New Day in Medicine
Новый День в Медицине
NDM

TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal

AVICENNA-MED.UZ

ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

10 (60) 2023

Сопредседатели редакционной коллегии:

Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х.ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН

НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ

NEW DAY IN MEDICINE

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского является генеральным научно-практическим консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных изданий, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан (Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (60)

2023

октябрь

Received: 10.09.2023, Accepted: 20.09.2023, Published: 10.10.2023.

УДК 616.33-006.6

МЕЪДА САРАТОНИДА ҲУЖАЙРАВИЙ МИКРОМУҲИТНИНГ КАСАЛЛИК КЕЧИШИДАГИ АХАМИЯТИ

М.М.Маллаев. https://orcid.org/0009-0008-4058-0130
А.А.Рахманов. https://orcid.org/0009-0005-8727-5780
А.Ш.Усмонов. https://orcid.org/0009-0002-1839-4178

Тошкент тиббиёт академияси. Ўзбекистон, 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фароби кўчаси 2, тел: +99878 1507825, E-mail: info@tma.uz

✓ ***Резюме***

Бугунги кунда, меъда карсиномасининг хавфлилик потенциали унинг морфологиясига алоқадор эканлиги кўплаб тадқиқотлар ёрдамида тасдиқланган ва МСни прогнозлаш критерияларидан бири сифатида кенг қўлланиб келинмоқда. Бунда, мавжуд прогностик схемалар одатда, ўсманинг дифференцияланганлик даражаси, инвазия чуқурлиги, ўсиш тури, строма ҳосил қилиш ва неоангиогенез даражаси, ҳамда маҳаллий иммун реакциялари каби хусусиятларга асосланади.

Калит сўзлар: Ошқозон саратони, моноклонал антитаначалар, ўсма морфологияси, назорат нуқта ингибитори.

ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ МИКРОСРЕДЫ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

М.М.Маллаев. https://orcid.org/0009-0008-4058-0130
А.А.Рахманов. https://orcid.org/0009-0005-8727-5780
А.Ш.Усмонов. https://orcid.org/0009-0002-1839-4178

Ташкентская Медицинская Академия (TMA) Узбекистан, 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2, тел: +99878 1507825, E-mail: info@tma.uz

✓ ***Резюме***

В настоящее время, что потенциал риска рака желудка связан с его морфологией, был подтвержден многочисленными исследованиями и широко используется в качестве одного из критериев прогнозирования рака желудка. При этом существующие прогностические схемы обычно основаны на таких характеристиках, как степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии, тип роста, образование стромы и степень неоангиогенеза, а также местные иммунные реакции.

Ключевые слова: Рак желудка, моноклональные антитела, морфология опухоли, ингибиторы контрольных точек.

ROLE OF MOLECULAR FEACHURES OF GASTRIC CANCER

Mallaev M.M. https://orcid.org/0009-0008-4058-0130
Rakhmanov A.A. https://orcid.org/0009-0005-8727-5780
Usmonov A.Sh. https://orcid.org/0009-0002-1839-4178

Tashkent Medical Academy 100109, Tashkent, Uzbekistan Farabi Street 2. Tel: +99878 1507825; E-mail: info@tma.uz

✓ ***Resume***

According to numerous studies. Today, many studies have confirmed that the risk potential of stomach cancer is related to its morphology and is widely used as one of the prognostic criteria for stomach cancer. At the same time, existing prognostic schemes are usually based on such characteristics as the degree of tumor differentiation, the depth of invasion, the type of growth, the degree of stroma formation and neo-angiogenesis, local immune responses.

Keywords: Gastric cancer, monoclonal antibodies, tumor morphology, checkpoint inhibitors

Долзарблиги

Сўнгги тадқиқотларда Меъда саратонининг хавфлилик даражаси, ўсмаларнинг функционал хусусиятларига боғлиқлиги кўрсатилди. Бунда прогнозлаш меъда шиллиқ қавати томонидан синтезланадиган муцинларнинг иммуногистокимёвий экспрессияси кўрсатгичларига асосланади. Ўсма ҳужайралари томонидан функционал активлик маркерлари экспрессияси унинг гистологик типига, гистологик босқичларига ва ўсманинг меъдадаги локализациясига таъсир этмайди деган мулоҳазалар мавжуд. Шунга қарамай, қатор тадқиқотларда Меъда саратонини ўсма ҳужайралари экспрессиялайдиган муцинлар жамланмасига асосланган ҳолда турли ИФТ вариантларга бўлиш таклиф этилган [9,11,14].

Бир қатор тадқиқотларда карциноманинг турли ИФТ вариантларига эга беморларда яшовчанлик ва хавфлилик потенцияли ҳам турлича бўлиши аниқланди. Мақолалар таҳлили шуни кўрсатдики, Меъда саратонининг турли ИФТ вариантлари орасида хавфлилик даражалари ўрганилган тадқиқотлар ҳалигача баҳсли бўлиб қолмоқда. Тадқиқотчиларнинг кўп қисми Меъда саратонининг аралаш ИФТ вариантини қониқарсиз прогностик факторлар қаторига киритишган, меъда ва ичак вариантларига эга карциномалар эса нисбатан хавфсизроқ деб қабул қилинган. Шунга қарамасдан, бир нечта тадқиқотларда карциноманинг меъда ёки ичак ИФТ варианти бўйича операция қилинган беморларда энг ёмон прогнозлар аниқланган. Шундай қилиб, Меъда саратонида ҳар бир ИФТ варинантнинг хавфлилик потенцияли даражаси ҳақидаги савол очиқлигича қолмоқда [7,8,9].

Мавжуд адабиётларда меъда карсиномаларининг ҳужайравий янгиланиш темплари ва қонуниятлари тўғрисидаги системалаштирилган маълумотлар йўқ. Шунингдек, ушбу критерияларнинг карсиномалар хавфлилик потенсияли ва операция қилинган беморлар прогнозига таъсири ҳам ўрганилмаган. Маълумки, ҳужайравий янгиланиш темпларини аниқлаш учун ўсма ҳужайраларнинг пролифератив активлиги ва апоптоз бўйича ўлиши даражалари ҳисобланиши керак. Меъда карсиномаларида ушбу муаммони йечишга қаратилган тадқиқотлар сони жуда кам ва уларда асосан юқорида санаб ўтилган, енг муҳим кўрсаткичларнинг бирига эътибор қаратилган [10,14,20].

Шуни таъкидлаб ўтиш керакки, меъда карциномаларида ўсма ривожланишига алоқадор энг муҳим молекуляр-биологик маркерларнинг экспрессияланиши қонуниятлари ва уларнинг ўсма хавфлилик потенцияли ва прогнозига таъсири ҳам охиргача ўрганилмаган. Шунингдек, меъда карциномаларидаги E-CAD, COL4, TN-C, MMP2 ларнинг иммуногистокимёвий аниқланадиган экспрессияларини ўрганувчи тадқиқотлар жуда кам, ҳамда баҳсли эканлигини ажратиб ўтиш керак. MMP3нинг ушбу соҳадаги экспрессияси эса умуман ўрганилмаган. Бундан ташқари, ушбу санаб ўтилган маркерларнинг экспрессияси кўрсатгичлари ва Меъда саратонининг ИФТ хусусиятлари деярли солиштириб кўрилмаган [5,6,9].

Шунингдек, “проксимал” Меъда саратони карциномларининг, магнит-резонанс томографияси ёрдамида аниқланган, ўсма инфилтрацияси ўлчамлари ва операцион материалнинг патоморфологик таҳлили солиштириб кўрилган тадқиқотлар мавжуд эмас [5,6,8].

Шу тариқа, ўсма ҳужайраларининг ИФТ ўзига хосликлари ва инвазив хусусиятлари, меъда карциномаларида ҳужайравий янгиланиш темплари ва қонуниятлари, ўсманинг ҳужайра ташқи матрикси ҳолати, шунингдек Меъда саратонининг нурли, дифференциал патоморфологик диагнозлаш ва прогнозлаш критерияларини аниқлаштириш каби бир қатор соҳаларни, бундан кейинги комплекс изланишларга эҳтиёжи борлигини кўришимиз мумкин [12,5,6].

Тадқиқот мақсади: Меъда саратони билан оғриган беморларда ўсма микромуҳитини ўрганиш орқали даволаш ва прогнозлаш натижаларини таҳлил қилиш.

Материал ва усуллар

Тадқиқот мўлжалидан келиб чиқиб, тадқиқот объектининг ёш ва жинсга боғлиқ жиҳатларини, клиник кечишидаги тафовутларини, умумий клиник ва махсус инструментал текширув усуллари натижаларини, касаллик ривожланишида сигнал йўлларнинг ўрнини ҳамда иммунологик кўрсаткичларнинг ўзгаришга мойиллиги ўрганилди.

Илмий иш жараёнида 2017 йилдан 2022 йилгача “Akfa Medline”, “New Life Medical” ва “Mediofarm” нодавлат тиббиёт муассасаларида ташхисот ва стационар даволанган 110 нафар меъда саратони билан касалланган беморларнинг диагностика ва даволаш натижаларини таҳлил қилинди. Илмий ишимизни когорт усулида олиб бориш мўлжалланган сабабли назорат гуруҳи

инобатга олинмаган. Режалаштирилган илмий ишнинг бир қисми сифатида, умум эътироф этилган тадқиқод усуллари фонида ултразамонавий тадқиқод усуллари қўлланилди – цитогенетик, цитоморфологик ва иммуногистокимёвий усуллар ёрдамида касалликнинг молекуляр микромуҳитлари ўрганилди ва самаралиси амалиётга тадбиқ қилинди. Ҳамма беморларнинг ташхиси гистологик усул билан верификация қилинган. Асосий гуруҳ беморларининг ёши 20 дан 79 ёшгача бўлиб, ўртача 53 ёшни ташкил қилади. (2.1-жадвалга қаранг). Эркаклар 62 нафар (57.32%) ва аёллар 47 нафар (42.68%) бўлиб, уларнинг ўзаро нисбати 1 : 0,77 ташкил қилди.

1-жадвал. Тадқиқотга олинган беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланиши.

№	Ёш	Беморлар сони (n=110)			
		Эркаклар		Аёллар	
		abs	%	Abs	%
1	<25	1±0,11	1,21	1±0,11	1,21
2	26-44	3±0,33	2,44	1±0,33	1,21
3	45-59	18±0,19	15,85	14±0,19	12,2
4	60-74	28±0,16	25,61	23±0,16	20,73
5	75 ва юқори	13±1,09	12,2	8±1,09	7,32
6	Жами	63±1,34	57,32	47±1,34	42,68
P>0,05					

Меъда саратонини босқичлашда AJCC (American Joint Committee on Cancer) томонидан 2017 йил 8-нашри билан махсус ишлаб чиқилган таснифига асосан босқичларга бўлинади. Мазкур таснифга кўра меъда саратонини босқичларга ажратишнинг 4 даражаси мавжуд. Тадқиқот олиб борилган беморларининг касаллик босқичлари бўйича классификацияси 2.3 - жадвалда келтирилган.

Юқоридаги жадвални таҳлил қилганимизда беморларнинг аксарияти III – босқичда ташхисланганини кўришимиз мумкин. Бу эса даволаш натижаларига кескин таъсир қилишини кейинг тадқиқод натижаларимизда таҳлил қилганмиз.

Ўз навбатида, дастлабки эндоскопик верификациянинг амалиётдан кейинги макропрепаратнинг гистологик хусусиятлари билан солиштирилган ҳолда, ҳамда инструментал текширувларнинг гистологик вариациялар кесимида сезувчанлигини баҳолаш орқали ахборот самарадорлигини аниқланди. Жумладан, меъда саратони билан касалланган беморлар мурожаати даврида олинган эндоскопик биоптатларнинг гистологик дифференциаланиш даражасига кўра тақсимоти 2.5 – жадвалда келтирилган.

Олинган натижалар таҳлил қилинганда, меъда саратонида заиф когезив ва аралаш аденокарциномалар учраши жиҳатидан энг катта кўрсаткичга эга бўлиб, бу кейинчалик чуқурроқ текширув ва иммуногистокимёвий тасдиқлашни талаб қиладиган морфологик бирликдир. Меъда саратонида бошқа морфологик турлари ҳам мавжуд бўлиб улар учраши жиҳатидан жуда кам фоизларни ташкил қилади.

2-жадвал. Беморларни касаллик босқичлари бўйича тақсимоти.

№	Ўсма жараёнининг босқичи	Асосий гуруҳ (n=110)
1	0 босқич	0
2	IA босқич	5 (4.5%)
3	IB босқич	13 (11.8%)
4	IIA босқич	4 (3.6%)
5	IIB босқич	14 (12.8%)
6	IIIA босқич	37 (33.6%)
7	IIIB босқич	18 (16.4%)
8	IIIC босқич	9(8.2%)
9	IV босқич	10 (9.1%)
Умумий		110 (100%)

3-жадвал. Меъда саратони билан оғриган беморларни ўсма морфологияси (ЖССТ 2019) бўйича тақсимоти (n=110)

№	Морфологик турлари	Abs.	%
1	Тубуляр аденокарцинома (Паст хавфлилик даражаси)	15	14%
2	Тубуляр аденокарцинома (Юқори хавфлилик даражаси)	6	5%
3	Папилляр аденокарцинома	9	8%
4	Заиф когезив аденокарцинома	36	33%
5	Аралаш аденокарцинома	44	40%

Беморлардан олинган биоптатларни юқоридаги гистологик турларга бўлишда мазкур гистологик кўринишларга кўра турларга ажратдик:

1) асосан юмалоқ ядроли ҳужайралар (морфологик кўриниши бўйича кичик лимфоцитларга ўхшайди: аниқ ядровий чегарага эга, кичик дисперсли хроматинли, ядрочалар кўринмайди, ҳужайралар цитоплазмаси ингичка, аниқ кўринмайдиган ядро атрофи хошиясига эга);

2) сентроцит морфологиясига эга ҳужайралар (кичик ҳужайралар бўлиб, бўлинган ядроли, понасимон шаклдаги ядро, бироз дисперсли ёки грануляр хроматин, аниқ кўринмайдиган ядроча ва ўртача кенгликдаги жияксимон цитоплазма);

3) Аралаш морфологияли ҳужайралар: юмалоқ ва сентроцимон ядроли ҳужайралар.

Меъданинг анатомик қисмлари бўйича патологик жараённинг учраш даражаси ва зарарланган майдонининг кенглигини аниқлаш мақсадида беморлар ўсманинг жойлашган ўрни ва аъзога нисбатан зарарлаган майдони бўйича тақсимлаб чиқилди. Бунда эндоскопик текширув жараёнида олинган натижа ва хулосалар, ҳамда амалиётдан кейинги макропрепаратларни ўрганиш орқали маълумотлар йиғилди.

ИГК текширув учун ўсманинг энг репрезентатив ҳудудлари танлаб олинган ва 15-20 та буюм столчаларида 5 мкм қалинликдаги серияли парафин кесмалари тайёрланган. Реакцияни 2.12-жадвалда кўрсатилган моноклониал антитаначалар қатнашган стандарт протокол бўйича пероксидаз-антипероксидаз метод билан амалга оширилди.

4 -жадвал. Тадқиқотда ишлатилувчи моноклониал антитаначалар

Маркер	Ишлаб чиқарувчи	Клон	Миқдор
MUC1	Thermo Scientific	Rabbit	1:100
MUC5AC	NeoMarkers	MS-145-P1	1:100
MUC6	Novocastra	NCL-MUC-6	1:50
MUC2	Novocastra	NCL-MUC-2	1:100
CD10	CellMarkers	56C6	1:75
KI67	DAKO	MIB-1	1:75
Pd-l	Epitomics	EP1186Y	1:100
MLH1	Cell Marque	G168-728, mouse	1:100
MSH6	Epitomics	EP49	1:100
PMS2	Epitomics	EP51	1:100
EGFR	Epitomics	EP1186Y	1:100
HER2-neu	Epitomics	EP1186Y	1:100
VEGFR	Epitomics	EP1186Y	1:100

Кесмаларни микротўлқинли режимда қайта ишлашдан сўнг (2 дақиқали интервал ва 650 Watt куч билан 5 дақиқадан 2 марта) бирламчи антитаначалар билан инкубациялаш амалга оширилди. Кейинги босқичларда KIT (EnVision, Mouse/Rabbit) ва DAKO корхонасининг диаминобензидин хромогенини ишлатилди, ҳужайра ядросини еса Maer гематоксилини билан бўялди.

Меъда карциномалари ўсма ҳужайралари ва шиллиқ қаватнинг ўсмасиз эпителийсининг молекуляр-биологик маркерлар билан иммуногистокимёвий реакцияларини ўлчаш мумкин, шунингдек у позитив контрол сифатида ҳам қўлланади. Худди шу блокнинг параллел кесмаларида, антитаначалар ўрнига буфер аралашма ишлатилса негатив контрол сифатида қўллаш мумкин.

Маркерлар экспрессияси микроскопнинг х400 катталаштирилгандаги репрезентатив майдонларида ҳар 1000 та ҳужайрадаги иммунопозитив ўсма ҳужайралари сони бўйича, промиллеларда баҳоланди. Ўсма ҳужайраларининг (Ki67 учун ядроларининг) ёки CD10 якка ҳужайраларининг >50‰ и бўялганида иммуногистокимёвий реакцияси мусбат деб қабул қилинди.

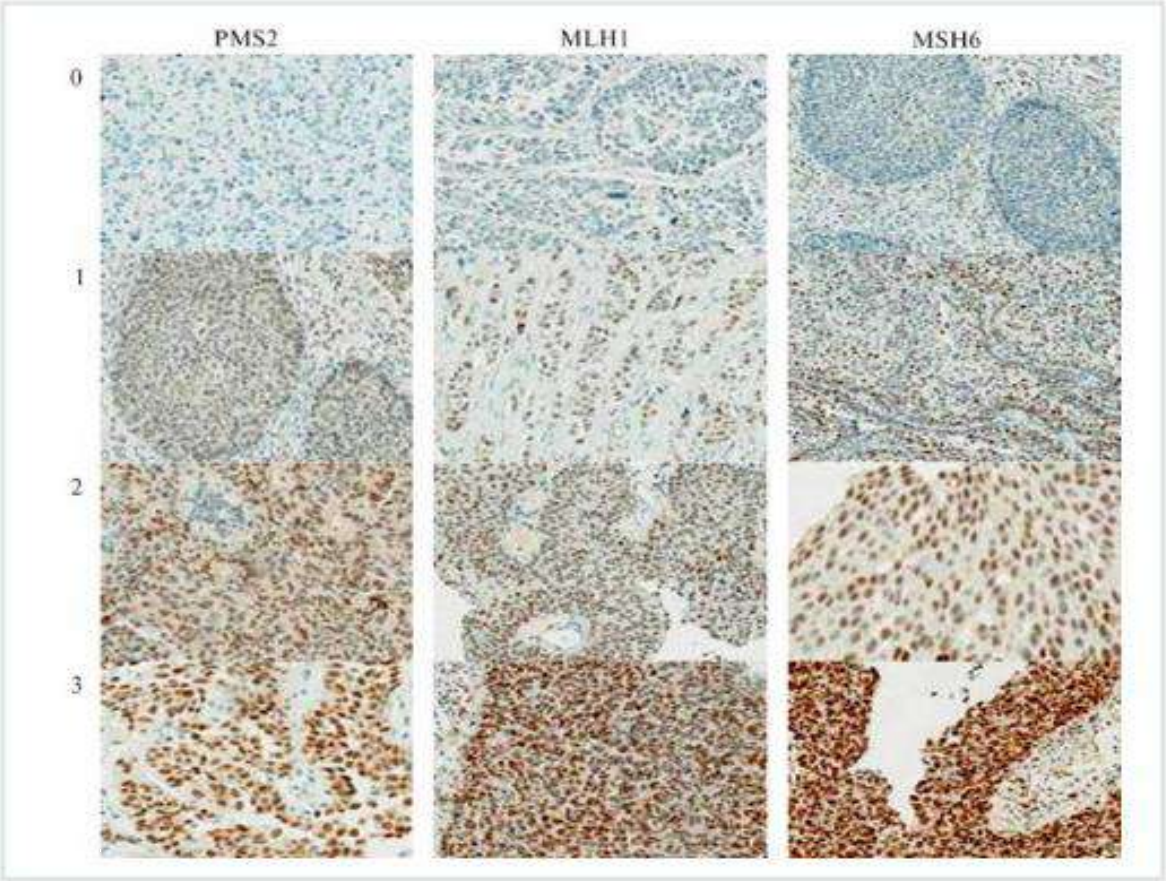
Меъда карциномаларидаги ўсма ҳужайраларининг муцинлар ва CD10 экспрессиясини яриммиқдор баҳолаш учун ўсмалар шартли равишда юқори, ўрта ва заиф иммунореактив турларга ажратилган. Биринчи гуруҳга – маркерларга иммунопозитивлиги бор ўсма

ҳужайралари сони 50-250‰, иккинчи гуруҳга – 250-500‰, учинчига – 500‰ ва ундан юқори бўлган карциномалар киргазилди. MMP2 ва MMP3 экспрессияларини баҳолашда ўртача ва кучли иммунореактивлик ажратиб кўрсатилган. Биринчи гуруҳда MMP2 га иммунопозитив бўлган ўсма ҳужайралари сони ≤400‰ ни ташкил этган, иккинчисида эса 400‰ дан юқори. MMP3да эса мос равишда ≤500‰ ва >500‰.

Меъда карциномалари ва ўсмасиз шиллиқ қаватнинг ҳужайра янгиланиш параметрлари MI ва AI, ҳамда Ki67 ларни аниқлаш методларини қўллаган ҳолда, ҳужайра ўлими ва пролифератив активлиги миқдор кўрсатгичлари бўйича ўрганилган. Бунда, KI67 билан белгиланган ядролар, митоз шакллари ва апоптотик таначаларни ҳисоблаш микроскопни х1000 катталаштирилганида максимал миқдордаги репрезентатив кўриш майдонларида 1000 тадан кам бўлмаган ўсма ҳужайралари ҳисобга олинган ҳолда амалга оширилган. Натижалар промилледа акс эттирилган.

PD-L1 ҳолатини ўрганиш иммуногистокимёвий усули билан PD-L1 SP142 антитаначаларидан фойдаланган ҳолда сигнал кучайтирувчига эга (Ventana Medical Systems, Inc., АҚШ) Opti View DAB IHC Detection Kit аниқлаш тизими орқали амалга оширилди. Ҳар бир ўсма намунасидан иккита кесма тайёрланди: бири асосий антитаначаларни қўллаш учун, иккинчиси эса манфий назорат учун. Ҳужайра намуналари (NCL-H226 - мусбат ҳужайра чизиғи ва MCF-7 - манфий ҳужайра чизиғи) бўлган шишалар, бодомсимон без ва йўлдош тўқималарининг намуналари ҳар бир реакция циклида тадқиқотнинг назорат протоколи сифатида ишлатилган. Барча антитаначалар учун ярим автоматлаштирилган иммуногистокимёвий усули қўлланилган. Антитаначалар ҳамда NordiQC ташқи сифат назорати қўлланмаларига асосан, SP142 антитаначаси (Ventana Medical Systems, Inc., АҚШ) билан реакцияни амалга ошириш учун VENTANA Bench Mark ULTRA иммуногистотаинер (Ventana Medical Systems, Inc, АҚШ) қўлланилди. Ўсма PD-L1 ҳолати IC баҳолаш тизими асосида баҳоланди: PD-L1 ни ифодаловчи иммун ҳужайралари эгаллаган майдоннинг барча тирик ўсма ҳужайралари, микромуҳит иммун ҳужайралари ҳамда грануломалар майдонига нисбати, бу, 100 га кўпайтирилади ва фоиз сифатида ифодаланади, чегара қиймати 5% ёки ундан кўп. PD-L1 экспрессияси натижаларини баҳолаш бўйича тавсияларга мувофиқ, ўсма ва иммун ҳужайраларида, интенсивлигидан қатъи назар, мембранани бўяш қобилияти баҳоланди.

MSI фенотипини ўрганиш иммуногистокимёвий усули билан ишлайдиган қуйидаги антитаначалар ёрдамида амалга оширилди: MLH1 (Clone ES05); MSH6 (Clone EP49); PMS2 (Clone EP51). Бирламчи антитаначалр билан инкубация вақти 30 минутни ташкил этди. Аниқлаш тизими — Dako Autostainer Link 48 (Dako An Agilent Technologies компанияси) учун EnVision FLEX. Хромоген сифатида диаминобензидин (DAB) ишлатилган. Демаскировкалаш Dako Autostainer Link 48 иммуно-автостаинери учун олдиндан ишлов бериш модулида (PTModule) pH 9,0 бўлган буферда, 97 ° C ҳарорат остида, 25 дақиқа давомида амалга оширилди. Камида битта маркернинг ядровий иммуногистокимёвий бўялиши кузатилмаган тақдирда, ижобий MSI фенотипи ташхиси қўйилди. Ядрони иммуногистокимёвий бўяш интенсивлиги 3 баллли тизим ёрдамида баҳоланди: 0 – бўялиш кузатилмаган; 1 - енгил бўялиш; 2 - ўртача даражада кузатилган бўялиш; 3 - кучли ёрқин бўялиш (2.2-расм). Бутун ўсма майдонинг қанча фоизи бўялган ядролар билан қопланганлигига кўра, барча ҳолатлар тўрт гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ – умуман кузатилмаган ёки 1% дан кам; 2-гуруҳ - 1% дан 10% гача; 3-гуруҳ - 11% дан 49% гача; 4-гуруҳ - 50% дан 100% гача.



Қон томир эндотелиал ўсиш омили (VEGFR) ва эпидермал ўсиш омили (EGFR) рецепторлари экспрессияси стандарт методика бўйича, иммуногистокимёвий метод ёрдамида Bond-maX (Leica Biosystems, Германия) ярим автоматик иммуногистотейнери орқали ўрганилди. Тақдиқотда Epitomics корхонаси антитаначалари ишлатилди.

Натижа ва таҳлиллар

Кўплаб текширувлар меъда аденокарциномасида молекуляр классификацияни қўллашни тавсия этади. Шу каби илмий ташкилотлардан бири TCGA (the cancer genomic atlas) меъда аденокарциномаларида молекуляр жиҳатдан 4 генотипни фарқлайди, улар EBV ассоцирланган ўсмалар, MSI фаол ўсмалар, генетик стабил (GS) ўсмалар ҳамда хромосомал ностабил ўсмалар (SIN). Аммо касалликнинг клиникаси, прогнози ва шу каби хусусиятларининг ушбу субтиплардаги ҳилма-хиллиги ҳақида этарлича маълумотлар мавжуд эмас, лекин шуниси маълумки Меъда саратони субтипи Лаурен классификациясидаги диффуз гистологик турга, қолган субтиплар эса кўпинча интестинал гистологик турига тўғри келади.

Бошқа бир илмий текширув жамоаси (ACRG) маълумотига кўра ҳам касалликни 4 хил генотипга бўлиш мумкин экан, улар MSS ҳамда TP53 гени ўзгаришсиз ўсмалар (MSS/TP53+); MSI фаол ўсмалар; MSS ҳамда эпитҳелиал-мезенҳимал транзицияли (MSS/EMT) ўсмалар; MSS ҳамда TP53 гени мутацияга учраган (MSS/TP53-) ўсмалар хисобланади. Ушбу классификация меъда аденокарциномалари орасидаги биологик хусусиятларнинг хилма-хиллиги хусусида қимматли маълумотларни беради. Бу меъда аденокарциномаларининг яққол бир патология эмас балки беморлардаги мутация характерига кўра касалликнинг турлича субтиплари юзага келиши ва айнан ушбу масала ҳозирда ва келажакдаги янги даволовчи воситаларни аниқланишига девонча бўлиб хизмат қилади. Ҳозирда маълум гуруҳларга ажратиб олинган беморларда таргет давони қўллашда HER2 ягона биомаркер бўлиб турибди.

Зеро, турлича ёндашув ва терминология қўлланилганлигига қарамай ACRG жамоаси TCGA молекуляр классификациясини деярли (тўлиқ эмас) такрорлаган (11). Шундай бўлсада ACRG да

нисбатан кўпроқ клиник ҳолатлар кузатилгани билан ажралиб туради. Хусусан MSI -фаол ёки EBV ассоцирланган ўсмали беморлар MSS/EMT субтипли беморларга нисбатан кўпроқ яшовчанликка эга эканлиги кузатилган. Касалликнинг қайталанувчанлигини ҳам молекуляр субтиплардаги хилма -хиллиги ўрганилган, масалан MSS/EMT субтипидаги беморларда MSI-фаол субтипидаги беморларга нисбатан юқори қайталанувчанлик хусусияти (63% га 23%) ҳамда юқори перитонеал метастазланиш хавфи мавжуд (13). Касалликнинг молекуляр классификацияси турлича генларнинг мутацияси натижасига кўра тузилган бўлиб қуйида патологияга олиб келувчи генлар ва уларнинг мутациялари билан танишамиз.

МС СУБТИПЛАРИ	**TCGA маълумоти**	**ACRG маълумоти**
Субтип 1	**MSI** Гипермутаген Gastric – CIMP MLH1 gen silencing Mitotic pathway	**MSI (яхши прогнозли)** Кўпинча интестинал гистологик тур (Лаурен бўйича) >60% Антрумда жойлашади Одатда эрта босқичларда ташхисланади (I/II) Гипермутаген
Субтип 2	**EBV** *PIC3CA* мутация PDL1-PDL2 оверэкспрессияси EBV-CIMP *CDKN2A* silencing Иммун ҳужайрали сигнал	**MSS/*TP53* мусбат (оралиқ прогнозли)** Кўпинча EBV мусбат *TP53* ўсма суппрессор гени интакт
Субтип 3	**CIN** Лаурен бўйича ичак типида TP53 мутацияли Тирозин киназа рецептори-Ras фаол	**MSS/*TP53* манфий (оралиқ прогнозли)** *TP53* ўсма суппрессор гени фаоллигини ёқотган
Субтип 4	**GS** Лаурен бўйича диффуз тип CDH1 (E-cadherin) ва RHOA ўсма суппрессор генлари мутацияланган CLDN18-ARHGAP генлари бирлашган Ҳужайра адгезияси	**MSS/EMT (ёмон прогнозли)** Нисбатан ёшларда Кўпинча диффуз гистологик тур (Лаурен бўйича)>80% Одатда кечки босқичларда ташхисланади (III/IV)
CIMP- CpG ороли метилловчи фенотип; CIN- хромасомал ностабиллик; EBV- Эпстеин-Барр вирус; EMT- эпитҳелиал мезенҳимал транзиция; MS- меъда саратони; GS- геномис стабил; MSI- микросателлит ностабил; MSS- микросателлит стабил; PD-L – программалашган ўлим лиганди.		

Меъда аденокарциномаларида PD-L1 ва PD-1 экспрессияси ва унинг таҳлили.

Ўзбекистонда биринчи марта меъда саратони билан оғриган беморларнинг 70 та наъмунаси ва 15 та тегишли жигар метастазларидан иборат бўлган когортада иммуногистокимё ёрдамида PD-L1 ва PD-1 ифодасини ўргандик. PD-L1 нинг экспрессияси 21 нафар меъда саратони (30,1%)

ва 9 жигар метастазлари (60%) ўсма ҳужайраларида, 62 ошқозон саратони (88,4%) ва 11 жигар метастазлари (73,3%) иммун ҳужайраларида топилган. PD-1 ўсма инфильтрация қилувчи лимфоцитларда, 37 Меъда саратонида (52,8%) ва 11 жигар метастазида (73,3%) ифодаланган. PD-L1 ифодаси эркаклар, проксимал ошқозон саратони, таснифланмаган, Her2 / neu -мусбат, Эпстеин-Барр вируси ва микросателлит беқарор ошқозон саратонида сезиларли даражада кенг тарқалган. PD-L1 / PD-1 нинг юқори ифодаланиши беморларнинг яшовчанлиги ва касалликнинг яхши прогнозларини кўрсатди. PD-L1 / PD-1 ифодасининг беморнинг турли клиник ва патологик хусусиятлари билан ўзаро боғлиқлиги PD-L1 -мусбат ошқозон саратони учун суррогат маркер бўлиб хизмат қилиши ва иммунитетни назорат қилиш пунктини даволаш стратегияларидан фойдаланишни аниқлаши мумкин.

Меъда саратонининг генетик мураккаблиги яқинда бутун геном кетма-кетлиги таҳлилида кўрсатилди. Молекуляр тасниф таклиф қилинган бўлиб, у тўртта кичик типни таснифлайди: ижобий Эпстеин-Барр вируси (EBV), беқарор микросателлит (MSI), хромосома беқарор ва геномик жиҳатдан барқарор ошқозон саратони [1,2]. Ушбу жорий натижалар беморларни стратификация қилиш ва мақсадли даволаш синовлари учун йўл харитаси бўлиб хизмат қилади ва EBV -мусбат ва MSI GC -ларда PD-L1 ҳаддан ташқари кўпайганлиги аниқланди.

Ҳозирги вақтда бутун дунё бўйлаб 400 дан ортиқ тадқиқотлар PD-L1 / PD-1 иммун назорат нуқтаси сигнализация йўлига қаратилган, шу жумладан 65 ошқозон-ичак саратони тадқиқотлари [7] ва PD-L1 ифодаси PD-L1 / PD-1 инҳибисёну билан боғлиқ эканлиги ҳақида баъзи далиллар мавжуд. Саратон ҳужайралари ичидаги 1 сигнализация тизими [8]. PD-1 / PD-L1 назорат нуқтаси ингибиторлари билан метастатик ошқозон саратонининг дастлабки натижалари жуда истиқболли бўлиб, III босқич тадқиқотлари яқинда бошланди [9]. Бугунги кунга қадар ошқозон саратонида PD-L1 / PD-1 фақат осиёлик беморларнинг кичик когорталарида, кавказликларда баҳоланган. Олдинги гуруҳлардаги барча беморларда Меъда саратонилар турли хил ген имзоларини ўз ичига олиши маълум [10]. Шундай қилиб, мамлакатимиздаги беморларда PD-L1 / PD-1 нинг ошқозон саратонига таъсири ва таъсири тўғрисидаги маълумотлар илк марта тизимли тарзда ўрганилди. Ушбу маълумот бўшлиғини тўлдириш учун биз PD-L1 ва PD-1 ифодаларини Ўзбекистонда кичик ва синчковлик билан тавсифланган коҳортада мунтазам равишда текшириб чиқдик.

Бизнинг беморлар коҳортасининг клиник ва патологик хусусиятлари 70 нафар беморда кузатилди. Умумий яшовчанлик маълумотлари 68 (97,1%) ҳолатда, ўсмага хос омон қолиш маълумотлари 63 (90,0%) ҳолатда мавжуд эди. Ўртача кузатув 9,2 ойни ташкил этди (0,5 ойдан 24 ойгача).

Хулоса

Ҳозиргача тўпланган адабиётлар таҳлили ҳамда мустақил тадқиқотимиз натижаларига кўра меъда саратонида молекуляр текширув хулосалари ва ўсманинг микромуҳити ҳақидаги маълумотлар касалликни ҳар қандай босқичда назорат қилиш имконини беришини кўрсатди. Тадқиқотимиз давомида олинган натижалар адабиётлар таҳлилларидаги маълумотлардан кескин фарқ қилмади. Бу шуни кўрсатадики Ўзбекистон регионида яшовчи меъда саратони билан оғриган беморларда Европа стандартлари асосида олиб бориладиган даволаш усулларини қўллаш самарали натижалар беради.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Haberman CR, Weiss F, Riecken R et al. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. // Radiology 230, 465–471 (2004).
2. Hwang SW, Lee DH, Lee SH et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetectorrow omputed tomography. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2010;25(3):512–518.
3. Horton KM, Fishman EK. Current role of CT in imaging of the stomach. // Radiographics 23, 75–87 (2003). nn Good overview of multidetector CT technique and applications on gastric imaging.

4. Gore RM. Upper gastrointestinal tract tumors: diagnosis and treating strategies. // Cancer Imaging 5, 95–98 (2005).
5. Kim HJ, Kim AY, Oh ST et al. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. // Radiology 236, 879–885 (2005).
6. Sarela AI, Miner TJ, Karpeh MS et al. Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. // Ann. Surg. 243, 189–195 (2006).
7. Kim EY, Lee WJ, Choi D et al. The value of PET-CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrastenhanced CT. // Eur. J. Radiol. 79, 183–188 (2011). nn One of the earliest papers on the use of PET/CT for preoperative staging of gastriccancer and in comparison to multidetector CT.
8. Park MJ, Lee WJ, Lim HK, Park KW, Choi JY, Kim BT. Detecting recurrence of gastric cancer: the value of FDG PET/CT. Abdom. // Imaging 34, 441–447 (2009). nn One of the early few studies on PET/CT in patients with suspected recurrent gastric cancer with a high positive predictive value.
9. Nakamoto Y, Togashi K, Kaneta T et al. Clinical value of whole body PET for recurrent gastric cancer: a multicenter study. // Jap. J. Clin. Oncol. 39(5), 297–302 (2009). nn Multicenter study on clinical usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose-PET in patients with suspected recurrent gastric cancer, demonstrating change in therapeutic management in up to 48% of the patients in a selected patient group.
10. Sun L, Su XH, Guan YS et al. Clinical role of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in post-operative follow up of gastric cancer: initial results. // World J. Gastroenterol. 14(29), 4627–4632 (2008).
11. Potter TD, Flamen P, Cutsem V et al. Whole body PET with FDG for the diagnosis of nrecurrent gastric cancer. // Eur. J. Nucl. Med. 29(4), 525–529 (2002).
12. Stahl A, Ott K, Weber WA et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. // Eur. J. Nucl. Med. 30(2), 288–295 (2003).
13. Salaun PY, Grewal RK, Dodamane I et al. An analysis of the 18F-FDG uptake pattern in the stomach. // J. Nucl. Med. 46, 48–51 (2005).
14. Koga H, Sasaki M, Kuwabara Y et al. An analysis of the physiological FDG uptake pattern in the stomach. // Ann. Nucl. Med. 17(8), 733–738 (2003).
15. Kamimura K, Fujita S, Nishii R et al. An analysis of physiological FDG uptake in the stomach with the water gastric distention method. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 34, 1815–1818 (2007).
16. Imperiale A, Cimarelli S, Sellem DB, Blondet C, Contantinesco A. Focal F-18 FDG uptake mimicking malignant gastric localizations disappearing after water ingestion on PET/CT images. // Clin. Nucl. Med. 31(12), 835–837 (2006).
17. Tian J, Chen L, Wei B et al. The value of vesicant 18F-FDG PET in gastric malignancies. // Nucl. Med. Commun. 25, 825–831 (2004).
18. Kamimura K, Nagamachi S, Wakamatsu H et al. Role of gastric distention with additional water in differentiating locally advanced gastric carcinomas from physiological uptake in the stomach on 18F-fluoro-2-deoxy-dglucose PET. // Nucl. Med. Commun. 30, 431–439 (2009).
19. Yun M, Choi HS, Yoo E, Bong JK, Ryu YH, Lee JD. The role of gastric distention in differentiating recurrent tumor from physiological uptake in the remnant stomach on 18F-FDG PET. // J. Nucl. Med. 46, 953–957 (2005).
20. Chen J, Cheong JH, Yun MJ et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. // Cancer 103, 2383–2390 (2005).

Қабул қилинган сана 10.09.2023