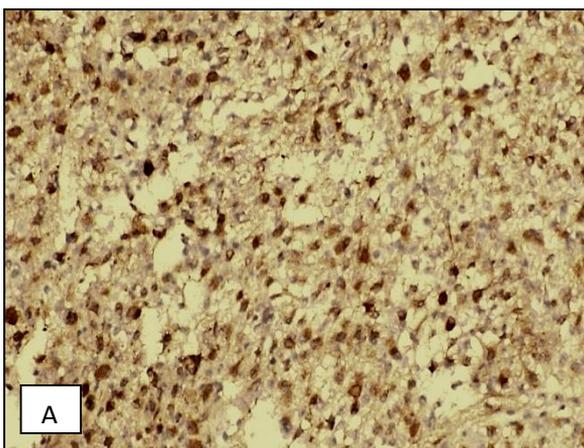
А - VGFR маркёрининг ўрта даражали позитив реакцияси. ИГХ – Даб хромаген. Ок10. Об40

Б – Ki 67 маркёрининг паст даражали позитив реакцияси. ИГХ – Даб хромаген. Ок10. Об 10.

VGFR - (қон томир эндотелийсининг ўсиш омили) маркёрининг анапластик астроцитомадаги иммуногистокимёвий реакциясида (15%) енгил даражали позитив реакция кузатилган бўлса (25%) ўрта даражали позитив реакция, (60%) дан юқори позитив реакция аниқланди. p53 маркёрининг анапластик астроцитомаларда экспрессияланаиши (10 %) енгил даражали позитив реакция, (20%) ўрта даражали позитив реакция (14-расмга қаранг), умумий кўрув майдонида ўртача 4-5% хужайралар интенсивлиги ва (70 %) беморда юқори позитив реакция, умумий кўрув майдонида ўртача 20-25% хужайралар интенсивлиги кузатилди.

Анапластик астроцитомаларда Ki-67 антителосининг пролифератив фаоллик даражаси

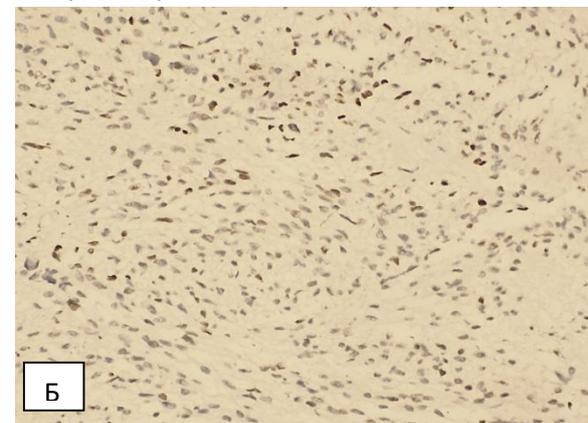
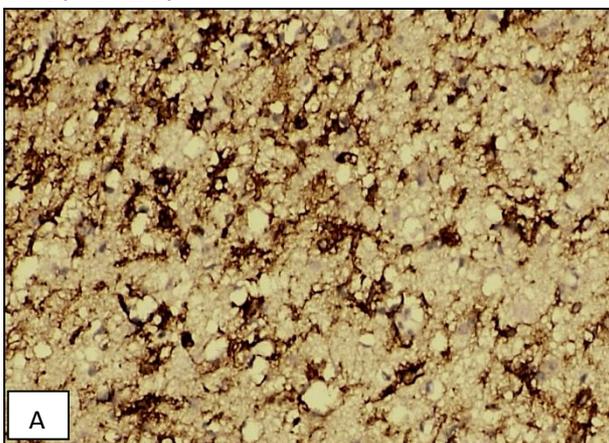
№	Хужайраларнинг бўйлиш интенсивлиги % ларда	Анапластик астроцитома намуналари(n=10)
1	2-3% енгил даражали позитив реакция	(10%)
2	7-8% ўрта даражали позитив реакция	(25%)
3	9-10% юқори позитив реакция	(65%)



13 -расм. Анапластик астроцитома $Vc1_2$ ва Ki-67 маркерларининг экспрессияси, А ва Б.

А- $Vc1_2$ антителосининг юқори даражали позитив реакцияси. ИГХ – Даб хромаген. Ок10. Обк10.

Б – Ki67 антителосининг ўрта даражали позитив реакцияси. ИГХ – Даб хромаген. Ок10. Об10



14 -расм. Анапластик астроцитома VGFR ва p53 антителоларнинг реакциялари, А ва Б.

А- VGFR антителосининг юқори даражали позитив реакцияси. ИГХ – Даб хромаген. Ок10. Об10.

Б – p53 маркерининг ўрта даражали позитив реакцияси. ИГХ – Даб хромаген. Ок10. Об10.

Шундай қилиб, ўтказилган морфологик, гистокимёвий ва иммуногистокимёвий тадқиқот натижалари уйғунликда бош мия астроцитомаларини ташхислаш ва прогнозлашда юқори аҳамиятини кўрсатади.

«Бош мия анапластик астроцитомасининг морфологик ва иммуногистохимёвий жиҳатлари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Беморларнинг касаллик тарихининг ретроспектив таҳлили орқали ёш кўрсаткичларида ўртача ёш эркакларда -38.8 аёлларда-40.5 ёшни нисбати 1.0:0.9 ни ташкил қилиши, анапластик астроцитоманинг учраш даражаси илк (эрта) етуклик даврда (20–45 ёшгача) фоиз миқдори бошқа даврларга нисбатдан (49.5%) кўплиги, жинс бўйича таҳлиллар аёлларга нисбатдан эркакларда (57.3%) кўп учраши аниқланди.

2. Топографик жойлашуви бўйича анапластик астроцитомалар 78% ҳолатда бош мия катта ярим шарларида учраши, ушбу анатомик жойлашувда эса энг кўп кўрсаткич ўнг мия ярим шарларида 43.0% кузатилди. Беморларнинг қон гуруҳи бўйича таҳлили анапластик астроцитомалар билан касалланиш А(II) (+) ва 0(I) (+) қон гуруҳларга мансуб инсонларда аниқланган.

3. Диффуз астроцитомаларда капиллярларга ўхшаш микро томирлар учраши, анапластик астроцитомаларда морфологик микро қон томирли гулчамбарлар ва бириктирувчи тўқимали қобик билан ўралган томирлар гуруҳи –калавасимон типга хос бўлган тузилмаларга эгаллиги аниқланди. Микро қон томирларнинг жойлашиш зичлиги, ўзига хос майдони ва ўзига хос бўшлиқларининг майдони ЖССТ да келтирилган меъзонлар даражаси билан бевосита боғлиқ. Grade III даражали астроцитомалардаги микро қон томирларнинг зичлиги Grade II даражали астроцитомаларга қараганда анча юқори.

4. Иммуногистохимёвий реакциялар натижасига кўра битта намунада антителоларнинг интенсивлиги турли даражада намоён бўлиши анапластик астроцитоманинг гетероген ўсма тури эканлигидан далолат беради:

Ўсма тўқимаси атрофи ва марказида калавасимон қон томирларнинг учраши неоангиогенез яъни янги қон томир ҳосил бўлиши бунинг ишончлилиги VGFR (қон томир эндотелий ўсиш фактори)нинг интенсивлигини ошиши билан боғлиқ;

анапластик астроцитомалардаги ядродаги пролифератив активлик (Ki-67) даражасининг ўртача интенсивлиги ҳавфлигидан далолат берса, юқори даражадаги интенсивлик унинг агрессив кечиши ва трансформацияланишига олиб келиши мумкин;

астроцитомаларда Bcl-2(антиапоптоз) маркёрларининг турли даражада экспрессияланиши ҳавфлилик даражасини ортиши билан позитив реакциялар кўрсаткичи мос равишда (антиапоптоз) маркёрининг Grade-2 ва Grade-3 даражадаги астроцитомаларда ўрта даражали позитив реакция нисбати 1:1 кузатилади;

астроцитомаларнинг ҳавфлилик даражасини ошиши билан p53 (апоптоз) оқсилни ифодаловчи ўсма хужайраларининг сони ортиб бориши астроцитомаларда p53 генининг нуқтали мутациялари борлигини билдиради.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

БЕКНАЗАРОВ ХУШВАКТ ЖУРАЕВИЧ

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ АСТРОЦИТОМЫ ГОЛОВНОГО
МОЗГА**

**14.00.02 – Морфология
14.00.15 – Патологическая анатомия**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2023.1.PhD/Tib3270.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

Научные руководители:

Расулов Хамидулла Абдуллаевич
доктор медицинских наук, профессор
Нишанов Данияр Анарбаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Азизова Феруза Хусановна
доктор медицинских наук, доцент
Алиев Бахром Рахимбердиевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус. 1 этаж. Тел./факс.: (+99878) 150-78-25; e-mail: info@tma.uz).

С диссертации можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована № _____) (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фарлби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус, «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./факс.: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года.
(реестр протокола рассылки № _____ «_____» _____ 2024 года).

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Р.Дж. Усманов

Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. Основная доля опухолей центральной нервной системы (ЦНС) в мире (75-80%) приходится на глиомы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опухоли ЦНС классифицируются по 4 уровням злокачественности (Grade), где «...для определения степени злокачественности глиом используются следующие критерии: клеточный и ядерный полиморфизм, количество митотических клеток, пролиферацию эндотелия сосудов, а также гистологические и иммуногистохимические реакции используются для выявления очагов некроза...»¹. Смертность от этих опухолей составляет 1,6-2,5%. По оценкам Международного агентства по исследованию рака (IARC), во всем мире «... у одного из пяти человек в течение жизни развивается рак, а 1 из 8 мужчин и 1 из 11 женщин умирают от рака...»². Среди опухолей ЦНС по степени опасности различают астроцитомы (Grade I-II-III) - диффузные и анапластические астроцитомы по морфологическим признакам. Научных данных об ангиоархитектонике, локализации, реакции межклеточного вещества опухолевой ткани при анапластических астроцитомах головного мозга мало, и существующие представления не имеют научного обоснования. Поэтому одним из важных вопросов при дифференциальной диагностике анапластических астроцитом головного мозга является разработка комплекса критериев, таких как: возраст, пол, локализация, морфологические изменения сосудов, тканевые иммуногистохимические реакции.

Во всем мире проводится ряд целенаправленных научных исследований по изучению методов патоморфологической диагностике астроцитом головного мозга. В связи с этим, особое научное и практическое значение приобретают научные исследования, направленные на изучение морфогенеза морфологических, морфометрических, иммуногистохимических изменений в опухолевой ткани, возникших в головном мозге, а также возраста, пола больных, размеров, локализации и морфометрической специфики кровеносных сосудов опухолевой ткани, выраженности тканевых гисто- и иммуногистохимических реакций, а также определение взаимосвязей, точной дифференциальной диагностики и лечения.

В нашей стране реализуются определенные меры по развитию сферы здравоохранения, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе по повышению качества ранней диагностики, лечения и профилактики онкологических заболеваний, развивающихся на различных уровнях. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, для поднятия качества медицинского обслуживания населения на новый уровень, обозначены такие задачи, как «...повышение качества оказания

¹Беляев А.Ю. я доктор. Анапластическая астроцитомия и анапластическая олигодендроглиома головного мозга: проблемы современного состояния //Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. - 2021. - Т. 85. – нет. 4. – С. 96-102.

²Глобальная статистика рака 2020: глобальные оценки заболеваемости и смертности во всем мире от 36 видов рака в 185 странах.

квалифицированных услуг населению первичной медико-санитарной службы....»². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования, направленные на совершенствование тактики лечения онкологических заболеваний путем изучения патоморфологической характеристики злокачественных опухолей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № ПФ-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. Настоящее исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Прогрессирование глиальных опухолей, общие морфологические изменения ткани, морфометрические изменения сосудов, иммуногистохимические проявления тканевой реакции, определение тяжести исхода заболевания нашли отражение в результатах ряда научных исследований. Исследования последних зарубежных ученых направлены на изучение гистологических изменений вторичной ткани при опухолях ЦНС (Акберов Р.Ф., 2011; Колотов К.А., Машковцев О.В., 2012; Жукова Т.В., 2015; Милуков С.М., 2016; Кривенкова А.О., Листратенко Н., 2021; Гретцкий К.В., Токарев А.С., 2021; Сашин Д.В., 2022; Рыков М.Ю., 2022), а также дальнего зарубежья (Kleihues P., Cavenee W.K., 2000; Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., 2007; Dabbs D.J., 2010; Kline C., 2018; Rutka J., 2018; Ритцманн Т., 2020, Хёна С., Жак Ф., 2021). Среди первичных опухолей ЦНС среди опухолей глиальной линии встречались глиомы – 45,6%, диффузные астроцитомы – 10-11% и анапластические астроцитомы – 3-5%. Отмечено, что анапластические астроцитомы составляют 25-30% первичных злокачественных опухолей ЦНС. В зависимости от степени злокачественности (Grade) опухолей, обнаруженных в ЦНС, продолжительность жизни интерпретируется по-разному. Существуют также два разных подхода относительно особенностей и прогностических факторов неангиогенеза в глиальных опухолях: по мнению

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

некоторых авторов, неоангиогенез в глиомных опухолях не имеет прогностического фактора при злокачественных опухолях, тогда как некоторые авторы считают, что неоангиогенез связан с развитием и ростом злокачественных опухолей. При развитии анапластической астроцитомы ангиогенез в опухолевой ткани изучен слабо, научные данные различны, а некоторые из них имеют противоречивые описания.

В Узбекистане над оценкой клинических типов ЦНС-глиальных опухолей, методов лечения и морфологических особенностей опухолевой ткани изучали некоторые ученые (Ахмедиев М.М., 2016; Кориёв Г.М., 2020; Ким А.А., 2016, 2021; Кадирбеков Р.Т., 2021), но ангиоархитектоника опухолевой ткани, морфологическое выражение особенностей тканевой иммуногистохимии в дифференциальной патологоанатомической диагностике анапластических астроцитом до конца не изучены.

В современной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют сведения, направленные на комплексную оценку макроскопических, гистологических, морфометрических, гисто- и иммуногистохимических характеристик анапластических астроцитом среди глиальных опухолей ЦНС. Высокая частота опухолей головного мозга, особенно анапластических астроцитом, до 20% ошибок клинического и патологоанатомического диагноза, наличие проблем с выбором тактики лечения при заболевании, реакции опухолевой ткани и специфические изменения сосудов, требуют глубокого изучения морфометрических и тканевых иммуногистохимических особенностей экспрессии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научной организации или образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института в рамках темы № 01980006703 «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных заболеваний у детей» (2019-2022 гг.).

Цель исследования - совершенствование патоморфологической диагностики анапластической астроцитомы головного мозга на основе интерпретации результатов морфологического, морфометрического и иммуногистохимического анализа.

Задачи исследования:

клинико-anamнестический анализ медицинской документации больных анапластической астроцитомой;

оценка сравнительных морфологических изменений, характерных для диффузной и анапластической форм астроцитом головного мозга;

оценка сравнительной морфометрии кровеносных сосудов в ткани анапластической астроцитомы;

сопоставление гистохимических и иммуногистохимических (VGFR, p53, Ki-67, Vcl2) особенностей астроцитом головного мозга с общими морфологическими изменениями.

Объектом исследования служили истории болезни пациентов (n=549), проходивших лечение в Республиканском центре нейрохирургии в период с 2016 по 2020 годы, из них случайным образом были выбраны 150 пациентов.

Предметом исследования служили опухолевые ткани 150 пациентов, пациенты с астроцитомами G-II в контрольной группе (n = 10) и пациенты с астроцитомами G-III (n=10) в контрольной группе были подвергнуты гистохимическому анализу VGFR, а также иммуногистохимическим методам, результаты клеточной экспрессии с использованием моноклональных антител p53, Ki-67, Bcl2, из образцов опухолевой ткани в шахматном порядке получали от 5 до 10 кусочков размером 1,0x1,0 см, изымались материалы морфологического и лабораторного исследования.

Методы исследования. Для совершенствования патоморфологической диагностики анапластической астроцитомы головного мозга в исследовании использованы макроскопические, гистологические, гистохимические, иммуногистохимические, морфометрические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определено, что частота заболеваемости анапластической астроцитомы выше на 57,3% у мужчин (у лиц A(II)bRh⁺ и 0(I)ab Rh⁺ групп крови, средний возраст - 38,8), с топографической локализацией в 78% случаев – в больших полушариях головного мозга (в правом полушарии 43,0%);

впервые проанализирована корреляция морфологических и иммуногистохимических характеристик астроцитом головного мозга, определена специфика строения кровеносных сосудов и экспрессия моноклональных антител, также морфологически определена специфичность гетерогенности в тканях анапластических астроцитом;

в результате иммуногистохимического исследования особенностей экспрессии моноклональных антител определено прогностическое значение анапластической астроцитомы;

на основании выраженности экспрессии моноклональных антител доказаны участки с разным уровнем злокачественности в одной и той же опухолевой ткани.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

использование гистохимических методов наряду с традиционными методами при диагностике астроцитомы привело к улучшению оценки их клеточной доли;

определено, что маркер Bcl2 (антиапоптоз) имеет умеренное соотношение положительных реакций 1:1 в астроцитомах Grade-II и Grade-III, а количество опухолевых клеток, экспрессирующих белок p53 (апоптоз), увеличивается по мере увеличения уровня риска;

в астроцитомах со степенью опасности (G-II) высокий уровень положительного показателя фактора роста эндотелия сосудов свидетельствовал о медленном процессе роста при этом типе опухолей. Высокая интенсивность ответа пролиферативной активности (Ki-67) указывает на агрессивное прогрессирование и трансформацию астроцитомы;

использование 2 и более антител при ИГХ-исследованиях наряду с традиционными морфологическими исследованиями послужило основой для определения практических мер, направленных на влияние на результаты диагностики астроцитом.

Достоверность результатов исследований основана на использовании в работе теоретического подхода и методов методологической точности проведенных исследований, подборе достаточного количества материала, современности используемых методов, специфике совершенствования патоморфологической диагностики анапластической астроцитомы головного мозга основанной на взаимодополняющих макроскопических, гистологических, гистохимических, иммуногистохимических, морфометрических и статистических методов исследований, в сравнении с международным и отечественным опытом, вывода и полученные результаты подтверждены компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что впервые проанализировано соотношение морфологических и иммуногистохимических характеристик астроцитом головного мозга, обновлены научные данные об этиологической, топографической и локализации астроцитом головного мозга в отделах головного мозга, в которых ангиоархитектоника астроцитом выражалась в точных морфометрических показателях, оценивалось морфологическое описание опухолевой ткани.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что морфологически выявлена гетерогенность ткани анапластической астроцитомы, а также выявлен механизм прогнозирования анапластической астроцитомы на основе специфики сосудистой структуры с использованием морфометрических методов и анализа экспрессии моноклональных антител на основе иммуногистохимических тестов.

Внедрение результатов исследований. Согласно заключению Экспертного совета Ташкентского педиатрического медицинского института № 03/218 от 3 апреля 2024 года (письмо о внедрении научной новизны в другие учреждения здравоохранения Ташкентского педиатрического медицинского института № 03/399 от 12 февраля 2024 года направлено в Министерство здравоохранения):

первая научная новизна: определение того, что частота заболеваемости анапластической астроцитомой на 57,3% выше у мужчин (у лиц A(II)bRh⁺ и 0(I)ab Rh⁺ групп крови, средний возраст - 38,8), с топографической локализацией в 78% случаев – в больших полушариях головной мозг (правое полушарие 43,0%), внедрено в практику приказами № 67 от 23.11.2023 года Ташкентского областного филиала Республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и № 431У от 11.13.2023 года Республиканского центра патологической анатомии.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: астроцитомы II(G) и III(G) степени опасности имеют разные

патоморфологические признаки, что повышает качество диагностики и лечения больных за счет разного уровня экспрессии антител в гистохимическом и иммуногистохимическом анализах в результате их патогенез и использование критериев Grade в диагностике.

Экономическая эффективность научной новизны: установлено, что астроцитомы II (G) и III (G) уровня риска встречаются на разных уровнях патоморфологических признаков, причем это состояние косвенно определяется разным уровнем экспрессии антител в иммуногистохимических анализах и применением критериев Grade в диагностике, при этом достигнуто снижение затрат на определение количества антител (6 мкл) на 50000 сум.

Вывод: встречаемость различной степени патоморфологических особенностей астроцитом с уровнем риска II (G) и III (G), использование приведенной выше информации и современных технологий лечения с использованием двух и более антител в иммуногистохимическом анализе, профилактика возможных осложнений, сокращение количества использованных антител на срез (6 мкл) на 50000 сум, позволило сэкономить бюджетные средства на 750000 сум и внебюджетные средства на 2750000 сум в расчете на 1 пациента;

вторая научная новизна: определенность специфики строения кровеносных сосудов и экспрессия моноклональных антител, также морфологическое определение специфичности гетерогенности в тканях анапластических астроцитом, на основе анализа корреляции морфологических и иммуногистохимических характеристик астроцитом головного мозга, внедрено в практику приказами № 67 от 23.11.2023 года Ташкентского областного филиала Республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и № 431У от 11.13.2023 года Республиканского центра патологической анатомии.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: полученные результаты представленного органометрического и морфологического анализа, предложенные алгоритмы использования комплексных подходов в диагностике больных анапластической астроцитомой, позволило совершенствовать правильные подходы раннего выявления и лечения наблюдаемых у них осложнений.

Экономическая эффективность научной новизны:

1) органометрическое исследование структуры анапластической астроцитомы головного мозга, исследование морфологии клеток сосудистой периферии, центрального и периферического отделов опухоли, анализ изменений и показателей и сравнение их с нормой, применяют для диагностики астроцитом с различной степени опасности за счет использования нескольких морфологических методов достигается снижение затрат на 30%;

2) путем оценки корреляции морфологического и иммуногистохимического анализа анапластической астроцитомы головного мозга достигается экономическая эффективность за счет использования двух

антител традиционными гистологическими и иммуногистохимическими методами с низкими промежуточными затратами.

Вывод: с учетом профилактики осложнений, наблюдающихся после операции у больных анапластической астроцитомой головного мозга, в результате отсутствия необходимости дополнительных методов обследования, позволило сэкономить бюджетные средства на 5000000 сум и внебюджетные средства на 2000000 сум в расчете на 1 пациента;

третья научная новизна: определение прогностического значения анапластической астроцитомы в результате иммуногистохимического исследования особенностей экспрессии моноклональных антител, внедрено в практику приказами № 67 от 23.11.2023 года Ташкентского областного филиала Республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и № 431У от 11.13.2023 года Республиканского центра патологической анатомии.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: интерпретация иммуногистохимических анализов астроцитом прогнозирования негативных и позитивных состояний, наблюдаемых у больных, и коррекция их лечебных мероприятий, приводит к профилактике наблюдаемых осложнений и улучшению состояния больных.

Экономическая эффективность научной новизны: за счет органомерического исследования структуры анапластической астроцитомы головного мозга, исследования морфологии клеток сосудистой периферии центрального и периферического отделов опухоли, анализа и сравнения происходящих в них изменений и показателей с нормой, применяемых для диагностики астроцитом разной степени опасности с использованием нескольких морфологических методов достигается снижение затрат на 45%.

Вывод: с учетом профилактики осложнений, наблюдаемых после операции у больных анапластической астроцитомой головного мозга, в результате отсутствия необходимости в дополнительных методах обследования удалось сэкономить бюджетные средства на 8000000 сум и внебюджетные средства на 3500000 сум в расчете на 1 пациента;

четвертая научная новизна: доказанность участков с разным уровнем злокачественности в одной и той же опухолевой ткани на основании уровня экспрессии моноклональных антител, внедрено в практику приказами № 67 от 23.11.2023 года Ташкентского областного филиала Республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и № 431У от 11.13.2023 года Республиканского центра патологической анатомии.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: астроцитомы II(G) и III(G) степени опасности имеют разные патоморфологические признаки, что повышает качество диагностики и лечения больных за счет разного уровня экспрессии антител в гистохимическом и иммуногистохимическом анализах в результате их патогенез и использование критериев Grade в диагностике.

Экономическая эффективность научной новизны: оценка корреляции между морфологическим и иммуногистохимическим анализом

анапластической астроцитомы головного мозга, с низкими промежуточными затратами, экономным использованием двух антител в традиционных гистологических и иммуногистохимических методах, которые экономичны за счет отсутствия промежуточных избыточных затрат, приводит к снижению стоимости лечения на 45%.

Вывод: после операции у больных анапластической астроцитомой головного мозга с учетом профилактики наблюдаемых осложнений, не требующих дополнительных методов обследования, разработки и практического применения мероприятий по раннему устранению наступивших факторов, позволило сэкономить бюджетные средства на 20000000 сум и внебюджетных средств на 10000000 сум в расчете на 1 пациента.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 17 научных работ, в том числе 6 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, из них 5 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и важность исследования, описываются целевые задачи, объект и предмет исследования, показывается соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и техники республики, представлены практические результаты и научная новизна исследования, подчеркнута научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, приведены сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные взгляды на морфологические и иммуногистохимические исследования анапластической астроцитомы головного мозга»** представлен анализ заболеваемости анапластической астроцитомой головного мозга в Республике Узбекистан, странах СНГ, а также ближнего и дальнего зарубежья, помимо этого анализ статистических и научных источников, связанных с проводимой научной работой. Также уделено внимание особенностям классификации ряда глиальных опухолей, в том числе астроцитом. Систематизировано исследование степени изучения авторами влияния морфологической структуры и васкуляризации первичных

глиальных опухолей ЦНС. Несмотря на то, что многие этиологические факторы изучены как факторы риска возникновения астроцитом, особенно анапластических астроцитом, показано, что использование современных патоморфологических методов в определении конкретных мер возникновения заболевания, патогенетическом лечении и профилактике служит для повышения эффективности диагностики.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования изучения анапластических астроцитом головного мозга»**, описаны материалы исследования и примененные макроскопические, микроскопические, морфологические и морфометрические методы.

Материалом исследования были ретроспективный анализ пациентов (n=549), проходивших лечение по поводу анапластической астроцитомы в Республиканском научно-практическом медицинском центре нейрохирургии в период с 2016 по 2020 год. EORTC (Европейская организация по лечению и исследованию рака) 22844/22845, на основании ряда публикаций учитывали прогностические факторы (возраст, гистология опухоли, размер опухоли и другие факторы). При этом проведен анализ истории болезни пациентов (пол, возраст, топографо-анатомического расположение опухоли и клинко-лабораторные исследования, инструментальные исследования (МРТ, КТ) и хирургический метод), 150 случайно отобранных в период с 2016 по 2020 гг. Срезы из влажных архивов и готовые парафиновые блоки подвержены к морфологическим, гистохимическим и иммуногистохимическим исследованиям опухолевой ткани и анализированы морфометрические показатели. Патоморфологическую характеристику астроцитомы и анапластической астроцитомы изучали по критериям, рекомендованным на основании редакции 2007 и 2016 гг классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения.

Патоморфологические, гистохимические и морфометрические исследования в отделении патологии Республиканского научно-практического центра нейрохирургии (договор о научном сотрудничестве между ТошПМИ и РСНПМЦН от 2 марта 2023 г.). Иммуногистохимические методы исследования проводились в частной лаборатории FBC NGS MEDICAL (договор № 26/2023 от 01.11.2023). Также с целью изучения иммуногистохимических свойств астроцитом использованы архивные материалы после стажировки в Республиканском научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии Республики Беларусь имени Н.Н. Александровой (договор № 3566102 от 17 ноября 2023 г).

Случайным образом отобраны и проанализированы гистологические результаты 150 пациентов с различной степенью риска развития астроцитарных опухолей (диффузная астроцитомы (фибрилярная, протоплазматическая, гемистоцитарная), анапластическая астроцитомы) с гистологической точки зрения, перенесших операцию в период с 2016 по 2020 годы. У 20 больных изучены гистохимические и иммуногистохимические характеристики опухолевой ткани и морфометрия кровеносных сосудов. Анализировали астроцитомы II степени

злокачественности (G) (n=10) и астроцитомы III степени злокачественности (G) (n=10).

Образцы, полученные из парафиновых срезов, окрашивали гематоксилин-эозиновым красителем и проводили стереоморфометрическое исследование по Г. Автандилову. За исследование дискретных структур – 100 баллов за ячейку. Для исследования линейных структур на пленку проецировался объект - микрометр - датчик ОМО с реальной длиной шкалы 1000 мм и разрешением 0,01 мм. Размеры пленки соответствовали размеру экрана монитора. Измерения проводились путем отображения морфологического объекта на экране. Для морфометрического исследования отбирали цифровые фотографии исследуемой опухолевой ткани с помощью цветной камеры ZEISS AxioCam 105 на микроскопе Axio Scope и делали до 4-5 фотографий путем выделения микрососудистых участков с наибольшей плотностью при х 40 объективе микроскопа. Средние измеряемые параметры рассчитывали исходя из плотности микрососудов на 1 мм² площади опухоли, удельной площади микрососудов (% от общей площади поперечного сечения), площади микрососудистого пространства (% от общей площади поперечного сечения) площадь сечения) для расчета использовали средний диаметр микрососудов (мкм).

Окрашивание срезов, полученных методом Ниссля, красителем толуидиновым синим - этот метод позволяет оценить изменения нервных клеток (фолликуляция тигроидного вещества, вакуолизация цитоплазмы и др.), а также состояние глиальных элементов в норме и при патологии. Условия метода окраски по Гейденгайну красителем азаном осуществляют с использованием двух красителей: азокармина и анилинового синего.

Для иммуногистохимического исследования с готовых парафиновых блоков на микротоме (Leica, Германия) брали срезы толщиной 5-7 мкм, полилизированные объекты монтировали на предметные стекла и сушили на термостолу при 37°C в течение 10 часов. После депарафинизации и обезвоживания срезы демаскировали и окрашивали на Ki-67 (индекс пролиферативной активности), VEGFR (фактор роста сосудов), p53 (апоптоз) и Bcl-2 (антиапоптоз) с использованием иммуногистопротектора Bond Leica Australia (Австралия) в последовательность, указанную в стандартном протоколе. Экспрессию клеток изучали с помощью моноклональных антител. По результатам ИГХ придавалось значение интенсивности в опухолевой клетке. При этом подсчет света проводили в 10 полях зрения маркеров (ядра, цитоплазмы и клеточной мембраны), окрашенных и расположенных в опухолевой клетке, в увеличительных линзах в 100, 200, 400 раз в микроскопе Leica (Германия). Полученные результаты оценивались в виде баллов и процентов по методике ALLRED. Минимальный балл — 0 (отрицательный), 1 балл (низко положительный 10-30%), 2 балла (средне положительный 30-60%), 3 балла (высокоположительный 60-100%).

На основании полученных результатов был проведен статистический анализ вариационным статистическим методом через программу Microsoft Excel. Определяли определенное среднее значение (M) и стандартную ошибку (m).

В третьей главе диссертации, «**Морфологические характеристики астроцитом головного мозга**», путем ретроспективного анализа истории болезни больных соотношение среднего возраста у мужчин — 38,8; у женщин — 40,5 лет составляет 1,0:0,9. Частота заболеваемости анапластической астроцитомой в раннем взрослом возрасте (до 45 лет) в процентном отношении была больше, чем в другие периоды (n-273, 49,5%). На следующих местах находятся период средней зрелости (до 45–60 лет) (n-125, 22,7%) и юношеский возраст (до 11–20 лет) (n-54, 9,83%). Анализ по полу показал более высокую заболеваемость анапластической астроцитомой у мужчин (n-315, 57,3%), чем у женщин (см. Табл. 1).

Таблица 1

Возрастные показатели заболеваемости анапластическими астроцитомами (по Эриксону) в ретроспективном анализе, (2016-2020, n-549)

Возраст	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Ранний младенческий возраст (от рождения до 1 года)	1	-	-	-	-
Позднее младенчество (1-3 года)	1	-	3	-	1
Раннее детство (до 3-5 лет).	1	1	-	3	3
Детство (до 5-11 лет).	5	3	4	8	7
Подростковый и подростковый возраст (11-20 лет).	10	13	6	17	8
Ранний (ранний) период взросления (до 20–45 лет).	43	51	61	66	52
Средний период зрелости (до 45–60 лет).	31	24	18	28	24
Поздняя зрелость (60 лет и старше).	11	7	9	14	15
Пол женский мужской)	43/60	43/56	40/61	63/73	45/65
Всего	103	99	101	136	110

По результатам анализа топографической встречаемости анапластической астроцитомы процентная доля в лобной доле головного мозга составила 39,2%, в теменной доле 19,8%, в височной доле 16,7%, в шишковидной железе 0,1%, в III – желудочке 0,3%, в пениальной области 0,1% в светлой перегородке и 0,5% в продолговатом мозге, всего 78 % случаев расположение анапластической астроцитомы в больших полушариях головного мозга, причем в этой анатомической локализации наибольшая

частота наблюдалась в правых полушариях головного мозга (43,0%) (см. Табл. 2).

Таблица 2

Топографическая протяженность опухоли у пациентов с анапластической астроцитомой

Топографическое расположение		abs	%	Топографическое расположение	abs	%	
Лобная доля	прав	120	21.8	Червя мозжечка	6	1.0	
	лев	96	17.4	IV желудочка	22	4.0	
Теменная доля	прав	60	10.9	III – желудочка	2	0.3	
	лев	49	8.9				
Высочная доля	прав	43	7.8	Таламус	п р а в л е в	1 0	1.8
	лев	49	8.9			8	1.4
Затылочная доля	прав	2	0.3	ХСО	4	0.7	
	лев	7	1.2				
Боковые желудочки	прав	5	0.9	Мозолистое тело	8	1.4	
	лев	11	2.0				
мозжечок	прав	17	3.0	Пинеал область	1	0.1	
	лев	13	2.3	Спинной мозг	6	1.0	
Мосто-мозжечковый угол	прав	2	0.3	Прозрачный перегородка	2	0.3	
	лев	3	0.5				Продолговатый мозг

При анализе по системе группы крови (Карла Ландштейнера) клинических лабораторных параметров (AV0) 549 выбранных пациентов с анапластической астроцитомой в период с 2016 по 2020 год. Показатель выше у A(II)b Rh⁺ группы крови (n-175; 31,8%), за ней следуют 0 (I)ab Rh⁺ группа крови (n- 133; 24,2%), B(II) a Rh⁺ группа крови (n-100); 18,2%) и АВ (IV) o Rh⁺ группу крови (n- 79; 14,3%). На основании анализа группы крови можно сказать, что большинство больных анапластической астроцитомой имели группы крови A(II)b Rh⁺ и 0(I)ab Rh⁺.

По полученным результатам в одной опухолевой ткани определялась гетерогенность разного уровня. Среди них в 62% случаев были выявлены участки однотипных глиальных опухолей с разными морфологическими особенностями.

В результате вероятность ошибки в диагностике астроцитарных опухолей у патоморфологов возросла до 20%. Среди опухолей МНТ астроцитомы составляют 40-60% всех нервно-мышечных опухолей и встречаются у людей всех возрастов и полов. Среди общих астроцитом диффузные астроцитомы уровня риска II (G) имеют нечеткие границы инфильтративного роста. Иногда границы четкие, в виде узла (см. Рис. 1).

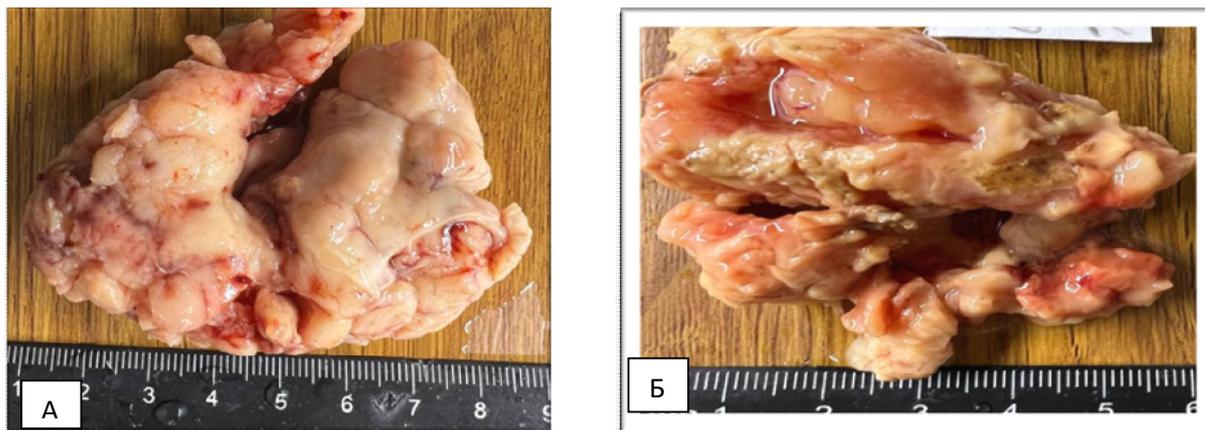


Рис 1. Диффузная астроцитома А-фибрилярный тип, Б протоплазматический тип.

А - Фибриллярная астроцитома макроскопическая: размеры 8,5x3,8x2,5 см, жидкость розового цвета, мягкой консистенции, с мелкими точечными кровоизлияниями и тонкими стенками.

Б -Протоплазматическая астроцитома макроскопическая: размеры 6,1x4,2x2,3 см, жидкость светло-розового цвета, имеются Очаги желтоватого цвета, имеют капсулу мягкой консистенции, слизистую массу.

При общем морфологическом исследовании использовались морфологические характеристики ткани - атипия, митотическая активность, пролиферация и гиперплазия эндотелия сосудов, а также методы оценки уровня опухолевой опасности по критерию Grades (G). Уровень риска II (G) в микроскопической картине диффузных астроцитом, фибриллярных астроцитом - морфологически фибриллярной сетчатой и овальной или неправильной формы, разбросаны мноморфные, гипер- или гипохромные ядра различных размеров, тела клеток разного расположения и митоза, пролиферации эндотелия сосудов не наблюдается, пространства кист небольшие, в редких случаях очаги кальциноза имеют морфологическую картину в рассеянном или очаговом состоянии, цитоплазма выражена неярко. В патоморфологической картине протоплазматической астроцитомы протоплазматические астроциты располагаются преимущественно в сером веществе, т. е. в области нейронов. Тело этих клеток многогранное, от него имеется множество ветвящихся выростов, заканчивающихся образованием ножек (при окраске по методу Кахаля), ядро сравнительно крупное, хроматина мало. Запас большого количества гликогена в цитоплазме. При диффузных астроцитомах II степени (G) клетки почти нормальные или

гипертрофированные, с кистозными пространствами различного размера, представляющими морфологическую картину (см. Рис 2).

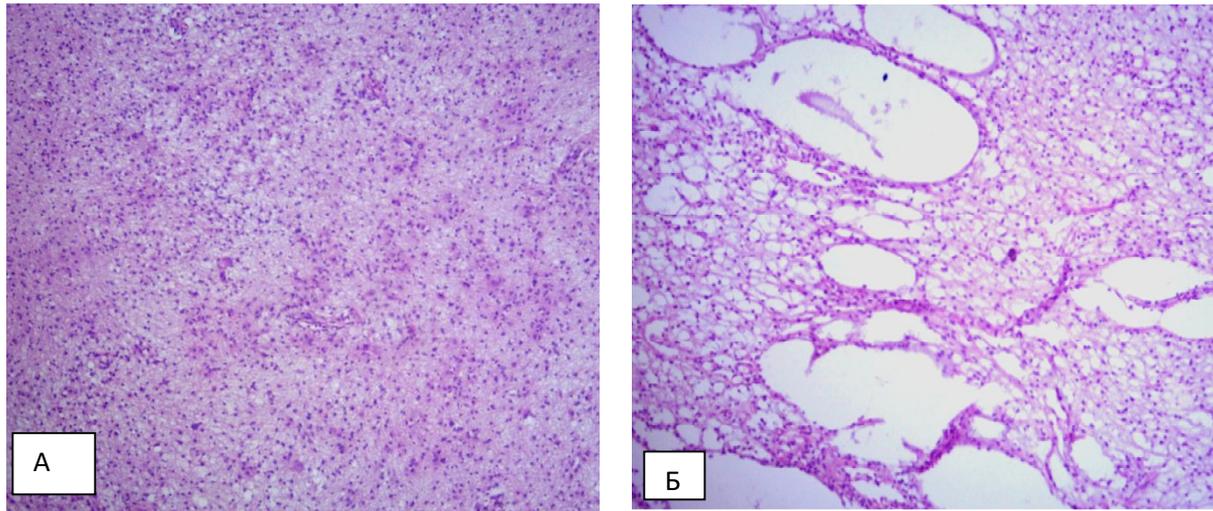


Рис. 2 Диффузная астроцитома А-фибрилярный тип, Б – протоплазматический тип.

А- морфологическая фибриллярная сеточка овальной или неправильной формы, разбросаны мономорфные, гипер- или гипохромные ядра разного размера, тело клетки различно по расположению и митозу, пролиферации эндотелия сосудов не наблюдается, цитоплазма выражена неярко. Гематоксилин-эозин Ок10. Об 10.

Б - от клеток отходят разветвленные разветвления, ядро сравнительно крупное, хроматина мало. Цитоплазма бледно-розовая, клетки нормальные, некоторые гипертрофированы, имеются кистозные пространства разных размеров. Гематоксилин-эозин. Ок10. Об 10.

Гемистоцитарные астроцитомы II (G) уровня риска макроскопически иногда могут выявлять одиночные крупные кремовидные кисты и фрагментированные очаги и кальциноз. Консистенция обычно мягкая, иногда твердая – это выражается обилием глиальных клеток (см. Рис. 3).

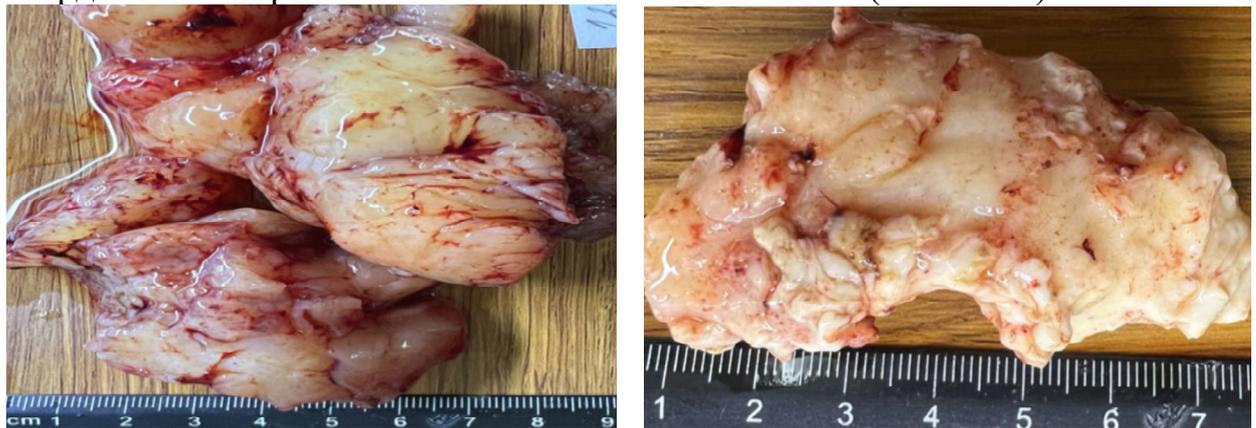


Рис 3. Диффузная астроцитома А и Б – гемистоцитарный тип.

А- Макроскопическая гемистоцитарная астроцитома: размеры 9,5х6,8х3,5 см, светло-розовато-желтого цвета, мягкая, желеобразная масса, неровная поверхность с мелкими точками кровоизлияний.

Б - Макроскопическая гемистоцитарная астроцитома: размеры 6,5х3,4х1,5 см, светло-розовато-желтого цвета, мягкой консистенции, мелкие точечные кровоизлияния, неровная поверхность.

Морфологический облик гемистоцитарного типа диффузных астроцитом II уровня риска (G) в большинстве случаев представляет собой опухолевый процесс, исходящий из фибриллярно-протоплазматических астроцитов. В морфологической картине тело астроцита значительно увеличено, эозинофильная окраска и гипертрофия цитоплазмы, нормальное или менее увеличенное и эксцентричное расположение ядра (см. Рис. 4).

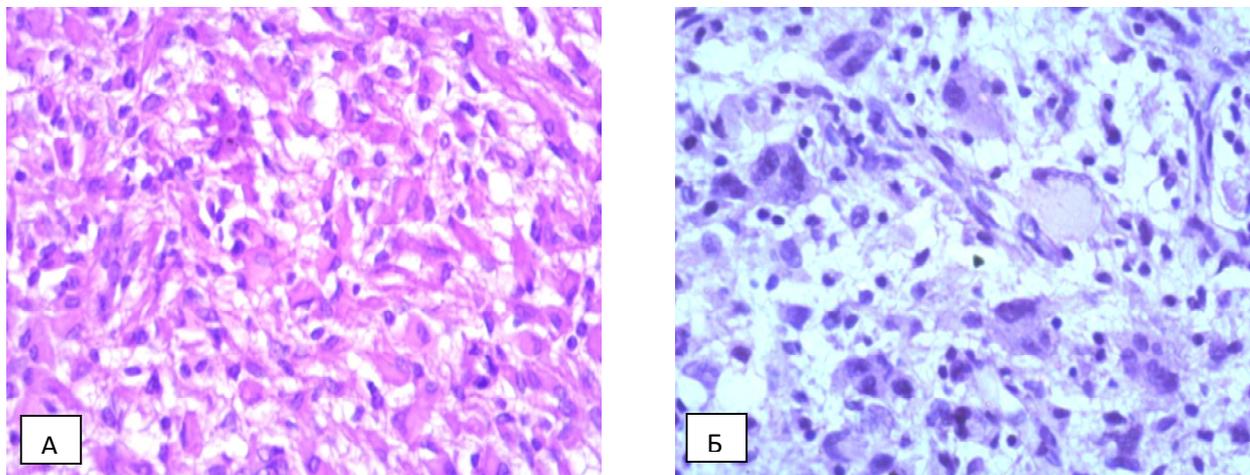


Рис 4. Диффузная астроцитома гемистоцитарного типа А и Б.

Гемистоцитарная астроцитома микроскопически: тело астроцита значительно увеличено, эозинофильное окрашивание и гипертрофия цитоплазмы, нормальное или менее увеличенное и эксцентричное расположение ядра. Гематоксилин-эозин. Ок10. Об 10.

Анапластическая астроцитома (АА) встречается в головном мозге, уступая по злокачественности только глобластоме, составляя 25–30% всех астроцитом. АА отличается от других видов опухолевых процессов своими морфологическими и биологическими особенностями. Макроскопически: внешний вид такой же, как и окружающие ткани, или от светло-серого до светло-желтого цвета, желеобразная или небольшая полая полость, кисты разных размеров, иногда одна крупная мутная, заполненная жидкостью киста, можно наблюдать фрагментированные очаги и кальциноз. Консистенция мягкая или твердая в зависимости от количества глиальных клеток (см. Рис 5). Морфологическая картина анапластической астроцитомы напоминает фибриллярную или протоплазматическую астроцитому, но в отличие от них - темные скопления атипичных клеток, выраженные появлением и увеличением числа ядер, гиперхромностью, дисперсией хроматина, различными размерами, неправильной формой и обилие глиальных волокон. В некоторых случаях видно, что цитоплазма тусклая, доля цитоплазматического ядра смещена в сторону ядра, а в некоторых клетках ядро занимает всю клетку (см. Рис. 6).



Рис. 5. Анапластическая астроцитома (Grade III) макроскопически: 4,5x3,6x1,3 см, светлый желтовато-серый вид, очаги фрагментированные и кровоточащие, мягкой консистенции, края нечеткие.

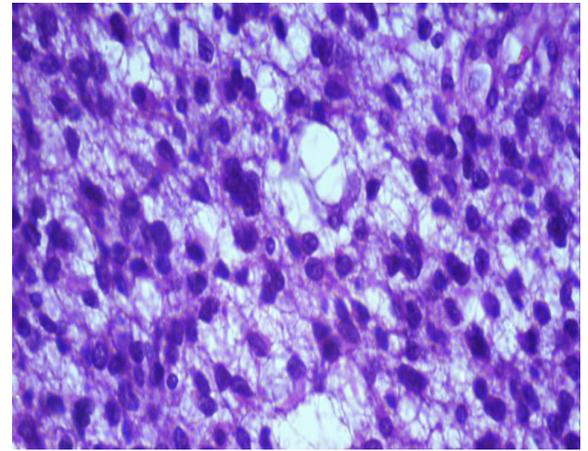


Рис. 6 Анапластическая астроцитома (Grade III) : Полиморфизм атипичных астроцитов, образуются микрокисты. Гематоксилин-эозин. Ок10. Об 40.

При изучении патогенеза астроцитом важно понимать два ключевых аспекта: онкогенез и ангиогенез. Посредством ангиогенеза глиомы осуществляют процессы роста, пролиферации и инвазии. По результатам исследований при онкогенезе глиом отмечено значительное увеличение плотности микрососудов в структуре опухолевой ткани. С целью изучения морфометрических свойств кровеносных сосудов в тканях астроцитом из объектов исследования были отобраны 2 группы, гистологические образцы 1-й группы (контрольную) - диффузные астроцитомы (Grade II), 2-й группы - анапластические астроцитомы (Grade III) - на основании стереоморфометрические исследования по Г. Автандилову. В результате исследований были выявлены четыре основные морфологические микрососудистые формы:

- 1) клубочковый тип – группа сосудов, окруженная соединительнотканной оболочкой;
 - 2) сосудистые ободки – сосуды, окруженные или не окруженные соединительнотканной оболочкой, вместе образуют венкообразные структуры и они часто располагаются вокруг очагов некроза;
 - 3) сосудистые скопления – отдельные подразделения микрососудов неправильной формы (≥ 3) без соединительнотканной оболочки;
 - 4) капиллярные сосуды — равномерно распределенные тонкие микрососуды, напоминающие нормальные капилляры головного мозга.
- Установлено, что ткани диффузной и анапластической астроцитом отличаются друг от друга плотностью микрососудов и толщиной сосудистой стенки (см. Рис. 7).

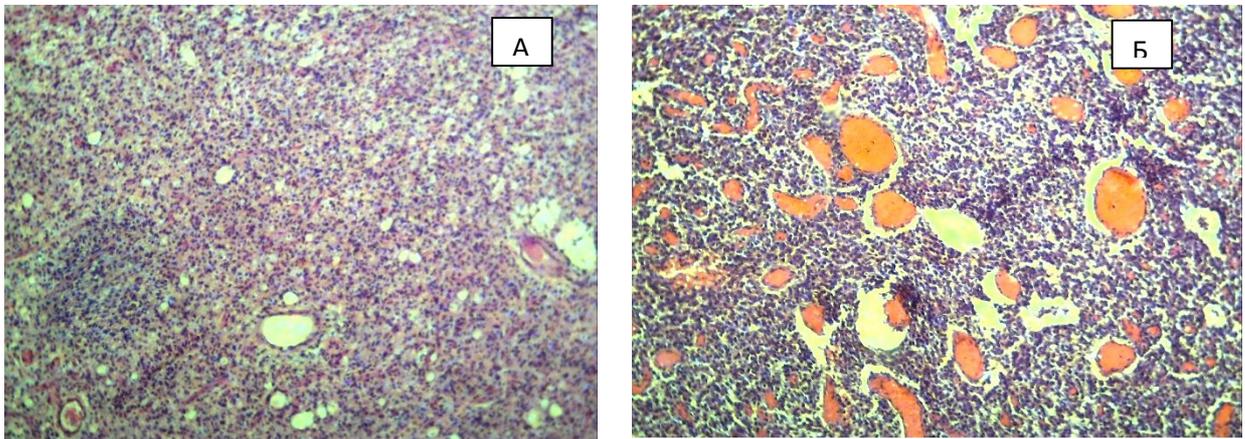


Рис.7 Внешний вид микрососудов в диффузной (А) и анапластической опухолевой ткани астроцитомы (Б). Гематоксилин-эозин. Ок10. Об 10.

В образцах, взятых из разных участков опухолевой ткани диффузной астроцитомы (Grade II), установлено, что кровеносные капилляры по строению аналогичны нормальным микрососудам. Морфологическим типам микрососудов в тканях анапластической астроцитомы II группы (Grade III) характерно разветвление нормальных микрососудов (7-10%). В отличие от диффузных астроцитом, здесь 30% микрососудов представляют собой венчатые структуры, а в 15 % проб выявлена группа сосудов, окруженная соединительнотканной оболочкой – структуры, аналогичный по типу клубочка. Морфологически микрососуды в ткани анапластической астроцитомы на 85-90% атипичны и аномальны, без артериол, венул, капиллярных структур. В состав стромы опухолевой ткани входят микрососуды, которые расположены неравномерно и плотно друг к другу, а в некоторых местах однослойные эндотелиальные клетки не обнаруживаются. В одном препарате опухолевой ткани микрососуды были морфологически аномальны и имели неоднородное строение.

В пробах исследуемых групп выявлены изменения диаметра микрососудов в пределах статистической погрешности (критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,045$). Установлено, что уровень опасности астроцитом прямо и значимо связан с плотностью сосудов ($r=0,469$), удельной площадью микрососудов ($r=0,362$). Анализ корреляционных связей между изучаемыми параметрами показал, что связь между плотностью микрососудов и их удельной площадью умеренная. Не обнаружены связи диаметра микрососудов с изучаемыми параметрами. По результатам исследования степень опасности астроцитом была напрямую связана с плотностью сосудов ($r=0,596$), удельной площадью микрососудов ($r=0,275$). При статистическом сравнении изучаемых характеристик и морфометрических показателей видно, что внутренний диаметр артерий и вен несколько больше диаметра сосудов второй группы. (см. Табл 4).

Сравнение морфометрических параметров кровеносных сосудов диффузных (I группа) и анапластических астроцитом (II группа), мкм

Показатели	Морфометрические параметры кровеносных сосудов I группа (GII)	Морфометрические параметры кровеносных сосудов II группа (GIII)	p-значение
Внутренний диаметр артерий	42,54[21,32; 129]	21,73[14,220; 80,520]	<0,0001*
Внутренний диаметр вен	38,45[24,27; 109,1]	18,85[10,770; 73,730]	<0,0001*
Толщина стенки артерий	15,89[9,69; 30,45]	11,83[5,860;30,330]	0,0002*
Толщина стенки вен	5,82[3,735; 9,5]	4,203[2,685;6,18]	0,0008*

* Показатели имеющие статистически значимые отличия.

Несмотря на наличие утолщения артериальной сосудистой стенки в некоторых образцах при диффузных астроцитомах, статистический анализ измерений этих показателей показал достоверное снижение для всей исследуемой группы по сравнению с этой группой. Установлено, что вены диффузных астроцитом имеют тенденцию к уменьшению диаметра и увеличению количества анастомозов между собой. Внутренний диаметр сосудов этой группы статистически достоверно увеличена ($p < 0,0001$) за счет наличия сосудов меньшего калибра.

По данным морфометрического исследования плотность микрососудов в области паренхимы опухоли в образцах анапластической астроцитомы (2-я группа) оказалась на 41% выше, чем у больных диффузной астроцитомой ($p < 0,001$). При диффузных астроцитомах наблюдалось увеличение внутреннего диаметра вен ($p < 0,0001$), неравномерное истончение стенки вен среднего калибра, уплотнение интимы, отсутствие заметных изменений калибра стенки средних и крупных вен.

В четвертой главе диссертации **«Патоморфологическая оценка анапластических астроцитом головного мозга морфологическим и иммуногистохимическим методами»** изложены результаты гистохимического и иммуногистохимического исследования.

По результатам гистохимических методов в диффузных астроцитомах (Grade II) хорошо сформированы фиброзные структуры, а при рассеянных клетках нейроглиальные структуры относительно не изменены, отмечается меньшая вакуолизация по периферии нейроцитов, значительная гиперплазия глиальных клеток. При анапластических астроцитомах (Grade III) фиброзные структуры практически не выявляются, наблюдается полиморфизм, гиперплазия и гипертрофия клеток астроцитов, эксцентричное расположение

ядер, цитоплазма светло-синяя, ядро темно-синее. Вокруг атипичной клетки-астроцита обнаруживаются мелкие недифференцированные клетки темно-синего цвета с недифференцированной цитоплазмой (см. Рис 8). Морфологические изменения в астроцитах на красителе Азан демонстрируют практически такую же картину, в диффузных астроцитах преобладает количество микрососудов, глиальные клетки имеют красноватый цвет, фиброзные структуры - светло-голубой цвет, фибробластные клетки формируются в темно-синем цвете в стенках некоторых кровеносных сосудов (см. Рис 9).

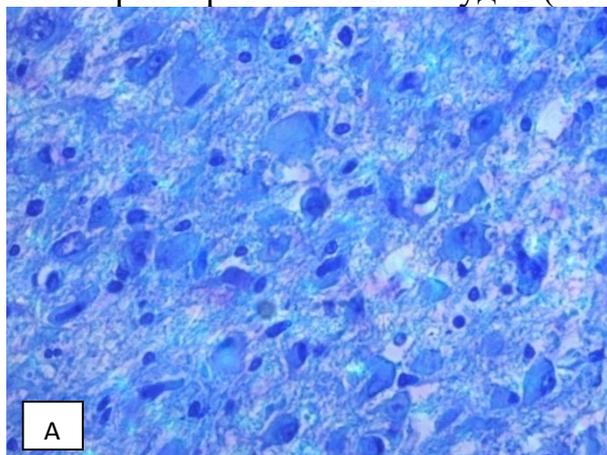


Рис.8. Анапластическая астроцитома (Grade III). Толуидиновый синий.. Ок10. Об 40.

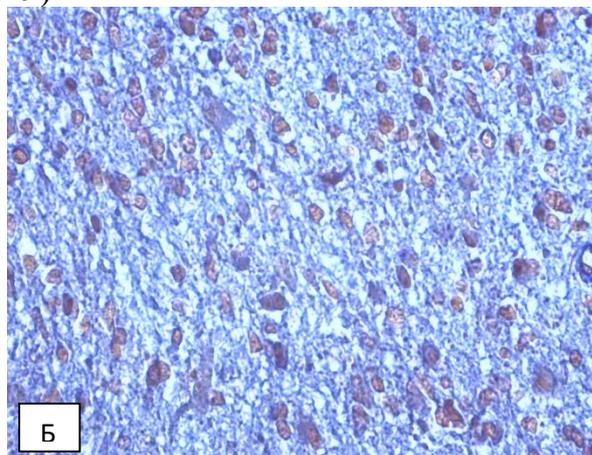


Рис.9. Анапластическая астроцитома (Grade III). Азановая краска. Ок10. Об 40.

Новообразования ЦНС требует дополнительных и экстренных методов ранней диагностики первичных опухолевых процессов. По результатам иммуногистохимического анализа астроцитом можно оценить их прогноз. Установлено, что экспрессия моноклональных антител в астроцитах имеет следующие проявления: в диффузных астроцитах (G-II) экспрессия маркера Vcl 2 была обнаружена в 50% случаях в виде легкой положительной реакции, в 25% случаях – умеренной положительной реакции и в 25% случаях в виде отрицательной реакции. Белок p53 в диффузных астроцитах в 50% наблюдениях показал легкую положительную реакцию, а в 10% – умеренную положительную реакцию, среднюю интенсивность клеток составлял 6-7% во всем поле зрения и а у 40% случаев показали отрицательную реакцию (см. Рис 10, 11) .

Индекс пролиферативной активности Ki-67 в диффузной астроцитомы выражалась в следующих цифрах: легкая положительная реакция – 4-5%; умеренно положительная реакция – 2-3%; а у изученных препаратах высокая положительная реакция не выявлена. Реакции на антитела к VGFR (фактор роста эндотелия сосудов) в 75% случаях были слабо положительными, в 15% — умеренно положительными и а в 10% — высокоположительными (см. Рис 12).

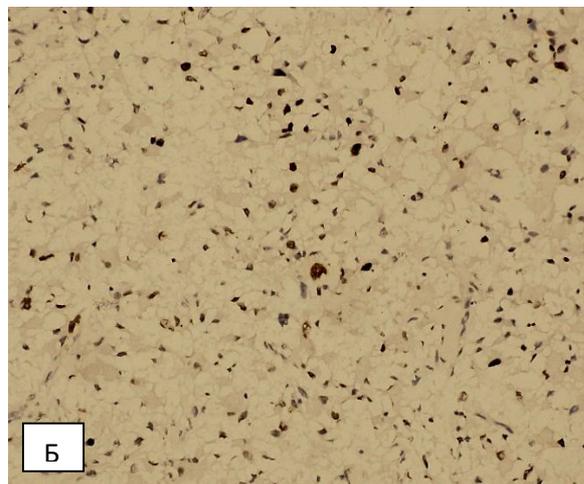
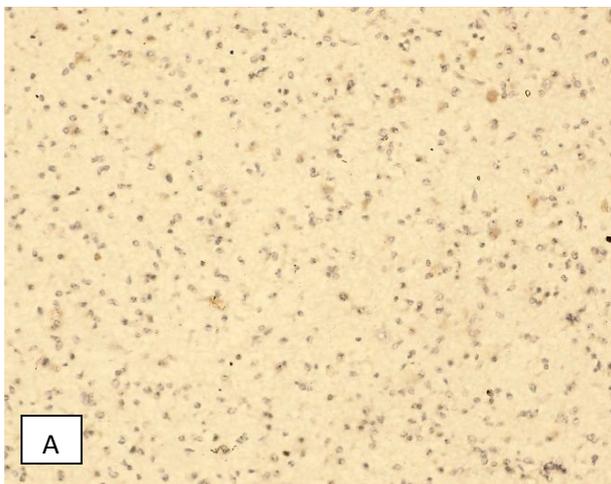


Рис.11. Экспрессия моноклональных антител Vcl 2 и p53 в диффузных астроцитомах А и Б.

А - умеренная положительная реакция маркера Vcl 2. IGX – Даб Хромаген. Ок10. Об 10

Б - умеренная положительная реакция маркера p53. IGX – Даб Хромаген. Ок10. Об10.

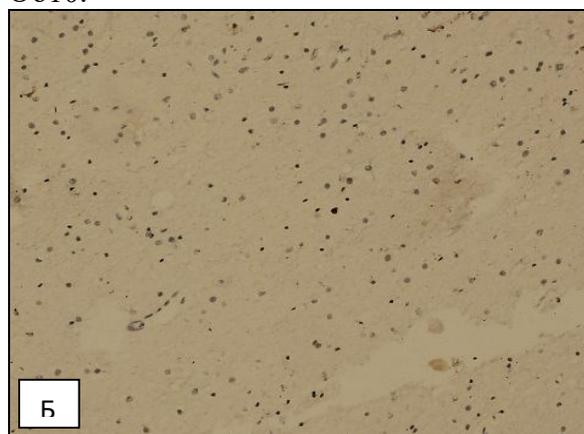
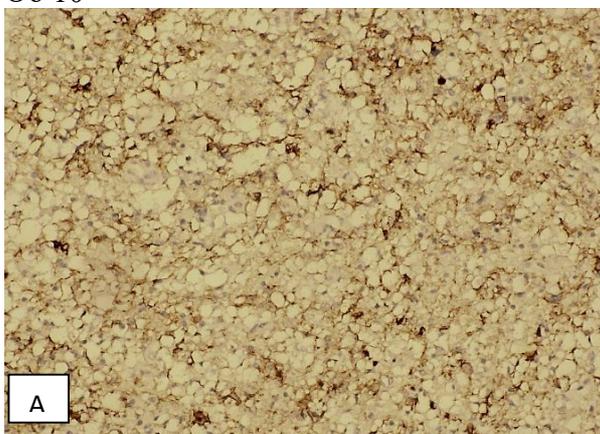


Рис.12. Экспрессия маркеров VGFR и Ki-67 при диффузной (G-II) астроцитоме А и Б.

А - умеренная положительная реакция маркера VGFR. IGX – Даб Хромаген. Ок10. Об40

Б – низко уровневая положительная реакция маркера Ki 67. IGX – Даб Хромаген. Ок10. Об 10.

В анапластических (G-III) астроцитомах экспрессия маркера Vcl 2 (антиапоптотического) была обнаружена интенсивность легкой положительной реакции -15%, умеренной положительной реакции - 25% и высокой положительной реакции - 60% (Рис. 12). Ядерное окрашивание маркера Ki-67 (пролиферативная активность) показало легкую положительную реакцию в 10% наблюдениях, умеренную положительную реакцию – в 25% (см. Рис 13) и высокую положительную реакцию показали 65% случаев (см. Табл. 5).

В иммуногистохимической реакции маркера VGFR - (васкулярного эндотелиального фактора роста) при анапластической астроцитоме у 15% наблюдалась легкая положительная реакция, в 25% случаях умеренная положительная реакция и более высокая положительная реакция наблюдалась в 60%. Экспрессия маркера p53 в анапластических астроцитомах отмечали у 10% легкая положительная реакция, у 20% умеренная положительная реакция (см. Рис 14), средняя интенсивность клеток составляли 4-5% в общем поле зрения, а у 70% пациентов с высокой

положительной реакцией. В целом в поле зрения наблюдалось в среднем 20-25% интенсивности экспрессии клеток.

Таблица 5

Уровень пролиферативной активности антител Ki- 67 при анапластических астроцитомах

№	Окрашивание клеток в % интенсивности	Образцы анапластической астроцитомы (n =10)
1	2-3% легкая положительная реакция	(10%)
2	7-8% умеренная положительная реакция	(25%)
3	9-10% высокая положительная реакция	(65%)

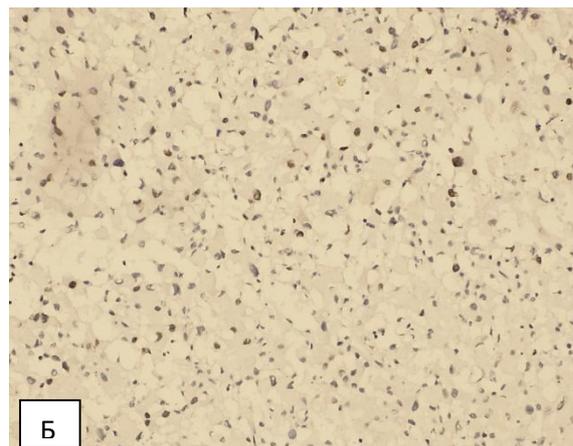
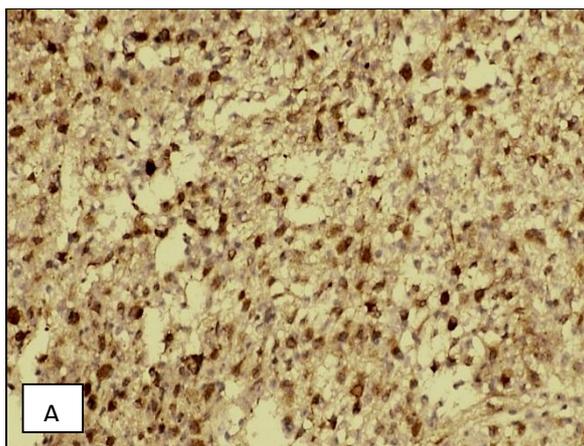


Рис.13. Экспрессия маркеров Vcl₂ и Ki-67 при анапластической астроцитоме А и Б.

А- высокая положительная реакция антитела к Vcl₂. ИГХ – Даб хромаген. Ок10. Об10.

Б – умеренная положительная реакция антитела к Ki- 67. ИГХ – Даб хромаген. Ок10. Об10

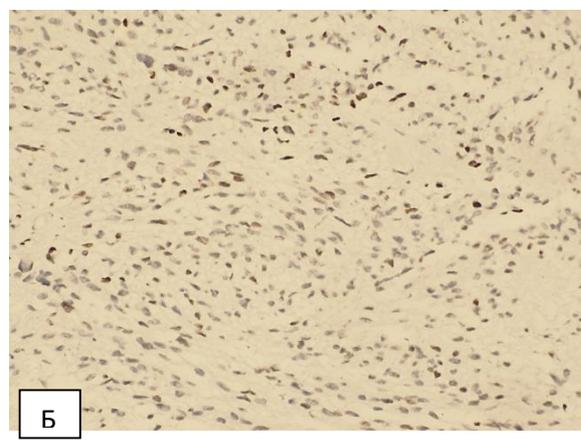
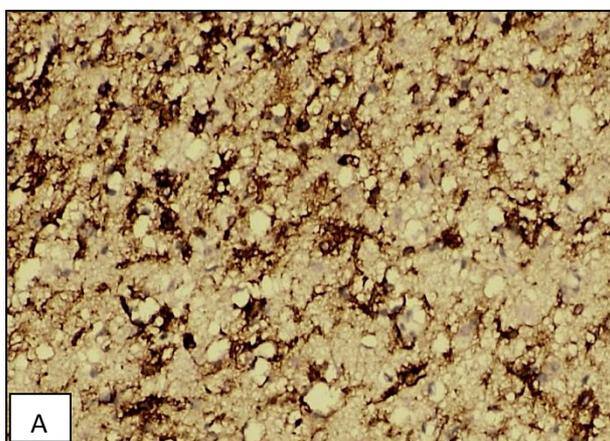


Рис.14. Анапластическая астроцитома VGFR и реакции антител p53 А и Б.

А- высокая положительная реакция антитела к VGFR. ИГХ – Даб Хромаген. Ок10. Об10.

Б умеренная положительная реакция маркера p53. ИГХ – Даб Хромаген. Ок10. Об10.

Таким образом, результаты морфологических, гистохимических и иммуногистохимических исследований показывают их высокую значимость в диагностике и прогнозировании астроцитом головного мозга.

На основании проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Морфологические и иммуногистохимические аспекты анапластической астроцитомы головного мозга» представлена следующие выводы:

На основании ретроспективного анализа клинико-анамнестических данных средний возраст у мужчин составлял 38,8 лет, а женщин – 40,5. Их соотношение по полу соответственно 1,0:0,9. Частота заболеваемости анапластической астроцитомы в первый (ранний) период зрелости (20 -45 лет) оказалось выше, чем в другие периоды на 49,5%. Также выявлено, что чаще болеют мужчины (на 7,3% больше).

2. По топографическому расположению анапластические астроцитомы обнаруживаются в больших полушариях головного мозга в 78% случаев, при этом в данной анатомической локализации наибольшая частота наблюдалась в правых полушариях мозга – в 43,0% случаев. Заболеваемость анапластическими астроцитомами по группам крови чаще всего определялись у лиц принадлежащих к A(II)Rh «+» и 0(I)Rh «+» группам.

3. В диффузных астроцитомах встречаются капилляроподобные микрососуды, в анапластических астроцитомах обнаружены морфологические венки микрососудов и группа сосудов, окруженных соединительнотканной оболочкой, имеющих структуры, характерные для типа клубочка. Плотность расположения микрососудов, удельная площадь и площадь конкретных полостей напрямую связаны с уровнем критериев, данных ВОЗ. Плотность микрососудов в астроцитомах III степени значительно выше, чем в астроцитомах II степени.

4. По результатам иммуногистохимических реакций проявление различной интенсивности антител в одном образце свидетельствует о том, что анапластическая астроцитома является гетерогенным типом опухоли:

обнаружение кровеносных сосудов перитуморальной и центральной зонах опухолевой ткани – неоангиогенез, то есть образование новых кровеносных сосудов, которые обоснованы с увеличением интенсивности VGFR;

если средняя интенсивность уровня пролиферативной активности (Ki - 67) в ядре анапластических астроцитом указывает на опасность, то высокий уровень интенсивности может привести к ее агрессивному течению и трансформации;

экспрессия маркеров Bcl-2 (антиапоптоза) на различных уровнях в клетках астроцитом повышает уровень опасности, а индекс положительной реакции маркера (антиапоптоза) соответственно в астроцитомах Grade-II и Grade-III имеет умеренное соотношение положительных реакций 1:1;

по мере увеличения злокачественности астроцитом количество опухолевых клеток, экспрессирующих белок p53 (апоптоз), увеличивается, что указывает на то, что астроцитомы имеют точечные мутации гена p53.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

BEKNAZAROV KHUSHVAKT JURAEVICH

**MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL ASPECTS OF
ANAPLASTIC ASTROCYTOMA OF THE BRAIN**

**14.00.02 - Morphology
14.00.15 – Pathological anatomy**

ABSTRACT
of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD) on medical sciences

TASHKENT-2024

The topic of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.1.PhD/Tib3270.

The dissertation was completed at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary) posted on the web site of the Scientific Council (www.tma.uz) and the Information and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific adviser: **Rasulov Hamidulla Abdullaevich**
Doctor of Medical Sciences, Professor
Nishanov Daniyar Anarbaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Azizova Feruza Khusanovna**
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
Aliev Bakhrom Rakhimberdievich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization : **I.K. Akhunbaeva Kyrgyz state medical Academy**

The dissertation will be defended on « _____ » _____ 2024 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 10 educational building, 1st floor. Tel/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 2 educational building «B» wing, 7 room. Tel/fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « _____ » _____ 2024
(mailing protocol register No. _____ on « _____ » _____ 2024)

G.I. Shaykhova
Chairman of the Scientific Council
for the Award of Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov
Scientific Secretary of the Scientific Council
for the Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD thesis)

The purpose of the study is to improve the pathomorphological diagnosis of anaplastic astrocytoma of the brain based on the interpretation of the results of morphological, morphometric and immunohistochemical analysis.

The object of the study patient medical histories of (n=549) treated at the Republican Center for Neurosurgery between 2016 and 2020, of which 150 patients were randomly selected.

The scientific novelty of the study is as follows:

it was determined that the incidence of anaplastic astrocytoma is 57.3% higher in men (in persons of A(II)bRh⁺ and 0(I)ab Rh⁺ blood groups, average age - 38.8), with topographic localization in 78% of cases - in cerebral hemispheres (right hemisphere 43.0%);

having analyzed for the first time the correlation of morphological and immunohistochemical characteristics of brain astrocytomas, the specificity of the structure of blood vessels and the expression of monoclonal antibodies was determined, and the specificity of heterogeneity in the tissues of anaplastic astrocytomas was also morphologically determined;

as a result of an immunohistochemical study of the expression patterns of monoclonal antibodies, the prognostic value of anaplastic astrocytoma was determined;

based on the level of expression of monoclonal antibodies, areas with different levels of malignancy in the same tumor tissue have been proven.

Implementation of research results. According to the conclusion of the Expert Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 03/218 dated April 3, 2024 (letter on the introduction of scientific novelty into other health care institutions of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 03/399 dated February 12, 2024 was sent to the Ministry of Health):

first scientific novelty: determination that the incidence of anaplastic astrocytoma is 57.3% higher in men (in individuals A(II)bRh⁺ and 0(I)ab Rh⁺ blood groups, average age - 38.8), with topographic localization in 78% of cases - in the cerebral hemispheres of the brain (right hemisphere 43.0%), introduced into practice by orders No. 67 dated November 23, 2023 of the Tashkent regional branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and No. 431U dated November 13, 2023 of the Republican Center for Pathological Anatomy.

The social effectiveness of scientific novelty is as follows: astrocytomas of II (G) and III (G) degrees of danger have different pathomorphological signs, which improves the quality of diagnosis and treatment of patients due to different levels of antibody expression in histochemical and immunohistochemical analyzes as a result of their pathogenesis and the use of Garde criteria in diagnostics.

The economic efficiency of scientific novelty: it has been established that risk level II (G) and III (G) astrocytomas occur at different levels of pathomorphological signs, and this condition is indirectly determined by different levels of antibody expression in immunohistochemical analyzes and the use of

Gardet criteria in diagnosis, while cost reduction has been achieved to determine the amount of antibodies (6 µl) per 50,000 UZS.

Conclusion: the occurrence of varying degrees of pathomorphological features of astrocytomas with risk levels II (G) and III (G), the use of the above information and modern treatment technologies using two or more antibodies in immunohistochemical analysis, prevention of possible complications, reducing the number of antibodies used per section (6 µl) for 50,000 UZS, allowed saving budgetary funds by 750,000 UZS and extra-budgetary funds by 2,750,000 UZS per 1 patient;

second scientific novelty: the certainty of the specificity of the structure of blood vessels and the expression of monoclonal antibodies, as well as the morphological determination of the specificity of heterogeneity in the tissues of anaplastic astrocytomas, based on an analysis of the correlation of morphological and immunohistochemical characteristics of brain astrocytomas, introduced into practice by orders No. 67 dated November 23, 2023 of the Tashkent regional branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and No. 431U dated November 13, 2023 of the Republican Center for Pathological Anatomy.

The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the obtained results of the presented organometric and morphological analysis, the proposed algorithms for the use of integrated approaches in the diagnosis of patients with anaplastic astrocytoma, made it possible to improve the correct approaches to early detection and treatment of the complications observed in them.

The economic efficiency of scientific novelty:

1) organometric study of the structure of anaplastic astrocytoma of the brain, study of the morphology of cells of the vascular periphery, central and peripheral parts of the tumor, analysis of changes and indicators and comparison with the norm, used for the diagnosis of astrocytomas with varying degrees of danger through the use of several morphological methods achieve a cost reduction of 30%;

2) by assessing the correlation of morphological and immunohistochemical analysis of anaplastic astrocytoma of the brain, cost-effectiveness is achieved through the use of two antibodies by traditional histological and immunohistochemical methods with low intermediate costs.

Conclusion: taking into account the prevention of complications observed after surgery in patients with anaplastic astrocytoma of the brain, as a result of the absence of the need for additional examination methods, it allowed saving budgetary funds by 5,000,000 UZS and extra-budgetary funds by 2,000,000 UZS per 1 patient;

third scientific novelty: determination of the prognostic value of anaplastic astrocytoma as a result of an immunohistochemical study of the expression characteristics of monoclonal antibodies, introduced into practice by orders No. 67 dated November 23, 2023 of the Tashkent regional branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and No. 431U dated November 13, 2023 of the Republican Center for Pathological Anatomy.

The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the interpretation of immunohistochemical analyzes of astrocytomas, the prediction of negative and positive conditions observed in patients, and the correction of their therapeutic measures, leads to the prevention of observed complications and improvement of the condition of patients.

The economic efficiency of scientific novelty: due to organometric study of the structure of anaplastic astrocytoma of the brain, study of the morphology of cells of the vascular periphery of the central and peripheral parts of the tumor, analysis and comparison of the changes occurring in them and indicators with the norm, used for the diagnosis of astrocytomas of varying degrees of danger using several morphological methods a cost reduction of 45% is achieved.

Conclusion: taking into account the prevention of complications observed after surgery in patients with anaplastic astrocytoma of the brain, as a result of the absence of the need for additional examination methods, it was possible to save budgetary funds by 8,000,000 UZS and extra-budgetary funds by 3,500,000 UZS per 1 patient;

fourth scientific novelty: evidence of areas with different levels of malignancy in the same tumor tissue based on the level of expression of monoclonal antibodies, introduced into practice by orders No. 67 dated November 23, 2023 of the Tashkent regional branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and No. 431U dated November 13, 2023 of the Republican Center for Pathological Anatomy.

The social effectiveness of scientific novelty is as follows: astrocytomas II(G) and III(G) of danger degree have different pathomorphological signs, which improves the quality of diagnosis and treatment of patients due to different levels of antibody expression in histochemical and immunohistochemical analyzes as a result of their pathogenesis and the use of Garde criteria in diagnostics.

The economic efficiency of scientific novelty: assessment of the correlation between morphological and immunohistochemical analysis of anaplastic astrocytoma of the brain, with low intermediate costs, economical use of two antibodies in traditional histological and immunohistochemical methods, which are economical due to the absence of intermediate excess costs, leads to a reduction in the cost of treatment by 45% .

Conclusion: after surgery in patients with anaplastic astrocytoma of the brain, taking into account the prevention of observed complications that do not require additional examination methods, the development and practical application of measures for the early elimination of emerging factors, allowed saving budgetary funds by 20,000,000 UZS and extra-budgetary funds by 10,000,000 UZS per 1 patient.

Structure and scope of the dissertation . The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. A.A.Kim., G.A.Qulabdullaev., G.T.Djuraeva., X.J.Beknazarov., N.R.Kadirbekov., R.T.Kadirbekov. In vitro gamma-нурлари билан нурлантирилганда анапластик астроцитоматўқимасининг радиорезистентлигини аниқлаш усули. Патент (G01N23/02 (2006.01); G01N33/483 (2006.01). O`zbekiston respublikasi intellektual mulk agentligi 2022 yil. Blyuten № 4. 2-6 бетлар.

2. A.A.Kim., G.A.Qulabdullaev., G.T.Djuraeva., X.J.Beknazarov., N.R.Kadirbekov. Морфологическая оцента стабильности ткани анапластических астроцитом человека в условиях инкубации invitro. // Ўзбекистон Тиббиёт журнали. – 2019. - № 4. - Б. 104-108 (14.00.00; № 8).

3. Kim A.A., Kulabdullaev G.A., Juraeva G.T., Kadyrbekov N.R., Beknazarov Kh.J. Kadyrbekov R.T., Akhmediev M.M. In vitro инкубация шароитида анапластик астроцитоматўқималарининг гамма нурланишга сезгирлигини баҳолаш усулини ишлаб чиқиш. - Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2022. - № 7. – Б. 114 – 119 (14.00.00; № 13).

4. Babadjanova Sh.U., Beknazarov Kh.J., Odilova D.F. Pathological aspects of brain tumors depending on localization // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. - 2023. - № 9. – Б. 94-98 (14.00.00; № 13).

5. H.A.Rasulov, D.A.Nishanov, Kh.J.Beknazarov. Астроцитомаларда апоптоз (p53) ва антиапоптотик (Bcl-2) маркёрларини ифодаланиши // “Tibbiyotda yangi kun” илмий рефератив, маънавий –маърифий журнал. - № 11 (61) 2023. – Б. 8-13 (14.00.00; № 22).

6. H.A.Rasulov., D.A.Nishanov., Kh.J.Beknazarov. Анапластик астроцитоманинг иммуногистохимёвий гетрогенлиги ва микроқон томирларнинг морфологияси // Блютенъ ассоциация врачей Узбекистан. - № 4. 2023. – Б. 29-33

7. H.A.Rasulov, D.A.Nishanov, Kh.J.Beknazarov. Анапластик астроцитомаларда патомрфологик гетрогенлик ва микроқон томирларнинг морфологияси // Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси. - № ½. 2023. – Б. 56-68.

II қисм (II часть; II part)

8. Kadirbekov N.R., Kadirbekov R.T., Tashmatov.SH.T., Beknazarov.X.J. Распространенность глиальных опухолей головного мозга // VII Всероссийский съезд нейрохирургов: Сборник тезис. – Казань, 02-06 июня 2015. 108 б.

9. Beknazarov.X.J. Shoyunusov S.I. Анализ развития окклюзионных гидроцефалий в зависимости от локализации опухолей головного мозга // АКТУАЛЬНАЯ НАУКА: Россия, г. Волгоград. - 2019. № 1 (18). 119-123 б.
10. A.A.Kim, G.A.Qulabdullaev, G.T.Djuraeva, X.J.Beknazarov, N.R.Kadirbekov, R.T.Kadirbekov. Development of method for in vitro evaluation of radio sensitivity of human brain glial tumors // IV Международный научный форум «ЯДЕРНАЯ НАУКА И ТЕХНОЛОГИИ», посвященный 65-летию Института ядерной физики Республика Казахстан Алматы 2022: Сборник тезисов. 229 б.
11. Nishanov D.A., Rasulov R.A., Beknazarov X.J., Madaliev A.A. Марказий нерв системаси астроцитомаларининг иммуногистокимёвий хусусиятлари // «Клиническая и экспериментальная онкология» Журнал: Сборник тезисов. – Хива, 2023. 250 б.
12. H.A.Rasulov, D.A.Nishanov, Kh.J.Beknazarov. Immunohistochemical Characteristics of Low-Risk (Grade-II) and High-Risk (Grade-III) Astrocytomas // Central asian journal of medical and natural sciences. - Volume: 04 Issue: 05 | Sep-Oct 2023 ISSN: 2660-4159 <http://cajmns.centralasianstudies.org>. - Ispaniya. – P. 860-864.
13. H.A.Rasulov, D.A.Nishanov, Kh.J.Beknazarov. Significance of proliferative activity (Ki - 67) in cerebral astrocytomas // European journal of modern medicine and practice. Халқаро илмий журнал. Белгия. - Vol. 3 No. 10 (Oct - 2023) ISSN: 2795-921X: Тезис. 8 б.
14. H.A.Rasulov, D.A.Nishanov, Kh.J.Beknazarov. Prognostic value of apoptosis in low – grade and high – grade astrocytomas // International Conference of Artificial Intelligence on Science and Education (New York, USA). <https://papers.online-conferences.com/index.php/titfl/issue/archive>. Конференция. 98-99 б.
15. H.A.Rasulov, D.A.Nishanov, Kh.J.Beknazarov. Importance of Vascular Endothelial Growth Factor (VGFR) in Grade II-III Astrocytomas. Research journal of trauma and disability studies // Volume: 2 Issue: 10 | Oct – 2023 ISSN: 2720-6866 /<http://journals.academiczone.net/index.php/rjtds>. Халқаро илмий журнал. Польша.170-171 б.
16. H.A.Rasulo., D.A.Nishanov, Kh.J.Beknazarov, Significance of High p53 Protein Expression in Astrocytomas // Central asian journal of medical and natural sciences. - Volume: 04 Issue: 05 | Sep-Oct 2023 ISSN: 2660-4159 <http://cajmns.centralasianstudies.org>. Халқаро илмий журнал. Ispaniya. - 858-859 б.
17. H.A.Rasulov, D.A.Nishanov, Kh.J.Beknazarov. Pathomorphological types of brain astrocytoma disease and topographic-anatomical meeting // Международная научно-практическая конференция «Экспериментальная медицина: сегодня и в будущем» 16 –июнь 2023 йил. 21-22 б.

18. H.A.Rasulov, D.A.Nishanov, Kh.J.Beknazarov. Markaziy nerv sistemasi astroцитомаларининг патоморфологик турлари ва иммуногистокимёвий хусусиятлари // Международная научно-практическая конференция «Экспериментальная медицина: сегодня и в будущем» 16 – июнь 2023 йил. 72-73 б.

19. H.A.Rasulov, X.J.Beknazarov, D.A.Nishanov. Bosh miya anaplastik astroцитомаларининг genezi va morfologik o'zgarishlarini immunogistokimyoviy bashoratlash uslubi // Услубий тавсиянома: Тошкент, 2023. 20 бет.