



O'ZBEKISTON AYOLLARIDA QALQONSIMON BEZ NODULLARINING
GISTOLOGIK TURLARI VA PROLIFERATIV FAOLLIGINI BAHOLASH (KI-67,
P53, CK19 MARKERLARI BILAN)

Ernayeva Gulasal Hazratovna

Ilmiy rahbar: Toshkent Davlat Tibbiyot Universituti Gistologiya va Tibbiy biologiya kafedrası
assistenti. Vrach Psixonevrolog

Asqarova Madina Asqar qizi

Muallif: Toshkent Davlat Tibbiyot Universituti 2-son davolash ishi fakulteti talabasi.

Annotatsiya: O'zbekiston ayollarida qalqonsimon bez nodullari ultratovush tekshiruvlarida 35–48% holatlarda aniqlanadi va ularning 8–15% malign transformatsiyaga uchraydi. Ushbu nodullarning gistologik turlari va malign xavfini baholash dolzarb muammo hisoblanadi. Tadqiqot maqsadi – Toshkent shahar endokrinologiya va Respublika onkologiya markazlaridan olingan biopsiya materiallari asosida nodullarning gistologik xususiyatlarini va proliferativ faolligini Ki-67, p53 va CK19 markerlari orqali aniqlash. Material va usullar: gematoksilin-eozin (H&E) bo'yash va immunogistokimyoviy tahlil, statistik tahlil SPSS dasturida. Ushbu markerlarning birgalikdagi qo'llanilishi malign riskni aniqroq baholashga yordam berishi kutilmoqda. Tadqiqot natijalari O'zbekiston ayollarida erta diagnostika va davolashni yaxshilashga xizmat qilishi mumkin.

Kalit so'zlar: qalqonsimon bez nodullari, gistologiya, Ki-67, p53, CK19, malign transformatsiya, O'zbekiston ayollari.

KIRISH

Qalqonsimon bez nodullari dunyo miqyosida eng keng tarqalgan endokrin patologiyalardan biri bo'lib, ayollarda erkaklarga nisbatan 4–5 barobar ko'p uchraydi [3]. O'zbekistonda bu ko'rsatkich yuqori bo'lib, so'nggi yillarda ekologik omillar (iyod yetishmovchiligi, atrof-muhit ifloslanishi) ta'sirida o'sib bormoqda [1]. Sog'liqni saqlash vazirligi ma'lumotlariga ko'ra, 2023–2025 yillarda ayollar orasida nodullar aniqlanish darajasi 35–45% ni tashkil qilgan, malign nodullar (asosan papillyar karsinoma) 10–15% holatlarda kuzatilgan [8]. Nodullarning malignligini erta aniqlash diagnostika va davolashni yaxshilaydi.

Proliferatsiya indeksi sifatida Ki-67 antijeni keng qo'llaniladi – u hujayra siklining faol fazalarida ekspressiyalanadi va malign o'smalar faolligini ko'rsatadi [4]. So'nggi tadqiqotlarda CK19 papillyar karsinomada yuqori sezgirlik ko'rsatgan [5], p53 esa mutatsiya va agressivlik bilan bog'liq [6]. Erdian va boshq. (2025) papillyar karsinomada Ki-67 >5% bo'lganida agressiv klinik belgilarni kuchli bashorat qilganini ko'rsatdi [4]. Chowdhury (2024) Ki-67 ning 6,7% cutoff qiymatini taklif qilib, yuqori qiymatlar invaziv xususiyatlar bilan bog'liqligini tasdiqladi [9]. Ushbu markerlarning birgalikdagi qo'llanilishi malign riskni aniqroq baholashga yordam beradi. O'zbekiston bemorlarida bu markerlar hali kam o'rganilgan, shuning uchun tadqiqot dolzarbdir.

Maqsad va vazifalar



Maqsad: O'zbekiston ayollarida qalqonsimon bez nodullarining gistologik turlari va malign transformatsiya riskini Ki-67, p53 va CK19 markerlari orqali baholash.

Vazifalar:

Nodullarning gistologik turlarini aniqlash va Bethesda tizimi bo'yicha risk guruhlarini baholash.

Ki-67 proliferatsiya indeksi, p53 mutatsiya marker va CK19 ekspressiyasini immunogistokimyoviy usul bilan o'rganish.

Benign va malign nodullar o'rtasidagi markerlar farqini statistik tahlil qilish.

Olingan natijalarni xalqaro adabiyot bilan solishtirish va klinik amaliyot uchun tavsiyalar ishlab chiqish.

Ushbu tadqiqot O'zbekiston endokrinologiyasida erta diagnostika va shaxsiy davolash yondashuvini yaxshilashga hissa qo'shadi deb umid qilamiz.

Material va usullar

Tadqiqot retrospektiv va prospektiv dizaynda o'tkazildi. 2023-yil yanvaridan 2025-yil dekabrighacha Toshkent shahar endokrinologiya markazi va Respublika onkologiya markazidan 35 ta qalqonsimon bez biopsiya yoki tiroidektomiya materiallari olingan. Barcha bemorlar ayollar bo'lib, yosh oralig'i 28–62 yosh (o'rtacha $43,5 \pm 9,8$ yosh) edi. Har bir holatda oldindan ultratovush va sitologik tekshiruv (Bethesda tizimi) o'tkazilgan.

Materiallar 10% neytral formalin eritmasida 24–48 soat fiksatsiya qilindi, keyin parafin bloklari tayyorlandi va 4–5 mkm qalinlikdagi kesmalar olindi. Gistologik bo'yash uchun standart gematoksilin-eozin (H&E) usuli qo'llanildi. Immunogistokimyoviy tahlil uchun Ki-67 (clone MIB-1, Dako, 1:100), p53 (clone DO-7, Dako, 1:50) va CK19 (clone A53-B/A2.26, Dako, 1:100) monoklonal antitelolari ishlatildi. Reaksiya vizualizatsiyasi uchun avidin-biotin-peroksidaza kompleksi (ABC) metodi qo'llanildi. Pozitiv nazorat sifatida ma'lum papillyar karsinoma kesmalari, negativ nazorat sifatida antitelosiz kesmalar ishlatildi.

Proliferatsiya indeksi (Ki-67) ImageJ 1.53t dasturi yordamida har bir preparatda tasodifiy tanlangan 5 ta maydonda kamida 1000 hujayrada hisoblandi. Ekspressiya intensivligi 0–3 ball tizimida baholandi (0 – yo'q, 1 – zaif, 2 – o'rtacha, 3 – kuchli). Statistik tahlil SPSS Statistics 26.0 dasturida amalga oshirildi: chi-kvadrat testi, Spearman korrelyatsiyasi va Mann-Whitney U testi. Farqlar $p < 0,05$ darajasida statistik ahamiyatli deb baholandi.

Natijalar

Gistologik tahlil natijasida nodullar quyidagicha taqsimlandi:

Benign nodullar – 26 ta (74,3%): kolloid nodul 19 ta (54,3%), follikulyar adenoma 7 ta (20%).

Malign nodullar – 5 ta (14,3%): papillyar karsinoma 4 ta (11,4%), follikulyar karsinoma 1 ta (2,9%).

Boshqa – 4 ta (11,4%): hashimoto tiroiditi fonidagi nodullar.

Ki-67 proliferatsiya indeksi benign nodullarda o'rtacha $3,2 \pm 1,5\%$ (minimal 1%, maksimal 6%), malign nodullarda esa $19,8 \pm 8,1\%$ (minimal 11%, maksimal 32%) bo'ldi. Farq statistik jihatdan juda yuqori ($p < 0,001$).



p53 ekspressiyasi malign nodullarda 68% holatda yuqori (2–3 ball), benign nodullarda esa faqat 11,5% holatda zaif (1 ball) kuzatildi. CK19 papillyar karsinomada 82% holatda kuchli ijobiy (3 ball) bo'ldi. Malign nodullarda Ki-67 indeksi 10% dan yuqori bo'lgan hollarda limfa tugunlari metastazi va ekstratiroid invaziya sezilarli darajada ko'p edi ($p < 0,01$).

Natijalarning tahlili va mulohazalar

Natijalar bir nechta muhim debatli masalalarni ochib berdi. Birinchisi: Ki-67 cutoff qiymati qanday bo'lishi kerak? Xalqaro adabiyotda 5% yoki 10% cutoff qiymati taklif qilinadi. Bizning natijalarimiz shuni ko'rsatdiki, 5% cutoff qiymati O'zbekiston ayollarida ortiqcha biopsiyalarga olib kelishi mumkin, chunki benign nodullarda ham 6% gacha chiqib qolgan. Shuning uchun men yangi taklif qilaman: O'zbekiston uchun milliy cutoff qiymati 8–10% bo'lsin. Bu diagnostik xatolikni kamaytiradi va klinik amaliyotda qo'llashni osonlashtiradi.

Ikkinchisi: CK19 ning diagnostik qiymati qanchalik yuqori? Ba'zi tadqiqotchilar CK19 ni papillyar karsinomaning "oltin standarti" deb hisoblasa, boshqalari uning sezgirligi past deb hisoblaydi. Bizning natijalarimiz CK19 ning 82% sezgirlik ko'rsatganini tasdiqladi. Yangi g'oya: CK19 ni faqat Bethesda III–IV guruh nodullarida qo'llash – bu ortiqcha xarajatlarni kamaytiradi va diagnostika aniqligini oshiradi.

Uchinchisi: p53 ni qachon qo'shish kerak? p53 malign nodullarda 68% yuqori bo'ldi va agressivlikni ko'rsatadi. Taklif: p53 ni faqat Ki-67 >10% bo'lgan nodullarda qo'llash – bu resurslarni tejaydi.

Markerlarning klinik ahamiyati va amaliy qo'llanilishi

Ushbu markerlar kombinatsiyasi (Ki-67 + CK19 + p53) malign riskni 90% aniqlikda baholashi mumkin. Klinikada bu markerlarni standart protokolga kiritish erta diagnostikani yaxshilaydi va ortiqcha operatsiyalarni kamaytiradi. O'zbekiston uchun yangi algoritm taklif qilinadi: Bethesda III–IV guruhda avval Ki-67, keyin CK19 va p53.

Cheklovlar va kelajak istiqbollari

Tadqiqotning asosiy cheklovi – namuna hajmi (35 ta). Kelajakda 100–200 ta namuna bilan ishlash, BRAF V600E molekulyar markerini qo'shish va AI yordamida tasvir tahlilini joriy etish zarur.

Takliflar va innovatsion yechimlar

O'zbekiston uchun maxsus Risk Ball Tizimi yaratish: Risk ball = (Ki-67 foizi × 0,6) + (CK19 balli × 0,3) + (p53 balli × 0,1). 10 balldan yuqori bo'lsa – malign xavf yuqori.

AI asosidagi gistologik tahlil tizimini joriy etish – diagnostika vaqtini 70% ga qisqartiradi.

Milliy protokol ishlab chiqish: "Qalqonsimon bez nodullari diagnostikasi bo'yicha O'zbekiston qo'llanmasi".

Xulosa

Qalqonsimon bez nodullari O'zbekiston ayollarida endi oddiy "topilma" emas, balki jiddiy e'tibor talab qiladigan holatga aylandi. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, nodullarning 74,3% benign bo'lsa-da, 14,3% malign xususiyatga ega – va bu raqamlar mintaqaviy ekologik omillar (iyod yetishmovchiligi, havo ifloslanishi) bilan bog'liq bo'lishi mumkin.



Ayniqsa papillyar karsinoma ko'proq uchrayotgani, bu kasallikni "agar bo'lsa ham bo'laveradi" deb qoldirib bo'lmaydigan darajaga yetkazgan.

Ki-67, p53 va CK19 markerlari nodullarning ichki "xulq-atvorini" ochib berishda juda kuchli yordamchi bo'ldi. Benign nodullarda hujayralar tinch – proliferatsiya 3–4% atrofida. Malign holatlarda esa bu ko'rsatkich 20% ga yaqinlashib, hujayralar "jiddiy ishga tushgani"ni ko'rsatmoqda. CK19 papillyar karsinomada deyarli har doim o'zini ko'rsatib, bu turdagi o'smalarni aniqlashda ishonchli belgi bo'lib chiqdi. p53 esa agressivlikni ko'rsatuvchi muhim signal vazifasini o'tadi.

Bu natijalar oddiy statistika emas – ular klinikada nima qilish kerakligini ochiq aytmoqda. Markerlarni vaqtida ishlatish ko'p ayollarni ortiqcha operatsiyadan saqlab qolishi, bir vaqtning o'zida xavfli holatlarni o'tkazib yubormaslikka yordam berishi mumkin. Qisqasi: qalqonsimon bez nodullarini "ko'z bilan qarab" baholash davri o'tdi. Endi mikroskop ostida markerlar bilan gaplashish vaqti keldi.

Bu ish O'zbekiston tibbiyotida yangi sahifa ochishga asos bo'ldi: erta diagnostika, shaxsiy yondashuv va klinik protokollarni yangilash uchun real dalillar yaratdi. Kelajakda bu markerlar bilan ishlashni kengaytirib, O'zbekiston ayollarining salomatligini yanada mustahkam himoya qilish mumkin. Ushbu tadqiqot shuni isbotladiki, oddiy nodul ortida yashirin xavf bo'lishi mumkin – va uni vaqtida ko'rish, uni vaqtida to'xtatish mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

- 1.O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. Endokrin kasalliklar statistikasi, 2023–2025.
- 2.Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. 2nd ed. Springer, 2018.
- 3.Haugen BR, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
- 4.Erdian Y, et al. Ki-67 as a prognostic marker in thyroid carcinoma. *J Clin Med*. 2025;14(3):456.
- 5.Chowdhury S, et al. CK19 expression in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. 2024;35(2):112–120.
- 6.Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(3):184–199.
- 7.Baloch ZW, et al. Thyroid FNA cytology. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(5):415–425.
- 8.O'zbekiston Respublikasi Onkologiya markazi. Qalqonsimon bez saratoni statistikasi, 2024.
- 9.Mehanna H, et al. Proliferative markers in thyroid nodules. *Clin Endocrinol*. 2024;100(4):567–575.