

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**НОРБЕКОВА МУНИРА ХАМРАКУЛОВНА**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ЭРКАКЛАРДАГИ КЎКРАК БЕЗИ**  
**САРАТОНИ КАСАЛЛИГИНИ ПАТОМОРФОЛОГИК ВА**  
**МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.15–Патологик анатомия**  
**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

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

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

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

**Норбекова Мунира Хамракуловна**

Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беги саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятлари..... 5

**Норбекова Мунира Хамракуловна**

Патоморфологическая и молекулярно-генетическая характеристика рака грудной железы у мужчин в Республике Узбекистан..... 23

**Norbekova Munira Khamrakulovna**

Pathomorphological and molecular genetic characteristics of breast cancer in men in the Republic of Uzbekistan..... 43

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 46

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**НОРБЕКОВА МУНИРА ХАМРАКУЛОВНА**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ЭРКАКЛАРДАГИ КЎКРАК БЕЗИ**  
**САРАТОНИ КАСАЛЛИГИНИ ПАТОМОРФОЛОГИК ВА**  
**МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.15 – Патанатомия**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2807 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Нишанов Данияр Анарбаевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Алимходжаева Лола Тельмановна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Расулов Хамидулла Абдуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Юлдашева Наргиза Шавкатовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Самарқанд давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2023 йил «28» 01 соат 14:00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс (+99878) 150-78-25; e-mail: [ta2005@mail.ru](mailto:ta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (925 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2023 йил «10» 01 да тарқатилди.

(2023 йил «10» 01 даги 5 рақамли реестр баённомаси).



**Г.И. Шайхова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Д.Ш. Алимухамедов**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Р.Дж.Усманов**  
Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

## КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда онкологик касалликлар долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Сўнгги йилларда жаҳон тиббий статистикасининг расмий маълумотларига кўра, дунёда онкологик касалликлар кўпаймоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) статистик маълумотларига кўра, « 2030 йилга бориб дунёда хавфли касалликлар 34 га чалинган 15 миллион инсонлар касал бўлиши, шунинг учун эрта ташхис қўйиш, шунингдек, жарроҳлик даволаш ва онкологик касалликларни тизимли даволашдан кейинги башоратлаш тизими ҳозирча аниқ эмас»<sup>1</sup>. ЖССТ аёлларда ташхис қўйилган кўкрак беzi саратонининг ҳар йили ўсишини таъкидлайди, аммо шунга ўхшаш онкологик касаллик эркакларда ҳам аниқланиши, бу жуда камдан-кам ҳолларда қайд этилади ва аниқланган умумий ҳолатларнинг 1% ни ташкил қилади, шу билан бирга бу касаллик тахминан 0,2 ни ташкил қилади. Эркакларда кўкрак беzi саратони бўйича илмий тадқиқотлар бутун дунёда олиб борилади, аммо улар кам, шу муносабат билан бизнинг тадқиқотларимиз эркаклардаги ушбу онкологик патологияни баҳолаш ва илмий тадқиқотлардаги бўшлиқни тўлдиришга ёрдам бериши, эркакларда кўкрак беzi саратонини эрта ташхислаш ва башорталашга бағишланган ноёб илмий тадқиқотлар ҳам мавжуд. Шу сабабли эркаклардаги кўкрак беzi саратони касаллигини патоморфологиква молекуляр-генетик хусусиятлар фундаментал тиббиёт ва онкологиянинг энг муҳим муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда эркаклардаги кўкрак беzi саратони касаллигини патоморфологиква молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада эркакларда кўкрак беzi саратонининг эпидемиологик ҳолати ва ёш хусусиятларини таҳлил қилиш, эркакларда кўкрак беzi саратонининг молекуляр генетик хусусиятларини касалликнинг ривожланишини башорат қилиш, касаллик даврида кўкрак беzi саратонининг қон томирлари зичлиги ва патоморфологик хусусиятларининг прогностик аҳамиятини баҳолаш, эркакларда кўкрак беzi саратонининг клиник, морфологик ва молекуляр генетик хусусиятларининг корреляциясини таҳлилқилиш ҳамда кўкрак беzi саратони билан хастланган эркак беморларни ташхислаш ва башорат қилиш алгоритминини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, эркакларда учрайдиган патологик ҳолатларда тўғри мақсадга йўналтирилган чора-тадбирларни ўтказишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга

---

<sup>1</sup> ЖССТ маълумотлари.

кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, эркаклардаги кўкрак беши саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштириш юзасидан 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 қарорлар 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 технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги вақтда эркакларда кўкрак беши саратони ривожланишини башорат қиладиган омилларни фаол излаш олиб борилмоқда. Бироқ, ҳозиргача энг эрта ва энг муҳим прогностик омил саратон жараёнининг босқичидир: бирламчи ўсимтанинг катталиги ва минтақавий лимфа тугунларининг ҳолати (Acs G., Paragh G., Chuang S.T. et al., 2019; Acs G., Paragh G., Rakosy Z. et al., 2012; Baretta Z., Mocellin S., Goldin E. et al. 2016; Baum O., Suter F., Gerber B. et al., 2020; Bilecova-Rabajdova M., Urban P., Gregova K. et al., 2014). Шу билан бирга, эркакларда кўкрак беши саратони клиник ва морфологик маълумотлар, рентген ултратовуш ва морфологик тадқиқотлар натижалари асосида ташхисланади (Волченко А.А., Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Фетисова Е.Ю., 2017; Дмитриев В.Н., 2015; Имянитов Е.Н., 2020; Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. ва бошқ., 2015; Снеговой А.В., Манзюк Л.В., 2021). Эркакларда кўкрак беши саратони учун хавф омиллари ёши, ирқи, ионлаштирувчи нурланиш, атроф-муҳитнинг салбий экологик ҳолати ва генетик мойилликдир (Cattin S., Fellay B., Pradervand S. et al., 2021; Criscitiello C., Disalvatore D., De Laurentiis M. et al., 2014). Экспериментал тадқиқотлар ва клиник кузатишлар эркаклар ва аёлларда сут безларида хавфли касалликнинг пайдо бўлиши ва ривожланишининг ўхшашлигини, шунингдек, эркаклар ва аёлларда кўкрак

---

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

саратони ривожланишининг этиологик ва патогенетик механизмларининг умумийлигини исботлашга имкон берди. Эркакларда кўкрак беzi саратонининг ирсий мойиллиги аёлларга қараганда ўн баравар кам учрайди ва кўкрак саратони эркакларда БРСА2 генида мутацияга учраган тақдирдагина ривожланади, бундан ташқари, эркакларда, аёлларда бўлгани каби, кўкрак беzi саратони ирсий бўлмаган бўлиши мумкин (Ehinger A., Malmstrom P., Vendahl P.O. et al., 2017). Оилавий кўкрак саратони билан оғриган оилаларда ўтказилган тадқиқотларда эркакларда 76% ҳолларда БРСА2 генидаги таркибий ўзгаришлар, 16% ҳолларда бу оилаларда БРСА1 генидаги мутациялар аниқланган (Aird W.C., 2012).

Мамлакатимизда турли тизим ва органларнинг турли патологик касалликларини эрта ташхислаш ва самарали даволаш тизими ташкиллаштириш, ўткир ва сурункали касалликларни асоратларни олдини олиш ва беморларни умр кўриш давомийлигини узайтириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган (Тилишайхова М.Н., 2022; Джураев М.Д., 2022; Исроилов Р.И., 2022; Магрупов Б.М., 2022), бироқ, эркаклардаги кўкрак беzi саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштирилмаган.

Бундай ҳолатнинг сабаблари, эркакларда ушбу нозологик шаклнинг камдан-кам учрайдиганлиги, таҳлил қилинган беморларни узок муддатли жалб қилиш жараёнида рўй берадиган диагностика ва даволаш ёндашувларининг ўзгариши, етарли миқдордаги ходимларни жалб қилиш учун узок вақт талаб этилади. Шунинг учун ушбу йўналишдаги илмий-тадқиқот ишларини ўтказиш зарурлигини тақозо этади.

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

**Тадқиқотнинг мақсади** молекуляр генетик тадқиқотларни жорий этиш ва янги текшириш алгоритмларини ишлаб чиқиш орқали кўкрак беzi саратони билан касалланган беморларни эрта ташхислаш ва прогнозлашнинг замонавий усулларини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Ўзбекистон Республикасида эркакларда кўкрак беzi саратонининг эпидемиологик ҳолати ва ёш хусусиятларини таҳлил қилиш;

эркакларда кўкрак беzi саратонининг молекуляр генетик хусусиятларини касалликнинг ривожланишини башорат қилишдаги ўрнини баҳолаш;

касаллик даврида кўкрак беzi саратонининг қон томирлари зичлиги ва патоморфологик хусусиятларининг прогностик аҳамиятини баҳолаш;

эркакларда кўкрак беги саратонининг клиник, морфологик ва молекуляр генетик хусусиятларининг корреляциясини таҳлил қилиш;

кўкрак беги саратони билан хасталанган эркак беморларни ташхислаш ва башорат қилиш алгоритминини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент шаҳар онкология диспансери, Ўзбекистон Республикаси вилоятлар онкология шифохоналарида кўкрак беги саратони бўйича даволанган ва кузатилаётган 76 нафар эркакларнинг касаллик тарихи олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида Ўзбекистон Республикаси ҳудудларида эркакларда кўкрак беги саратони билан касалланиш статистикаси, клиник-лаборатор, ултратовуш, радиацион, гистологик ўсма некрозини, ўсма дифференциалланиш, ўсманинг лимфоцитлар томонидан инфильтрацияси, лимфо ва скуляринвазия, паренхиманинг нисбати, ўсма стромасига, жойлашишини, ўсма тўқималарининг таъсирланган томирлари нисбати, қон томир зичлиги индексини, иммуногистокимёвий тадқиқот (RE, RP, Her2/neu, KI67) материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беги саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштиришда клиник, иммуногистокимёвий, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

RE, RP, Her2/neu, KI67 маркерларнинг эркакларда кўкрак беги саратони прогнозига таъсирининг аҳамияти, ўсимта томирларининг мавжудлиги ва зичлиги ўртасида тўғридан-тўғри пропорционал боғлиқлик мавжудлиги, беморларда проксимал омилларнинг башоратлаш тартиби асосланган;

текширув гуруҳларида аниқланган фенотипларда эркакларнинг ёши билан манфий эстрогенли ҳолат ўртасида боғлиқликни аниқлаш натижасида эркакларда кўкрак беги саратонини эрта ташхислаш ва олдини олиш тартиби исботланган;

касалликнинг босқичи ва ҳавф категориясига боғлиқ равишда онкоэпидемиологик мониторингни ўтказиш орқали эркакларда кўкрак беги саратони асоратларини олдини олишга қаратилган ташхислаш тартиби асосланган;

эркакларда кўкрак беги саратони ўсмали томирларнинг гетерогенлигини инобатга олган ҳолда касаллик ривожланишининг клиник-морфологик ва молекуляр-генетикомилларни баҳолашнинг аҳамияти исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

эркакларнинг ёш хусусиятлари касалланиш нуқтаи назаридан баҳоланган;

бирламчи тиббий-санитария ёрдами шифокорлари томонидан эътиборга олинishi, бу эркакларда кўкрак беги саратонини эрта ташхислаш ва олдини олиш бўйича эътибор ва муаммоларни ҳал қилишга ёрдам берган;



онкоэпидемиологик мониторингни ўтказиш саратонга қарши кураш, саратон, эркакларда кўкрак беши саратони профилактикаси бўйича ишларни ташкил этиш масалаларини ҳал қилинган;

эркакларда кўкрак беши саратонининг эпидемиологияси, этиологияси, эрта ташхиси ва башоратлаш муаммолари ечимини топган;

эркакларда кўкрак беши саратони ривожланишининг клиник, морфологик ва молекуляр биологик хусусиятларини аҳамияти исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, иммуногистокимёвий, инструментал ва статистик тадқиқот усуллар асосида Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беши саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштиришнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Ўзбекистон Республикасида эркаклар орасида кўкрак беши саратонининг онкоэпидемиологик ҳолатини таҳлил қилиш, замонавий ва эрта ташхислаш тизимини татбиқ этиш, хавф омилларни башоратлаш ёшга боғлиқ кўрсаткичлари, бу патологиянинг мумкин бўлган хавф омилларини назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти касаллик кўрсаткичларининг мамлакатимизда эркаклар орасида кўкрак беши саратонининг онкоэпидемиологик ҳолатини таҳлил қилиш, олинган натижалар иммуногистокимёвий таҳлили қилиш орқали касалликни қиёсий баҳолаш, кўкрак беши саратонининг молекуляр биологик белгилари ташхислаш, ўсмадаги қон томир зичлигини ташхислаш орқали эркакларда кўкрак беши саратони ривожланиш хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳини ажратиш, шунингдек, касалликни башоратлаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беши саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беши саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштириш бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Ўзбекистон Республикасида эркакларда кўкрак беши саратони касаллигининг молекуляр генетик ва патоморфологик хусусиятлари» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 16 сентябрдаги 8н-з/471-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома эркакларда кўкрак беши саратонини эрта ташхислаш ва даволаш усулларини

такомиллаштириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беzi саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд ва Сирдарё вилоят фиаллари амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 2 декабрдаги 08-38373-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши ёш катталашиб борган сари эркакларда кўкрак беzi саратонини эрта ташхислаш, самарали даволаш тартибини ишлаб чиқиш, эрта башоратлаш, операциядан кейинги реабилитация даврини яхшилаш, ўлим кўрсаткични камайтириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 9 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола, жумладан, 1 таси республика ва 2 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

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

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Ўзбекистон Республикасида эркакларда кўкрак беzi саратонининг патогенези, эпидемиологик ва этиологик хусусиятлари» деб номланган биринчи бобида иккитадан иборат адабиётлар шарҳига бағишланган жаҳон адабиёти маълумотларини таҳлил қилувчи кичик бўлим; эркакларда кўкрак беzi саратони этиологияси, патогенези, диагностика имкониятлари, даволаш ҳолати ва прогнози келтириб ўтилган. Адабиётларни кўриб чиқишдан мақсад эркакларда кўкрак беzi саратони

прогнозининг кўп жиҳатларининг ноаниқлигига қаратилган. Эркак популяциясининг кам касалланиши, лекин юқори ўлим даражаси, шунингдек, эркаклар ва аёллар ўртасидаги фундаментал анатомик ва физиологик фарқлардан келиб чиққан ҳолда, эркаклар ўртасида халқаро клиник тадқиқотлар ўтказиш учун муайян ҳаракатлар қилишга этилади. Эркакларда кўкрак беzi саратони биологиясини тушуниш, эрта ташхис қўйиш орқали касалликни аниқлаш, даволаш тактикасини ва ушбу касалликнинг прогнозини такомиллаштириш тўғрисидаги маълумотлар орқали таҳлил қилинган материални умумлаштирувчи хулосалар билан ушбу боб яқунланади.

Диссертациянинг «Тадқиқотнинг материал ва текшириш усуллари» деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий хусусиятлари, шунингдек, қўлланиладиган тадқиқот усуллари ҳақида маълумот беради. Белгиланган мақсад ва вазифаларга мувофиқ 2011 йилдан 2021 йилгача (10 йил) Республика онкология маркази ва унинг филиалларидан олинган маълумотларга кўра эркакларда кўкрак беzi саратони билан касалланган барча ҳолатлар бўйича тиббий статистик маълумотлар билан ўрганиш ўтказилди.

Дарҳақиқат, Ўзбекистон Республикасида эркакларда кўкрак беzi саратони камдан-кам ҳолларда ташхисқилинади, шунинг учун бизнинг тадқиқотимиз биринчи навбатда эркакларда кўкрак беzi саратони патологиясини олдини олишга қаратилган бўлиб, касалликни эрта ташхислаш орқали келажакда айрим хавф омилларини бартараф этиш, ўз вақтида аниқлаш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Тадқиқотнинг катта вақт оралиғи Ўзбекистон Республикасининг онкология муассасаларида ташхис қўйилган, республика ҳудудида турли хил соматик касалликлари бўлган эркакларнинг турли ёш гуруҳлари ўртасида касалланиш кўрсаткичларини ўрганиш зарурати билан изоҳланади.

Эркакларда кўкрак беzi саратонининг ўрганилган ҳолатлари Халқаро касалликлар таснифига (ХКК-10) мувофиқ гуруҳланган.

Ўтказилган тадқиқотлар Ўзбекистон Республикасида онкологик касалликларнинг умумий сонига нисбатан ҳар йили ташхис қўйилган беморларнинг чекланган сонига ва тадқиқот ўтказиш даврининг давомийлигига қарамай, эркакларда кўкрак беzi саратони билан касалланишнинг статистик кўрсаткичларидан фойдаланиш имкониятини ошириб берди.

Шуни таъкидлаш керакки, ўрганиш даврида эркакларда кўкрак беzi саратони ташхиси қўйилган ҳолатлар сони чекланганлигини ҳисобга олсак, ўрганилаётган саратон касаллигидан ўлим даражаси юқорилигича қолмоқда.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, замонавий биотиббидат статистикасида қўлланиладиган умумэтироф этилган методологияни мослаштириш мақсадга мувофиқдир ва шу муносабат билан эркакларда кўкрак беzi саратони билан касалланиш даражасини таҳлил қилиш қуйидаги кўрсаткичлар бўйича таснифлаш таклиф этилади:

1. Онкологик тиббиёт муассасалари, беморларнинг сони ва ёши, касалликнинг клиник хусусиятлари ва касаллик диагностикаси усуллари бўйича рақамли маълумотларни тўплаш ва ўрганиш.

2. Эркакларда кўкрак беи саратонининг олдини олиш, эрта ташҳислаш, даволаш ва прогнозлаш бўйича чора-тадбирларни қўллаш самарадорлигини баҳолаш ва ўрганиш.

Диссертацияиши Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (РиОваРиАТМ), Тошкент шаҳар онкология диспансерида, вилоят онкология бўлимида кўкрак беи саратони билан даволанган ва кузатилаётган 76 нафар эркакларнинг касаллик тарихини ретроспектив таҳлил қилишга асосланган. Тадқиқотга Ўзбекистон Республикасида яшаган 44 ёшдан 95 ёшгачабўлганкасаллар олинган (1-жадвал).

### 1-жадвал

#### Кўкрак беи саратони билан оғриган беморларнинг ёш гуруҳлари бўйича тақсимланиши

Беморлар ёши (йиллар бўйича)	Беморлар сони, (абс.,%)	Ёш йиллар, (ўртача)	P
44 – 49 ёш	6 (7,9%)	46,5	<0,001
50– 59 ёш	11 (14,5%)	54,5	<0,001
60 – 69 ёш	21 (27,6%)	64,5	<0,001
70 – 79 ёш	26 (34,2%)	74,5	<0,001
80 – 95 ёш	12 (15,8)	87,5	<0,001
<b>44-95 ёш</b>	<b>76</b>	<b>65,5</b>	

Кўкрак беи саратони билан оғриган беморларнинг ёши 44-95 (ўртача 65,5) ёшни ташкил қилган. Тадқиқотда эркакларда кўкрак беи саратони 60 ёшдан 79 ёшгача бўлган беморлар тоифасида энг кўп учрайди - 47 (61,8%).

Кўкрак беи саратони клиник ташҳиси бўлган барча беморлар умумий клиник ва махсус тадқиқот усуллариини ўз ичига олган стандарт комплекс текширувдан ўтказилган.

Барча беморларда операциядан кейинги патологик материал асосида онкологик жараённинг тарқалиш даражаси, ўсимтанинг гистологик тузилиши ва унинг бошқа муҳим патогистологик кўрсаткичлари аниқланди.

2-жадвалга мувофиқ 60 ёшдан ошган ва 80 ёшдан кичик эркакларнинг ўрганилган категориясида кўкрак беи саратони ҳолатларининг ярмидан кўпи аниқланган, мос равишда 47 беморда (61,8%). Популяциянинг ушбу ёш оралиғи саратон ташҳиси ва прогнозида ҳисобга олиними керак бўлган хавф гуруҳи ҳисобланади, шу билан бирга, текширилган 5 гуруҳдаги ёш фарқлари статистик аҳамиятга ҳам эга ( $p<0,001$ ).

**FIGO-ЖССТ анатомик таснифи бўйича кўкрак беи саратони билан оғриган беморларни ёш гуруҳлари бўйича босқичма-босқич ажратиш**

Касалликнинг босқичи	44-49 ёш, (%)	50-59 ёш (%)	60-69 ёш (%)	70-79 ёш (%)	80-95 ёш, (%)
I	1 (16,7)	2 (18,2)	2 (9,5)	3 (11,5)	1 (8,4)
II	1 (16,7)	2 (18,2)	3 (14,3)	4 (15,4)	2 (16,8)
III	2 (33,3)	3 (27,3)	7 (33,4)	9 (34,6)	4 (33,6)
IV	2 (33,3)	4 (36,3)	9 (42,8)	10 (38,5)	5 (41,2)
Жами (76)	6(7,9)	11 (14,5)	21 (27,6)	26 (34,2)	12 (15,8)

Эркакларда кўкрак беи саратони тарихини ўрганиш жараёнида дастлабки (клиник) ташҳисдан, кейинчалик жарроҳлик ва даволашдан сўнг, шунингдек рецидив ва узоқ метастазларнинг кекса ёшни ҳисобга олган ҳолда ривожланиши беморларнинг ушбу касалликдан ўлим даражаси анча юқори бўлишига олиб келади.

Тадқиқотга киритилган кўкрак беи саратони билан оғриган беморларни касал хонага ётқизиш муддати симптомлар бошланишидан бошлаб 1 йилдан 3 йилгача бўлган.

Бизнинг тадқиқот усуллари ўсимта томирларининг келиб чиқиши ва морфологик хусусиятлари касалликнинг прогнози учун ҳам, ўсимтанинг даволанишга сезгирлигини баҳолаш учун ҳам муҳим бўлганлиги сабабли йўналишни олдиндан белгилаб берди.

Ҳозирги вақтда ўсма томирларининг турли хусусиятлари, уларнинг патологик жараёндаги клиник ва морфологик хусусиятлари, касалликнинг прогнози ва даволанишга сезгирлиги билан боғлиқлигини ҳисобга оладиган стандарт тасниф мавжуд эмас.

Юқорида айтилганлар муносабати билан тадқиқотда асосий гуруҳда аниқланган, Ўзбекистон РИО ва РИАТМ, Тошкент шаҳар онкология диспансери ва вилоятлар онкология шифохоналарида кўриқдан ўтган ва даволанган 48 нафар кўкрак беи саратони билан касалланган бемор иштирок этди. 2-гуруҳда эса 28 нафар КБС билан касалланган беморлар олинган.

Бизнинг тадқиқотимизда гуруҳлар қуйидагиларга бўлинган:

**1-гуруҳ-** 48 нафар кўкрак беи саратони билан оғриган, радикал даволанишдан сўнг, 5 йил давомида рецидив ва метастазлар ривожланмаган;

**2-гуруҳи-** 28 нафар кўкрак беи саратони билан оғриган беморлар, радикал даволашдан сўнг, динамик кузатув давомида онкологик жараённинг агрессив ривожланиши кузатилган.

Гуруҳларда беморларнинг касаллик тарихини ўрганиш шуни кўрсатадики, гуруҳларда эркакларда кўкрак беи саратонининг асосий ташҳиси кўкракни пайпаслашдир, бундан ташқари беморларда ареола соҳасидаги оғриқ синдроми бўлиши, кўкрак қафаси ёки қўлтиқ остидаги

оғриқни бўлиши, кенгайган лимфа тугунлари ҳақида шикоят қилиши ташҳисни аниқлаштиришда ёрдамчи кўрсаткичлар бўлиб ҳисобланади.

Асосий ва назорат гуруҳларида кўкрак беzi саратони билан оғриган беморлар кенг қамровли текширувдан ўтказилди, жумладан лаборатория ва инструментал тадқиқотлар, ултратовуш, камдан-кам ҳолларда МСКТ ва МРТ тадқиқотлари, шунингдек, операциядан кейинги материалнинг гистологик текшируви. МСКТ тадқиқотига қўшимча равишда магнит-резонанс томография маҳаллий тарқалиш ва унинг яқин атрофдаги органлар ва анатомик тузилмаларга бостириб киришини баҳолаш учун ишлатилган.

Ҳатто тўлиқ жиҳозланган клиникада ҳам, динамик кузатув ёки эркакларнинг профилактик текшируви пайтида ўтказиб юборилган хавфли ўсма ҳолатлари бўлиши мумкин, бу беморларнинг касаллик тарихида ҳам тасдиқланади, яъни иккала гуруҳдаги барча беморлар ўз-ўзидан кейин шифокорларга муурожаат қилишади.

Асосан, бу ҳолат сут безларининг пайпасланмайдиган шакллари аниқлаш билан боғлиқ бўлиб, эркакларда сут безлари патологиясини ташхислашда энг қийин ҳисобланади, юқорида айтиб ўтилганидек, саратоннинг эрта шакллари аниқлаш саратон прогнозини яхшилади.

Аёлларда кўкрак беzi саратони диагностикаси яхшиланганига қарамай, эркаклардаги каби сут безлари тўқималарининг зич тузилишига эга бўлган пайпасланмайдиган шаклланишларни аниқлаш алоҳида муаммо бўлиб қолмоқда. Палпация қилинмайдиган шакллар оғриқли ҳис-туйғуларни келтириб чиқармайди ва эркаклар кўкрак тўқималарининг юқори зичлиги билан уларнинг кичик ўлчамлари туфайли узок вақт давомида патологиянинг мавжудлигидан хабардор бўлмаслиги мумкин.

Беморни эрта ташхислашда муҳим аҳамиятга эга мураккаб инструментал диагностика ва ўсма томирларининг зичлигини аниқлашнинг комбинацияси бўлиб, бу оптимал натижага эришиш ва эркакларда кўкрак беzi саратонидан ўлимни камайтириш имконини беради.

Тадқиқот учун материалдан учун атрофдаги ҳужайрали тўқималарга эга бўлган ўсимта тўқимаси олинган. Олинган намуналар нейтрал формалиннинг 10% эритмасига жойлаштирилди, стандарт процедура бўйича олиб борилди ва керосинга солинган. Қалинлиги 3-4 мкм бўлган бўлаклар Маер гематоксилин ва эозин билан бўялган. Препаратлар Оптика Б-350 микроскопи (Оптика, Италия) ёрдамида микроскоп учун рақамли камера ДСМ500 видео камераси ёрдамида ўрганилди.

Касаллик тарихига кўра, оила тарихи (биринчи ва иккинчи авлоднинг бевосита қариндошларида кўкрак беzi шиши мавжудлиги) иккала гуруҳдаги беморлар томонидан тасдиқланмаган.

Диссертациянинг «**Эркакларда кўкрак беzi саратони клиник-патоморфологик параметрларининг тизимли таҳлили**» деб номланган учинчи бобида текширилган беморлада кўкрак беzi саратонининг патоморфологик хусусиятлари, шунингдек, қўлланиладиган тадқиқот усуллари ҳақида маълумот беради.

КБС эркакларда кўкрак безининг ёмон сифатли ўсмаси бўлиб, унинг кечиши, даволашга жавоби ва прогнози кенг диапазонда ўзгариб туради.

Гистологик маълумотлар ўзида муҳим маълумотни сақлайди ва даволаш тактикасининг танловига ва касаллик оқибатининг прогнозига кучли таъсир қилади, ўсманинг биологик табиати ва унинг асосий хоссаларини акс эттиради.

Маълумки, ўсмали жараён маҳаллий тарқалишининг ортиши билан рецидивлар ва узоқ метастазларнинг ривожланиш хавфи сезиларли ортади, оқибатда рецидивсиз ва умумий яшовчанлик кўрсаткичлари пасаяди, бу эса бизнинг тадқиқотимизда ўз аксини топди.

Ўтказилган таҳлил асосида рецидив ёки метастаз ривожланишининг бирламчи ўсманинг ёндош органлар ва тузилмаларга тарқалиши, ўсмали тромбнинг мавжудлиги ҳамда касалликнинг босқичи каби кўрсаткичлар билан тўғри ўзаро боғлиқлиги аниқланди. 3-жадвалдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, тадқиқотда инфилтратив кўкрак беги саратони бўлган беморлар асосий гуруҳда (32 бемор ёки 66,6% - яъни гуруҳдаги барча беморларнинг 2/3 қисми) ва назорат гуруҳида (19 бемор ёки 67,8%) ни ташкил қилади.

### 3-жадвал

#### Кўкрак беги саратони билан оғриган беморларнинг гуруҳларга бўлиниши ўсимтанинг гистологик тузилишини ҳисобга олган ҳолда

КБС гистологик вариантларининг характеристикаси	Жами (n=76)	1- гуруҳ (n=48)		2- гуруҳ (n=28)		P
		абс	%	абс	%	
Инфилтратив-кўкрак беги йўллари саратони	51	32	66,6	19	67,8	<0,01
Инфилтратив-кўкрак беги бўлакли саратони	17	11	22,9	6	21,4	<0,01
Аралаш саратон	3	2	4,2	1	3,6	>0,05
Педжет саратони	5	3	6,3	2	7,2	>0,05

Ўтказилган таҳлил асосида дифференциация даражаси ва касалликнинг оқибати орасида корреляция аниқланди, бу ҳолат эса одатда КБС паст дифференциация қилинувчи шаклларида аниқланадиган антигенли соддалашувнинг ўсиб бориши билан боғлиқ бўлган ўсма вирулентлигининг ортиб бориши билан изоҳланиши мумкин. Бу эса ўз навбатида метастазланиш хусусиятига стимулловчи таъсир этади. Паст ва дифференциация бўлмаган ўсмалари бўлган пациентлар орасида касалликнинг зўрайиши кузатилиб, бу эса прогнознинг номақбул омили бўлиб хизмат қилди.

Бундан ташқари тадқиқотлар шуни кўрсатадики, эркакларда кўкрак беги саратонига эрта ташхис қўйиш зарурати ва беморларнинг шифокорга кечки босқичларда мурожат этиши долзарб муаммо бўлиб қолмоқда.

Диссертациянинг «Эркакларда КБС биологик кичик турларининг касалликни прогнозлаш ва кечишида уларнинг ролини баҳолаган ҳолда молекуляр-генетик ўзига хос эканлиги» деб номланган тўртинчи бобида текширилган беморлада кўкрак беи саратонини биологик кичик подтипларининг хусусиятлари ва унинг касалликни кечишидаги аҳамияти, шунингдек, қўлланиладиган тадқиқот усуллари ҳақида маълумот беради.

Ҳозирги кунда диагностика, даволаш ва прогнозда аҳамиятга эга бўлган кўпгина янги маркерларнинг аҳамиятини аниқлаш ханузгача илмий тадқиқотларнинг предмети бўлиб қолмоқда.

КБС беморларда RE ва RP экспрессиясини аниқлашнинг аҳамиятини ҳисобга олиб, ҳамда КБС беморларнинг ёшлик даврида уларнинг хусусиятларини аниқлаш мақсадида ушбу тадқиқотда уларнинг ўрганилиши ўтказилди. Олинган натижаларга биноан, RE ва RP мусбат экспрессияси (RE+/RP+) 37 та (46,2%) беморда; RE манфий ва RP мусбат (RE-/RP+) 6 та (7,5%) беморда; RE мусбат ва RPу манфий (RE+/RP-) 12 та (15%) беморда; манфий RE ва RPу (RE-/RP-) 25 та (31,2%) беморда аниқланди (4-жадвал).

#### 4-жадвал

#### Эстроген ва прогестерон экспрессиясининг мавжудлиги кўрсаткичлари

Фенотип	Беморлар сони, n=76 (%)
RE+/RP+	37 (46, 2%)
RE+/RP-	6 (7, 5%)
RE-/RP+	12 (15%)
RE-/RP-	25 (31, 2%)

КБС биологик хусусиятлари ўзига хос бўлгани учун, жумладан янада тажовузкор кечиши, номақбул прогноз, пролиферациянинг юқори кўрсаткичлари ва касалликнинг босқичлари, рецепторли ҳолат кабилар, хусусан RE ва RP билан боғлиқ бўлган ёшга оид хусусиятларнинг ўрганилиши ўтказилди. Олинган маълумотлардан кўришиб турибдики, эркаклар КБС (RE+/RP+) ҳолатига эга бўлган беморлар энг кўп учраган; ёшга оид гуруҳларни таҳлил қилганда ушбу ҳолат ёшга оид гуруҳларда бир хил частота билан учраган бўлиб, 29,7% ташкил қилди; каттароқ ёш гуруҳида (79-95 ёш) – 24,3%; манфий ҳолат (RE-/RP-) кўпчилик беморларда аниқланди - 31,2%; бу ҳолатда кўпчилик беморлар 49-79 ёшда бўлиб 35,1% ташкил этди; КБС беморларда (RE-/RP+) ҳолат 15,0%; 49-59 ёшдаги беморлар 13,5% ташкил қилди; 44-59 ёшда эса ушбу ҳолат аниқланмади; (RE+/RP-) ҳолатои КБС барча беморлари орасида кам ҳолатда учради - 7,5%; ёшга оид ажратиб кўрилганда ушбу ҳолат энг кўпи 44-59 ва 79-95 ёшларга хос бўлди – 5,4%.

КБС беморларда Her2/neu экспрессиясини ўрганиш шуни кўрсатдики, беморларда рецидивлар ва метастазларнинг вужудга келиш частотасини аниқлаш учун HER2/neu онкогеннинг амплификацияси бошқа прогностик



омилларга қараганда алоҳида аҳамиятга эга эканлиги кўрсатиб ўтилган, шу муносабат билан КБС беморларда ушбу маркер экспрессия даражаларининг хусусиятларини ўрганиш амалга оширилган (5-жадвал).

#### 5–жадвал

#### Her2/neu аниқланган экспрессиясига боғлиқ равишда беморлар сони

Онкологик оқсилHER2-neu	-0	+1	+2	+3
Беморлар сони (n=76)	33(43,4%)	16 (21,1%)	11 (14,4%)	16 (21,1%)

Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, 33 та беморда КБС хужайраларида Her2/neu экспрессияси мавжуд бўлмай (Her2/neu(-) манфий фенотип), у 43,4% ташкил этди; 16 та беморда (21,1%) суст мусбат Her2/neu (1+) фенотип; Her2/neu (2+) мусбат фенотип 11 та беморда- 14,4%; уч карра мусбат (Her2/neu (3+) 16 та беморда (21,1%) аниқланди.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики молекуляр кичик турларнинг эркаклар кўкрак беги саратонида муҳим прогностик аҳамиятга эга эканлиги исботланди.

Эркаклар КБС беморларида касалликнинг кечишига таъсир этувчи молекуляр-биологик маркерлар хусусиятларининг ўрганилиши амалга оширилди. Маълумки, кекса ёшдаги эркакларда КБС ўзининг хусусиятларига эга бўлиб, бу ҳолат унинг тажовузкорлиги ва номақбул кечишини белгиловчи ўсманинг биологияси билан боғлиқдир. Шу билан боғлиқ тарзда КБС беморларда қуйидаги маркерлар ўрганилди: RE, RP, Her2/neu, KI67. Ҳозирги кунда КБС ўсманинг рецепторли ҳолатини аниқлаш беморларни даволаш тактикаси ва уларнинг кейинчалик мониторингини аниқлаш учун мажбурий шарт сифатида кўрилмоқда. Her2/neu мембранали гликопротеиднинг ўрганилиши ҳам алоҳида қизиқиш уйғотиб, ушбу маркер энг истиқболи бор ҳисобланади, унинг даражаси касаллик рецидивларининг вужудга келиши, метастазларнинг пайдо бўлишидан ўзгаради, бу эса ёмон оқибатни келтириб чиқаради.

Текширув гуруҳларида аниқланган фенотипларда беморларнинг ёши билан манфий эстрогенли ҳолат боғлиқлиги аниқланиб, у 60 ёшдан катта эркакларда ёмон прогнози белгилаб беради. Her2/neu экспрессиясининг ўрганилиши экспрессия даражасининг бевосита беморларнинг ёшига боғлиқ эканлигини кўрсатиб, бу ҳолатда у 44-46 ёшда яққол намоён бўлди, бу эса нафақат прогнознинг ёмон омили, балки рецидивларнинг хавфини ҳам оширади. РГЖ ўзига хос эканлигини ўсманинг биологик кичик турларига боғлиқ равишда ўрганиш шу кўрсатдики, люминал В Her2/neu- ва уч карра негатив билан беморлар мос равишда кўпчилик ҳолатларда аниқланди, бу ҳолат ҳам агрессив кечиши ва касаллик манфий прогностик фонини тасдиқлайди.

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ўсма хужайраларининг юзасида RE/RP йўқлиги касалликнинг агрессив кечишига туртки бўлади,

Her2/neu онкологик оксилнинг максимал экспрессияси, унинг КБС беморларнинг ёши билан алоқадорлиги ва боғлиқлиги 60 ёшдан катта шахсларга хос бўлиб, бу ҳолатни эркаклар КБС молекуляр-биологик ўзига хослиги мавжуд бўлганда тажовузкорлик, ёмон сифатлилик ва номақбул кечиши тўғрисида адабиёт манбаълари тасдиқлайди.

Диссертациянинг «**Эркакларда КБС клиник-морфологик ва молекуляр-генетик ўзига хос эканлигининг предиктори сифатида томирлар зичлигини ўрганиш. КБС диагностика ва прогнозлаш алгоритми**» деб номланган бешинчи бобида беморлада кўкрак беzi саратони билан касалланган беморларда клиник-морфологик ва молекуляр-генетик ўзига хослигини аниқлашда қон томирлар зичлигининг ўрганишни хусусиятлари ва унинг касалликнинг кечишидаги аҳамияти, шунингдек, КБС нинг диагностика ва прогнозлаш алгоритми ҳақида маълумот беради.

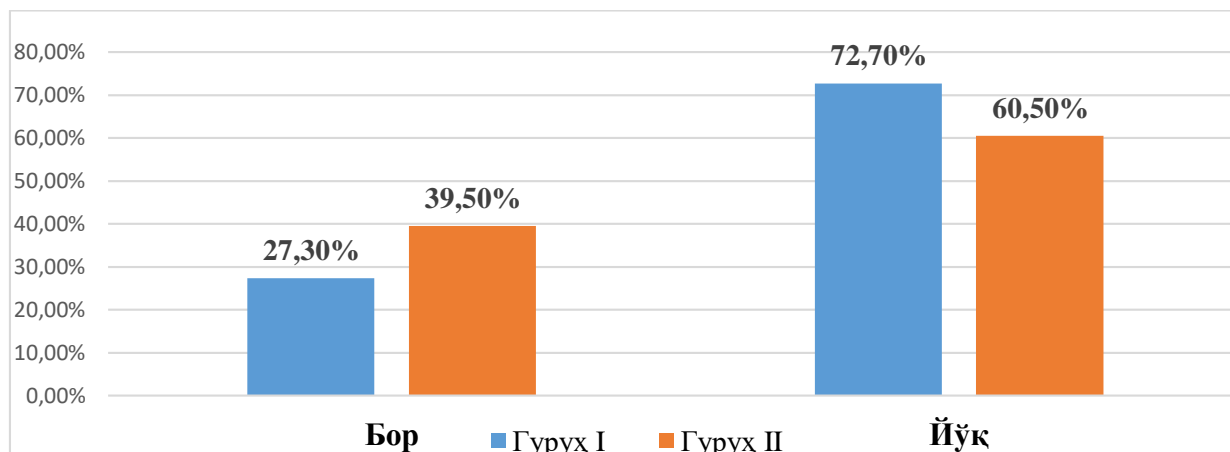
Беморларни эрта ташхислашда ўта муҳим бўлиб, ҳавфли ўсма томирлари зичлигини аниқлаш ва асбоб-ускуналар билан қамровли ташхислашни бирга қўллаш бўлиб ҳисобланади, бу оптимал натижаларга эришиш ва эркакларда КБС ўлимнинг пасайишига эришиш имконини беради.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида саратонни умумий тавсифлаш учун уни 200 марта катталаштирилганда яқин турган тўқималар ва саратон стромасида қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: дифференциация даражаси, саратон некрози, лимфоваскуляр инвазия, саратон паренхимасига строманинг нисбати, шунингдек саратонни лимфоцитлар билан инфилтратсияси.

Саратон инфилтратсиясини баҳолаш иммуноонкологияда биомаркерларни ўрганиш бўйича Халқаро ишчи гуруҳ тавсиялари бўйича (International Immuno-Oncology Biomarker Working Group 2012) баҳоланди.

1. Саратон стромасида ЛИ намоён бўлиши. Баҳолаш визуал-аналогли усул бўйича баҳоланди (йўқ, кучсиз намоён бўлган - диффуз инфилтратсия ёки майда ўчоқли тўпланишлар ва яққол намоён бўлган – йирик ўчоқли инфилтратлар).

2. Перитуморал соҳада саратоннинг юмшоқ ингичка толали шаклланмаган бириктирувчи тўқимасини мавжудлиги (бор, йўқ), (1-расм).



**1-расм. Саратонни лимфоцитлар билан инфилтратсияси**

Аниқландики, саратондаги ангиогенез фаоллиги бошқа клиник-морфологик ва молекуляр-биологик омиллар билан алоқага эга бўлади. Демак, КБС саратондаги юқори МТЗТМЭО экспрессиясининг юқори даражаси, маҳаллий лимфа тугунларида метастазларнинг мавжудлиги билан бағлиқ, бу шундай тахмин қилишга имкон берадики, бундай ўзига хосликларни ўтказиладиган даволашни оптималлаштиришда ва касаллик прогнозини баҳолашда ҳисобга олиш жуда ҳам муҳим.

КБС микротомирларнинг нисбий оғирлиги (Индекси) кўзга кўринадиган 0,75 мм<sup>2</sup> майдондаги микротомирларнинг миқдор кўрсаткичи бўлиб ҳисобланади. Саратондаги микротомирлар миқдори эса саратоннинг гистологик варианты ва уни тажоввузкорлиги билан корреляция қилиши мумкин.

Ангиогенез ҳавfli ҳосилаларни метастазланиши ва ўсиши билан боғлиқ ҳолда саратонни кучайишини асосий омилларидан бири бўлиб ҳисобланади. Мазкур тадқиқотда уни баҳолаш саратонга қарши даволашга сезгирлик ва касалликни башоратлашни муҳим омили сифатида қаралади. КБСда қайд этилдики, ҳавfli ўсмадаги микротомирларнинг зичлиги (МТЗ) ва томирлар эндотелийси ўсиш омилнинг (ТЭЎО) экспрессиясини юқори даражаси кўпинча ҳавfli ўсма жараёнлари тарқалганда кузатилади, маҳаллий лимфа тугунларига метастазлар мавжуд бўлганида саратон ва стромал хужайралар томонидан экспрессияланади.

Бизлар томонимиздан куйидаги натижалар олинди:

1. Ҳавfli ўсмадаги томирлар кўпинча хаотик ва тартибсиз жойлашади. Қон томир ҳалқалари ва патологик бирикишлар, аномал артериовеноз шунтлари, қон томир лакуналарини шаклланиши билан ўзига хос бўлган эгри бугрилиқлар кўринади. Қон томирлар калибри жуда ўзгарувчан- у яққол намоён бўлган дилатациядан то кенгайган ва торайган фрагментларни ўрин алмашиши билан кескин торайишгача бўлиши мумкин. Қон томир деворлари жуда юпқа ва кўпинча тугалланмаган тузилмага эга.

2. Ҳавfli ўсмада дилатацияланган микротомирларнинг ҳар хил типларини ажратиш амалий жиҳатдан мумкин эмас.

3. Ҳавfli ўсмаларда кўпинча узлукли базал мембранага эга бўлган, бузилган эндотелиал қопламали кўпроқ капилляр типдаги қон томирларини кузатиш мумкин. Ҳавfli ўсма қон томирларини қоплаган эндотелиал хужайралар мунтазам жойлашмаган, нотўғри шаклга, кўп сонли цитоплазматик ўсимталарга ва тузилмавий бузилишларга эга, хужайралар бир бири билан кучсиз боғланган, бир бирининг устига қаватлашиб кетган, баъзида қон томир ичига чиқиб туради ёки периваскуляр жойлашади.

4. Ҳавfli ўсма томирлари учун юқори даражадаги ўтказувчанлик хос, у ҳавfli ўсма ангиогенези жараёнларини фаоллаштиришда ва ҳавfli ўсма стромасини шаклланишидаўта муҳим рол ўйнаши мумкин.

5. Ҳавfli ўсманинг қон томир ва лимфа томирлари тешигида алоҳида ҳавfli ўсма хужайраларини ҳам, ҳавfli ўсма эмболларини ҳам кузатиш мумкин, уларнинг мавжудлиги ноҳуш башоратловчи омил бўлиб ҳисобланади.

### Касалликнинг босқичига боғлиқ равишда динамик кузатув алгоритми

Динамик кузатиш учун текширувлар	Қилинадиган ишлар	
<b>Объектив кўрик</b>	Симптомлар ва белгиларни аниқлашга қаратилган сўров ва объектив текширувлар (рецидив ва узоқ метастазларни аниқлаш учун).	
<b>Патоморфологик кўрсаткичлар</b>	КБС ўсмасининг қон томир зичлиги ва биологик подтипларни аниқлаш	
<b>Лаборатор текширувлар</b>	Қоннинг биохимик таҳлили (мочевина, креатинин, ЛДГ, ишқорий фосфатаза, кальций), умумий қон ва сийдик таҳлили, коагулограмма.	
<b>Скелет суяқларини сканирлаш</b>	Ишқорий фосфатаза даражасининг ошиши билан суяк оғриғи ва радиацион кўриш усуллари билан суяк ҳажмли ҳосилалари каби клиник белгилар мавжудлиги	
<b>Бош мия текшируви</b>	Неврологик симптоматика бўлса (КТ или МРТ)	
	<b>Кичик хатар</b>	<b>Юқори ва ўрта хатар</b>
<b>Кўкрак беги ва периферик лимфа тугунларни текшириш</b>	КТ ёки МРТ, йил давомида 3 маротаба УТТ, кейинчалик нур ташҳиси маълумотлари асосида ўзгаришлар бўлмаса 1 йилда 1 маротаба	КТ ёки МРТ, бир йилда 3- ва 6- ойларда, кейин ҳар 6 ойда 3 йил давомида, кейинчалик 1 йилда 1 маротаба 5 йил давомида. Текширувлардан симптомлар пайдо бўлганда қайта фойдаланилади
<b>Кўкрак қафасини текшириш</b>	3 йил давомида йилига 1 маротаба кўкрак қафаси рентгенографияси. 3 йиллик муддат тугандан кейин биринчи симтомлар юзага чиққанда	КТ амалиётдан кейинги даврда 3- ва 6-ойларда қилдириши керак, кейинчалик 3 йил давомида ҳар 6 ойда кўкрак қафаси рентгенография ёки КТ, кейинчалик 5 йил давомида ҳар 1 йилда 1 марта

### Хавф категориясига боғлиқ равишда динамик кузатув алгоритми

		Дастлабки 3 йил	3-5 йил	5 йил ва ундан ортиқ
I босқич	Кўкрак беги ва регионар лимфа тугунлар	1 йилда 1 маротаба 3-12 ойларда МСКТ ёки УТТ	Йил давомида клиник кўрсатмалар асосида	Клиник кўрсатмалар асосида
	Кўкрак қафаси	Йилига бир маротаба кўкрак қафаси рентгенографияси	Йилда 1 маротаба кўкрак қафаси МСКТ ёки рентгенографияси	Клиник кўрсатмалар асосида
II ёки III босқич	Кўкрак беги ва регионар лимфа тугунлар	1 йилда ҳар 3 ойда МСКТ ёки УТТ, кейинчалик 2-йилдан бошлаб ҳар 6 ойда 1 маротаба	1 йилда 1 маротаба 3-12 ойлар оралиғида МСКТ ёки УТТ.	Клиник кўрсатмалар асосида
	Кўкрак қафаси	1 йил давомида ҳар 3 ойда 1 маротаба КТ ва кўкрак қафаси рентгенографияси. 2-йилдан бошлаб ҳар 6 ойда 1 маротаба қилинади.	Йилда 1 маротаба кўкрак қафаси КТ ёки рентгенографияси	Клиник кўрсатмалар асосида

Тадқиқотлар хулосаларига таяниб ишлаб чиқилган ва клиник амалиётга тадбиқ этилган динамик кузатувнинг алгоритми диагностик чора-тадбирлар ва кейинчалик кузатувнинг тўғри эканлигига ёрдам беради, бу эса КБС беморларнинг 3, 5 ва 10 йиллик яшовчанлиги кўрсаткичларини ошириш имконини беради. Эркакларда КБС эрта диагностикаси ва прогнозлаш муаммоларининг ечилиши касалланишнинг пасайиши ва хавф гуруҳини аниқлаш, ўтказиладиган даволашнинг прогнозини яхшилаш имконини беради, оқибатда, леталликнинг камайиши, даволашнинг олис натижаларини яхшилаш, ҳаёт сифатини ошириш ва ногиронликнинг пасайишига олиб келиши мумкин.

## ХУЛОСАЛАР

**«Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беzi саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятлари»** мавзули фалсафа доктори илмий даражасини олиш учун амалга оширилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Эркакларда кўкрак беzi саратони (КБС) 2021 йилда хавфли ўсмалар (ХЎ) билан касалланган барча беморларнинг 0,4 фоизини ташкил этди. Ўзбекистонда йилига ўртача ХЎлардан вафот этган барча эркакларнинг 0,18% қисми КБС дан вафот этади. 2011-йилдан 2021-йилгача эркакларда КБС билан касалланиш асосан Тошкент шаҳрида ўсди, яъни 10 та аниқланган бемордан 20 та аниқланган ҳолатгача, бу 100 минг эркак аҳоли нисбатида 0,9% дан 1,5% гача ўсди демакдир. Ўзбекистон Республикасининг бошқа худудларида белгиланган муддат давомида кам сонли ҳолатлар аниқланган, аммо улирнинг йиғиндиси Тошкент шаҳридаги ташхис қўйилган беморларнинг ярмидан кўпини ташкил этди. Эркакларда касалликнинг агрессив кечиши туфайли Тошкент шаҳрида ўлим даражаси ҳам юқори бўлган, 2021 йилда ўлим даражаси 7 беморни ташкил этган. Шу билан бирга, Ўзбекистон Республикасининг бошқа худудларида кам сонли ташхис қўйилганлигини ҳисобга олган ҳолда, ўлим даражаси юқори бўлган. 60 ёшдан ошган ва 80 ёшдан кичик бўлган эркакларнинг тадқиқот ёш когортасида КБСнинг ярмидан кўп ҳолатлари, яни 44(57,8%) беморда аниқланди. Ўз навбатида, эркак аҳолининг бу ёш оралиғи хавф гуруҳига киритилганлигини ҳисобга олиб, касалликни эрта аниқлаш ва прогнозлашда ҳисобга олмоқ керак. Бизнинг тадқиқотимизда энг кўп III босқич билан 23 бемор ва IV босқич билан 27 бемор КБС бўлган, касаллик белгилари бўлмаган ҳолатда КБС нинг дастлабки босқичи бирорта ҳолатда ҳам аниқланмаган. Ушбу ҳолатнинг сабаби, эҳтимол, эркакларнинг кеч мурожат қилишлари ва аҳолининг ушбу тоифасида скрининг йўқлиги билан боғлиқ.

2. Эркакларда КБС беморларда RE ва RPни экспрессиясини ўрганиш шани кўрсатдики, RE ва RP (RE+/RP+) экспрессиясининг мусбатлиги 37(46, 2%) ҳолатда аниқланди, манфий RE ва мусбат RP (RE-/RP+) 6 (7, 5%) беморда, мусбат RE ва манфий RP (RE+/RP-) 15% беморда учраган бўлса, манфий RE ва манфий RP (RE-/RP-) эса—31,2% ни ташкил қилади. 33 беморда КБС хужайраларида Her2/neu экспрессияси йўқ бўлган (Her2/neu(-)

манфий фенотип), яъни—43,4%ни ташкил қилган; 16 беморда Her2/neu (1+) султ манфий фенотиби аниқланган—21,1% Her2/neu (2+) мусбат фенотиби 11 – 14,4% беморда, Her2/neu (3+) уч қарра мусбат 16 беморда аниқланган, бу эса 21.1%. ни ташкил қилади. Her2/neu гиперэкспрессияси нафақат касалликнинг ёмон клиник прогнозини, рецидив ривожланиш хавфи юқорилигини билдиради, яна ўтказиладиган кимё-гормон терапия самарасизлигини ҳам кўрсатади. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, люминал А ва В тип 45 та ҳолатда аниқланди, Her2/neu позитив –13 та беморда, уч қарра негатив подтип эса 18 та беморда учраган.

3. Тадқиқот натижасида ўсимта микротомирларининг қуйидаги турлари ва улар билан боғлиқ тузилмалар аниқланди: оддий тузилишдаги капиллярлари, дилатацияланган капиллярлар, атипик дилатацияланган капиллярлар, қисман эндотелиал қопламали тузилмалар ва ўсимта стромасининг бўшашган толали шаклланмаган бириктирувчи тўқимасида характерли уяли тузилмалар. Олинган маълумотларга кўра, КБС да ўсмалар катта қисмини эгаллаши ва кўриш соҳасидаги микротомирлар сони билан ажралиб туради, бу касалликнинг агрессив кечиши билан ажралиб туради. Энг юқори микроваскуляр зичлик индекси окулярни катталаштириш билан 200 та кўриш майдонини кўргандан сўнг, микроскопнинг кўриш майдони 0,74 мм<sup>2</sup> ташкил этганда кузатилди. КБСнинг агрессив турларида микроваскуляр индекс 101 ва ундан юқори, яхши клиник кечишга эга ўсмаларда — ўртача 45 ( $p < 0,003$ ) ни ташкил қилди.

4. Ўсма микротомирларининг ҳар хил турлари нафақат морфологияда, балки КБСнинг турли клиник-морфологик ва молекуляр-биологик хусусиятлари билан ҳам боғлиқ. Шу билан бирга, ўсма микро қон-томирлари ва эндотелиал қопламали тузилмаларнинг икки гуруҳида жуда муҳим корреляциялар мавжудлигига эътибор қаратилади. Шуни таъкидлаш керакки, атипик дилатацияланган капиллярлар (АДК) ва қисман эндотелий қопламали структуралар нафақат ўзаро, балки КБСнинг бир хил характеристикалари билан корреляцияланди. Кўплаб АДК ва қисман эндотелий қопламали структуралар РЭ негатив статусида кўпроқ аниқланди ( $p < 0,01$  ва  $p < 0,03$ ). Микроваскуляр индекс 100 ва ундан ортиқ бўлган кўкрак беши саратонига чалинган барча эркакларда метастазлар 3 йил давомида аниқланган, микроваскуляр индекс 33 дан кам бўлган кўкрак беши саратони билан оғриган беморлар гуруҳида беморларнинг атиги 5 фоизида метастазлар бўлган. Микроваскуляр зичлик индекси беморларнинг умумий ва рецидивсиз яшаши учун муҳим прогностик омил ҳисобланади.

5. Клиник амалиётда ишлаб чиқилган ва амалга оширилган динамик кузатув алгоритми диагностика чораларини тўғри танлашга ва кузатувга ёрдам беради, бу КБС билан касалланган беморларнинг 3-5 ва 10 йиллик яшовчанлик кўрсаткичларини оширади. Эркакларда КБСни эрта ташхислаш ва прогноз қилиш муаммоларини ҳал қилиш касалланишни камайтиради ва хавф гуруҳини аниқлайди, даволаш прогнозини яхшилади, шунингдек ўлим кўрсаткичининг пасайишига олиб келади, узоқ муддатли даволаш натижаларини яхшилади, ҳаёт сифатини оширади ва ногиронликни камайтиради.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 НА ОСНОВЕ  
НАУЧНОГО СОВЕТА ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНЦКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНЦКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**НОРБЕКОВА МУНИРА ХАМРАКУЛОВНА**

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-  
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ РАКА  
ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН В РЕСПУБЛИКЕ  
УЗБЕКИСТАН**

**14.00.15 - Патологическая анатомия  
14.00.14 – Онкология**

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

**ТАШКЕНТ – 2023**



Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2022.2.PhD/Tib2807.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

**Научный руководители:**

**Нишанов Данияр Анарбаевич**  
доктор медицинских наук

**Алимходжаева Лола Тельмановна**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Расулов Хамидулла Абдуллаевич**  
доктор медицинских наук, доцент

**Юлдашева Наргиза Шавкатовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Самаркандский государственный медицинский университет**


Защита диссертации состоится «28» 01 2023 года в 14:00 часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел: (+99878) 150-78-25; факс: (+99878) 150-78-28; e-mail: info@tma.uz).


С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (регистрационный номер № 925). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел: (+99878) 150-78-25; факс: (+99878) 150-78-28).


Автореферат диссертации разослан «10» 01 2023 г.

(Реестр протокола рассылки № 5 от «10» 01 2023 г.)



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

  
**Д.Ш.Алимухамедов**  
Ученый секретарь разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

  
**Р.Дж.Усманов**  
Председатель разового научного семинара при разовом научном совете на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент



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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Онкологические заболевания остаются актуальной проблемой в мире. В последние годы, согласно официальным данным мировой медицинской статистики, в мире увеличивается онкологическая заболеваемость. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «к 2030 году в мире будет болеть 15 миллионов человек с опасными заболеваниями, поэтому система прогнозирования ранней диагностики, а также оперативного лечения и системного лечения онкологических заболеваний еще не выяснена»<sup>1</sup>. ВОЗ отмечает ежегодный рост рака грудной железы, диагностируемого у женщин, однако выявление аналогичного онкологического заболевания у мужчин встречается очень редко и составляет 1% от общего числа выявленных случаев, в то время как на это заболевание приходится около 0,2. Во всем мире проводятся научные исследования по мужскому раку грудной железы, но их немного, в этой связи наши исследования помогают восполнить пробел в оценке и научном изучении данной онкологической патологии у мужчин, а также есть уникальные научные исследования посвященные ранней диагностике и прогнозированию мужского рака грудной железы. Поэтому патоморфологическая и молекулярно-генетическая характеристика рака грудной железы у мужчин является одной из важнейших проблем фундаментальной медицины и онкологии.

Во всем мире проводится ряд научных исследований с целью оптимизации патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик рака грудной железы у мужчин. В этой связи имеют особое значение научные исследования направленные на анализ эпидемиологического статуса и возрастных особенностей рака грудной железы у мужчин, прогнозирование развития заболевания по молекулярно-генетическим особенностям рака грудной железы у мужчин, оценку прогностической значимости плотности сосудов и патоморфологических особенностей рака грудной железы в течение заболевания, оценку клинических, морфологических и молекулярно-генетических особенностей рака грудной железы у мужчин, корреляционный анализ и разработку алгоритма диагностики и прогнозирования у мужчин с раком грудной железы.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе проведение соответствующих мероприятий при патологических случаях, возникающих у мужчин. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетами стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень, определены такие задачи как

---

<sup>1</sup> Данные ВОЗ.

«...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичных медико-санитарных службах...».<sup>2</sup> Исходя из этих задач целесообразно проведение исследований по оптимизации патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик рака грудной железы у мужчин.

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

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

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время ведется активный поиск факторов, прогнозирующих развитие рака грудной железы у мужчин. Однако на сегодняшний день наиболее ранним и важным прогностическим фактором является стадия онкологического процесса: размер первичной опухоли и состояние регионарных лимфатических узлов (Acs G., Paragh G., Chuang ST et al., 2019; Акс Г., Параг Г., Ракоши З. и др., 2012; Баретта З., Моцеллин С., Голдин Э. и др., 2016; Баум О., Сутер Ф., Гербер Б. и др., 2020; Билекова-Рабайдова М., Урбан П., Грегора К. и др., 2014). При этом рак грудной железы у мужчин диагностируют на основании клинимоρφологических данных, рентгено УЗИ и результатов морфологических исследований (Волченко А.А., Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Фетисова Е.Ю., 2017; Дмитриев В.Н., 2015; Имянитов Е. Н., 2020; Колядина И. В., Поддубная И. В., Франк Г.А. и др., 2015; Снеговой А. В., Манзюк Л.В., 2021). Факторами риска развития рака грудной железы у мужчин являются возраст, раса, ионизирующее излучение, неблагоприятные условия окружающей среды и генетическая предрасположенность (Cattin S., Fellay B., Pradervand S. et al., 2021; Criscitiello C., Disalvatore D., De Laurentiis M. и др., 2014). Экспериментальные исследования и клинические наблюдения позволили доказать сходство возникновения и развития злокачественных заболеваний молочных желез у мужчин и женщин, а также общность этиологических и патогенетических механизмов развития рака грудной железы у мужчин и

---

<sup>2</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

женщин. Наследственная предрасположенность к раку грудной железы у мужчин встречается в десятки раз реже, чем у женщин, и рак грудной железы развивается у мужчин только при наличии мутации в гене BRCA2, кроме того, у мужчин, как и у женщин, рак грудной железы может не быть наследственным (Эхингер А., Мальмстром П., Бендаль П.О. и др., 2017). При исследовании семей с семейным раком грудной железы структурные изменения в гене BRCA2 были обнаружены у 76% мужчин, а мутации в гене BRCA1 — у 16% этих семей (Aird WC, 2012).

В нашей стране проведен ряд научных исследований с целью организации эффективной системы лечения для ранней диагностики и эффективного лечения различных патологических заболеваний различных систем и органов, предупреждения осложнений острых и хронических заболеваний, продления продолжительность жизни больных (Тиляшайхова М.Н., 2022; Джураев М.Д., 2022; Исраилов Р.И., 2022; Магруппов Б.М., 2022), однако патоморфологические и молекулярно-генетические характеристики рака грудной железы у мужчин не оптимизированы.

Причинами такого положения являются редкость данной нозологической формы у мужчин, изменение подходов к диагностике и лечению, происходящее при длительном наборе анализируемых больных, а также длительное время набора достаточного количества сотрудников. Поэтому требуется необходимость проведения научно-исследовательских работы в данном направлении.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках темы № 005.01.1500216 «Специфика функциональных, метаболических и структурных изменений показателей жизнедеятельности организма человека и экспериментальных животных под влиянием различных патологических факторов и способов их воздействия». коррекция, а также новые возможности для экспертной оценки» (2018-2022 гг.).

**Цель исследования** заключается в совершенствовании современных методов ранней диагностики и прогнозирования больных раком грудной железы путем внедрения молекулярно-генетических исследований и разработки новых алгоритмов скрининга.

**Задачи исследования:**

анализ эпидемиологической ситуации и возрастных особенностей рака грудной железы у мужчин в Республике Узбекистан;

оценка роли молекулярно-генетических особенностей рака грудной железы у мужчин в прогнозировании развития заболевания;

оценка прогностического значения плотности сосудов и патоморфологических особенностей рака грудной железы в течение заболевания;

анализ взаимосвязи клинических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик рака грудной железы у мужчин.

разработка алгоритма диагностики и прогнозирования больных раком грудной железы мужского пола.

В качестве **объекта исследования** взяты истории болезней 76 мужчин, находившихся на лечении и диспансерном наблюдении по поводу рака грудной железы в Республиканском специализированном онкологическом и радиологическом научно-практическом медицинском центре, Ташкентском городском онкологическом диспансере, областных онкологических диспансерах Республики Узбекистан.

В качестве **предмета исследования** взяты статистика заболеваемости раком грудной железы у мужчин в регионах Республики Узбекистан, материалы клинико-лабораторных, ультразвуковых, лучевых, гистологического некроза опухоли, дифференцировки опухоли, инфильтрации опухоли лимфоцитами, лимфоваскулярной инвазии, соотношение паренхимы, стромы опухоли, локализация, соотношение пораженных сосудов опухолевой ткани, индекс плотности сосудов, иммуногистохимического исследования (RE, RP, Her2/neu, KI67).

**Методы исследования.** При оптимизации патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик рака грудной железы у мужчин в Республике Узбекистан использованы клинические, иммуногистохимические, инструментальные и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

обоснована значимость влияния маркеров RE, RP, Her2/neu, KI67 на прогноз рака грудной железы у мужчин, существование прямо пропорциональной зависимости между наличием и плотностью опухолевых сосудов, прогностическая методика проксимальных факторов у больных;

в результате определения связи между возрастом мужчин и отрицательным эстрогенным статусом у фенотипов, выявленных в контрольных группах, доказана методика ранней диагностики и профилактики рака грудной железы у мужчин;

путем проведения онкоэпидемиологического мониторинга обоснован порядок диагностики направленный на профилактику осложнений рака грудной железы у мужчин в зависимости от стадии заболевания и категории риска;

с учетом неоднородности сосудов рака грудной железы у мужчин доказана значимость оценки клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов ее развития.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

возрастные характеристики мужчин оценивали по уровню заболеваемости;

повышение осведомленности врачей первичного звена позволило решить проблемы, связанные с ранней диагностикой и профилактикой рака груди у мужчин;

посредством онкоэпидемиологического мониторинга решены вопросы борьбы против онкологических заболеваний, профилактики рака грудной железы у мужчин;

решены вопросы эпидемиологии, этиологии, ранней диагностики и прогноза рака грудной железы у мужчин;

доказана важность клинико-морфологических и молекулярно-биологических особенностей развития рака грудной железы у мужчин.

**Достоверность результатов исследования** основана на применении теоретических подходов и методов, методологической правильности проведенного исследования, адекватном подборе материала, использовании современных взаимодополняющих клинических, иммуногистохимических, инструментальных и статистических методов исследований для оптимизации патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик рака грудной железы у мужчин в Республике Узбекистан, сопоставлении полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования объясняется анализом онкоэпидемиологической ситуации по раку грудной железы у мужчин в Республике Узбекистан, внедрением современной системы ранней и ранней диагностики, возрастных показателей прогнозирования факторов риска, созданием теоретических основ возможных факторов риска данной патологии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в анализе онкоэпидемиологического статуса рака грудной железы у мужчин в нашей стране, сравнительной оценке течения заболевания методом иммуногистохимического анализа показателей болезни, выявлении молекулярно-биологических признаков рака грудной железы, диагностике плотности сосудов в опухоли, а также больных с высоким риском развития рака грудной железы у мужчин, что объясняется тем, что позволяет выделить группу и прогнозировать заболевание.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по оптимизации патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик рака грудной железы у мужчин в Республике Узбекистан:

на основе научных результатов исследований по оптимизации патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик рака грудной железы у мужчин в Республике Узбекистан разработаны и утверждены методические рекомендации «Молекулярно-генетические и патоморфологические особенности рака грудной железы у мужчин в Республике Узбекистан» (справка Министерства здравоохранения №8н-3/471 от 16 сентября 2022 года). Данная методическая рекомендация позволила усовершенствовать методы ранней диагностики и лечения рака грудной железы у мужчин и улучшить качество жизни больных;

полученные научные результаты по оптимизации патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик рака грудной железы у мужчин в Республике Узбекистан внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность филиалов Республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Самаркандской и Сырдарьинской области (справка Минздрава № 08-38373 от 2 декабря 2022 года). Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшить качество жизни пациентов за счет ранней диагностики рака грудной железы у мужчин с увеличением возраста, разработки эффективной методики лечения, раннего прогнозирования, улучшения течения послеоперационного реабилитационного периода и снижение уровня смертности.

**Аппробация 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 9 научных работ, в том числе 3 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 1 в республиканских и 2 в зарубежных научных журналах.

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и необходимость темы диссертации, описываются цель и задачи, объекты и предметы исследования, показывается ее соответствие приоритетным направлениям развития науки и техники в стране, описываются научная новизна и практические результаты исследования, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрывается их теоретическая и практическая значимость, приводится перечень внедрения результатов исследования, результаты согласования работ, опубликованные работы и информация о структуре.

Первая глава диссертации «**Патогенез, эпидемиологические и этиологические особенности рака грудной железы у мужчин в Республике Узбекистан**», посвященная обзору литературы, состоит из 2 подразделов, в ней анализируются данные мировой литературы; упомянуты этиология, патогенез, диагностические возможности, статус лечения и прогноз рака грудной железы у мужчин. Цель обзора литературы — акцентировать внимание на неопределенности многих аспектов прогноза рака грудной железы у мужчин. Учитывая низкую заболеваемость, но высокую смертность мужского населения, а также принципиальные анатомо-физиологические различия мужчин и женщин, рекомендуется приложить

усилия для проведения международных клинических исследований среди мужчин. Эта глава завершается выводами, обобщающими проанализированный материал посредством информации о понимании биологии рака грудной железы у мужчин, выявлении заболевания путем ранней диагностики, совершенствовании лечебной тактики и прогноза этого заболевания.

Во второй главе диссертации **«Материалы исследования и методы обследования»** приведены сведения об общей характеристике обследованных больных, а также об использованных методах исследования. В соответствии с установленными целями и задачами, с 2011 по 2021 год (10 лет) было проведено исследование с медицинской статистикой по всем случаям рака грудной железы у мужчин по информации, полученной от Республиканского онкологического диспансера и его филиалов.

На самом деле рак грудной железы у мужчин редко диагностируется в Республике Узбекистан, поэтому наши исследования в первую очередь направлены на профилактику патологии рака грудной железы у мужчин, и служат основой для своевременного выявления и устранения некоторых факторов риска в будущем посредством ранней диагностики заболевания.

Большой временной отрезок исследования объясняется необходимостью изучения показателей заболеваемости среди разных возрастных групп мужчин различными соматическими заболеваниями, диагностированными в онкологических учреждениях Республики Узбекистан.

Изученные случаи рака грудной железы у мужчин сгруппированы по Международной классификации болезней (МКБ-10).

Несмотря на ограниченное количество ежегодно диагностируемых больных и длительность периода исследования по сравнению с общим количеством онкологических заболеваний в Республике Узбекистан, проведенное исследование повысило возможность использования статистических показателей заболеваемости раком грудной железы у мужчин.

Следует отметить, что, учитывая ограниченное количество случаев диагностированного рака грудной железы у мужчин в период исследования, уровень смертности от исследуемого рака остается высоким.

Исследования показали, что желательна адаптация общепринятой методики, используемой в современной медико-биологической статистике, в связи с этим анализ заболеваемости раком грудной железы у мужчин предлагается классифицировать по следующим показателям:

1. Сбор и изучение цифровых данных об онкологических лечебных учреждениях, количестве и возрасте больных, клинических характеристиках заболевания и методах диагностики заболевания.
2. Оценка и изучение эффективности мероприятий по профилактике, раннему выявлению, лечению и прогнозированию рака грудной железы у мужчин.

Диссертационная работа основана на ретроспективном анализе анамнеза 76 мужчин, находившихся на лечении и диспансерном наблюдении по

поводу рака грудной железы в Республиканском центре научно-практической медицины онкологии и радиологии (РИО и РИАТМ), Ташкентском городском онкологическом диспансере, областном онкологическом диспансере. В исследование были включены пациенты в возрасте от 44 до 95 лет, проживающие в Республике Узбекистан (Таблица 1).

**Таблица 1**

**Распределение больных раком грудной железы по возрастным группам**

Возраст пациентов (по годам)	Количество больных, (абс., %)	Молодые годы, (в среднем)	p
44-49 лет	6 (7,9%)	46,5	<0,001
50-59 лет	11 (14,5%)	54,5	<0,001
60-69 лет	21 (27,6%)	64,5	<0,001
70-79 лет	26 (34,2%)	74,5	<0,001
80-95 лет	12 (15,8)	87,5	<0,001
<b>44-95 лет</b>	<b>76</b>	<b>65,5</b>	

Возраст больных раком грудной железы составил 44-95 (в среднем 65,5) лет. В исследовании рак грудной железы у мужчин наиболее часто встречался в категории больных в возрасте от 60 до 79 лет - 47 (61,8%).

Всем больным с клиническим диагнозом «рак грудной железы» проводилось стандартное комплексное обследование, включающее общеклинические и специальные методы исследования.

У всех больных на основании послеоперационного патологического материала определяли степень распространения онкологического процесса, гистологическую структуру опухоли и другие ее важные патогистологические показатели.

Согласно таблице 2, в исследуемой категории мужчин старше 60 и до 80 лет выявлено более половины случаев рака грудной железы соответственно у 47 больных (61,8%). Этот возрастной диапазон населения является группой риска, которую следует учитывать при диагностике и прогнозировании онкологических заболеваний, при этом возрастные различия в 5 обследованных группах также статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 2**

**Поэтапное разделение больных раком грудной железы по возрастным группам по анатомической классификации FIGO-ВОЗ**

Стадия болезни	44-49 лет, (%)	50-59 лет (%)	60-69 лет (%)	70-79 лет (%)	80-95 лет, (%)
I	1 (16,7)	2 (18,2)	2 (9,5)	3 (11,5)	1 (8,4)
II	1 (16,7)	2 (18,2)	3 (14,3)	4 (15,4)	2 (16,8)
III	2 (33,3)	3 (27,3)	7 (33,4)	9 (34,6)	4 (33,6)
IV	2 (33,3)	4 (36,3)	9 (42,8)	10 (38,5)	5 (41,2)
Всего (76)	6(7,9)	11 (14,5)	21 (27,6)	26 (34,2)	12 (15,8)



В процессе изучения анамнеза рака грудной железы у мужчин, после первичной (клинической) диагностики, после операций и лечения, а также при развитии рецидивов и отдаленных метастазов с учетом пожилого возраста определялась смертность больных от этого заболевания намного выше.

Продолжительность госпитализации больных раком грудной железы, включенных в исследование, варьировала от 1 до 3 лет с момента появления симптомов.

Наши методы исследования заранее подготовили почву, поскольку происхождение и морфологические особенности сосудистой сети опухоли важны как для прогноза заболевания, так и для оценки чувствительности опухоли к лечению.

В настоящее время не существует общепринятой классификации, учитывающей различные характеристики сосудов опухоли, их клинко-морфологические особенности в патологическом процессе, прогноз заболевания и чувствительность к лечению.

В связи с изложенным, в исследовании приняли участие 48 больных раком грудной железы, которые находились на обследовании и лечении в основной группе РИО и РИАТМ Узбекистана, Ташкентского городского онкологического диспансера и областных онкологических больниц. Во 2-ю группу было взято 28 больных с РГЖ.

В нашем исследовании группы были разделены на:

**Группа 1-** 48 больных раком грудной железы, после радикального лечения рецидивы и метастазы не развивались в течение 5 лет;

**Группа 2-** У 28 больных раком грудной железы, после радикального лечения, при динамическом наблюдении отмечено агрессивное развитие онкологического процесса.

Изучение анамнеза больных в группах показывает, что основной диагностикой рака грудной железы у мужчин в группах является пальпация грудной железы, кроме того, наличие безболезненной индурации в области ареолы, боли в грудной клетке или подмышечной впадине, жалобы на увеличение лимфатических узлов являются вспомогательными показателями для уточнения диагноза.

Больным раком грудной железы в основной и контрольной группах проводилось комплексное обследование, включающее лабораторные и инструментальные исследования, УЗИ, в редких случаях исследования МСКТ и МРТ, а также гистологическое исследование послеоперационного материала. В дополнение к МСКТ-исследованию для оценки локального распространения и инвазии в близлежащие органы и анатомические структуры использовали магнитно-резонансную томографию.

Даже в полностью оборудованной клинике возможны случаи невыявления злокачественных новообразований при динамическом наблюдении или профилактическом осмотре мужчин, что подтверждается и в анамнезе пациентов, то все пациенты обеих групп обращаются к врачам сами по себе.

В основном такое положение связано с выявлением непальпируемых форм молочных желез, которые наиболее трудно диагностировать при патологии молочных желез у мужчин, как было сказано выше, выявление ранних форм рака улучшает прогноз заболевания.

Несмотря на улучшение диагностики рака грудной железы у женщин, у мужчин, особой проблемой остается выявление непальпируемых образований с плотной структурой ткани грудной железы. Непальпируемые формы не вызывают болезненных ощущений, а мужчины могут длительное время не подозревать о наличии патологии из-за своих небольших размеров при высокой плотности ткани грудной железы.

Сочетание сложной инструментальной диагностики и определения плотности сосудов опухоли имеет важное значение в ранней диагностике пациента, что позволяет добиться оптимального результата и снизить смертность от рака грудной железы у мужчин.

Из материала для исследования была взята опухолевая ткань с окружающей клетчаткой. Полученные образцы помещали в 10% раствор нейтрального формалина, обрабатывали по стандартной методике и заливали в парафин. Срезы толщиной 3-4 мкм окрашивали гематоксилином Маера и эозином. Препараты изучали с помощью микроскопа Optika B-350 (Optika, Италия) с цифровой видеокамерой DCM500 для микроскопа.

По данным анамнеза, семейный анамнез (наличие опухолей молочных желез у ближайших родственников первого и второго поколения) у пациентов обеих групп не подтверждался.

В третьей главе диссертации **«Систематический анализ клинко-патоморфологических показателей рака грудной железы у мужчин»** дается информация о патоморфологических особенностях рака грудной железы у обследованных пациентов, а также о применяемых методах исследования.

РГЖ представляет собой опухоль мужской грудной железы низкой степени злокачественности с широким диапазоном течения, ответа на лечение и прогноза.

Гистологические данные содержат важную информацию и оказывают сильное влияние на выбор тактики лечения и прогноз исхода заболевания, отражают биологическую природу опухоли и ее основные свойства.

Известно, что риск рецидивов и отдаленных метастазов значительно возрастает при увеличении местного распространения опухолевого процесса, в результате чего снижаются показатели безрецидивной и общей выживаемости, что нашло отражение в нашем исследовании.

На основании анализа установлено, что развитие рецидива или метастазирования правильно коррелирует с такими показателями, как распространение первичной опухоли на соседние органы и структуры, наличие опухолевого тромба, стадия заболевания. Из данных таблицы 3 видно, что в исследовании больных с инфильтративным раком грудной железы находятся в основной группе (32 больных или 66,6% - то есть 2/3 всех больных в группе) и в контрольной группе (19 больных или 67,8%).

Таблица 3

**Группировка больных раком грудной железы по гистологическому строению опухоли**

Характеристика гистологических вариантов РГЖ	Итого (n=76)	1-я группа (n=48)		2-я группа (n=28)		p
		пресс	%	пресс	%	
Инфильтративный рак протоков грудной железы	51	32	66,6	19	67,8	<0,01
Инфильтративный дольковый рак грудной железы	17	11	22,9	6	21,4	<0,01
Смешанный рак	3	2	4,2	1	3,6	>0,05
Рак Педжета	5	3	6,3	2	7,2	>0,05

На основании анализа выявлена корреляция между степенью дифференцировки и исходом заболевания, что можно объяснить повышенной вирулентностью опухоли, связанной с нарастанием антигенного упрощения, что обычно выявляют при низкодифференцированных формах РГЖ. Это, в свою очередь, оказывает стимулирующее влияние на характер метастазирования. Прогрессирование заболевания наблюдалось у больных с низкодифференцированными и недифференцированными опухолями, что служило неблагоприятным фактором прогноза.

Кроме того, исследования показывают, что актуальной проблемой остается необходимость ранней диагностики рака грудной железы у мужчин и обращение пациентов к врачам на поздних стадиях.

В четвертой главе диссертации **«Молекулярно-генетическая специфичность биологических подтипов РГЖ у мужчин, оценка их роли в прогнозе и течении заболевания»** представлена информация об особенностях биологических подтипов рака грудной железы у обследованных больных и их значении в течении заболевания, а также об используемых методах исследования.

В настоящее время определение значимости многих новых маркеров, имеющих важное значение в диагностике, лечении и прогнозе, все еще остается предметом научных исследований.

Принимая во внимание важность определения экспрессии RE и RP у больных РГЖ, а также с целью определения их особенностей у больных РГЖ юношеского возраста, в данном исследовании было проведено их изучение.. Согласно полученным результатам, положительная экспрессия RE и RP (RE+/RP+) у 37 (46,2%) пациентов; RE отрицательный и RP положительный (RE-/RP+) у 6 (7,5%) пациентов; RE положительный и RP отрицательный (RE+/RP-) у 12 (15%) пациентов; отрицательные RE и RP (RE-/RP-) выявлены у 25 (31,2%) больных (табл. 4).

Таблица 4

## Показатели наличия экспрессии эстрогена и прогестерона

Фенотип	Количество пациентов, n=76 (%)
RE+/RP+	37 (46,2%)
RE+/RP-	6 (7,5%)
RE-/RP+	12 (15%)
RE-/RP-	25 (31,2%)

Из-за уникальных биологических характеристик РГЖ, в том числе более агрессивного течения, плохого прогноза, высокой скорости пролиферации и возрастных особенностей, таких как стадии заболевания и статус рецепторов, особенно связанных с RE и RP, были проведены исследования. Из полученных данных видно, что чаще всего встречались пациенты мужского пола со статусом РГЖ (RE+/RP+); при анализе возрастных групп данное состояние встречалось с одинаковой частотой в возрастных группах, составляя 29,7%; в старшей возрастной группе (79-95 лет) – 24,3%; отрицательный статус (RE-/RP-) выявлен у большинства пациентов - 31,2%; при этом большинство больных были в возрасте 49-79 лет и составили 35,1%; 15,0% пациентов с РГЖ (RE-/RP+); 13,5% пациентов в возрасте 49-59 лет; В возрасте 44-59 лет это состояние не выявлялось; (RE+/RP-) встречался редко среди всех больных с РГЖ - 7,5%; по возрасту такая ситуация была наиболее распространена среди 44-59- и 79-95-летних - 5,4%.

Изучение экспрессии Her2/neu у больных РГЖ показало, что амплификация онкогена HER2/neu имеет большее значение, чем другие прогностические факторы, для определения частоты рецидивов и метастазов у больных (Таблица 5).

Таблица 5

## Her2/ неukoличество больных в зависимости от выявленной экспрессии

Онкологический белок HER2-neu	-0	+1	+2	+3
Количество пациентов (n=76)	33 (43,4%)	16 (21,1%)	11 (14,4%)	16 (21,1%)

Из полученных данных видно, что у 33 больных РГЖ в клетках отсутствовала экспрессия Her2/neu (Her2/neu(-) негативный фенотип), что составило 43,4%; 16 пациентов (21,1%) имели слабоположительный Her2/neu (1+) фенотип; Her2/neu (2+) положительный фенотип у 11 пациентов - 14,4%; тройной положительный (Her2/neu (3+)) выявлен у 16 пациентов (21,1%).

Исследования показали, что молекулярные подтипы имеют значительную прогностическую ценность при раке грудной железы у мужчин.

Изучена характеристика молекулярно-биологических маркеров, влияющих на течение заболевания, у мужчин, больных РГЖ. Известно, что у мужчин пожилого возраста РГЖ имеет свои особенности, и это состояние связано с биологией опухоли, определяющей ее агрессивность и неблагоприятное течение. В связи с этим у больных РМЖ изучали следующие маркеры: RE, RP, Her2/neu, KI67. В настоящее время определение рецепторного статуса опухоли РГЖ считается обязательным условием для определения лечебной тактики больных и их последующего наблюдения. Особый интерес представляет также изучение мембранного гликопротеина Her2/neu, этот маркер считается наиболее перспективным, его уровень изменяется в связи с возникновением рецидивов заболевания, возникновением метастазов, что обуславливает неблагоприятный исход.

Фенотипы, выявленные в контрольных группах, выявили корреляцию отрицательного эстрогенного статуса с возрастом больных, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у мужчин старше 60 лет. Изучение экспрессии Her2/neu показало, что уровень экспрессии напрямую зависит от возраста больных, в данном случае он проявлялся в возрасте 44-46 лет, что является не только неблагоприятным фактором прогноза, но и повышает риск рецидивов. Изучение специфичности РГЖ в зависимости от биологических подтипов опухоли показало, что в большинстве случаев выявлялись пациенты с люминальным V Her2/neu- и тройным негативом соответственно, что также подтверждает агрессивное течение и негативный прогностический фон. болезни.

Исследования показали, что отсутствие РЭ/РП на поверхности опухолевых клеток способствует агрессивному течению заболевания, максимальной экспрессии онкологического белка Her2/neu, его ассоциации с возрастом больных РГЖ, а его корреляция характерна для лиц старше 60 лет, что является молекулярно-биологической спецификой мужского РГЖ. Литературные источники подтверждают агрессивность, некачественность и нецелесообразность прохождения при их наличии.

В пятой главе диссертации **«Изучение сосудистой плотности как предиктора клинко-морфологической и молекулярно-генетической специфичности РГЖ у мужчин. Алгоритм диагностики и прогнозирования РГЖ»** приводится информация об особенностях исследования плотности сосудов и ее значении в течение заболевания при определении клинко-морфологических и молекулярно-генетических особенностей больных раком грудной железы, а также диагностический и прогностический алгоритм РГЖ.

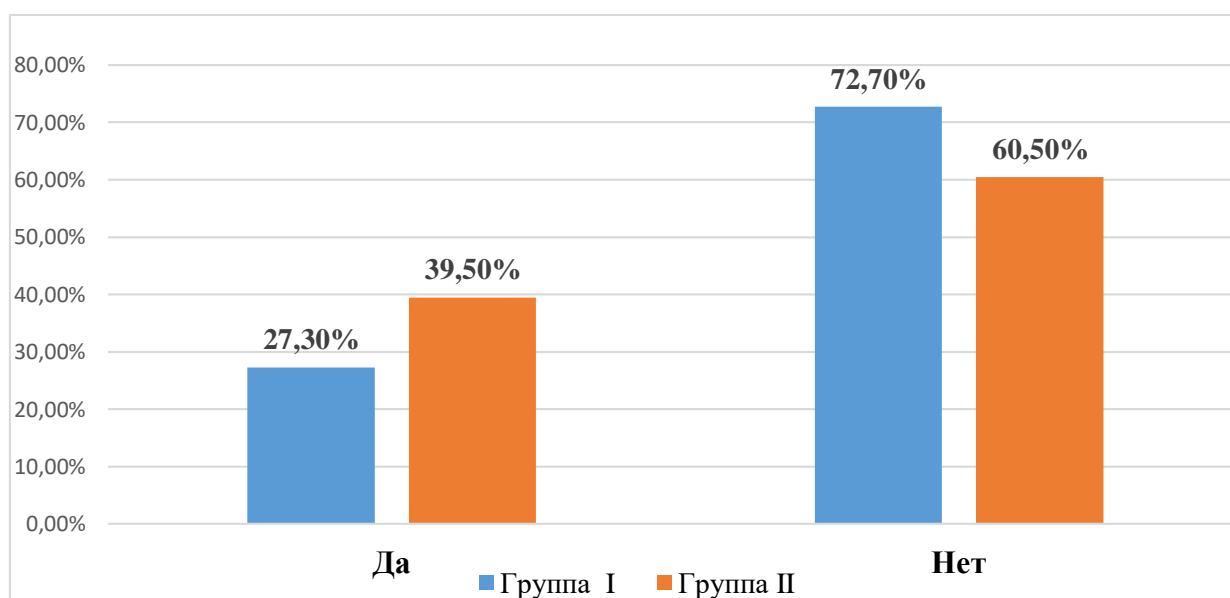
Ранняя диагностика пациентов имеет решающее значение, наряду с выявлением опухолевых сосудов высокого риска и комплексной аппаратной диагностикой, позволяющей добиться оптимальных результатов и снизить смертность у мужчин с РГЖ.

В результате исследования в окружающих тканях и строме рака при увеличении в 200 раз для общей характеристики рака были обнаружены следующие показатели: уровень дифференцировки, раковый некроз, лимфоваскулярная инвазия, отношение стромы к паренхиме рака, а также как инфильтрация рака лимфоцитами.

Оценку раковой инфильтрации проводили в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по изучению биомаркеров в иммуноонкологии (International Immuno-Oncology Biomarker Working Group 2012).

1. Проявление ЛИ в раковой строме. Оценку оценивали по визуально-аналоговому методу (нет, слабо выражены - диффузная инфильтрация или мелкоочаговые скопления и четко выражены - крупноочаговые инфильтраты).

2. Наличие мягкой тонкой волокнистой неоформленной соединительной ткани рака в перитуморальной зоне (есть, отсутствует) (Рис. 1).



**Рис. 1. Раковая инфильтрация лимфоцитами**

Установлено, что активность ангиогенеза при раке имеет взаимосвязь с другими клиничко-морфологическими и молекулярно-биологическими факторами. Таким образом, высокий уровень высокой экспрессии MTZ ТМЕО при раке РГЖ связан с наличием метастазов в местных лимфатических узлах, что говорит о том, что очень важно учитывать такие особенности при оптимизации проводимого лечения и при оценке прогноза заболевания.

Относительная масса микрососудов РГЖ (индекс) – показатель количества микрососудов на видимой площади 0,75 мм<sup>2</sup>. Количество микрососудов при раке может коррелировать с гистологическим вариантом рака и его агрессивностью.

Ангиогенез считается одним из основных факторов роста рака в связи с метастазированием и ростом опасных образований. В этом исследовании его

оценка рассматривается как важный предиктор чувствительности к лечению рака и прогноза заболевания. При РГЖ отмечено, что плотность микрососудов (ПМС) и высокий уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (ЭРЭС) в злокачественных опухолях часто наблюдаются при распространении злокачественных опухолевых процессов, выраженных раковыми и стромальными клетками. при наличии метастазов в местные лимфатические узлы.

Нами были получены следующие результаты:

1. Сосуды в злокачественной опухоли часто располагаются хаотично и неправильно. Видны сосудистые кольца и патологические соединения, аномальные артериовенозные шунты, характерные искривления с образованием сосудистых лакун. Калибр кровеносных сосудов весьма variabelен — от незначительного расширения до резкого сужения с чередованием расширенных и суженных фрагментов. Стенки кровеносных сосудов очень тонкие и часто имеют незавершенное строение.

2. Практически невозможно различить разные типы расширенных микрососудов в злокачественной опухоли.

3. В злокачественных опухолях чаще можно наблюдать больше сосудов капиллярного типа с прерывистой базальной мембраной и поврежденной эндотелиальной выстилкой. Эндотелиальные клетки, выстилающие сосуды злокачественной опухоли, расположены нерегулярно, имеют неправильную форму, большое количество цитоплазматических выпячиваний и структурных нарушений, клетки слабо связаны между собой, наслаиваются друг на друга, иногда выпячиваются в кровеносного сосуда или располагаются периваскулярно.

4. Для сосудов злокачественных опухолей характерен высокий уровень проницаемости, что может играть очень важную роль в активации процессов ангиогенеза злокачественной опухоли и формировании стромы злокачественной опухоли.

5. В просвете кровеносных и лимфатических сосудов злокачественной опухоли могут наблюдаться как отдельные клетки злокачественной опухоли, так и эмболы злокачественной опухоли, наличие которых считается неблагоприятным прогностическим фактором.

Алгоритм динамического наблюдения, разработанный на основе выводов исследований и внедренный в клиническую практику, позволяет обеспечить правильность диагностических мероприятий и последующего наблюдения, что позволяет повысить 3-, 5- и 10-летнюю выживаемость больных РГЖ. Решение задач ранней диагностики и прогнозирования РГЖ у мужчин позволяет снизить заболеваемость и выявить группу риска, улучшить прогноз проводимого лечения, в результате может привести к снижению летальности, улучшению отдаленных результатов. отдаленные результаты лечения, повышение качества жизни и снижение инвалидизации.

## Алгоритм динамического мониторинга в зависимости от стадии заболевания

Проверяет динамическое отслеживание	Дела, которые необходимо сделать	
Объективный взгляд	Анкетирование и объективное обследование, направленное на выявление симптомов и признаков (на выявление рецидивов и отдаленных метастазов).	
Патоморфологические показатели	Идентификация сосудистой плотности и биологических подтипов опухолей СВС	
Лабораторные тесты	Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, ЛДГ, ЩФ, кальций), общий анализ крови и мочи, коагулограмма.	
Сканирование костей скелета	Наличие клинических признаков, таких как боль в костях с повышенным уровнем щелочной фосфатазы и образованиями костной массы по рентгенологическим методам визуализации	
Исследование мозга	При неврологической симптоматике (КТ и МРТ)	
	Маленький риск	Высокий и средний риск
Осмотр молочных желез и периферических лимфатических узлов	КТ или МРТ, УТТ 3 раза в год, затем 1 раз в год при отсутствии изменений по рентгенологическим данным	КТ или МРТ, 1 раз в год в 3 и 6 мес, затем каждые 6 мес в течение 3 лет, затем 1 раз в 1 год в течение 5 лет. Тесты используются повторно при появлении симптомов
Обследование грудной клетки	Рентген грудной клетки 1 раз в год в течение 3 лет. При появлении первых симптомов после окончания 3-летнего периода	КТ следует выполнять после операции через 3 и 6 мес, затем рентгенографию органов грудной клетки или КТ каждые 6 мес в течение 3 лет, затем 1 раз в 1 год в течение 5 лет.

## Алгоритм динамического мониторинга в зависимости от категории риска

		Первые 3 года	3-5 лет	5 лет и более
<b>I стадия</b>	Грудь и регионарные лимфатические узлы	МСКТ или УТТ 1 раз в год в течение 3-12 месяцев	На основании клинических рекомендаций в течение года	На основании клинических руководств
	Грудь	Рентген грудной клетки 1 раз в год	1 раз в год МСКТ или рентген грудной клетки	На основании клинических руководств
<b>II или III стадия</b>	Грудь и регионарные лимфатические узлы	МСКТ или УТТ каждые 3 мес на 1-м курсе, затем 1 раз в 6 мес со 2-го курса	МСКТ или УТТ 1 раз в год в течение 3-12 месяцев.	На основании клинических руководств
	Грудь	КТ и рентген грудной клетки каждые 3 мес в течение 1 года. Делается один раз в 6 месяцев со 2-го года.	КТ или рентген органов грудной клетки 1 раз в год	На основании клинических руководств



## ВЫВОДЫ

На основании проведенного исследования на соискание ученой степени доктора философии по теме «**Патоморфологические и молекулярно-генетические особенности рака грудной железы у мужчин в Республике Узбекистан**» сделаны следующие выводы:

1. У мужчин рак грудной железы (РГЖ) в 2021 году составил 0,4% от всех больных со злокачественными опухолями (ЗО). В Узбекистане в среднем 0,18% всех мужчин, умерших от ЗО, умирают от РГЖ. С 2011 по 2021 годы заболеваемость РГЖ у мужчин увеличилась в основном в городе Ташкенте с 10 диагностированных случаев до 20 диагностированных случаев, что означает рост с 0,9% до 1,5% на 100 000 мужского населения. Небольшое количество случаев выявлено в других регионах Республики Узбекистан за указанный период, но общее количество заболевших составило более половины от диагностированных больных в городе Ташкенте. Из-за агрессивного течения заболевания у мужчин смертность в городе Ташкенте была еще выше, в 2021 году смертность составила 7 больных. В то же время, учитывая небольшое количество диагнозов в других регионах Республики Узбекистан, смертность была высокой. В исследуемой возрастной когорте мужчин старше 60 и моложе 80 лет более половины случаев РГЖ выявлено у 44 (57,8%) пациентов. В свою очередь, учитывая, что данный возрастной диапазон мужского населения входит в группу риска, это следует учитывать при раннем выявлении и прогнозировании заболевания. В нашем исследовании 23 пациента с III стадией и 27 пациентов с IV стадией имели РГЖ, и ни в одном случае не было выявлено начальной стадии РГЖ без симптомов заболевания. Причина такой ситуации, вероятно, связана с поздним обращением мужчин и отсутствием скрининга у этой категории населения.

2. Изучение экспрессии RE и RP у мужчин с РГЖ показало, что положительная экспрессия RE и RP (RE+/RP+) выявлена в 37 (46,2%) случаях, отрицательная RE и положительная RP (RE-/RP+) – в 6 (7,5%). %) пациентов. Положительный RE и отрицательный RP (RE+/RP-) встречались у 15% больных, а отрицательный RE и отрицательный RP (RE-/RP-) составили 31,2%. У 33 больных отсутствовала экспрессия Her2/neu в клетках РГЖ (Her2/neu(-) негативный фенотип), т.е. 43,4%; Her2/neu (1+) слабоотрицательный фенотип выявлен у 16 пациентов - 21,1% Her2/neu (2+) положительный фенотип выявлен у 11 - 14,4% пациентов, Her2/neu (3+) тройной положительный выявлен у 16 пациентов , что и 21,1%. составляет Гиперэкспрессия Her2/neu свидетельствует не только о неблагоприятном клиническом прогнозе заболевания, высоком риске рецидива, но и о неэффективности химиогормональной терапии.

3. В результате исследования были выделены следующие типы опухолевых микрососудов и ассоциированных с ними структур: капилляры нормального строения, расширенные капилляры, атипичные расширенные

капилляры, структуры с частичной эндотелиальной выстилкой и характерные клеточные структуры в рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани стромы опухоли. Согласно полученным данным, опухоли при РГЖ характеризуются наличием большой площади и количества микрососудов в поле зрения, что характеризует агрессивное течение заболевания. Наибольший показатель плотности микрососудов наблюдался при поле зрения микроскопа 0,74 мм<sup>2</sup> после просмотра поля зрения 200 при увеличении окуляра. При агрессивных формах РГЖ микрососудистый индекс составлял 101 и выше, а при опухолях с хорошим клиническим течением - в среднем 45 ( $p < 0,003$ ).

4. Разные типы опухолевых микрососудов связаны не только с морфологией, но и с разными клинико-морфологическими и молекулярно-биологическими характеристиками РГЖ. При этом подчеркивается наличие очень значимых корреляций в двух группах опухолевых микрососудов и эндотелиальных покровных структур. Следует отметить, что атипично расширенные капилляры (АРК) и структуры с частичной эндотелиальной выстилкой коррелировали не только друг с другом, но и с одинаковыми характеристиками РГЖ. Многие АРК и частично выстланные эндотелием структуры чаще выявлялись в RE-негативном статусе ( $p < 0,01$  и  $p < 0,03$ ). У всех мужчин с раком грудной железы с микрососудистым индексом 100 и более были обнаружены метастазы в течение 3-летнего периода, в группе больных раком грудной железы с микрососудистым индексом менее 33 только у 5% больных имелись метастазы. Индекс микрососудистой плотности является важным прогностическим фактором общей и безрецидивной выживаемости больных.

5. Разработанный и внедренный в клиническую практику алгоритм динамического наблюдения помогает правильно подобрать и контролировать диагностические мероприятия, что повышает 3-5 и 10-летнюю выживаемость больных с РГЖ. Решение проблем ранней диагностики и прогнозирования РГЖ у мужчин позволит снизить заболеваемость и выявить группы риска, улучшить прогноз лечения, а также приведет к снижению смертности, улучшению отдаленных результатов лечения, улучшению качества жизни, снижению инвалидизации.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON THE BASIS OF THE  
SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 FOR THE  
AWARDING ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL  
ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**NORBEKOVA MUNIRA KHAMRAKULOVNA**

**PATHOMORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC  
CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER IN MEN IN THE  
REPUBLIC OF UZBEKISTAN**

**14.00.15 - Pathological anatomy  
14.00.14 – Oncology**

**ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)  
THESIS IN MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT - 2023**

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2022.2.PhD/Tib2807.

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

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

**Scientific supervisors:**

**Nishanov Daniyar Anarbaevich**  
Doctor of Medical Sciences

**Alimkhodzhaeva Lola Telmanovna**  
Doctor of Medical Sciences

**Official opponents:**

**Rasulov Hamidulla Abdullaevich**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Yuldasheva Nargiza Shavkatovna**  
doctor of medical sciences, professor

**Lead organization:**

**Samarkand State Medical University**


Thesis defense will take place "28" "01" 2023 at 14:00 hours at a meeting of a one-time scientific council on the basis of the Scientific Council DSc.04 / 12/30/2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farobi St., 2. Tel: (+99878) 150-78-25; fax: (+99878) 150-78-28; e-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)).


The dissertation can be found in the information and resource center of the Tashkent Medical Academy (registration number No. 925). (Address: 100109, Tashkent, Farobi st., 2. Tel: (+99878) 150-78-25; fax: (+99878) 150-78-28).


Abstract of dissertation sent out on « 10 » "01" 2023 y.

(mailing report №. 5 on « 10 » "01" 2023 y.)



  
**G.I. Shaykhova**  
Chairman of the one-time scientific council on the basis of the scientific council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

  
**D.Sh. Alimukhamedov**  
Scientific secretary of a one-time scientific council on the basis of a scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

  
**R.Dj. Usmanov**  
Chairman of the one-time scientific seminar at a one-time scientific council based on the scientific council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

## INTRODUCTION (abstract PhD dissertation)

**The aim of the study** is to improve modern methods of early diagnosis and prognosis of patients with breast cancer through the introduction of molecular genetic studies and the development of new screening algorithms.

**The objects of the study** were anamnesis of 76 men who were under treatment and dispensary observation for breast cancer in the Republican Specialized Oncological and Radiological Scientific and Practical Medical Center, Tashkent City Oncological Dispensary, regional oncological dispensaries of the Republic of Uzbekistan.

**Scientific novelty of the research** consists in the following:

substantiation of the significance of the influence of markers RE, RP, Her2/neu, KI67 on the prognosis of breast cancer in men, the existence of a directly proportional relationship between the presence and density of tumor vessels, the prognostic method of proximal factors in patients;

as a result of determining the relationship between the age of men and the negative estrogen status in phenotypes identified in the control groups, a method for early diagnosis and prevention of breast cancer in men has been proven;

by conducting onco-epidemiological monitoring, the diagnostic procedure aimed at preventing complications of breast cancer in men, depending on the stage of the disease and risk category, was substantiated;

taking into account the heterogeneity of the vessels of breast cancer in men, the significance of assessing the clinical, morphological and molecular genetic factors of its development has been proved.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the optimization of pathomorphological and molecular genetic characteristics of breast cancer in men in the Republic of Uzbekistan:

on the basis of scientific results of research on optimization of pathomorphological and molecular genetic characteristics of breast cancer in men in the Republic of Uzbekistan, methodological recommendations «Molecular genetic and pathomorphological features of breast cancer in men in the Republic of Uzbekistan» were developed and approved (Ministry of Health No. 8n-z/471 dated September 16, 2022). This methodological recommendation has made it possible to improve the methods of early diagnosis and treatment of breast cancer in men and improve the quality of life of patients;

the obtained scientific results on optimizing the pathomorphological and molecular genetic characteristics of breast cancer in men in the Republic of Uzbekistan have been introduced into healthcare practice, including the practice of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology in Samarkand and Syrdarya. regional offices (Ministry of Health No. 08-38373 dated Desember 2, 2022). The implementation of the obtained results into practice has improved the quality of life of patients due to the early diagnosis of breast cancer in men with increasing age, the development of an effective treatment method, early prediction, improvement of the course of the postoperative rehabilitation period and a decrease in the mortality rate.

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

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Норбекова М.Х., Алимходжаева Л.Т. Breast cancer in men // European journal of pharmaceutical and medical research. – 2020. – №7(6). – P. 72-74. (14.00.00; (23) SJIF: 6.222)

2. Norbekova M. Kh., Alimkhodjaeva L.T. Clinical and Epidemiological Features of Dishormonal Diseases and Breast Cancer in Men in the Aral Sea Region. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – Vol. 11. – No. 11. – 2021. – pp. 774-779. (14.00.00; №2)

3. Норбекова М.Х. Прогностическое и предиктивное значение ангиогенеза при раке грудной железы // Вестник Ташкенцкой Медицинской Академии. – 2021. – №8. – С. 44-47. (14.00.00; №13)

**II бўлим (II часть; II part)**

4. Норбекова М.Х., Алимходжаева Л.Т. Взгляд на проблему рака молочной железы у мужчин в Республике Узбекистан // Клиническая и экспериментальная онкология. Материалы XVI научно-практической конференции. – Ташкент, 2019. – №2(8). – С.149-150.

5. Норбекова М.Х. Алимходжаева Л.Т., Миролимов М.М. Факторы риска развития рака молочной железы у мужчин // Клиническая и экспериментальная онкология. – Ташкент, 2020, – С.79.

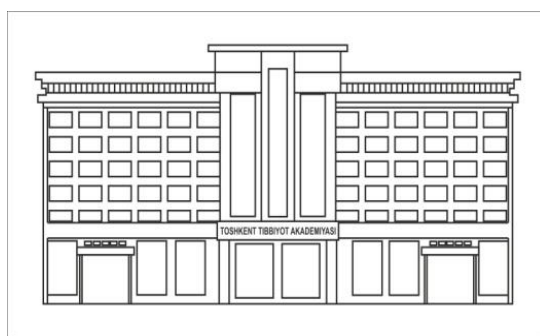
6. Norbekova M. Kh., Alimkhodjaeva L.T. Metastatic Breast Cancer in Men //Research In Cancer and Tumor. – 2021. – №9(2). – P. 28-32.

7. Norbekova M.Kh., Alimkhodjaeva L.T. Relevance of diagnostics and traeatment of breast cancer in men // Евразийский Союз Ученых. Медицинские, биологические и химические науки. 2021, – 10(91) – Том 1. – С. 3-7.

8. Norbekova M.Kh., Nishonov D.A., Alimkhodjaeva L.T. O'zbekiston Respublikasida erkaklarda ko'krak bezi saratoni kasalligining molekulyar genetik va patomorfologik xususiyatlari // Uslubiy tavsiyanoma. – “Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi” MChJ. – 2022. – 23 bet.

9. Norbekova M. Kh., Alimkhodjaeva L.T. Clinical significancce of the density of tumor microvessels in breast cancer in men //Central Asian Journal of Medicine. 2022. – №1 – P.96-103.

Автореферат «\_\_\_\_\_» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 30 декабря 2022 года  
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 2014 -2023. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

