

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АКАДЕМИК Ё.Х. ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ - АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**АЗИМОВА ОЗОДА ТАЛЪАТОВНА**

**АГРЕССИВ ГИПОФИЗ АДЕНОМАЛАРИ, КЛИНИК,  
ИММУНОЛОГИК, МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**ТИББИЙ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ -2022**

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

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

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

**Азимова Озода Тальатовна**

Агрессив гипофиз аденомалари, клиник, иммунологик, молекуляр-генетик жиҳатлари..... 3

**Азимова Озода Тальатовна**

Агрессивные аденомы гипофиза, клинические, иммунологические, молекулярно-генетические аспекты..... 23

**Azimova Ozoda Talatovna**

Aggressive pituitary adenomas, clinical immunological, molecular-genetic aspects..... 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.30.02.  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АКАДЕМИК Ё.Х. ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ - АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**АЗИМОВА ОЗОДА ТАЛЪАТОВНА**

**АГРЕССИВ ГИПОФИЗ АДЕНОМАЛАРИ, КЛИНИК,  
ИММУНОЛОГИК, МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**ТИББИЙ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ -2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.PhD/Tib1629 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация акад. Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Натжмутдинова Дилором Камаридиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Рахимова Гульнара Нишановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

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

Диссертация автореферати 2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**С.И. Исмаилов**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёнинг кўпгина давлатларида гипофиз аденомаларини ташхислаш ҳамда улар билан боғлиқ бўлган асоратларни олдини олиш бўйича қатор чора-тадбирлар олиб борилмоқда. Гипофиз аденомалари ҳар 100 минг аҳоли орасида 80-100 та ҳолат ва ҳар йил 100 000 та аҳолига 4 тани ташкил қилиб, уларнинг аксарияти яхши сифатли ва метастаз бериш қобилиятига эга эмас. Аммо барча ҳолатларининг 0,12% ини жуда кам учрайдиган гипофиз карциномалари ёки тизимли метастаз берувчи аденомалари ташкил қилади. Кам ҳолатларда гипофиз аденомаларининг хужайралари кўпайиши ёки атрофдаги тўқилмаларга ўсиб кириши, яъни инвазивлик кузатилиб клиник жиҳатдан агрессив ривожланиши мумкин. Гипофиз безининг аденомалари яхши сифатли деб ҳисоблансада, 25% дан 55% гача инвазив ва агрессив кечади. Агрессив гипофиз аденомаларининг тарқалиши ҳозиргача ноаниқ, ҳолбуки, 100 000 аҳолига 0,1-0,5 ни ташкил қилади.

Жаҳонда агрессив гипофиз аденомаларини эрта даврларда аниқ ташхислашнинг ўзига хос хусусиятлари юзасидан қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Агрессив аденомалар рентгенологик жиҳатдан тасдиқланган инвазив ўсиши бўлган ўсмалар, анъанавий даволаш усулларига (жарроҳлик, радиотерапия ва дори-дармон терапияси) қарамасдан радиологик ва клиник жиҳатдан сезиларли тез ўсиши билан намоён бўлади. Шу сабабли, замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлган агрессив гипофиз аденомаларини эрта ташхислаш ва даволаш алгоритмини тузиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини, шу жумладан эндокрин хизматини ривожлантириш, хусусан, гипофиз аденомасини эрта ташхислаш, ривожланишининг генетик ва эпигенетик омилларини ўрганиш, асоратларини камайтириш, нейроэндокрин хиазмал-селлар соҳасидаги (ХСС) ўсмаларнинг шаклланишининг олдини олиш ва даволаш борасидаги кенг қўламли ишлар амалга оширилмоқда «...эндокринология йўналишидаги илмий-тадқиқот фаолиятини такомиллаштириш, соҳа ходимларининг илмий салоҳиятини ошириш...»,<sup>1</sup> шунингдек, патронаж хизматини ташкил этиш орқали эндокрин касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологияли усулларини жорий этиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш каби вазифалар белгиланди. Мазкур вазифалар аҳоли ўртасида эндокрин касалликларни ташхислаш ва даволашда янги технологиялардан фойдаланишни такомиллаштириш орқали уларни ўз вақтида аниқлаш, нейроэндокрин касалликлар асоратлари натижасида келиб чиқадиган ногиронлик ва ўлим даражасини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 1 январдаги ПФ-102-сон «Эндокринологик хизмат кўламини такомиллаштириш ва кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2019 йил 19 апрелдаги ПФ-4295-

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 26 январь 2022 йилдаги №ПФ-102 «Эндокринологик хизматларни куламини такомиллаштириш ва кенгайтириш» тўғрисидаги фармони.

сонли «2019–2021-йилларда Республика аҳолисига эндокринологик ёрдам кўрсатишни яхшилаш миллий дастурини тасдиқлаш ҳақида»ги, ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори 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 йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳон адабиётига таҳлилларига кўра, агрессив гипофиз аденомаларига бағишланган қатор илмий ишлар мавжуд: Белгияда (Di Ieva et al, 2014), Канадада (Mete et al, 2017), АҚШда (Heany et al, 2014), Голландияда (Dekkers et al, 2020), Хитойда (Kim et al, 2016) ва бошқа қатор мамлакатларда олиб борилган кузатувлар мазкур мавзуга тегишли эътиборга сазовор ҳисобланади. Бундан ташқари, 2018 йилда Европа Эндокринология Жамияти агрессив гипофиз аденомалари учун клиник тавсияларни ишлаб чиқди. Унда агрессив гипофиз ўсмалари ва карциномаларни ташхислаш, даволаш ва кузатиш учун клиник кўрсатмалар берилган (Raverot et al, 2018).

Ҳозирги кунга қадар мамлакатимизда маҳаллий адабиётларга кўра, Ўзбекистонда бир қатор тадқиқотлар олиб борилган бўлиб, уларда нейроэндокрин ўсмаларни, хусусан, гипофиз аденомасини эрта ташхислаш, даволаш ва унинг янги усуллари жорий этишга қаратилган. Жумладан, гипофиз аденомаларини клиник-диагностик жиҳатлари (Ҳалимова З.Ю., 2000, 2017, 2018); соматотропиномалар клиник-эпидемиологик хусусиятлари ҳақида (Холиқова А.О., 2007, 2019), кортикотропиномалар хусусиятлари ҳақида (Наримова Г.Д., 2018), нофаол гипофиз аденомалари (Холова Д.Ш., 2018), соматотропиномалар нур терапияси бўйича (Иссаева С.С., 2019 г.), пролактиномаларнинг клиник хусусиятлари бўйича (Насирова Х.К., 2019). Аммо шуни таъкидлаш керакки, гипофиз аденомаларининг агрессив шакллари хусусиятларини ўрганишга қаратилган барча ишларда, унинг клиник ва молекуляр-генетик жиҳатларини ўрганиш талаб этилади. Ҳозиргача мамлакатимизда гормонал фаол ва нофаол шакллар орасида агрессив аденомаларнинг тарқалиши бўйича индивидуал тадқиқот натижаларининг мета-таҳлилини ўтказиш, шунингдек, гипофиз аденомаларининг агрессив кечишини дастлабки омилларини аниқлашга қаратилган илмий ишлар олиб борилмаган.

Бугунги кунда қадар, гипофиз аденомаларини ўрганишга қаратилган илмий ишлар куплигига қарамасдан, агрессив гипофиз аденомаларига қаратилган тадқиқотлар, уларнинг молекуляр-генетик хусусиятларини, клиник жиҳатларини ўрганиш «тор мавзу» лардан бири бўлиб, улар бўйича

нашрлар сони жуда чекланган ва ўрганилган ҳолатлар сони кам. Агрессив гипофиз аденомаларининг молекуляр хусусиятларига оид нашрларда турли патогенетик меъзонларга эга бўлган эрта прогноз қилувчи омилларни аниқлаш ролига эътибор қаратилади. Адабиётда тасвирланган гипоксиядан идукциялаган неоваскуляризация (HIF-1 $\alpha$ , VEGFA), онкосупрессив оқсиллар (p53) ва IL-17 каби интерлейкин тизимининг агрессив гипофиз аденомалари патогенезидаги роли тўғрисидаги маълумотлар қарама-қарши ва қўшимча чуқур тадқиқотларни талаб қилади

Шундай қилиб, муаммони ўрганиш таҳлили шуни кўрсатдики, агрессив гипофиз аденомаларини эрта намоён бўлишини ўрганиш, шунингдек, молекуляр-генетик омилларини аниқлаш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Мазкур илмий иш агрессив гипофиз аденомаларнинг пайдо бўлиш сонини, уларнинг клиник кўринишларининг хусусиятларини, ривожланишига таъсир қилувчи башоратлаш омилларини ўрганиш, агрессив гипофиз аденомаларини эрта ташхислаш ҳамда даволаш учун оптимал алгоритмни ишлаб чиқишга ёрдам беради. Ушбу ҳолатлар ҳозирги тадқиқот учун асос бўлди.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги**  
Диссертация тадқиқоти академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида гипофиз жарроҳлиги билан нейроэндокринология бўлимининг илмий-тадқиқот режаларига мувофиқ амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг мақсади** агрессив гипофиз аденомаларининг клиник, иммунологик, молекуляр-генетик жиҳатларини баҳолаш, уларни ташхислашнинг оптимал йўллари ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқот вазифалари:**

жинснинг гормонал фаоллигини, беморларнинг ёшини ва ўсимтанинг визуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда агрессив гипофиз аденомаларининг клиник хусусиятларини баҳолаш;

агрессив гипофиз аденомаларининг молекуляр-генетик жиҳатларини жумладан VEGFA генининг G634C полиморфизми, TP53-2 генининг C/T полиморфизми, HIF-1 $\alpha$  генининг C/T полиморфизми, IL-17A генидаги G-197A полиморфизм аллеллари ва генотипларининг тарқалиш сонини агрессив гипофиз аденомаси бўлган беморлар гуруҳларида (таққослаш гуруҳини ўз ичига олган ҳолда) ва назорат гуруҳида аниқлаш;

гипофиз аденомаларини ўрганишнинг гормонал фаоллиги ва молекуляр-генетик курсаткичларини ҳисобга олган ҳолда клиник ва генетик таққослаш;

агрессив гипофиз аденомаларининг клиник, гормонал, визуал, молекуляр-генетик ва иммунологик хусусиятлари негизида регрессион таҳлил қилиш асосида агрессив гипофиз аденомаларини эрта ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида гипофиз аденомаси (МКБ10D35.2) ташхиси тасдиқланган, Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида 2020

йилдан 2021 йилгача бўлган даврда мурожаат қилган 100 нафар бемор олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида вена қони ва зардоби, биокимёвий ва асбобий текширувлар натижалари олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқот вазифаларини бажарилиш мақсадида умумклиник, биокимёвий, гормонал текширув (ПРЛ-пролактин, ЎГ-ўсиш гормони, ИУО-инсулинга ўхшаш ўсиш омили-1, ЛГ-лутеотроп гормон, ФСГ-фолликулаларни стимуловчи гормон, ТТГ-тиреотроп гормон, АКТГ-адренкортикотроп гормони), қон ва кунлик сийдикдаги кортизол, махсус усуллар (реал вақтда полимераз занжирли реакцияси (РВ-ПЗР) ёрдамида полиморфизмларни генетик ўрганиш), шунингдек, асбобий, нейровизуал (хиазмал-селлар соҳасининг магнит-резонансли томографияси (МРТ)) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор олинган маълумотлар асосида Кнопс таснифи бўйича агрессив гипофиз аденомаларининг клиник ва визуал хусусиятлари аниқланган;

VEGFA, HIF-1 $\alpha$ , TP53-2, IL-17A ген полиморфизмлари аллеллари ва генотипларининг тарқалиш даражаси, аденомаларнинг инвазив ўсиши ва гормонал фаоллик кўрсаткичларининг агрессив гипофиз аденомалари келиб чиқишидаги ўрни баҳоланган;

агрессив гипофиз аденомасининг ривожланишида клиник, гормонал, визуал ва молекуляр генетик омиллар орасидаги ўзаро боғлиқлик аниқланган;

Кнопс таснифи, генетик, клиник кўрсаткичлар бўйича ҳамда визуал хусусиятларини баҳолаш орқали агрессив гипофиз аденомасини эрта ташхислаш такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:**

касалликни натижаларини ва ҳаёт сифатини яхшилаш учун агрессив гипофиз аденомасини эрта ташхислашни ўрни асосланган;

аденоманинг 3-6 ой ичида 20% дан ортиқ тез ўсиши, дори-дармонларга чидамлилиги билан биргаликда инвазив гипофиз аденомаларида агрессивликни эрта ташхислашда генетик таҳлилнинг афзалликлари кўрсатилган;

касаллик натижаларини олдини олиш мақсадида агрессив гипофиз аденомалари белгилари мавжуд беморларни эрта ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотни амалга оширишда қўлланилган барча ёндашувлар, фойдаланилган усулларнинг кенг ахборот бериш имкониятига эга эканлиги, назарий ва амалий жиҳатдан аниқлиги, тадқиқот объектларининг етарлилиги, замонавий ташхислаш усулларнинг қўлланилганлиги, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, анамнестик, биокимёвий, гормонал, инструментал, нейро-офтальмологик, нейровизуал ҳамда статистик усулларга таянганлиги, олинган маълумотларга замонавий компьютер технологиялар ёрдамида ишлов берилганлиги, шу билан бирга, тадқиқот давомида олинган натижаларининг маҳаллий ва ҳорижий илмий изланишлар билан солиштирилганлиги билан асосланган. Тадқиқот усуллари

натижалари билан текширилган беморларнинг сони етарлилиги билан асосланади.

#### **Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти гормонал фаолликка мос равишда агрессив гипофиз аденомаларининг кечишини эрта ташхислашни такомиллаштириш ва замонавий генетик тадқиқотлар ёрдамида агрессив гипофиз аденомасини эрта ташхислашнинг янги мезонларини аниқлаш билан изоҳланади.

Ишнинг амалий аҳамияти олинган натижалар асосида агрессивликка мойил бўлган гипофиз аденомаларни генетик таҳлили билан бирга клиник-гормонал ва нейровизуал баҳолаш агрессив кечишни башорат омиллари деб аниқланиб, агрессив гипофиз аденомаси каби кам учрайдиган касаллик ташхис мезонларини яратилгани билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Агрессив гипофиз аденомаси билан оғриган беморларни ўз вақтида ташхислаш ва даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Агрессив гипофиз аденомасини эрта ташхислашда замонавий ёндашувлар бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Агрессив гипофиз аденомасини эрта ташхислашда замонавий ёндашувлар» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 16 февралдаги 8н-з/66-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома Соғлиқни сақлаш тизимининг бирламчи ва иккиламчи бўғинида фаолият юритиб келаётган оилавий шифокор ва эндокринологларга мўлжалланган бўлиб, ундаги тавсиялар агрессив гипофиз аденомаси бўлган беморларни замонавий ташхислаш ва даволаш усуллари жорий этиш имконини берган;

агрессив гипофиз аденомаси билан оғриган беморларни эрта ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд шаҳар ва Андижон вилояти эндокринология диспансерларида амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 13 майдаги 08-12711-сон хулосаси). Олинган натижаларни амалиётга тадбиқ этилиши агрессив гипофиз аденомаси билан оғриган беморларнинг саломатлик ҳолатини ўз вақтида назорат қилиш, ўсмаларнинг массив, агрессив ўсиши натижасида келиб чиқадиган асоратларни бартараф этиш орқали ҳаёт сифатини ўз вақтида яхшилаш ва шу билан бирга ногиронлик ҳамда ўлим хавфини камайтириш имконини берган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 4 таси Республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, урта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 101 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги асосланган, мақсад ва вазифалари, тадқиқот объекти ва субъектлари тавсифланган, тадқиқот Ўзбекистон Республикасининг фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, унинг илмий янгилиги ва амалий натижалари тақдим этилган, олинган натижаларнинг ишончилиги асосланган, уларнинг илмий-амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш тўғрисида маълумотлар берилган, экспертизадан ўтказиш натижалари, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши кўрсатилган.

Диссертациянинг биринчи «**Агрессив гипофиз аденомалари ҳақида замонавий тушнчалар**» номли адабиётлар шарҳи бобида агрессив гипофиз аденомалари завовайй тушунчалари, ҳамда аденомаларнинг асосий агрессивлик меъзонларига асосланиб диссертациянинг долзарблиги ва республика фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги асосланган, шунингдек, диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи тақдим этилган. Ушбу бобда агрессив гипофиз аденомаларига замонавий қарашлар, дунёдаги эпидемиологик маълумотлар ва агрессив гипофиз аденомаларини даволашга замонавий ёндашувлар ҳақида маълумот берилган. Касалликларнинг тиббий-ижтимоий аҳамияти ва уларнинг келиб чиқиши, клиникаси, диагностикаси, ҳамда унинг замонавий жиҳатлари ва агрессив гипофиз аденомалари билан касалланган беморларни диагностика ва даволаш тактикасининг хусусиятлари таҳлил қилинган. Ушбу бобда агрессив аденома бўйича маҳаллий ва хорижий олимларнинг сўнгги йиллардаги илмий ютуқлари батафсил баён этилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Агрессив гипофиз аденомаларини баҳолаш материаллари ва усуллари**» деб номланган. Ушбу иш академик Ё.Х. Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида 2020-2021 йилларда олиб борилган. Тадқиқотга Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази молекуляр генетик бўлими лабораторияси маълумотлар базасидан гипофиз безининг аденомаси (асосий гуруҳ) ташхиси клиник жиҳатдан тасдиқланган 100 нафар бемор ва 83 нафар амалда соғлом одам (назорат гуруҳи) иштирок этди.

Мақсад ва вазифаларга кўра барча беморлар 2 та асосий гуруҳга бўлинган: I гуруҳ - ноинвазив гипофиз аденомаси бўлган 35 та бемор; II гуруҳ - инвазив гипофиз аденомаси бўлган 65 та бемор, охириги гуруҳ 2 кичик гуруҳга бўлинган: ПА – 26 та 1-2 даражали ўсиш билан инвазив гипофиз аденомаси бўлган беморлар ва ПБ- 39 та 3-4 даражали инвазия

мавжуд беморлар. Назорат гуруҳи худди шу ёшдаги 83 нафар деярли соғлом одамлардан иборат еди.

Беморларни танлаш критерийси барча агрессивлик мезонларига мос равишда танланилди. Шунда, 100 беморлар ичидан 14 та ҳолатларда дори дармонларга резистент гипофиз аденомалари қайд этилиб, уларни асосан пролактинома билан ташхисланган беморлар ташкил қилди. 29 та ҳолатларда трансфеноидал аденомэктомия жаррохлигидан кейинги ва нур терапиясидан кейинги аденома кайталаниши қайд қилинган. Булардан 19 та ҳолатларда АКТГБ.КС билан ва 10 та ҳолатларда соматотропиномалар усиши давомийлиги билан ташхисланган беморларни ташкил қилди. Нофаол гипофиз аденомаларининг 18 та ҳолатларида, 9 та пролактинома ва 12 та соматотропинома ҳолатларида КС 3-4 даражали бирламчи инвазияси қайд қилинди. Солиштирма гуруҳни 18 та инциденталома ҳолатлари билан ташхисланган беморлар, яъни тасодифан нофаол микроаденомалар булган беморларни ташкил қилди.

Гормонал тадқиқотлар академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг НІТАСНІ, COBOS E 411 тўпламлари (раҳбари Саидова С.Х.) ёрдамида биокимёвий лабораторияда кимъёлюминесцент усулида олиб борилди.

Ё.Х.Тўрақулов номидаги эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида гипофиз аденомаси ташхисини қўйиш учун барча текширилган беморларга контрастли /контрастсиз (Магнилек) кўрсатмаларига кўра МРТ сканер (Philips 1.5T, Индия) ёрдамида МРТ текширувдан ўтказилди. Босқични баҳолаш учун Кнопс (1993) (Knops) таснифидан фойдаланилди ва унга кўра ўсимтанинг интеркаротид чизиқлар билан кесишиши баҳоланди.

Молекуляр генетик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази молекуляр-генетик бўлимининг референт лабораториясида олиб борилди (Молекуляр тиббиёт ва хужайра технологияси лабораторияси мудири проф. Каримов Х.Я.).

VEGFA генининг G634C позицияларида (локус rs2010963), TP53\_2 генининг C/T (локус rs17884159), HIF1A генининг C/T (локус rs11549465) ва IL-17A генининг G-197A ўрганилаётган генлар минтақаларининг полиморфизми, IL-17A гени реал вақтда ПЗР-экспресс тўпламлари («Синтол», Россия) ПЗР-РВ (RT-PCR) ёрдамида аллелга хос полимераза занжири реакцияси усули билан ўрганилди.

Натижаларни талқин қилиш реал вақтда ПЗР-РВ асбобининг "Rotor Gene" дастури ёрдамида амалга оширилди.

Иккала гуруҳда ҳам барча ўрганилган полиморфизмлар учун аллел ва генотип сонларини тақсимлаш учун  $\chi^2$  мезони қўлланилди.

Ўрганилаётган гуруҳларнинг аллеллари ва генотиплари ассоциацияси даражаси odds ratio (OR) нисбати бўйича баҳоланди.

**Диссертациянинг «Ўсмаларнинг гормонал фаоллиги, жинсга, ёшга ва визуал хусусиятларига кўра, агрессив гипофиз аденомалари клиникасининг ўзига хослиги. Шахсий тадқиқот натижаларининг**

**таҳлили»** учинчи бобида ўсманинг гормонал фаолликка, жинсга, ёшга ва нейровизуал хусусиятларига қараб, агрессив гипофиз аденомаларининг клиник хусусиятлари, шунингдек, полиморфизмларнинг молекуляр генетик таҳлили (VEGF, TP53, HIF-1 $\alpha$ , IL-17A) инвазивлик даражасини ҳисобга олган ҳолда, эрта ташхислаш, даволаш ва агрессивлигини башорат қилиш дастури тўғрисидаги маълумотлар акс эттирилган.

**I-асосий гуруҳ** аденомаларнинг инвазив бўлмаган ўсиши 35 та бемордан иборат. **IIА гуруҳи** 1-2 даражали инвазив ўсиши бўлган 26 та беморни, **IIБ гуруҳини** Кнопс таснифи бўйича 3-4 даражали инвазив ўсиши бўлган 39 беморни ташкил этди. Биринчи гуруҳдаги беморларнинг ўртача ёши 33,9 (СД $\pm$ 10,0), II А гуруҳда 37,3 (СД $\pm$ 9,3) ва II Б гуруҳида 40,0 (СД $\pm$ 14,3) бўлган. Беморларнинг ёш тоифасини баҳолаш шуни кўрсатдики, ёши билан инвазивлик тенденцияси кучаяди. I гуруҳда 45,7% (n=16) 10 ёшдан 30 ёшгача бўлган беморлар, 20% (n=7) 30 ёшдан 40 ёшгача, 28,6% (n=10) 40-50 ёш ва 5,7% (n=2) 50 ёшдан катта. 40-50 ёшда (n=11) 1-2 даражали инвазив аденомалар (IIА гуруҳ) устунлик қилган, бу ноинвазив аденомалардан (I гуруҳ) 2,5 марта кўпдир. Бундан ташқари, >50 ёшда 3-4 даражали инвазив аденомалар энг кўп кузатилган (IIБ гуруҳи), бу I ва II-А гуруҳларига нисбатан мос равишда деярли 5 ва 7 баравар кўп.

Ўрганилаётган гуруҳларнинг гендер хусусиятларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, биринчи гуруҳда эркеклар 11,4% (n=4), аёллар 88,6% (n=31) ни ташкил қилади. IIА гуруҳига 30,8% (n=8) аёллар ва 69,2% (n=18) эркеклар киради. IIБ гуруҳида эркеклар 43,6% (n=17) ва аёллар 56,4% (n=22) ташкил этди.

Ушбу таҳлил шуни кўрсатдики, ҳар иккала гуруҳда ҳам аёл жинси эркекларникидан устун бўлган, аммо эркекларда инвазив аденомалар 2 марта кўпроқ аниқланган, бу ўз навбатида эркекларда аденомаларнинг агрессив мойиллиги юқори эканлигини тасдиқлайди.

Кейинчалик, ўрганилган беморларнинг гормонал хусусиятларини таҳлил қилдик. Ноинвазив аденомаси бўлган беморларнинг 8,6 фоизда (n=3) пролактин секреция килувчи аденомаси (ПРЛ), АКТГ билан боғлиқ булган Кушинг синдроми 40 фоизда (n=14) ва нофаол бўлган микроаденомалар (инциденталомалар) бўлган беморлар 51,4% (n=18) ташкил этди.

1-2 даражали инвазив аденомалар (IIА гуруҳи) орасида пролактиномалар 46,2% (n=12), Кушинг синдроми ва соматотропиномалар тенг нисбатда - 19,2% (n=5), 3-4 даражали инвазив аденомалар (IIБ гуруҳи) 46,2% (n=18) нофаол гипофиз аденомаларида (НГА), 30,8% (n=12), соматотропиномаларда ва 23,1% (n=9) пролактиномалари бор беморларда аниқланди.

Шундай қилиб, ўрганилаётган агрессив аденомаларнинг гормонал дифференциацияси шуни кўрсатдики, инвазив аденомалар орасида частота бўйича нофаол гипофиз аденомалари (НГА) биринчи ўринни, соматотропиномалар иккинчи ўринни ва инвазив, агрессив ўсиши бўлган пролактиномалар учинчи ўринни эгаллайди. Инвазив бўлмаган гипофиз аденомаларининг асосий қисми (40%) АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми (n = 14) ташкил қилди.

Клиник тахлил шуни курсатдики, аденоманинг параселляр ўсишида беморларнинг асосий шикоятлар 77% дан 97% гача кучли бош оғриғи булиб, бу каверноз синус шикастланиши билан боғлиқ булган III, IV ва VI краниал нервлар таъсири хисобида келиб чиқадиган птоз, куз олайиши ва тригеминал огриклар (r.opthalmicus n.trigemini хисобида) ва бош мия кон айланишининг бузилиши хисобида юзага келадиган огриклардир. Инфраселляр усишда асосий шикоят ликворореяни ташкил этди (17%). Супраселляр усишда ПА ва ПБ гуруҳидаги беморларда инвазив аденомалар билан кўришнинг пасайиши билан боғлиқ шикоятлар сони мос равишда 50% (n = 13) ва 43,6% (n = 17) ни ташкил этди, шунингдек, кўриш майдонининг торайиши 26,9% (n=7) 66,7% (n=26), ноинвазив аденомалар билан солиштирганда сезиларли даражада (p<0,001) юқорилиги аниқланди. Шунингдек, статистик аҳамиятга эга шикоятлар (p<0,001), лекин нисбатан камроқ даражада, гипоакузия 53% (n=21) ва атаксия 69,2% (n=27) каби шикоятлар энг кўп инвазияларнинг 3-4 даражаларида қайд этилган (ПБ гуруҳи).

Кнопс таснифига кўра, инвазив бўлмаган аденомаларнинг аксарияти (0 даража) АКТГ секретциялувчи гипофиз аденомалари (73,7%) ва барча инциденталомалар (100%) ташкил этади. 1-даражали инвазия энг кўп пролактинома (25,0%) ва деярли бир хил сонда АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми (5,3%), соматотропиномалар (5,9%) ва нофаол гипофиз аденомалари (4,5%) билан касалланган беморларда аниқланди. 3 ва 4-даражали инвазия кўпроқ гипофиз безининг нофаол аденомалари (мос равишда 45,5% ва 36,4%), акромегалия (мос равишда 41% ва 29,4%) ва пролактинома (мос равишда 25% ва 12,5% бўлган) гуруҳларда кузатилган. (1-жадвал).

### 1-жадвал

#### Гормонал фаолликка қараб Кнопс таснифи бўйича гипофиз аденомасининг инвазив ўсиши

	ПРЛ n=24 (%)	АКТГ.КС n=19(%)	Соматотроп иномалар n=17(%)	НГА n=22(%)	Инциденталомал ар n=18(%)
<b>Каверноз синуснинг қопланиш даражаси бўйича</b>					
<b>0 д. (%)</b>	3 (12,5)	14 (73,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (100,0)
<b>1 д. (%)</b>	6 (25,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (4,5)	0 (0,0)
<b>2 д. (%)</b>	6 (25,0)	4 (21,1)	4 (23,5)	3 (13,6)	0 (0,0)
<b>3 д. (%)</b>	6 (25,0)	0 (0,0)	7 (41,2)	10 (45,5)	0 (0,0)
<b>4 д. (%)</b>	3 (12,5)	0 (0,0)	5 (29,4)	8 (36,4)	0 (0,0)

ААГ усиш характериға кура, шуни айтиш керакки, жуда оз холатларда усиш фақат бир томонлама кечади ва купгина холларда усиш тотал ёки параселляр кечади. Турли хил гормонал фаолликка эга бўлган агрессив гипофиз аденомаларининг ўсиш йўналишининг хусусиятларини ўрганиш шуни кўрсатдики, гипофиз безининг фаол бўлмаган аденомалари энг кўп 45% (n = 10) латерал ва 36% (n = 8) умумий ўсиш шаклига мойил. Пролактинома холатларининг ярмида 50% (n = 12) супраселлар ўсишни ва 25% (n=6) да латерал ўсиш тенденциясини кўрсатди. Соматотропиномаларда аденома ўсиш

тенденцияси латерал (42% n=7) ва умумий ўсиш (41% n=6) билан деярли бир хил сонда қайд этилган. Фақатгина инфраселлар ўсиш кўпроқ агрессив соматотропиномаларда қайд этилган. Соматотропиномалар билан 17% (n = 3) да аденоманинг сфеноид синусга ўсиб бориши билан инфраселлар ўсиши кузатилди. Деярли барча АКТГ га боғлиқ бўлган Кушинг синдромида аденома турк эгаридан ташқарига чиқмади, яъни бу аденомалар гуруҳи аденома ўсишининг эндоселар шаклига эга эди. НГА ва соматотропиномалар кўпинча латерал (мос равишда 45% ва 29%) ва умумий ўсиш (мос равишда 36% ва 59%) аденомалар билан тавсифланади, пролактиномалар, супраселлар (50%) ва кортикотропиномалар ёки АКТГга боғлиқ - Кушинг синдроми (89%) эндоселлар ўсиши билан тавсифланади. Учта проекцияда аденомалар ҳажмининг қиёсий таҳлили: антеропостериор, баландлик ва кенглик ўлчамларида инвазив бўлмаган аденомаларда деярли барча ўлчамлар 0,25 мм дан 5,29 мм гача ўзгариб сезиларли фарқни аниқлаш мумкин эмас. Инвазив аденомаларда ушбу таҳлил шуни кўрсатдики, 3-4 даражали инвазияларда аденомаларнинг энг катта ҳажми антеропостериор ўлчамни кўрсатди, бу ерда қийматлар 16 мм дан 32 мм гачани ташкил қилди. 1-2 ва 3-4 даражали инвазияларда бўлгани каби, аденомаларнинг баландлиги ва кенглиги ўртасида сезиларли ўзгаришлар қайд этилмаган. Турли хил гормонал фаолликка эга бўлган агрессив гипофиз аденомалари ҳажмида статистик аҳамиятга эга ( $p < 0,001$ ) ҳам сезиларли даражада фарқланади. Шуни таъкидлаш керакки, гипофиз ҳажмининг индивидуал энг катта кўрсаткичлари нофаол гипофиз аденомалари (НГА) ва пролактиномалар (ПРЛ) орасида кузатилган. Гипофиз пролактиномалари орасида ўртача неоплазма ҳажми 2059,407 мм<sup>3</sup>, НГА орасида - 14188,8 мм<sup>3</sup> ва соматотропин билан - 3762,9 мм<sup>3</sup>, АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми - 1005 мм<sup>3</sup> ташкил қилди. Аммо, умуман олганда, гуруҳларни бир-бири билан таққослаганда, гормонал фаол бўлмаган аденомалардан кейинги максимал ўртача ҳажм гипофиз соматотропиномаларида - 16500 мм<sup>3</sup>, пролактиномаларда биров камроқ - 5278 мм<sup>3</sup> ва АКТГга боғлиқ Кушинг синдромида ундан ҳам пастроқ кўрсаткичлар кузатилди - 3456 мм<sup>3</sup>. Шу билан бирга, барча гормонал фаол аденомаларга нисбатан гормонал фаол бўлмаган гипофиз аденомаларининг ўртача ва максимал ҳажми ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди ( $p < 0,001$ ). Аденома ҳажми ва гормонал фаоллик ўртасидаги мумкин бўлган муносабатни аниқлаш учун Пирсон бўйича гормонал фаол гипофиз аденомаларининг корреляция таҳлили ўтказилди. Таҳлил натижаларига кўра, аденома ҳажми ва гормонал фаоллик кўрсаткичлари ўртасида ижобий муносабатлар йўқ эди, яъни гипофиз троп гормонларининг юқори даражасида аденоманинг ҳажми ёки ҳажми кичик бўлиб қолиши мумкин ва, аксинча, катта аденомалар билан гормонал фаоллик минимал бўлиши мумкин.

Шундай қилиб, аденомалар ҳажмини клиник баҳолаш ва гормонал диагностика билан уларнинг агрессив кечишини олдиндан башорат қилиш қийинлиги аниқланди.

Нейровизуал текшируви шуни кўрсатдики, 3-4 даражали (ПБ гуруҳи) инвазив аденомаларда 97,4% (n=38) хиазманинг сиқилиши, сфеноид

синуснинг 77% фокал эрозияси ва 20% дан ортиқ ўсиш (сўнгги 6 ой ичида), мос равишда, шу пайтда бу мезонлар 1-2 даражали инвазив аденомаларда (IIA гуруҳи) камроқ даражада кузатилган ва инвазив бўлмаган аденомаларда (I гуруҳ) деярли кузатилмаган.

Бундан ташқари, аденомалар тузилишининг бир хиллиги ва қирраларнинг тиниқлигини баҳолаш шуни кўрсатдики, 3-4 даражали ҳақиқий инвазиялар ҳолларда 82,1% (n=32) аденомалар нотекис қирраларга эга ва 84,6% (n= 33) - структуранинг гетерогенлиги, I-чи ва IIA гуруҳларида (1-2 даражали инвазия) бу мезонлар тахминан икки барабар камроқ кузатилган. Турли МРТ режимларида (T1 ва T2) аденомаларнинг интенсивлиги шуни кўрсатдики, T1 режимида I гуруҳ беморларида (51,4%), асосан, патологик ҳудуднинг изоэхогенлиги ва 37,1% гипоэхогенлик аниқланган, IIA гуруҳида эса 61,5%. хиазма-селлар соҳасининг (ХСС) патологик гипоэхогенлиги кузатилди. Бироқ, T2 режимида инвазив аденомаларнинг интенсивлиги кескин ошди. Демак, 1-2 даражали инвазия билан беморларнинг 69,2 фоизида (n=18) ва 3-4 даражали 64,1 фоизида (n=25) юқори интенсивлик аниқланган.

Шундай қилиб, аденомадаги структур ўзгаришлар (гетерогенлик), динамикада аденоманинг интенсив ўсиши (6 ойда > 20%), T2 режимида гиперинтенсивлик гипофиз аденомаси билан оғриган беморларни янада тўлиқ текширишга ва агрессивликнинг диагностик белгиларини аниқлашга ёрдам беради.

Кейинчалик, барча гуруҳларда ва назорат гуруҳида аллелларнинг тарқалиш сонини ўрганишга қаратилган генетик таҳлилни ўтказилди. Маълумки, генетик баҳолашнинг иммуногистохимёвий усулдан устунлиги агрессив гипофиз аденомаси ташхисининг дастлабки босқичларида беморларни ноинвазив текшириш ҳисобланади. Ўрганилаётган 3 гуруҳда VEGFA, TP53, HIF-1 $\alpha$ , IL-17A полиморфизмлари генотипларининг тарқалиш сонини қиёсий баҳолашни ўтказилди: инвазив бўлмаган гипофиз аденомалари 29 та беморда, 52 та беморда инвазив ва 83 та кишида соғлом назорат гуруҳлари.

Шундай қилиб, реал вақт режимида генотиплашни ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, G634C VEGFA полиморфизмининг гетерозиготли мутацияси (G\C) жами 21 ҳолатда (26%), аминокислоталарни тўлиқ алмаштириш билан гомозиготли ҳақиқий мутация қайд этилган. 4 та ҳолатда хромосомалар кетма-кетлигининг (C\C) 634-позициясида цистеин (C) билан гуанин кислотаси (G) аниқланди. Таҳлил шуни кўрсатдики, инвазив аденомаси бўлган беморларда гетерозигот (G\C) мутацияси икки барабар кўпроқ учрайди - 32,7% (n=17), назорат гуруҳи 15,7% (n=13) билан солиштирганда. Гомозиготали C\C мутацияси аденомаларнинг инвазив ўсиши бўлган беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан 7,7% (n=4) кўпроқ кузатилди, бу натижалар инвазив аденомаларнинг ривожланиш механизми ангиогенез VEGFA йўлини фаоллаштириш орқали боғлиқлигини тасдиқлайди (2-жадвал).

## 2-жадвал

VEGFA генининг G634C полиморфизми генотипларининг тарқалиш сонини (rs2010963) агрессив гипофиз аденомаси (n = 81) ва назорат гуруҳи (n= 83) беморларида

Полиморфизм	Назорат n=83 (%)	Ноинвазив n=29 (%)	OR (95%CI)	p	Назорат n=83 (%)	Инвазив n=52 (%)	OR (95%CI)	p
G/G	68 (81,9)	25 (86,2)	1,37 (0,4-4,5)	0,59	68 (81,9)	31 (59,6)	0,32 (0,14-0,71)	0,005
G/C	13 (15,7)	4 (13,8)	0,86 (0,25-2,8)	0,8	13 (15,7)	17 (32,7)	2,6 (1,14-5,98)	0,02
C/C	2 (2,4)	0 (0)	-	-	2 (2,4)	4 (7,7)	3,3 (0,6-19,1)	0,17

HIF-1 $\alpha$  генининг гетерозиготали C\T аллелларининг умумий сони тақсимоли 17 (21%) ҳолатда қайд этилган. HIF-1 $\alpha$  генининг гетерозиготали C\T полиморфизми инвазив аденомаси бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан анча кўпроқ (p = 0,02) аниқланди: мос равишда 25% (n=13) ва 9,8% (n=8)., ноинвазив аденомаларда эса бу мутация 3 марта камроқ кузатилган. VEGFA ва HIF-1 $\alpha$  нинг гетерозиготали полиморфизми умумий сонининг 6 фоизида (n=5) қайд этилган (3-жадвал).

## 3-жадвал

Агрессив гипофиз аденомаси (n = 81) ва назорат (n = 83) бўлган беморлар гуруҳларида C/T ген полиморфизми HIF1 $\alpha$  (rs11549465) генотипларининг тарқалиш сони

Полиморфизм	Назорат n=83 (%)	Ноинвазив n=29 (%)	OR (95%CI)	p	Назорат n=83 (%)	Инвазив n=52 (%)	OR (95% CI)	p
C/C	74 (89,2)	25 (86,2)	0,76 (0,21-2,68)	0,67	74 (89,2)	36 (69,2)	0,27 (0,11-0,67)	0,005
C/T	8 (9,6)	4 (13,8)	1,5 (0,4-5,4)	0,53	8 (9,6)	13 (25,0)	3,1 (1,2-8,1)	0,02
T/T	1 (1,2)	0 (0,0)	-	-	1 (1,2)	3 (5,8)	5,0 (0,5-49,6)	0,16

rs17884159 локусининг TP53-2 полиморфизмини ўрганиб чиқилди ва инвазив гипофиз аденомаси бўлган беморларда TP-53-2 генининг гетерозигот (C/T) генотиби сони - 15,4% (n = 8), назорат гуруҳига нисбатан (4,8%) (n=4) сезиларли даражада юқори эканлигини аниқланди. Бу ўз навбатида агрессив гипофиз аденомасининг ривожланишида пролиферация ва бузилган апоптознинг аҳамиятини таъкидлайди. Бундан ташқари, аденомаларнинг инвазив шаклларида атиги 1,9% ҳақиқий гомозигот мутациялар қайд этилди. Шундай қилиб, агрессив гипофиз аденомаларининг инвазив ўсиши ривожланишида бузилган апоптознинг роли тасдиқланди (4-жадвал).

#### 4-жадвал

### Агрессив гипофиз аденомаси (n=81) ва назорат (n=83) бўлган беморлар гуруҳларида TP53-2 (rs17884159) C/T полиморфизми генотипларининг тарқалиш сони

Полиморфизм	Назорат n=83 (%)	Ноинвазив n=29 (%)	OR (95%CI)	p	Назорат n=83 (%)	Инвазив n=52 (%)	OR (95% CI)	P
C/C	79 (95,2)	26 (89,6)	2,3 (0,47-10,8)	0,30	79 (95,2)	43 (82,7)	0,24 (0,07-0,83)	0,02
C/T	4 (4,8)	3 (10,3)	2,3 (0,47-10,8)	0,30	4 (4,8)	8 (15,4)	3,6 (1,02-12,6)	0,04
T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	1 (1,9)	-	-

Агрессив гипофиз аденомалари анъанавий терапияга резистентлик ривожланишида иммуносупрессия алоҳида аҳамиятга эга. Неоваскуляризациянинг фаоллашиши ўз навбатида IL-17A каби яллиғланишга қарши белгиларнинг фаоллашишига олиб келиб, ўсимта соҳасида сурункали яллиғланишнинг ўзига хос фаоллаштирувчиси бўлган IL-6 нинг бевосита ёрдамида кечади. IL-17A нинг инвазивликни ривожланишидаги ролини баҳолаш учун G-197A позициясида IL-17A генининг полиморфизмини ўрганилди. Инвазив аденомалар IL-17A гени полиморфизмига кўпроқ мойил эканлиги кўрсатилди, бироқ назорат гуруҳи ва асосий гуруҳлар ўртасида статистик фарқлар топилмади, бу IL-17 полиморфизм ўзи агрессивликни башорат қила олмаслигини кўрсатади (5-жадвал). TP-53 ва IL-17A генларининг қўшма полиморфизмини қайд этдилди, бу агрессив гипофиз аденомаларини эрта ташхислаш учун омил сифатида информативликни тўлдириши мумкин.

#### 5-жадвал

### Агрессив гипофиз аденомаси (n=81) ва назорат гуруҳидаги (n=83) беморларда IL17A генида G-197A полиморфизми генотипларининг тарқалиш сони

Полиморфизм	Назорат n=83 (%)	Ноинвазив n=29 (%)	OR (95%CI)	p	Назорат n=83 (%)	Инвазив n=52 (%)	OR (95%CI)	P
G/G	53 (63,9)	20 (69,0)	1,25 (0,5-3,1)	0,61	53 (63,9)	29 (55,8)	0,71 (0,35-1,44)	0,34
G/A	26 (31,3)	8 (27,6)	0,83 (0,32-2,1)	0,70	26 (31,3)	19 (36,5)	1,26 (0,60-2,6)	0,53
A/A	4 (4,8)	1 (3,4)	0,70 (0,07-6,6)	0,75	4 (4,8)	4 (7,7)	1,64 (0,39-6,8)	0,49

Юқоридаги барча генларнинг генетик таҳлили назорат остидаги гипоксик шароитлар (HIF-1 $\alpha$ ) ва p53 нуқсони билан боғлиқ апоптоз ва пролиферация каби муҳим жараёнлар ўртасидаги муносабатларнинг бузилиши туфайли юзага келадиган неоваскуляризация (VEGF) учун муҳим рол ўйнади. Шунини таъкидлаш керакки, цитокинларнинг яллиғланишга қарши сигнали муҳим рол ўйнаши, улар интерлейкин IL-17A тизими орқали агрессив гипофиз аденомаларининг ривожланишида ҳам, даволаш натижаларига ҳам таъсир этади, ва бу терапевтик усулларга чидамликни ривожланишига ёрдам беришини кўрсатади.

Аниқланган полиморфизмлар жинсий хусусиятларини таҳлил қилиш шунини кўрсатдики, умуман олганда, барча ўрганилган полиморфизмларнинг гомозигот ва гетерозиготали генотип учраган аллеллари аёлларда 64,5% (n=40) ва эркекларда деярли 2 баравар камроқ топилган 35,5% (n=22). Аммо шунини таъкидлаш керакки, эркеклар орасида ўрганилаётган генларнинг гомозигот табиатининг ҳақиқий генотип аёлларга қараганда мос равишда 10:3 сони 3 баравар кўпроқ қайд этилган (p < 0,015).

Ёш хусусиятлари шунини кўрсатдики, барча ўрганилган полиморфизмларнинг асосан гетерозиготали мутациялари 10-30 ёшда (37,1%) ва 40-50 ёшда (30,6%) аниқланган. Барча ҳақиқий гомозигот мутациялар орасида (n=13) деярли ярмида 53% (n=7) >50 ёш гуруҳида қайд этилди. Бу ёш билан аденомаларнинг агрессивлик хавфи ортиб боришини тасдиқлайди.

Кейинчалик, аденомаларнинг гормонал фаоллигига қараб, инциденталомалар билан солиштирганда, гомозигот полиморфизмларини, шунингдек, гетерозиготли мутацияларни аниқлаш сонини ўрганиб чиқилди. Тадқиқот натижалари шунини кўрсатдики, VEGFA полиморфизмининг барча гетерозиготли (G\C) мутациялари (n=21), улар энг кўп пролактин ишлаб чиқарадиган гипофиз аденомаси бўлган беморларда топилган ва 33% (n=7), ва нофаол гипофиз аденомаларида 24% (n=5) ни ташкил этган. Бу ген полиморфизмининг гомозиготали (ҳақиқий) мутацияси (C\C) энг кўп фаол бўлмаган гипофиз аденомаси бўлган беморларда 50% (n=2) қайд этилган. Соматотропиномаларда TP53-2 гетерозигот мутациясидан ташқари (9%) барча ўрганилган генлар мутацияларининг деярли бир хил тенденцияси (тахминан 20%) қайд этилган. TP53-2 ва HIF-1 $\alpha$  генларининг гетерозиготали мутациялари полиморфизми энг катта даражада мос равишда 45% (n=5) ва 40% (n=6) пролактиномаларда ҳам аниқланган. Бундан ташқари, TP53-2 ва HIF-1 $\alpha$  (гомозигот) ҳақиқий мутацияси 100% (n = 1) ва 50% (n=2) сони нофаол гипофиз аденомаларида аниқланди, бу нофаол гипофиз аденомаларининг фаол гипофиз аденомаларига нисбатан агрессив тенденциясини тасдиқлайди. Яллиғланишнинг фаол белгиси бўлган IL-17A нинг гетерозигота варианты (G\A) пролактиномаларда (20% n=5), соматотропиномаларда (24% n = 6) ва инциденталомаларда (20% n=1) деярли бир хил сонда аниқланган, бу нафақат агрессив гипофиз аденомалари, балки умуман гипофиз аденомалари ривожланишида яллиғланишнинг муҳим ролини тасдиқлайди. Шу билан бирга, 40% (n=2) ҳолларда АКТГга боғлиқ Кушинг синдромида IL-17A гомозиготали полиморфизм (A\A) аниқланиб, ушбу гуруҳидаги беморларда

IL-17A ning сурункали яллиғланиш каскадининг кайта ривожланишидаги ролини кўрсатади. Бундан ташқари, нофаол гипофиз аденомаларида IL-17A ning гетерозиготали мутацияларини (G\A) аниқлаш сони барча аниқланган гетерозиготли генотип орасида энг юқори 32% (n = 8) даражада аниқланди (6-жадвал).

**6-жадвал**

**Ўрганилаётган гуруҳларнинг гормонал фаоллигига қараб аниқланган полиморфизмларнинг тарқалиш сони**

		<b>VEGFA (21\4)</b>	<b>TP53-2 (11\1)</b>	<b>HIF-1A (15\4)</b>	<b>IL-17A (25\5)</b>
<b>ПРЛ</b>	<i>G/C</i>	33 % (7)	45% (5)	40% (6)	20% (5)
	<i>C/C</i>	25% (1)	-	50% (2)	20% (1)
<b>АКТГ-КС</b>	<i>G/C</i>	14% (3)	18% (2)	7% (1)	12% (3)
	<i>C/C</i>	-	-	25% (1)	40% (2)
<b>Соматотропиномалар</b>	<i>G/C</i>	19% (4)	9% (1)	20% (3)	24% (6)
	<i>C/C</i>	25% (1)	-	25% (1)	20% (1)
<b>НГА</b>	<i>G/C</i>	24% (5)	18% (2)	20% (3)	32% (8)
	<i>C/C</i>	50% (2)	100% (1)	0	20% (1)
<b>Инциденталомалар</b>	<i>G/C</i>	9.5% (2)	9% (1)	13% (2)	12% (3)
	<i>C/C</i>	-	-	-	-

Агрессив аденомалар ва генетик характеристикалари ва хулқ-атвори ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш учун аденомаларни бирламчи инвазив, трансфеноидал аденомектомиядан кейин такрорланувчи ва муолажаларга чидамли аденомалар сифатида фарқлашини ўрганилди.

81 беморда ўтказилган генетик таҳлиллар орасида муваффақиятли трансфеноидал аденомектомиядан кейин такрорий аденомалар усиши (43% n=35) билан кечувчи аденомалар аниқланди. Даволаш муолажаларига чидамли аденомалар (n=12) 15% ҳолларда ва беморларнинг деярли тўртдан бирида (n=21) 25% 3-4-даражали каверноз синуснинг бирламчи инвазияси билан кечувчи аденомалар қайд этилди. Кейинчалик, бирламчи инвазив аденомалар, такрорланувчи ва даволаш муолажаларига чидамли гипофиз аденомаларидаги генетик хусусиятларнинг ўзаро боғлиқлигини қиёсий жиҳатдан таҳлил қилинди. Шу билан бирга, ушбу гуруҳларда мутацияга учраган аллелларнинг сони ва VEGFA генининг гетерозиготли мутацияси (G\C), гомозигот мутацияси (C\C) 33,3% (n=7) ва 14,2% (n=3) мос равишда кенг тарқалганлиги аниқланди. Бундан ташқари, такрорланувчи аденомали беморларнинг 54% (n=19) асосан гетерозиготли VEGFA мутациясига эга эди. TP53-2 мутацияси кўпроқ 41% (n=5) да гипофиз аденомасининг даволаш муолажаларига

чидамли шакллари бўлган беморларда аниқланди. Шунинг таъкидлаш керакки, HIF-1 $\alpha$  генининг гетерозигота мутацияси (C\T) учраш сони Кнопс бўйича 3-4 даража каверноз синусни қамраб олган бирламчи инвазив усмаларда устунлиги аниқланди. Бундан ташқари, IL-17A ген полиморфизмининг мутацияга учраган аллеллари энг катта даражада 28,1% (n=6) агрессив гипофиз аденомаларининг даволаш муолажаларига чидамли вариантида ҳам кузатилган, улар 7-жадвалда аниқ кўрсатилган.

**7-жадвал**

**Агрессив гипофиз аденомасининг турига қараб генетик полиморфизм ассоциацияси**

	Операциядан кейинги ҳолат (Рецидив) (n=35) %	Муолажаларга чидамли (n=12) %	Бирламчи инвазия (n=21) %	р-кўрсаткич
<b>VEGFA</b>				
G\C	54 (n=19)	16,6 (n=2)	33,3 (n=7)	0,27
C\C	2,8 (n=1)	0	14,2 (n=3)	-
<b>Trp53-2</b>				
C\T	8,5 (n=3)	41,6 (n=5)	14,2 (n=3)	0,013
T\T	2,8 (n=1)	0	0	-
<b>HIF-1<math>\alpha</math></b>				
C\T	8,5 (n=3)	16,6 (n=2)	28,1 (n=6)	<0,001
T\T	5,7 (n=2)	0	4,7 (n=1)	0,798
<b>IL-17 A</b>				
G\A	8,5 (n=3)	25,4 (n=11)	4,7 (n=1)	0,017
A\A	8,5 (n=3)	0	0	-

Шундай қилиб, VEGFA, HIF-1 $\alpha$ , TP53-2 и IL-17A генларининг полиморфизмларини аниқлаш учун ўтказилган генетик таҳлиллар муҳим ва сезиларли ўзгаришларни аниқлади ва агрессив гипофиз аденомаларида эрта ташхис қўйиш, даволаш курсини танлашда нафақат илмий, балки амалий аҳамиятини кўрсатди. Маълум бўлишича, агрессив аденомаларнинг кечишига қараб, агрессив гипофиз аденомаларининг алоҳида гуруҳларида ушбу генларнинг ўзига хос полиморфизмлари текширилиши керак.

Ўз вақтида генетик текширув нафақат агрессив гипофиз аденомасини ташхислашнинг дастлабки босқичларида беморларни текширишнинг ноинвазив усули бўлибгина қолмай, балки жаррохликдан олдинги даврда агрессивликни башорат қилиш ва агрессив гипофиз аденомаси асоратларини олдини олиш учун самарадор терапияни бошлаш имконини беради.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида агрессив гипофиз аденомаси бўлган беморларни эрта ташхис қилиш алгоритминини ишлаб чиқилди (1-расм).



**1-расм. Агрессив гипофиз аденомаларини эрта ташхислаш алгоритми**

## ХУЛОСАЛАР

1. Агрессив гипофиз аденомалари клиник хусусиятини урганиш шуни курсатдики, агрессивлик гормонал фаоллик, жинс ёки ёш билан боғлиқ эмас, балки аденоманинг гипофиз атрофи структурасига инвазивлик даражаси ва хусусияти билан боғлиқ. Шу билан бирга агрессив усиш энг куп даражада НФГА-46.2%, соматотропиномаларда-30.8% ва пролактиномаларда - 23,1% кузатилди.

2. Молекуляр-генетик тахлил шуни курсатдики, барча ўрганилаётган полиморфизмларнинг гомозигот ва гетерозигот табиатининг учраган аллеллари 2:1 сони эркакларга нисбатан аёлларда кўпроқ учрайди, аммо, эркакларда ўрганилаётган генларнинг гомозигот хусусиятли полиморфизми мос равишда 10:3 нисбатда аёлларга қараганда 3 марта кўпроқ қайд этилди ва бу гомозиготали генотиплар ярмидан кўпи >50 ёшдаги беморларда қайд этилди.

3. Гормонал фаоллик ва агрессив гипофиз аденомалари ҳажми ўртасида корреляцион боғлиқлик йўқлиги аниқланди. Агрессив гипофиз аденомаларининг нейровизуал хусусиятлари T2 режимида структурасининг нотиниқ ва гетерогенлиги аниқланди. 3-4-даражали инвазияда I ва IIА гуруҳларга нисбатан: 6 ой давомида аденома ўсиш тезлиги >20% ( $p < 0,001$ ), фокал суяк эрозияси, марказий асаб тизимининг зарарланиши, хиазма сиқилиши ва ўсма дегенерацияси 60% ҳолларда ( $p < 0,001$ ) кузатилди.

4. Гормонал фаоллик ва молекуляр-генетик таҳлилга кўра урганилаётган гомозиготали полиморфизмларнинг тарқалиш сони пролактинома бўлган беморларда HIF-1 $\alpha$  (50%), AKTГга боғлиқ бўлган Кушинг синдромида - IL-17A (40%), HFGA - VEGFA (50%) ва TP53-2 (100%) аниқланди. Барча ўрганилган полиморфизмларда гетерозиготали вариант контроль гуруҳга караганда кўпроқ инвазив ҳолатларда қайд этилди. VEGFA ва HIF-1 $\alpha$  ген полиморфизмларининг мутациялари асосан 3-4 даражали бирламчи инвазив аденомаларда ва қайталанувчи агрессив аденомаларда қайд этилган. Агрессив гипофиз аденомаларининг дори-дармонларга чидамли шаклларида TP53-2 ва IL-17A генларининг полиморфизмлари кўпроқ аниқланди.

5. Гормонал фаолликни, Кнопс таснифи, нейровизуал инвазия даражаси ва VEGFA, HIF-1 $\alpha$ , TP53-2, IL-17A генларидаги мутацияларнинг генетик таҳлилини ҳисобга олган ҳолда, агрессив гипофиз аденомаларини эрта ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ё.Х. ТУРАКУЛОВА**

**АЗИМОВА ОЗОДА ТАЛЪАТОВНА**

**АГРЕССИВНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА, КЛИНИЧЕСКИЕ,  
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТАШКЕНТ -2022**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2021.1.PhD/Tib1629.**

Диссертация выполнена в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова.

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

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Халимова Замира Юсуфовна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Натжмудинова Дилором Камаридиновна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Рахимова Гульнара Нишановна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи</b>

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 год.  
(Протокол рассылки № \_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года)

**А.Г. Гадаев**  
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.А. Набиева**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**С.И. Исмаилов**  
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Во многих странах ведутся колоссальные работы по диагностике и ранней профилактике осложнений аденом гипофиза. Аденомы гипофиза встречаются с распространенностью 80-100 случаев на 100 000 населения и ежегодной заболеваемостью 4 на 100 000 случаев. Подавляющее большинство аденом гипофиза имеют доброкачественную природу и не имеют способность метастазировать. В то время как, очень редкие карциномы гипофиза характеризуются наличием краниоспинальных или системных метастазов, что составляет 0,12% от всех случаев аденом гипофиза. У меньшинства аденом гипофиза может развиваться клинически агрессивное поведение из-за повышенной пролиферации или инвазии клеток в окружающие структуры. Несмотря на то, что, аденомы гипофиза считаются доброкачественными, от 25 до 55% являются инвазивными и агрессивными. Частота распространенности агрессивных аденом гипофиза в настоящее время неясна, в то время как заболеваемость составляет 0.1-0.5 на 100 000 случаев.

В настоящее время в мире проводится ряд научных исследований с целью изучения особенностей точной диагностики данного заболевания на ранних стадиях. Руководство по клинической практике Европейской Ассоциации Эндокринологов (ESE) 2018 года для лечения агрессивных аденом гипофиза (ААГ) и карцином предложило более клинически ориентированное определение агрессивных аденом гипофиза. Агрессивные аденомы — это аденомы с радиологически подтвержденным инвазивным ростом, проявляющиеся быстрой скоростью или клинически значимым ростом опухоли, несмотря на оптимальные стандартные методы лечения (хирургия, лучевая терапия и медикаментозное лечение). В связи с чем, ранняя диагностика и создание алгоритма лечения агрессивных аденом гипофиза считается одной из актуальной проблемой современной медицины.

В нашей стране на сегодняшний день принимаются широкомасштабные работы, направленные на развитие медицинской сферы, эндокринной службы, в частности на раннюю диагностику аденом гипофиза, изучение генетических и эпигенетических факторов их развития и снижению частоты их осложнений, лечению и профилактике образований хиазмально-селлярной области (ХСО) и нейроэндокринных опухолей. Поставлены такие задачи, как «...совершенствование научно-исследовательской деятельности в направлении эндокринологии, повышение научного потенциала работников сферы...»<sup>1</sup>. Данные задачи позволяют своевременно выявить заболевание, снизить уровень инвалидности и смертности, возникающих вследствие осложнений нейроэндокринных заболеваний, за счет улучшения использования новых технологий в диагностике и лечении эндокринных заболеваний среди населения.

Настоящее диссертационное научное исследование направлено на решение задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №УП-102 «О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической службы» от 26 января 2022года.

№УП-102 «О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической службы» от 1 января 2022, № УП-4295 «Об утверждении Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению республики на 2019–2021 годы» от 19 апреля 2019 года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** По данным мировой литературы имеются работы, посвященные агрессивным аденомам гипофиза: в Бельгии (Di Ieva et al, 2014), в Канаде (Mete et al, 2017), в США (Heany et al, 2014), в Нидерландах (Dekkers et al, 2020), в Китае (Kim et al, 2016) и тд. Более того, в 2018 году Европейское общество эндокринологии (European Society of Endocrinology, 2018) разработала клинические рекомендации агрессивных аденом гипофиза. Данное руководство Европейского общества эндокринологии (ESE) направлено на предоставление клинических рекомендаций по диагностике, лечению и наблюдению при агрессивных опухолях гипофиза и карциномах (Raverot et al, 2018).

По данным отечественной литературы в Узбекистане проводились ряд исследований, где были изучены работы направленные на раннюю диагностику, ведения и внедрение новых методов терапии нейроэндокринных опухолей, в частности аденом гипофиза (Халимова З.Ю., 2000, 2017, 2018); по клинико-эпидемиологическим особенностям соматотропином (Холикова А.О., 2007г, 2019г), по особенностям кортикотропином (Наримова Г.Д., 2018г.), неактивных аденом гипофиза (Холова Д.Ш., 2018 г.), по лучевой терапии соматотропином (Иссаева С.С., 2019 г.), по клиническим характеристикам пролактином (Насырова Х.К 2019г). В то время как, следует отметить, что проведение работ, направленных на изучение особенности агрессивных форм аденом гипофиза, изучение клинических и молекулярно-генетических аспектов является востребованным и до конца не изученным. До сих пор отсутствуют попытки проведения мета анализа результатов отдельных исследований по распространенности агрессивных аденом среди гормонально активных и не активных форм, а также выявления ранних маркеров агрессивного течения аденом гипофиза.

Не смотря на то, что на сегодняшний день имеются ряд проведенных работ относящихся к изучению аденом гипофиза, исследование касающиеся агрессивных аденом, изучение их молекулярно-генетических особенностей, клинических аспектов относится к числу «узких тем», количество публикаций по которой весьма ограничено, а количество исследуемых случаев невелико.

В публикациях о молекулярных особенностях агрессивных аденом гипофиза обращается внимание на роль выявления ранних предикторов с разными патогенетическими критериями. Данные о роли неоваскуляризации индуцированной гипоксией (HIF-1 $\alpha$ , VEGF), онкосупрессорных белков (P53) и интерлейкиновой системы как IL-17 в патогенезе развития агрессивных аденом описанные в литературе, противоречивы и требуют дальнейшего углубленного исследования.

Таким образом, анализ изученности проблемы показал, что изучение ранних проявлений агрессивных аденом гипофиза, а также выявление молекулярно-генетических факторов остается актуальным вопросом. Данное исследование поможет изучить частоту встречаемости агрессивных аденом гипофиза, особенности их клинических проявлений, прогностических факторов, влияющие на их развитие, разработать оптимальный алгоритм ранней диагностики и лечения агрессивных аденом гипофиза. Эти обстоятельства и послужили основанием для проведения настоящей работы.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ, научного отдела нейроэндокринологии с хирургией гипофиза РСНПМЦ Эндокринологии имени акад. Я.Х Туракулова.

**Цель исследования** изучить клинические, иммунологические, молекулярно-генетические аспекты агрессивных аденом гипофиза и разработать оптимальный алгоритм их диагностики.

**Задачи исследования:**

изучить клинические особенности агрессивных аденом гипофиза с учётом гормональной активности пола, возраста пациентов и визуальных характеристик опухоли;

исследовать молекулярно-генетические аспекты ААГ. Определить частоту распределения аллелей и генотипов полиморфизма G634C гена VEGFA, полиморфизма С/Т гена TP53-2, полиморфизма С/Т гена HIF-1 $\alpha$ , полиморфизма G-197A в гене IL-17A в группах пациентов с агрессивными аденомами гипофиза (включая группу сравнения) и контроля;

проводить клиничко-генетическое сопоставления с учётом гормональной активности и молекулярно-генетических параметров исследования агрессивных аденом гипофиза;

на основании множественного регрессионного анализа клинических, гормональных, визуализационных, молекулярно-генетических и иммунологических характеристик агрессивных аденом гипофиза разработать алгоритм ранней диагностики ААГ.

**Объект исследования.** Объектом исследования явились 100 больных с подтвержденным диагнозом аденома гипофиза (МКБ10D35.2), которые обратились в РСНПМЦЭ имени акад. Ё.Х Туракулова за период с 2020 по 2021 гг.

**Предмет исследования:** явились материалы исследований венозной крови и сыворотки больных для проведения биохимического анализа крови и инструментальных исследований.

**Методы исследований.** Для решения исследовательских задач в качестве обще клинических исследований были использованы, биохимические, гормональные исследования (ПРЛ-пролактин, СТГ-гормон роста, ИФР-1-инсулиноподобный фактор роста-1, ЛГ-лютеотропный гормон, ФСГ-фолликулостимулирующий гормон, АКТГ-адренкортикотропный гормон, ТТГ-тиреотропный гормон, кортизол крови и суточной мочи), специальные методы (генетическое исследование полиморфизмов при помощи полимеразно-цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ), а также инструментальные, нейровизуализационные (магнитно-резонансная томография (МРТ) хиазмально-селлярной области) и статистические методы.

**Научная новизна исследования:**

впервые на основе изученных данных в работе представлена характеристика клинко-визуализационных особенностей агрессивных аденом гипофиза, основанная по классификации Кнопс;

изучена частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма генов VEGFA, HIF-1 $\alpha$ , TP53-2, IL-17A в прогнозе агрессивных аденом гипофиза с учётом инвазивного роста и гормональной активности аденом;

определен вклад клинических, гормональных, визуализационных и молекулярно-генетических факторов предикции агрессивных аденом гипофиза;

совершенствован алгоритм ранней диагностики ААГ с учётом визуализационных характеристик по классификации Кнопс, генетических и клинических показателей;

**Практические результаты исследования заключаются в следующем:**

для улучшения исходов заболевания и качества жизни рекомендована ранняя диагностика агрессивных аденом гипофиза;

рекомендованы преимущества генетического анализа для больных с инвазивными аденомами гипофиза с рецидивирующим течением, резистентными к медикаментозным препаратам и быстрым ростом более чем на 20% за 3-6 месяцев для предикции агрессивности АГ на ранних этапах заболевания;

разработан алгоритм диагностики ААГ, способствующий ранней предикции заболевания.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность методов исследования обоснована наличием обширного спектра информационных методов, использованных в исследовании, их теоретической и практической точностью, достаточностью объектов исследования, использованием современных методов диагностики, основанных на клинических, анамнестических, биохимических, гормональных, инструментальных, нейроофтальмологических, визуализационных и статистических методов исследования, дополняемых друг друга, статистической обработкой полученных данных с использованием современных компьютерных

технологий, а также сравнением результатов, полученных в ходе исследования с результатами отечественных и зарубежных исследований. Методы исследования и полученные результаты обоснованы достаточным количеством пациентов.

### **Научная и практическая значимость исследования**

Научная значимость исследования заключается в совершенствовании ранней диагностики агрессивных аденом гипофиза в соответствии с гормональной активностью и выявлении новых критериев ранней диагностики агрессивных аденом гипофиза с использованием современных генетических исследований.

Практическая значимость исследования заключалась в том, что на основании полученных результатов клиничко-гормональных и нейровизуализационной оценки аденом гипофиза, склонных к агрессии, наряду с генетическим анализом были выделены предикторы агрессивного поведения аденом. Создан алгоритм исследований при подозрении на такой редкий диагноз, как агрессивные аденомы гипофиза.

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты своевременной диагностики пациентов с агрессивными аденомами гипофиза внедрены в практическое здравоохранение:

утверждена методическая рекомендация «Современные подходы ранней диагностики агрессивных аденом гипофиза» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/66 от 16.02.2022г.). Данная методическая рекомендация предназначена для семейных врачей и эндокринологов, работающих на первичном и вторичном звеньях системы здравоохранения. Рекомендации позволили повысить эффективность ранней диагностики и введение агрессивных аденом гипофиза;

внедрены результаты исследования по алгоритму ранней диагностики и ведения больных с агрессивными аденомами гипофиза в практику здравоохранения, в частности, клиническую практику ОЭД Самаркандской и ОЭД Андижанской области (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №08-12711 от 13.05.2022г.). Внедрение научных результатов исследования позволило проводить своевременное наблюдение за состоянием здоровья больных с агрессивными аденомами гипофиза, улучшить качество жизни своевременно устраняя осложнения возникающее вследствие массивного, агрессивного роста аденом и тем самым снизить риск инвалидизации и смертности;

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

**Публикация результатов исследования.** По материалам опубликовано 11 научных работ, из них: 6 журнальных статей, из которых 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов кандидатских диссертаций.

**Структура и объем диссертации:** Диссертация состоит из введения, трёх глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендации, списка использованной литературы и изложена на 101 страниц компьютерного текста.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** к диссертационной работе обоснована актуальность и востребованность темы исследования, описаны цели и задачи, объект и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложена научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта их научная и практическая значимость, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, результатах апробации работы, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе обзоре литературы под названием **«Современные представления об агрессивных аденомах гипофиза (ААГ)»** даны современные представления об агрессивных аденомах гипофиза и основные критерии определения агрессивности, обоснование актуальности, востребованности диссертации и соответствия исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, а также обзор международных научных исследований по теме диссертации. В данной главе изложена информация о современном представлении понятия агрессивных аденом гипофиза, эпидемиологических данных в мире и современные подходы к лечению ААГ. Разработан авторский подход к научному решению данной проблемы. Проанализировано медико-социальное значение заболеваний и их происхождение, клиника, диагностика, новые взгляды на современные аспекты диагностики больных с ААГ. В главе подробно описаны современные научные достижения отечественных и зарубежных ученых по агрессивным аденома.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы оценки агрессивных аденом гипофиза»**. Работа проводилась на базе Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова МЗ.РУз в период 2020-2021гг. В исследование включены 100 пациентов с клинически доказанным диагнозом аденомы гипофиза (**основная группа**) и 83 практически здоровых людей (**контрольная группа**) из базы данных лаборатории молекулярно-генетического отдела специализированного научно-практического медицинского центра гематологии МЗ.РУз.

Согласно поставленной цели и задачам все больные были разделены на 2 основные группы: **I-я группа** -35 больных с неинвазивными аденомами гипофиза **II-я группа**- 65 больных с инвазивными аденомами гипофиза, последняя группа была разделена на 2 подгруппы: **IIА** – 26 больных с инвазивными аденомами гипофиза с 1-2 степенью роста и **IIБ**– 39 больных с

3-4 степень инвазивности. Контрольную группу составили 83 практически здоровых людей аналогичного возраста.

Критерии выборка больных проводилась по всем указанным критериям агрессивности. Так, среди 100 больных в 14 случаях были зафиксированы резистентность к медикаментозной терапии АГ, которую в основном составили больные с подтвержденным диагнозом пролактинома. В 29 случаях зафиксировано рецидивирующее течение ААГ после ТАГ и лучевой терапии. Из них в 19 случаях диагностирован АКТГЗ.СК с рецидивирующим течением после ТАГ и 10 случаев соматотропином с продолженным ростом аденомы после ТАГ, в том числе и после ЛТ. У 18 пациентов с НАГ и 9 случаях пролактином, 12 случаях соматотропином были зафиксированы первичная инвазия в КС 3-4 ст., которая является также основным критерием выборки нашего исследования. Группу сравнения составили 18 случаев инциденталом, которые были выявлены случайно при профилактических осмотрах.

Гормональные исследования проводились хемилюминесцентным (ИХЛА) методом в биохимической лаборатории с использованием наборов НИТАСНИ, COBOS E 411 (вр. Саидова С.Х.) РСНПМЦЭ имени акад. Я.Х.Туракулова.

На базе РСНПМЦЭ имени акад. Я.Х.Туракулова для постановки диагноза аденомы гипофиза всем обследованным было проведено МРТ-исследование с помощью МРТ-сканера (Philips 1.5T, Индия) по показаниям с\без введения контраста (Магнилек).

Для оценки инвазии использована классификация Кнопса (1993г) (Knops), согласно которой оценивалась пересечение опухоли с межкаротидными линиями.

Молекулярно-генетические исследования проводились в референсной лаборатории молекулярно-генетического отдела, Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Гематологии МЗ.РУз (Руководитель отдела молекулярной медицины и клеточных технологии проф. Х.Я Каримов).

Полиморфизм регионов изучаемых генов в позициях G634C гена VEGFA (локус rs2010963), С/Т гена TP53\_2 (локус rs17884159), С/Т гена HIF1A (локус rs11549465) и G-197A в гене IL-17A исследовали методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов SNP-экспресс в режиме real-time («Синтол», Россия) ПЦР-РВ (RT-PCR).

Интерпретация результатов проводилась по программному обеспечению «Rotor Gene» прибора ПЦР-РВ.

В обеих группах распределение частот аллелей и генотипов по всем изучаемым полиморфизмам применялся критерий  $\chi^2$ .

Степень ассоциаций аллелей и генотипов исследуемых групп оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR).

Третья глава диссертации **«Особенности клиники агрессивных аденом гипофиза в зависимости от гормональной активности, пола, возраста и визуальных характеристик опухоли. Анализ собственных данных»**

содержит особенности клиники, нейровизуализационной характеристики агрессивных аденом гипофиза в зависимости от гормональной активности, пола, возраста и визуальных характеристик опухоли, а также молекулярно-генетический анализ полиморфизмов (генов VEGF, TP53, HIF-1 $\alpha$ , IL-17A) агрессивных аденом гипофиза с учётом степени инвазивности и программу ранней диагностики и прогнозирования агрессивности АГ.

I-ю основную группу составили 35 больных с неинвазивным ростом аденом. IIА группу составили 26 больных с инвазивным ростом 1-2 степени, IIБ группу 39 больных с инвазивным ростом 3-4 степени по классификации Кнопс. Средний возраст больных первой группы составил 33,9 (SD $\pm$ 10.0) лет, второй, А группы 37,3 (SD $\pm$ 9.3) и Б группы 40,0 (SD $\pm$ 14.3). Оценка возрастной категории больных показал, что с возрастом тенденция инвазивности растёт. В I-й группе в 45,7% (n=16) составили пациенты от 10 до 30 лет, 20% (n=7) в возрасте от 30 до 40 лет, 28,6% (n=10) в возрасте 40-50 лет и 5,7 % (n=2) в возрасте >50 лет. Инвазивные аденомы 1-2 степени (IIА группе) преобладали в возрасте 40-50 лет (n=11), что в 2,5 раза больше по сравнению с неинвазивными аденомами (I -группе). Более того, в возрасте >50 в наибольшей степени наблюдались инвазивные аденомы 3-4 степени (IIБ группа), что почти в 5 и 7 раз больше по сравнению с I-й и II-А группой соответственно.

Проведенный анализ половой характеристики исследуемых групп показал, что в первой группе мужчины составили 11,4% (n=4), женщины - 88,6% (n=31). Во 2А группу вошли 30,8% (n=8) женщин и 69,2% (n=18) мужчин. Во 2Б группе мужчины составили 43,6% (n=17) и женщин 56,4% (n=22).

Данный анализ показал, что в обеих группах женский пол преобладал над мужским, но у мужчин инвазивные аденомы определились в 2 раза чаще, что в свою очередь подтверждает факт, что, у лиц мужского пола тенденция аденом к агрессивному поведению выше.

Далее было проведено анализ гормональной характеристики исследуемых пациентов. У 8,6% (n=3) пациентов с неинвазивными аденомами диагностирована пролактин секретирующая аденома (ПРЛ), у 40% (n=14) больных АКТГ зависимый синдром Кушинга и у 51,4% (n=18) неактивные микроаденомы (инцендаломы).

Среди инвазивных аденом 1-2 степени (IIА группа) пролактиномы составили 46,2% (n=12), синдром Кушинга и соматотропиномы выявлены в равных соотношениях - 19,2% (n=5), в то время как инвазивные аденомы 3-4 степени (IIБ группа) обнаружены у 46,2% (n=18) при НАГ, 30,8% (n=12) при соматотропиномах и 23,1% (n=9) у пациентов с пролактиномой.

Таким образом, гормональная дифференцировка исследуемых агрессивных аденом показала, что среди инвазивных аденом первое место по частоте занимают неактивные аденомы гипофиза (НАГ), второе место - соматотропиномы и третье место пролактиномы с инвазивным агрессивным ростом. В то время как, основную часть (40%) не инвазивных аденом гипофиза составили АКТГЗ-СК (n=14).

Клинический анализ показал, что при параселлярном росте (30%) аденом основные жалобы пациентов от 77% до 97% были связаны с синдромом поражения кавернозного синуса, которые характеризуются затрагиванием III, IV и VI черепно-мозговых нервов такие как птоз, косоглазие, тригеминальными болями, за счет поражения *r.ophtalmicus n.trigemini* и нарушение мозгового кровообращения. При инфраселлярном росте основная жалоба ликворарей (17%). При супраселлярном росте инвазивных аденомах у больных ПА и ПБ группы частота жалоб касающиеся снижение зрения составили 50% (n=13) и 43,6% (n=17) соответственно, также обнаружена сужение полей зрения 26,9% (n=7) и 66.7% (n=26) соответственно, в значительной степени (p<0.001) выше по сравнению с неинвазивными аденомами. Также, статистически значимые жалобы (p<0.001), но относительно в меньшей степени были такие жалобы, как гипоакузия 53%( n= 21) и атаксия 69,2% (n=27), которые зафиксированы в наибольшей степени при инвазиях 3-4 степени (ПБ группа).

Согласно классификации Кнопса основную часть не инвазивных аденом (0 степени) составили АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза (73.7%) и все инциденталомы (100%). 1-я степень инвазии в наибольшей степени была обнаружена у пациентов с пролактиномой (25.0%) и почти с одинаковой частотой у АКТГ зависимых СК (5.3%), при соматотропиномах (5.9%) и НАГ (4.5%), тогда как инвазия 3-й и 4-й степени чаще наблюдалось у обследуемых групп с НАГ (45.5% и 36.4% соответственно), с акромегалией (41% и 29.4% соответственно) и при пролактин секретирующих аденомах (25% и 12.5% соответственно) (табл. 1).

**Таблица 1**

**Инвазивный рост АГ по классификации Кнопса в зависимости от гормональной активности**

	<b>ПРЛ n=24 (%)</b>	<b>АКТГЗ.СК n=19(%)</b>	<b>Соматотроп иномы n=17(%)</b>	<b>НАГ n=22(%)</b>	<b>Инциденталомы n=18(%)</b>
<b>Охват кавернозного синуса по степени</b>					
<b>0 ст. (%)</b>	3 (12,5)	14 (73,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (100,0)
<b>1 ст. (%)</b>	6 (25,0)	1 (5,3)	1 (5,9)	1 (4,5)	0 (0,0)
<b>2 ст. (%)</b>	6 (25,0)	4 (21,1)	4 (23,5)	3 (13,6)	0 (0,0)
<b>3 ст. (%)</b>	6 (25,0)	0 (0,0)	7 (41,2)	10 (45,5)	0 (0,0)
<b>4 ст. (%)</b>	3 (12,5)	0 (0,0)	5 (29,4)	8 (36,4)	0 (0,0)

Говоря о характере роста ААГ нужно отметить, что ААГ очень редко растут в одну сторону и в основном имеют тотальный или параселлярный характер роста. Исследование особенностей направления роста агрессивных аденом гипофиза с различной гормональной активностью показал, что неактивные аденомы гипофиза в наибольшей степени 45% (n=10) имеет тенденцию к латероселлярному и в 36% (n=8) тотальному характеру роста. В то время как, половина случаев пролактином 50% (n=12) показали

супраселлярную особенность роста и в 25% (n=6) латероселлярную тенденцию роста. При соматотропиномах тенденция роста аденом почти с одинаковой частотой зарегистрирован латероселлярным (42% n=7) и тотальным ростом (41% n=6). Изолированный инфраселлярный рост в наибольшей степени был зарегистрирован при агрессивных соматотропиномах. В 17% (n=3) соматотропином наблюдался инфраселлярный характер роста аденом с инвазией аденомы в основную пазуху. Почти во всех АКТГЗ-СК, аденома не выходила за пределы турецкого седла, т.е. данная группа аденом имела эндоселлярный характер роста аденомы. В то время как для НАГ и соматотропиномах чаще характерен латероселлярный (45% и 29% соответственно) и тотальный рост (36% и 59% соответственно) аденомы, для пролактином супраселлярный (50%) и кортикотропиномах или АКТГ-ЗСК (89%) характерен эндоселлярный рост. Сравнительный анализ размеров аденом в трех проекциях: переднезаднего, высоты и ширины показал, что при неинвазивных аденомах почти все размеры варьируются от 0.25 мм до 5.29 мм и значительной разницы нельзя определить. При инвазивных аденомах данный анализ обнаружил, что наибольший размер аденом при инвазиях 3-4 степени демонстрировал переднезадний размер, где показатели варьировались от 16 мм до 32 мм. В то время как значительных разниц между высотой и шириной аденом не было зафиксировано как при инвазиях 1-2 и 3-4 степени. Статистическая значимость ( $p < 0.001$ ) в объеме агрессивных аденом гипофиза с разной гормональной активностью также значимо различались. Важно отметить, что индивидуальные наибольшие показатели объема гипофиза наблюдались среди неактивных аденом гипофиза (НАГ) и пролактином (ПРЛ). Среди пролактином гипофиза средний объем новообразования составил 2059,407 мм<sup>3</sup>, то среди НАГ – 14188,8 мм<sup>3</sup>, а соматотропином – 3762,9 мм<sup>3</sup>, АКТГЗ.СК – 1005 мм<sup>3</sup>. Однако в целом, при сравнении групп между собой максимальный средний объем после гормонально неактивных аденом наблюдался у соматотропином гипофиза – 16500 мм<sup>3</sup>, несколько меньше он был у пролактином – 5278 мм<sup>3</sup>, и еще более низкие показатели отмечались у АКТГЗ.СК – 3456 мм<sup>3</sup>. При этом было выявлено статистически значимые различия между средним и максимальным объемом гормонально неактивным аденом гипофиза по сравнению всеми гормонально активными аденомами ( $p < 0,001$ ). Для определения возможной взаимосвязи объема аденомы с гормональной активностью был произведен корреляционный анализ гормонально активных аденом гипофиза по Пирсону. Согласно результатам анализа, не было выявлено положительной связи между показателями объема аденомы и гормональной активности, т.е. при высоких уровнях тропных гормонов гипофиза размер и\или объем аденомы могут оставаться маленькими и\или, наоборот, при больших аденомах гормональная активность может быть минимальной.

Таким образом, выявлено, что клиническая оценка объема аденомы и гормональная диагностика не могут прогнозировать агрессивное течение аденом.

Нейровизуализационная оценка показала, что при инвазивных аденомах 3-4 степени (ПБ группа) в 97.4% (n=38) наблюдается компрессия хиазмы, 77% очаговая эрозия основной пазухи и рост более 20% (за последние 6 месяцев) соответственно, в то время как эти критерии в меньшей степени наблюдались при инвазивных аденомах 1-2 степени (ПА группа) и почти не наблюдались при неинвазивных аденомах (I группа).

Более того, оценка однородности структуры аденом и четкость краев показала, что при истинных инвазиях 3-4 степени в 82.1% (n=32) случаях аденомы имеют неровные края и в 84.6% (n=33) - неоднородность структуры, тогда как, в I-й и во ПА группе (инвазия 1-2 степени) эти критерии наблюдались приблизительно в два раза реже. Интенсивность аденом в разных режимах МРТ (T1 и T2), продемонстрировала то, что в T1 режиме у больных I-й группы (51.4%) выявлены в основном изоэхогенность патологического участка и гипоехогенность в 37.1% в то время как во ПА группе 61.5% наблюдалась гипоехогенность патологического участка ХСО. Однако, в T2 режиме интенсивность инвазивных аденом резко возрастал. Так, при инвазии 1-2 степени гиперинтенсивность обнаружена у 69.2% (n=18) и при 3-4 степеней у 64.1% (n=25) пациентов.

Итак, структурные изменения аденомы (неоднородность), интенсивный рост (>20% за 6 месяцев) аденомы в динамике, гиперинтенсивность в T2 режиме способствуют на более тщательное исследование больных с АГ и определение маркеров диагностики агрессивности.

Далее был проведен генетический анализ, который был направлен на изучение частоты распределения аллелей во всех группах и в контрольной группе. Известно, что преимуществом генетической оценки над иммуногистохимическим методом является неинвазивность обследования пациентов на ранних этапах диагностики агрессивных аденом гипофиза. Проводилась сравнительная оценка частоты распределения генотипов полиморфизма VEGFA, TP53, HIF-1 $\alpha$ , IL-17A у исследуемых 3-х группах: неинвазивные АГ у 29 больных, инвазивных 52 больных и здоровый контроль у 83 лиц.

Так, результаты исследования генотипирования в режиме real-time показали, что гетерозиготная мутация (G/C) полиморфизма G634C VEGFA в общей сложности зафиксирован в 21 случаях (26%), гомозиготный вариант полиморфизма с полной заменой аминокислоты гуанина (G) на цистеин (C) в позиции 634 хромосомной последовательности (C/C) выявлено в 4-х случаях. Анализ показал, что у пациентов с инвазивными аденомами гетерозиготный вариант (G/C) встречается в два раза чаще - 32,7% (n=17) по сравнению с контрольной группой 15,7% (n=13). Гомозиготный генотип C/C наблюдается также, чаще в группе пациентов с инвазивным ростом аденом 7,7% (n=4) по сравнению с контрольной группой, что подтверждает факт о том, что механизм прогрессирования инвазивных аденом связан с активацией ангиогенеза непосредственно через сигнальный VEGFA путь (Таб.2).

Таблица 2

Частота распределения генотипов полиморфизма G634C гена VEGFA (rs2010963) в группах пациентов с ААГ (n=81) и контроля (n=83)

Полиморфизм	Контроль n=83 (%)	Неинвазивные n=29 (%)	OR (95%CI)	P	Контроль n=83 (%)	Инвазивные n=52 (%)	OR (95%CI)	P
G/G	68 (81,9)	25 (86,2)	1.37 (0,4-4,5)	0,59	68 (81,9)	31 (59,6)	0,32 (0,14-0,71)	0,005
G/C	13 (15,7)	4 (13,8)	0.86 (0,25-2,8)	0,8	13 (15,7)	17 (32,7)	2.6 (1,14-5,98)	0,02
C/C	2 (2,4)	0 (0)	-	-	2 (2,4)	4 (7,7)	3.3 (0,6-19,1)	0,17

Общая частота распределение гетерозиготных аллелей C/T гена HIF-1 $\alpha$  зафиксирована в 17 (21%) случаях. Гетерозиготный вариант C/T гена HIF-1 $\alpha$  выявлялась значительно чаще ( $p = 0,02$ ) у пациентов с инвазивными аденомами по сравнению с контрольной группой: соответственно 25% (n=13) и 9,8% (n=8), в то время как при неинвазивных аденомах этот генотип наблюдался в 3 раза реже. Сочетанный полиморфизм VEGFA и HIF-1 $\alpha$  гетерозиготного характера зафиксирована в 6% (n=5) от общего количества исследуемых. (Таб.3).

Таблица 3

Частота распределения генотипов полиморфизма C/T гена HIF1 $\alpha$  (rs11549465) в группах пациентов с ААГ (n=81) и контроля (n=83)

Полиморфизм	Контроль n=83 (%)	Неинвазивные n=29 (%)	OR (95%CI)	p	Контроль n=83 (%)	Инвазивные n=52 (%)	OR (95%CI)	P
C/C	74 (89,2)	25 (86,2)	0,76 (0,21-2,68)	0,67	74 (89,2)	36 (69,2)	0,27 (0,11-0,67)	0,005
C/T	8 (9,6)	4 (13,8)	1,5 (0,4-5,4)	0,53	8 (9,6)	13 (25,0)	3.1 (1,2-8,1)	0,02
T/T	1 (1,2)	0 (0,0)	-	-	1 (1,2)	3 (5,8)	5,0 (0,5-49,6)	0,16

Был изучен полиморфизм TP53\_2 rs17884159 локуса и выявлено, что у пациентов с инвазивными аденомами гипофиза частота гетерозиготного варианта (C/T) гена TP-53\_2 была значительно выше - 15,4% (n = 8) по сравнению с контрольной группой - 4,8% (n = 4), что в свою очередь подчеркивает значимость пролиферации и нарушение апоптоза в развитии агрессивных аденом гипофиза. Более того, всего в 1,9 гомозиготного полиморфизма была зафиксирована при инвазивных формах аденом. Тем самым, подтверждается роль функционально активного полиморфизма TP53

предрасполагающий к нарушению апоптоза и в развитии инвазивного роста ААГ (Таб.4).

**Таблица 4**

**Частота распределения генотипов полиморфизма С/Т гена TP53-2 (rs17884159) в группах пациентов с ААГ (n=81) и контроля (n=83)**

Полимо рфизм	Контроль n=83 (%)	Неинвазив ные n=29 (%)	OR (95%CI)	р	Котроль n=83 (%)	Инвази вные n=52 (%)	OR (95%CI)	Р
С/С	79 (95,2)	26 (89,6)	2,3 (0,47-10,8)	0,30	79 (95,2)	43 (82,7)	0,24 (0,07-0,83)	0,02
С/Т	4 (4,8)	3 (10,3)	2,3 (0,47-10,8)	0,30	4 (4,8)	8 (15,4)	3,6 (1,02-12,6)	0,04
Т/Т	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	1 (1,9)	-	-

Иммуносупрессия имеет особое значение в развитие резистентности к традиционной терапии агрессивных аденом гипофиза. Активация неоваскулиризации в свою очередь вызывает активацию провоспалительных маркеров таких, как IL-17A. Непосредственно IL-17 способствует активации IL-6 который, является особым активатором хронического воспаления в очаге новообразования. Для оценки роли IL-17A в развитии инвазивности было изучена полиморфизм гена IL-17Av позиции G-197A. Было показано, что инвазивные аденомы более склонны к мутациям гена IL-17A, однако не было значительных различий между контрольной группой и основными группами, что указывает что самостоятельно мутация IL-17 не может служить предиктаром агрессивности. (Таб.5) В то время, как была зафиксированная сочетанный полиморфизм генов TP53 и IL-17A, которые могут взаимодействовать информативность как маркёры ранней диагностики ААГ.

**Таблица 5**

**Частота распределения генотипов полиморфизма G-197A в гене IL-17A в группах пациентов с ААГ (n=81) и контроля (n=83)**

Полимо рфизм	Контроль n=83 (%)	Неинвазивн ые n=29 (%)	OR (95%CI)	р	Котроль n=83 (%)	Инвазив ные n=52 (%)	OR (95%CI)	Р
G/G	53 (63,9)	20 (69,0)	1,25 (0,5-3,1)	0,61	53 (63,9)	29 (55,8)	0,71 (0,35-1,44)	0,34
G/A	26 (31,3)	8 (27,6)	0,83 (0,32-2,1)	0,70	26 (31,3)	19 (36,5)	1,26 (0,60-2,6)	0,53
A/A	4 (4,8)	1 (3,4)	0,70 (0,07-6,6)	0,75	4 (4,8)	4 (7,7)	1,64 (0,39-6,8)	0,49

Генетический анализ всех вышеуказанных генов выявил значимую роль неоваскулиризации (VEGF), которая индуцирована вследствие гипоксических

состояний контролируемых (HIF-1 $\alpha$ ) и нарушение взаимосвязи между важными процессами как апоптоз и пролиферация связанная с дефектом p53. Необходимо отметить, немаловажную роль провоспалительного сигнала циткинов которые посредством системы интерлейкина IL-17A учувствует как в развитии, так и в прогнозе агрессивных аденом гипофиза, способствуя резистентность к основным методам комбинированной терапии.

Анализ половой характеристики выявленных мутаций показал, что в целом мутирующие аллели гомозиготного и гетерозиготного характера всех исследуемых полиморфизмов встречались в 64,5% (n=40) у женского пола и почти в 2 раза реже у мужского пола 35.5% (n=22). Но, стоит отметить, что среди мужчин полные гомозиготный вариант генотипа исследуемых генов были зарегистрированы в 3 раза чаще, чем у женщин с частотой 10:3 соответственно (p< 0.015).

Возрастная характеристика показала, что в основном гетерозиготный вариант всех исследуемых полиморфизмов зарегистрированы в возрасте 10-30 лет (37.1%) и в 40-50 лет (30.6%), в то время, как среди всех выявленных полная замена аминокислот гомозиготных мутаций (n=13) почти половина 53% (n=7) были выявлены в возрастной категории >50 лет. Это подтверждает факт о том, что с возрастом риск развития агрессивности растёт.

Далее, была изучена частота выявления полиморфизмов гомозиготных, также и гетерозиготных вариантов генотипов в зависимости от гормональной активности аденом по сравнению с инциденталомами. Как показали результаты исследования, среди всех гетерозиготных генотипов (G\C) полиморфизма VEGFA (n=21) в наибольшей степени были обнаружены у больных с пролактин секретирующими АГ и составили 33% (n=7) и при НАГ 24%(n=5). В то время как, гомозиготный (полный) генотип (C\C) полиморфизма данного гена была зарегистрирована в наибольшей степени у больных с НАГ 50% (n=2). Почти одинаковая тенденция (около 20%) мутаций всех исследуемых генов (гомозиготных и гетерозиготных), кроме гетерозиготного генотипа Tr53-2 (9% n=1) зарегистрированы при соматотропиномах, Полиморфизм гетерозиготного варианта генов Tr53-2 и HIF-1 $\alpha$  в наибольшей степени 45% (n=5) и 40% (n=6) соответственно, также был выявлен при пролактиномах. В дополнении, полный полиморфизм Tr53-2 и HIF-1 $\alpha$  (гомозиготный генотип) выявлена при НАГ 100% (n=1) и 50% (n=2) частотой соответственно, что подтверждает тенденцию агрессивного поведения НАГ по сравнению с активными агрессивными аденомами. Мутации гетерозиготного характера (G\A) IL-17A, который является активным провоспалительным маркером, почти с одинаковой частотой были выявлены при пролактиномах (20% n=5), соматотропиномах (24% n=6), а также при инциденталомах (20% n=1), что подтверждает значимую роль воспаления в развитии не только ААГ, но и аденом гипофиза в целом. Тем не менее, в 40% (n=2) случаях гомозиготный генотип (A\A) IL-17A была выявлена при АКТГ зависимом синдроме Кушинга, указывающая на роль хронического воспалительного каскада, участвующего в развитии рецидивирующего течения болезни у пациентов данной группы. Более того, при НАГ частота выявления гетерозиготный

полиморфизм (G\A) гена IL-17A составила наибольшую степень 32% (n=8) среди всех выявленных гетерозиготных генотипов. (табл.6).

**Таблица 6**

**Ассоциация выявленных полиморфизмов в зависимости от гормональной активности исследуемых групп**

		<b>VEGFA (21\4)</b>	<b>TP53-2 (11\1)</b>	<b>HIF-1A (15\4)</b>	<b>IL-17A (25\5)</b>
<b>ПРЛ</b>	<i>G/C</i>	33 % (7)	45% (5)	40% (6)	20% (5)
	<i>C/C</i>	25% (1)	-	50% (2)	20% (1)
<b>АКТГЗ-СК</b>	<i>G/C</i>	14% (3)	18% (2)	7% (1)	12% (3)
	<i>C/C</i>	-	-	25% (1)	40% (2)
<b>Сомато-тропиномы</b>	<i>G/C</i>	19% (4)	9% (1)	20% (3)	24% (6)
	<i>C/C</i>	25% (1)	-	25% (1)	20% (1)
<b>НАГ</b>	<i>G/C</i>	24% (5)	18% (2)	20% (3)	32% (8)
	<i>C/C</i>	50% (2)	100% (1)	0	20% (1)
<b>Инциденталомы</b>	<i>G/C</i>	9.5% (2)	9% (1)	13% (2)	12% (3)
	<i>C/C</i>	-	-	-	-

Для определения взаимосвязи характеристик и поведения агрессивных аденом и генетических мутаций, была изучена дифференцировка аденом как первично инвазивные, рецидивирующие после трансфеноидальной аденомэктомии и резистентные аденомы к медикаментозным препаратам.

Среди проведенного генетического анализа у 81 больного было выявлено преимущественная частота (43% n=35) рецидивирующее течение аденом после успешной трансфеноидальной аденомэктомии. Резистентные к медикаментозным препаратам аденомы составили (n=12) 15% случаев и почти у одной четверти случаев больных (n=21) 25% зафиксирована первичная инвазия с охватом КС 3-4 степени. Далее проведен анализ взаимосвязи генетических особенностей при первично- инвазивных аденомах, рецидивирующих и резистентных аденомах гипофиза в сравнительном аспекте. При этом анализирована дифференцированная частота мутирующих аллелей в этих группах и выявлено, что гетерозиготный вариант (G\C) и гомозиготный вариант (C\C) полиморфизма гена гена VEGFA в наибольшей степени встречались при первичных инвазиях 33,3% (n=7) и 14,2% (n=3) соответственно. Более того, при рецидивирующем течение у 54% (n=19) больных зафиксирована преимущественно гетерозиготный генотип VEGFA. В то время как, полиморфизм гена TP53-2 чаще выявилось у больных с резистентными формами аденом гипофиза 41% (n=5). Следует отметить, что гетерозиготный вариант (C\T) гена HIF-1 $\alpha$  превалировала при первичных инвазиях с охватом КС 3-4 степени по Кнопсу. В дополнении, аллели

полиморфизма генов IL-17A в наибольшей степени 28,1% (n=6) наблюдались также при резистентном течении ААГ, которые чётко иллюстрированы на таблице 7.

**Таблица 7**

**Ассоциация генотипов в зависимости от типа ААГ**

	<b>СПО (Рецидив) (n=35) %</b>	<b>Резистентные (n=12) %</b>	<b>Первичная инвазия (n=21) %</b>	<b>p-value</b>
<b>VEGFA</b>				
<b>G\C</b>	54 (n=19)	16,6(n=2)	33,3 (n=7)	0,27
<b>C\C</b>	2,8 (n=1)	0	14,2 (n=3)	-
<b>Trp53-2</b>				
<b>C\T</b>	8,5 (n=3)	41,6 (n=5)	14,2 (n=3)	0,013
<b>T\T</b>	2,8 (n=1)	0	0	-
<b>HIF-1<math>\alpha</math></b>				
<b>C\T</b>	8,5 (n=3)	16,6 (n=2)	28,1(n=6)	<0.001
<b>T\T</b>	5,7(n=2)	0	4,7(n=1)	0,798
<b>IL-17 A</b>				
<b>G\A</b>	8,5 (n=3)	25,4 (n=11)	4,7 (n=1)	0,017
<b>A\A</b>	8,5(n=3)	0	0	-

Таким образом, проведенный генетический анализ по выявлению полиморфизмов генов VEGFA, HIF-1  $\alpha$ , TP53-2 и IL-17A обнаружил важные и значимые отклонения, указывающие на их не только научный, но практическую значимость и в ранней диагностике ААГ. Стало определено, что в зависимости от характерного течения агрессивных аденом следует исследовать специфические полиморфизмы данных генов в отдельных группах ААГ.

Своевременная генетическая оценка является не только неинвазивным методом, обследования пациентов на ранних этапах диагностики агрессивных аденом гипофиза, но и может позволить предикцию агрессивности в дооперационном периоде и начать своевременную терапию для предупреждения осложнений ААГ, тем самым повышая эффективность терапии.

На основании проведенных исследований был разработан алгоритм ранней диагностики больных с ААГ. (рис.1)



**Рис. 1. Алгоритм ранней диагностики агрессивных аденом гипофиза**

## ВЫВОДЫ

1. Исследование клинических особенностей ААГ показал отсутствие взаимосвязи с гормональной активностью, полом, возрастом и зависела от характера и степени инвазии в окружающие гипофиз структуры. При этом наибольшая частота агрессивного роста встречалась при ААГ- 46.2%, соматотропиномах- 30.8% и пролактиномах- 23,1%

2. Анализ молекулярно-генетических аспектов ААГ показал, что все исследуемые полиморфизмы встречались чаще у лиц женского пола по сравнению с мужским, с частотой 2:1. При этом у мужчин гомозиготный вариант полиморфизма зарегистрирован в 3 раза чаще, чем у женщин с частотой 10:3 соответственно и в половине случаев в возрасте >50 лет.

3. Выявлено, отсутствие корреляционной связи между гормональной активностью и объемом ААГ. Установлены нейровизуализационные особенности ААГ в виде нечеткости и неоднородности структуры образования с гиперинтенсивностью в T2 режиме. При инвазии 3-4 степени: скорость роста аденомы >20% за 6 месяцев ( $p < 0.001$ ) с признаками очаговой эрозии кости, поражения ЦНС, массивной компрессией хиазмы и дегенерацией опухоли, которые наблюдались в 60% случаев ( $p < 0.001$ ) по сравнению с I и ПА подгруппой.

4. С учётом гормональной активности и молекулярно-генетических параметров ААГ выявлена преимущественная частота распределения исследуемых гомозиготных вариантов полиморфизмов у больных с

пролактиномами гена HIF-1 $\alpha$  (50%), АКТГ-ЗСК гена- IL-17A (40%), НАГ гена- VEGFA (50%) и TP53-2 (100%). Гетерозиготный вариант всех исследуемых полиморфизмов ассоциировался чаще при инвазивных аденомах по сравнению с контрольной группой. Преимущественно зафиксированы полиморфизмы гена VEGFA и HIF-1 $\alpha$  предрасполагающие к первичной инвазии 3-4 степени и рецидивирующему течению и при резистентных формах ААГ чаще выявлены полиморфизмы гена TP53-2 и IL-17A.

5. Разработан алгоритм диагностики агрессивных аденом гипофиза, с учетом гормональной активности, степени нейровизуализационной инвазии по классификации Кнопс и генетическому анализу полиморфизма генов VEGFA, HIF-1 $\alpha$ , TP53-2, IL-17A.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT  
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY  
NAMED AFTER ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOV**

**AZIMOVA OZODA TALATOVNA**

**AGGRESSIVE PITUITARY ADENOMAS. CLINICAL,  
IMMUNOLOGICAL, MOLECULAR-GENETIC ASPECTS**

**14.00.03 – Endocrinology**

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

**TASHKENT – 2022**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.1.PhD/Tib742.**

The dissertation was prepared at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulov.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal at (www.ziynet.uz).

**Scientific adviser:**

**Khalimova Zamira Yusupovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Najmutdinova Dilbar Qamaridinovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Rakhimova Gulnara Nishanovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:**

**Republican Research Centre of Emergency Medicine**

The defense of the dissertation will take place on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022, at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. \_\_\_\_), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 year.

(mailing report №. \_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 year).

**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Docent

**S.I. Ismailov**

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** is to study the clinical, immunological, molecular genetic aspects of aggressive pituitary adenomas and to develop an optimal algorithm for their early diagnosis.

**The object of the study** was 100 patients with a confirmed diagnosis of pituitary adenoma, who applied to the center of endocrinology named after Akad. Yo.K. Turakulova for the period from 2020 to 2021.

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

For the first time, on the basis of the studied data, the paper presents a characteristic of the clinical and visualization features of aggressive pituitary adenomas, based on the Knops classification;

the distribution frequency of alleles and genotypes of VEGFA, HIF-1 $\alpha$ , TP53-2, IL-17A gene polymorphisms in the prognosis of aggressive pituitary adenomas was studied, taking into account invasive growth and hormonal activity of adenomas;

the contribution of clinical, hormonal, imaging and molecular genetic factors in the prediction of aggressive pituitary adenomas was determined;

the algorithm for the early diagnosis of APA has been improved, taking into account the imaging characteristics according to the Knops classification, genetic and clinical indicators.

**Implementation of the research results.** Based on the results obtained in the course of a study of timely diagnosis of patients with aggressive pituitary adenomas are introduced into practical healthcare:

approved the methodological recommendation "Modern approaches to early diagnosis of aggressive pituitary adenomas" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/08 of 07.01.2022) was approved, which made it possible to introduce modern methods of diagnosis and administration of patients with aggressive pituitary adenomas. This guidelines is intended for family doctors and endocrinologists working in the primary and secondary parts of the health system. The recommendations made it possible to increase the effectiveness of early diagnosis and the introduction of aggressive pituitary adenomas;

the results of the study on the algorithm of early diagnosis and management of patients with aggressive pituitary adenomas were introduced into healthcare practice, in particular, the clinical practice of the Samarkand endocrinology center and of the Andijan region (Certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z/66 of 16.02.2022). The introduction of scientific results of the study made it possible to conduct timely monitoring of the state of health of patients with aggressive pituitary adenomas, improve the quality of life by timely eliminating complications arising from massive, aggressive growth of adenomas and thereby reduce the risk of disability and mortality.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 101 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Халимова З.Ю., Азимова О.Т. Роль полиморфизма генов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA), гипоксии индуцированного фактора -1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) и интерлейкина 17A (IL-17A) в поведении агрессивных аденом гипофиза // Доктор ахборотномаси. – Самарканд, – 2021. – № 4 (101). – С. 87 -91 (14.00.00; №20).

2. Халимова З.Ю., Азимова О.Т. Агрессивные аденомы гипофиза. клинические, иммунологические и молекулярно-генетические аспекты // Биомедицина ва амалиёт журнали. – Тошкент, – 2021. – №3. – С. 509-521 (14.00.00; №24).

3. Zamira Yusupovna Khalimova, Ozoda Talatovna Azimova. Neuroimaging assessment of aggressive pituitary adenomas // Journal of Pharmaceutical Research International. – India, – 2021. – 33 (57B). – P. 276-283. (14.00.00; Index: Web of science NAAS score (2020): 5.51).

4. Khalimova Z.Yu. Azimova O.T, Safarova M.S Epigenetic overview of the prolactinomas. // Ўзбек тиббиёт журнали. – Ташкент, – 2020. – №SI-3 – С. 127 -132 (14.00.00; Impact factor (2021): 4.9 ).

5. Khalimova Z.Yu. Azimova O.T Clinical immunological and molecular-genetic characteristic of aggressive pituitary adenomas // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – Las Vegas, – 2021. – 3(04). – P. 88-100. (14.00.00; Impact factor (2021): 5.64).

**II бўлим (II часть; II part)**

6. Халимова З.Ю., Азимова О.Т., Батырова М.Б. Нейровизуализационная оценка агрессивных аденом гипофиза // Центральное Азиатский эндокринологический журнал. – Ташкент, – 2021. – Том 1, № 3. – С-77-85.

7. Khalimova Z.Yu. Azimova O.T. The role of HIF-1 $\alpha$  polymorphism in the development of the aggressive pituitary adenomas // “International Conference on Advance Research in Humanities Sciences and Education”, published with Conferencea International Database, hosted online from Istanbul, – Turkey, 28<sup>th</sup> of March 2022. – P.66.

8. Халимова З.Ю., Азимова О.Т. Генетическая особенность VEGFA (G634C) и HIF-1 $\alpha$  в развитии агрессивных аденом гипофиза // «Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi» va «Raqqamli O‘zbekiston - 2030» davlat dasturlariga bag‘ishlab o‘tkazilgan Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi. – Toshkent, – 2022. – С. 17-18

9. Azimova O.T., Khalimova Z.Yu. Aggressive pituitary adenomas and sex hormone disorders. // In an Multidisciplinary «International Conference on Advance

Research in Humanities Sciences and Education», published with Conferencea International Database, hosted online from London, The UK on May 10<sup>th</sup> 2022.– P.31.

10. Азимова О.Т. Агрессивные аденомы гипофиза и нарушение половых гормонов. Сборник тезисов. 76-ой Международной научно-практической конференции студентов медицинских вузов и молодых учёных. 20-21 мая 2022 года. Самарканд, Узбекистан. –С.602.

11. Zamira Khalimova, Ozoda Azimova. The role of HIF-1a and vegfa polymorphism (G634C) in the development of the aggressive pituitary adenomas // «Endocrine Abstracts», 24th European Congress of Endocrinology 2022. - Milan, Italy. 21 –24 May 2022. - Vol. 81. – P.672.

Автореферат «\_\_\_\_\_» журналі  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: \_\_\_\_\_ 2022 года  
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 0. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № СИГ - 2022. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru