

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**ХОЛОВА ДИЛОРОМ ШАРИФОВНА**

**ҚАЙТАЛАНУВЧИ ГИПОФИЗ НОФАОЛ АДЕНОМАЛАРИ  
РИВОЖЛАНИШИНИНГ ЭПИГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА  
БАШОРАТЛАШ ОМИЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ (КЛИНИК -  
ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ, ГЕНЕТИК ТАДҚИҚОТ)**

**14.00.03 – Эндокринология**

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ–2025**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of dissertation abstract of Doctor of Science (DSc)**

**Холова Дилором Шарифовна**

Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари ривожланишининг  
эпигенетик механизмлари ва башоратлаш омилларини баҳолаш  
(клиник - иммуногистохимёвий, генетик тадқиқот)..... 3

**Холова Дилором Шарифовна**

Эпигенетические механизмы развития рецидивирующих неактивных  
аденом гипофиза и оценка факторов прогноза  
(клинико - иммуногистохимическое, генетическое исследование)..... 37

**Kholova Dilorom Sharifovna**

Epigenetic mechanisms of the development of recurrent inactive pituitary  
adenomas and assessment of prognostic factors  
(clinical immunohistochemical, genetic research)..... 71

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 77

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**ХОЛОВА ДИЛОРОМ ШАРИФОВНА**

**ҚАЙТАЛАНУВЧИ ГИПОФИЗ НОФАОЛ АДЕНОМАЛАРИ  
РИВОЖЛАНИШИНИНГ ЭПИГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА  
БАШОРАТЛАШ ОМИЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ (КЛИНИК -  
ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ, ГЕНЕТИК ТАДҚИҚОТ)**

**14.00.03 – Эндокринология**

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ–2025**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.1.DSc/Tib649 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

**Илмий маслаҳатчи:**

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

**Расмий оппонентлар:**

**Трошина Екатерина Анатольевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Махкамов Козим Эргашевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Абдуллаев Алишер Абдумавлянович**  
биология фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини  
ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 рақамли Илмий кенгашининг 2025 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

Диссертация билан Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871)262-27-02).

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2025 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Г.А. Алимухамедова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
раиси, тиббиёт фанлари доктори

**У.А. Мирсайдова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича  
фалсафа доктори (PhD)

**Х.К. Насырова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори

## **КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёда гипофиз нофаол аденомалари (ГНА) нафақат тиббий, балки муҳим ижтимоий-иқтисодий муаммо саналиб, улар энг фаол меҳнатга лаёқатли ёшда пайдо бўлади ва ҳаёт сифатининг кескин ёмонлашишига, аҳолининг ногиронлигига ва эрта ўлимга олиб келади. ГНА барча мия ичи ўсмаларининг тахминан 10-20%ини ва барча гипофиз аденомаларининг 15-54%ини ташкил қилади ва асосан 30-60 ёшда учрайди. ГНА асосан тасодифан ёки ўсма сезиларли даражада катталашганида аниқланади, бу кўриш аъзоларининг дисфункциясини (78% гача), неврологик (75-80%), жинсий ва репродуктив асоратларни (38,6 - 75%) келтириб чиқаради, бу эса гипофиз яқин атрофидаги тузилмаларнинг ўсма билан сиқилиши «масс-эффект» оқибатида юзага келади ва гипо - ёки пангипопитуитаризм каби оғир гормонал касалликларни келтириб чиқаради, бу эса ўз навбатида беморларни умрбод ўрин босувчи гормонал терапияга муҳтож қилади, бундай асоратларнинг беморларда учраш частотаси 43-89%га етади ва беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада ёмонлаштиради. Шу сабабли, ушбу беморлар гуруҳининг операциядан кейинги кузатуви муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

ГНА секин ва чекланган ўсишига қарамай, 25-55% ҳолларда агрессив ва инвазив ўсади ва қайталади, бу уларни бошқариш учун тактикани ўз вақтида танлаш муҳимлигини белгилайди. Каверноз синус тузилмаларига аденоманинг инвазив ўсиши мавжуд бўлган ҳолларда, трансфеноидал аденомектомиядан кейин қолдиқ ўсимта тўқимаси мавжуд бўлган ўсмалар учун қайталаниш хавфи юқори ҳисобланади. Замонавий нейрожарроҳликнинг эришган ютуқларига қарамай, ГНАнинг ҳажми ва инвазив ўсиши кўпинча ўсманинг қисман резекциясига олиб келади ва 50-80% ҳолатларда операциядан кейинги қолдиқ тўқиманинг мавжудлигига ҳамда ўсманинг қайта такрорий ўсишига сабабчи бўлади. Охирги мета-таҳлиллар шуни кўрсатдики, сўнгги 30 йил ичида гормонал фаол ўсмаларга қараганда қайталанувчи ГНАлари билан касалланиш кўпайган. Жарроҳлик давосидан кейинги МРТ текширувда тасдиқланган тўлиқ резекциядан сўнг қайталаниш хавфи аденомектомиядан 5 ва 10 йил ўтгач, мос равишда 10-20% ва 30% ни ташкил этган. Бугунги кунга қадар ГНАларининг жарроҳлик давосидан кейинги кечишини аниқ башорат қила оладиган ишончли маркёрлар мавжуд эмас. Бинобарин, ушбу гуруҳ беморларнинг операциядан кейинги кузатуви муаммо бўлиб қолмоқда, бу тадқиқотни ўтказишнинг ўзига хос хусусияти ҳисобланади.

Мамлакатимизда тиббий ёрдамни янада ривожлантириш, тиббиёт тизимини жаҳон стандартлари талабларига мослаштириш, жумладан, сурункали касалликларнинг аҳоли орасида тарқалишини камайтириш ва профилактикасига муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти та устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини

яхшилаш...»<sup>1</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда аҳоли орасида эндокрин тизимнинг турли касалликларини ташхислаш ва даволашда замонавий технологиялардан фойдаланишни яхшилаш орқали касаллик асоратларини камайтиришга қаратилган илмий тадқиқотларни ўтказиш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 19 апрелдаги ПҚ-4295-сон «2019-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига эндокринологик ёрдамни такомиллаштириш Миллий дастурини тасдиқлаш тўғрисида», 2022 йил 26 январдаги ПҚ-102-сон «Эндокринология хизматини такомиллаштириш ва кўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>2</sup>.**

ГНАларининг онкогенези, тажовузор ўсиши маркёрларини, шунингдек қайталанувчи кечишининг механизмларини ўрганишга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Dalhousie Университети, Торонто Университети (Канада); Coleman-Ios Medicina Futura тиббиёт маркази (Италия); Лейден университети тиббиёт маркази (Leiden, Нидерланды); Ramón y Cajal University Hospital (Испания); Fujian Medical University (Хитой); Лион Университети (Франция); Кливленд тиббиёт маркази, Вирджиния Университетининг саломатлик илмий маркази (АҚШ); Гипоталамус ва гипофиз маркази (Япония); Уппсаль университетининг иммунология, генетика ва патология кафедраси (Швеция); Лозанн патология университети (Швейцария); Оксфорд университети, Эндокринология, диабет ва метаболизм маркази, Қиролича Елизаветанинг Университети касалхоналари (Буюк Британия); Эндокринология, диабет и моддалар алмашинуви госпитал маркази (Сан-Жуан, Португалия), Сеченов номидаги 1-Москва Давлат университети (Россия Федерацияси); Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон).

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

<sup>2</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), [cyberleninka.ru](http://cyberleninka.ru), [www.goethe-university-frankfurt.de](http://www.goethe-university-frankfurt.de), [www.utexas.edu](http://www.utexas.edu), [ubc.ca](http://ubc.ca), [www.berkeley.edu](http://www.berkeley.edu), [www.uark.edu](http://www.uark.edu), [www.virginia.edu](http://www.virginia.edu), [www.pitt.edu](http://www.pitt.edu), [www.ncl.ac.uk](http://www.ncl.ac.uk), [www.uio.no/english](http://www.uio.no/english), [www.useoul.edu](http://www.useoul.edu), [www.pkuf.org](http://www.pkuf.org), [www.gematologiya.uz](http://www.gematologiya.uz).

“Жим” ўсмалар, яъни ГНАлари функционал фаол ўсмалардан қайталаниш хавфи юқори агрессив кечиши билан фарқланади ва бу борада олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: гипофиз безининг “жим” аденомалари 25% ҳолларда кейинчалик функционал фаоллашиши аниқланган (Birmingham and Oxford тиббиёт марказлари, Буюк Британия; Ла-Корунья университети, Испания; Лозанна Университети, Швецария; Гипофиз ўсмалари ва бош суягининг эндоскопик жарроҳлиги маркази, Италия); ГНА ривожланиши, тажовузор ўсиши ва қайталанишини башорат қилиш маркерлари аниқланган (Nürnberg Университети, Германия; Торонто Университети, Канада; Техрон тиббиёт Университети, Эрон; Неаполь Университети, Италия; Прага тиббиёт университети, Венгрия). Дунё олимлари қатори ўзбек олимлари томонидан ҳам гипофиз аденомалари ва шу қаторда гипофиз нофаол аденомаларининг патогенези, ташхисоти ва даволашнинг айрим масалаларига бағишланган илмий ишлар бажарилган (Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси)).

Дунёда жарроҳлик давосидан кейин ўсмаларнинг қайталанишини башорат қилиш бўйича қатор, жумладан: микроРНКлар, иммуногистокимёвий маркерлар Ki-67, хромогранинлар ва p53нинг гипофиз онкогенезидаги аҳамиятини баҳолаш; уларнинг аденомаларнинг инвазив тажовузор ўсиши ҳамда қайталаниши маркерлари сифатидаги башоратли аҳамиятини баҳолаш; бу маркерларнинг гипофиз ўсмаларини жарроҳлик йўли билан даволашдан кейинги узоқ муддатли натижаларини башорат қилишдаги “чегара” қийматларини аниқлаш каби устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнгги 10 йил ичида бутун дунё бўйлаб кўплаб клиник ва фундаментал тадқиқотлар ўтказилди, уларнинг натижалари ГНА муаммосини ҳар томонлама ўрганишга имкон беради. Ўтказилган бир нечта кўп марказли тадқиқотлар рўйхатга олинган маълумотларга асосланади, аммо ГНА бўлган беморларни бошқариш бўйича ягона клиник тавсиялар мавжуд эмас. Баъзи тадқиқотлар аденоманинг инвазив ва тажовузор ўсиши, авж олиши ёки қайталаниши билан боғлиқ ҳолатларни иноватга олган ҳолда p53 ва Ki-67 маркерларининг экспрессиясини кўрсатди (Foltran RK, 2018; Glebauskienė, 2018). Қабул қилинган сўнгги таснифлар гипофиз ўсмаларини маълум бир аденогипофизар хужайра қаторига мансублигига қараб табақалаштиради, сўнгги гистологик вариантларни гормонал таркибга ва ўзига хос гистологик ва иммуногистокимёвий белгилар мавжудлигига қараб аниқлайди (Aflorei, 2014; Iglesias P, 2017; Sadik, 2017; Foltran RK, 2018; Blake M. Hauser, 2019; Sadeghipour, 2023). Сўнгги пайтларда иммуногистокимёвий тадқиқотлар хужайра цикли билан боғлиқ антигенларни таҳлил қилиш орқали анъанавий гистологик таҳлилни яқунлаш ва хужайра пролиферациясини иммуногистокимёвий (ИГК) баҳолашнинг стандарт амалиётига айланди ва клиник онкология учун таянч бўлиб хизмат қилади. Сўнгги ўн йилликдаги тадқиқотлар клиник аҳамиятга эга бўлган бир нечта ИГК маркерларини аниқлади, аммо шу билан бирга ушбу маркерлар ўсмаларнинг пролифератив фаоллиги билан корреляцион алоқаси йўқлигини

кўрсатган (Гареев И.Ф., 2018; Любимова Н.В., 2018; Пронин В.С., 2021; Николенко В.Н., 2023).

Ўзбекистон Республикасида ГНА патогенези, ташхисоти ва даволашнинг айрим масалаларига оид қатор илмий ишлар олиб борилган (Халимова З.Ю., 2001; Махкамов К.Э., 2014; Насырова Х.К., 2021; Азимова О.Т., 2022), бироқ жарроҳлик давосидан кейинги қайталаниш маркёрларини ўрганиш ва аниқлашга қаратилган илмий тадқиқотлар ҳозиргача олиб борилмаган. Нофаол гипофиз аденомалари муаммоси етарлича чуқур ёритилмаган бўлиб, ташхисот ва даволаш натижаларини башорат қилишнинг кўплаб жиҳатлари ҳамда касалликнинг қайталаниши билан боғлиқ масалалар етарлича ўрганилмаган.

Бугунги кунга келиб, морфологик ва эпигенетик омилларни инобатга олган ҳолда комплекс ва ўзаро боғлиқ ҳолда жарроҳлик даволашдан сўнг ГНАнинг қайталанишини башорат қилиш белгиларини аниқлашга қаратилган тадқиқотлар бажарилмаган. Шундай қилиб, патогенезни ўрганиш, ташхисот ва шахсийлаштирилган даволашнинг такомиллаштирилган усулларини ишлаб чиқиш, касалликнинг авж олиши ва такрорланиши белгиларини аниқлаш эндокринологиянинг долзарб муаммоси бўлиб, унинг кўплаб масалалари мунозаралиги ва ҳалигача ҳал қилинмаганлиги ушбу тадқиқотни ўтказиш зарурлигини тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №ПЗ - 20170928355 “Нейроэндокрин тизим ўсмаларини эрта ташхислаш ва дифференциал даволашнинг юқори технологияли усулларини ишлаб чиқиш” (2018-2020 йй.) ҳамда №ПЗ-2020042188 “Гипофизнинг гормонал фаол ўсмаларида юрак-қон томир асоратлари шаклланишини эрта ташхислаш ва башорат қилишнинг янги технологик усулларини ишлаб чиқиш” (2021-2023 йй.) мавзусидаги амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** қайталанувчи гипофиз нофаол аденомаларининг ривожланишида ўсма авж олиш маркерлари ва эпигенетик омилларнинг башоратли ролини баҳолаш, даволаш тактикасини танлаш ва асоратларини коррекция қилиш учун шахсийлаштирилган ёндашувларни ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

Ўзбекистон Республикаси бўйича ГНАлари билан касалланган беморларнинг клиник, биокимёвий, гормонал хусусиятларини ўрганиш; аниқланган асоратлар, касалликнинг клиник кечиши, қайталаниши ва ИГК ҳамда транскрипция омилларини ҳисобга олган ҳолда ГНАлари билан касалланган беморларнинг электрон маълумотлар базасини яратиш;

беморларнинг жинси, ёши, клиник, гормонал ва кўриш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ГНАнинг асоратларини баҳолаш;

гипофиз нофаол аденомаси тўқималарида ўсманинг авж олиш маркерлари p53, хромогранин А ва Ki – 67нинг, шунингдек, ГНА бўлган беморларнинг



қонида ўсма ўсишининг эпигенетик омиллари miR – 128, miR – 155нинг башоратлаш қийматини баҳолаш;

қайталанувчи гипофиз нофаол аденомаларининг оқибатларини башорат қилишда ўсманинг авж олиши ва эпигенетик ўсиш омилларининг ролини аниқлаш;

ўсма ривожланишининг потенциал башоратчилари ва эпигенетик омилларини ҳисобга олган ҳолда, қайталанувчи гипофиз нофаол аденомаларини даволашнинг шахсийлаштирилган усулларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида (РИЭИАТМ) амбулатор ва стационар даволанишда бўлган 501 нафар, шунингдек тадқиқотнинг асосий гуруҳлари учун ажратиб олинган 100 нафар бемор: 50 нафар қайталанувчи кечишли ва 50 нафар турғун кечишли гипофизнинг нофаол аденомаси билан касалланган беморлар маълумотлари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида биокимёвий, гормонал, эпигенетик тадқиқотлар ўтказиш учун беморларнинг қон зардоби, морфологик тадқиқотлар ўтказиш учун ГНА тўқималари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда қайталанувчи гипофиз нофаол аденомаларинининг ривожланишида ўсма авж олиш маркерлари ва эпигенетик омилларнинг башоратли ролини баҳолаш учун умумий клиник, биокимёвий, гормонал, тасвирлаш, иммуногистохимёвий, генетик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагидан иборат:

ГНАлари авж олишидаги аҳамиятини баҳолаш асосида касалликнинг кечишини, оқибатини ва қайталанишини башоратловчи мезон сифатида илк бор ўсма ўсишининг эпигенетик омиллари miRNA–128, miRNA–155 экспрессиясининг юқори даражаси аҳамияти аниқланган;

ГНАлари ривожланиши ва қайталанишида ўсма ўсишининг ИГК маркёрлари Ki-67, p53, хромогранин А юқори даражаси билан тўғри корреляцион боғланиш борлиги аниқланган;

қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари ўсиши ва қайталанишининг патогенезида ИГК маркёрлар Ki-67, p53, хромогранин А ҳамда эпигенетик омиллар miRNA – 128, miRNA – 155 экспрессиясининг юқори даражаси билан тўғри корреляцион боғланиш борлиги исботланган;

ўсма ўсишининг ИГК маркёрлари Ki-67, p53, хромогранин А ҳамда эпигенетик омиллар miRNA – 128, miRNA – 155 учун чегара қийматлари (“кесиш нуқтаси”) аниқланиб, улар ёрдамида ГНАлари қайталанишини башоратловчи мезонларнинг энг муҳим комбинацияси аниқланган;

қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари ривожланишини эрта ташхислаш ва даволаш алгоритми ҳамда касаллик қайталанишини башоратловчи модель ишлаб чиқилган, шунингдек касаллик кечишига кўра патогенетик даволаш тартиби нейровизуализацион ва биокимёвий текширувлар асосида такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

“Neural Networks” модулидаги SPSS 23 дастурида сунъий кўп қатламли персептроник таҳлил ёрдамида ГНАлари қайталанишини башорат қилиш модели ишлаб чиқилган;

miRNA – 128, miRNA – 155 эпигенетик ўсиш омиллари ва Ki-67, p53 ва хромогранин A иммуногистокимёвий пролиферация маркерларини инобатга олган ҳолда ГНАлари билан касалланган беморларни ташхислаш, бошқариш ҳамда қайталанишини башорат қилиш модели асосида “Гипофиз нофаол аденомаси сабабли операция қилинган беморларда қайталаниш хавфини башорат қилиш” алгоритми ва калькулятори ишлаб чиқилган ҳамда унга Интеллектуал мулк агентлигида DGU 41456 сонли (19.07.2024 й.) хавфсизлик гувоҳномаси олинган;

“Гипофиз нофаол аденомалари билан оғриган беморларнинг маълумотлар базаси” ЭХМ дастури оптималлаштирилди; у беморлар тўғрисидаги маълумотларни бирлаштиришга, тезкор ташхис қўйишга, даволаш тактикасини аниқлашга ва уларни динамик кузатишга имкон берган ҳамда унга Интеллектуал мулк агентлигида BGU 1288 сонли (14.02.2024 й.) хавфсизлик гувоҳномаси олинган;

ГНА тўқимасида Ki-67, p53, хромогранин A экспрессиясини, шунингдек реал вақтдаги полимер занжир реакцияси (РВ ПЗР) орқали ўсма ўсишининг эпигенетик омиллари miRNA – 128, miRNA – 155ни қон зардобида текшириш гипофиз нофаол аденомаларининг қайталанган шакллари башоратлаш учун муҳимлиги асосланган;

ГНАнинг қайталанишини башорат қилиш модели асосида яратилган “Гипофиз нофаол аденомаси сабабли операция қилинган беморларда касаллик қайталаниш хавфини башорат қилиш” калькулятори Ki-67, p53, хромогранин A экспрессиясини, шунингдек, miRNA – 128, miRNA – 155 эпигенетик ўсма ўсиш омилларини ҳисобга олган ҳолда қайталанган ГНАни башорат қилиш учун шахсийлаштирилган ёндашувни таъминлаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморларнинг сони етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган умумий клиник, биокимёвий, гормонал, тасвирлаш, иммуногистокимёвий, генетик ва статистик тадқиқот усуллар асосида қайталанувчи гипофиз нофаол аденомаларинининг ривожланишида ўсма авж олиш маркерлари ва эпигенетик омилларнинг башоратли ролини баҳолашнинг ўзига ҳослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, ҳулосалар ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти қайталанувчи гипофиз нофаол аденомаларининг клиник-биокимёвий, гормонал, визуал, асбобий, генетик ва иммуногистокимёвий хусусиятлари ўсманинг ўлчами, ўсиш йўналишига, шунингдек беморлар жинси, ёши, касаллик давомийлиги билан боғлиқ ҳолда тавсифланганлиги, Ki-67, p53, хромогранин A иммуногистокимёвий маркерларининг ташхисий ва башоратли роли, шунингдек miRNA – 128, miRNA – 155 эпигенетик ўсиш омиллари ўрганилганлиги ва таҳлил қилинганлиги, қайталаниш кўрсаткичлари аниқланганлиги ва уларнинг прогностик аҳамияти баҳоланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тадқиқот натижалари асосида касаллик оқибатларини башорат қилиш, ўз вақтида тўғри даволаниш тактикасини аниқлаш, шу билан ногиронлик, ўлимни камайтиришга ёрдам бериш ва натижада ушбу тоифадаги беморларни кейинги даволаш учун иқтисодий харажатларни камайтириш имконияти яратилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари ривожланишининг эпигенетик механизмлари ва башоратлаш омилларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* ўсма ўсишининг эпигенетик омиллари miRNA–128, miRNA–155 нинг ГНА авж олишидаги аҳамиятини баҳолаш асосида касалликнинг кечиши, оқибати ва қайталаниши учун уларнинг башоратли аҳамияти аниқланганлиги бўйича таклифлар акад. Ё.Х.Тўракулов номидаги РИЭИАТМ Этик қўмитаси томонидан 2023 йил 23 апрелдаги 3-сон билан тасдиқланган «Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомаларини эрта ташхислашдаги замонавий ёндашувлар» ва 2023 йил 11 майдаги 5-сон билан тасдиқланган «Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари билан касалланган беморларни ташхислаш ва олиб бориш алгоритми» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Бухоро вилояти эндокринология диспансери бўйича 15.06.2023 йилдаги 72- ва 73-сон ҳамда акад. Ё.Х.Тўракулов номидаги РИЭИАТМнинг Самарқанд филиали бўйича 12.06.2023 йилдаги 23-н ва 25-н-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари билан касалланган беморларни бошқариш, дифференциал даволаш ва уларни кузатишни таъминлаш учун мақбул стратегияни танлашга имкон беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни даволаш учун сарфланадиган 15 млн. сўм бюджет маблағлари тавсия этилган усул бўйича ГНАлари билан касалланган беморларни олиб бориш касаллик қайталанишини олдиндан башоратлаш ва ўсма қайталангандан кейинги такрорий оператив даволашни олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

*иккинчи илмий янгилик:* Ki-67, p53, хромогранин Анинг юқори пролиферация индекси ва ўсма ўсишининг эпигенетик омиллари miRNA – 128, miRNA – 155 комбинацияси ГНАнинг шаклланиши ва қайталаниши патогенезида муҳим роли аниқланганлиги бўйича таклифлар акад. Ё.Х.Тўракулов номидаги РИЭИАТМ Этик қўмитаси томонидан 2023 йил 23 апрелдаги 3-сон билан тасдиқланган «Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомаларини эрта ташхислашдаги замонавий ёндашувлар» ва 2023 йил 11 майдаги 5-сон билан тасдиқланган «Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари билан касалланган беморларни ташхислаш ва олиб бориш алгоритми» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Бухоро вилояти эндокринология диспансери бўйича 15.06.2023 йилдаги 72- ва 73-сон ҳамда акад. Ё.Х.Тўракулов номидаги РИЭИАТМнинг Самарқанд филиали бўйича 12.06.2023 йилдаги 23-н ва 25-н-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари билан

касалланган беморларни бошқариш, дифференциал даволаш ва уларни кузатишни таъминлаш учун мақбул стратегияни танлашга имкон беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни даволаш учун сарфланадиган 15 млн. сўм бюджет маблағлари тавсия этилган усул бўйича ГНАлари билан касалланган беморларни олиб бориш касаллик қайталанишини олдиндан башоратлаш ва ўсма қайталангандан кейинги такрорий оператив даволашни олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

*учинчи илмий янгилик:* қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари бўлган беморларда Ki-67, p53, хромогринин A пролиферация индексининг юқори кўрсаткичи ва ўсма ўсишининг эпигенетик омиллари miRNA – 128, miRNA – 155 ўртасидаги боғлиқлик аниқланганлиги бўйича таклифлар акад. Ё.Х.Тўракулов номидаги РИЭИАТМ Этик қўмитаси томонидан 2023 йил 23 апрелдаги 3-сон билан тасдиқланган «Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомаларини эрта ташхислашдаги замонавий ёндашувлар» ва 2023 йил 11 майдаги 5-сон билан тасдиқланган «Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари билан касалланган беморларни ташхислаш ва олиб бориш алгоритми» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Бухоро вилояти эндокринология диспансери бўйича 15.06.2023 йилдаги 72- ва 73-сон ҳамда акад. Ё.Х.Тўракулов номидаги РИЭИАТМнинг Самарқанд филиали бўйича 12.06.2023 йилдаги 23-н ва 25-н-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари билан касалланган беморларни бошқариш, дифференциал даволаш ва уларни кузатишни таъминлаш учун мақбул стратегияни танлашга имкон беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни даволаш учун сарфланадиган 15 млн. сўм бюджет маблағлари тавсия этилган усул бўйича ГНАлари билан касалланган беморларни олиб бориш касаллик қайталанишини олдиндан башоратлаш ва ўсма қайталангандан кейинги такрорий оператив даволашни олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

*тўртинчи илмий янгилик:* ўсма ўсишининг эпигенетик омиллари miRNA – 128, miRNA – 155 ва прогрессиясининг белгилари Ki - 67, p53, ХГН А учун чегара қийматлари (“кесиш нуктаси”) ўрнатилиб, улар ёрдамида ГНАси қайталаниши маркёрларининг энг муҳим комбинацияси аниқланганлиги бўйича таклифлар акад. Ё.Х.Тўракулов номидаги РИЭИАТМ Этик қўмитаси томонидан 2023 йил 23 апрелдаги 3-сон билан тасдиқланган «Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомаларини эрта ташхислашдаги замонавий ёндашувлар» ва 2023 йил 11 майдаги 5-сон билан тасдиқланган «Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари билан касалланган беморларни ташхислаш ва олиб бориш алгоритми» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Бухоро вилояти эндокринология диспансери бўйича 15.06.2023 йилдаги 72- ва 73-сон ҳамда акад. Ё.Х.Тўракулов номидаги РИЭИАТМнинг Самарқанд филиали бўйича 12.06.2023 йилдаги 23-н ва 25-н-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* қайталанувчи гипофиз нофаол

аденомалари билан касалланган беморларни бошқариш, дифференциал даволаш ва уларни кузатишни таъминлаш учун мақбул стратегияни танлашга имкон беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни даволаш учун сарфланадиган 15 млн. сўм бюджет маблағлари тавсия этилган усул бўйича ГНАлари билан касалланган беморларни олиб бориш касаллик қайталанишини олдиндан башоратлаш ва ўсма қайталангандан кейинги такрорий оператив даволашни олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

*бешинчи илмий янгилик:* олинган натижаларни негизида қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари бор беморлар учун ишлаб чиқилган шахсийлаштирилган даволаш схемалари ва мезонлари илмий асосланганлиги бўйича таклифлар акад. Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ Этик қўмитаси томонидан 2023 йил 23 апрелдаги 3-сон билан тасдиқланган «Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомаларини эрта ташхислашдаги замонавий ёндашувлар» ва 2023 йил 11 майдаги 5-сон билан тасдиқланган «Қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари билан касалланган беморларни ташхислаш ва олиб бориш алгоритми» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Бухоро вилояти эндокринология диспансери бўйича 15.06.2023 йилдаги 72- ва 73-сон ҳамда акад. Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМнинг Самарқанд филиали бўйича 12.06.2023 йилдаги 23-н ва 25-н-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* қайталанувчи гипофиз нофаол аденомалари билан касалланган беморларни бошқариш, дифференциал даволаш ва уларни кузатишни таъминлаш учун мақбул стратегияни танлашга имкон беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни даволаш учун сарфланадиган 15 млн. сўм бюджет маблағлари тавсия этилган усул бўйича ГНАлари билан касалланган беморларни олиб бориш касаллик қайталанишини олдиндан башоратлаш ва ўсма қайталангандан кейинги такрорий оператив даволашни олдини олиш натижасида иқтисод қилинади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 18 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 8 та халқаро, 10 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 49 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан 3 та монография, 2 та услубий тавсиянома ҳамда Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 30 та мақола, жумладан, 26 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг **кириш** қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти, мақсад ва вазифалар асосланган, ўрганиш объекти ва предмети

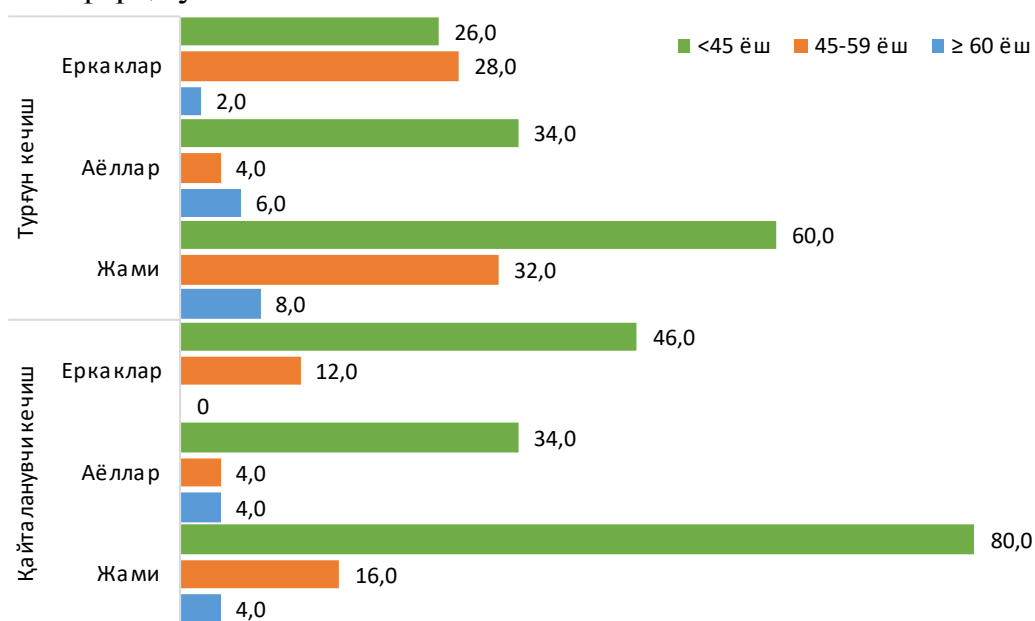
тавсифланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлигини кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг аҳамиятини очиб берилган, тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этиш бўйича ҳамда нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Адабиётлар шарҳи”** деб номланган ва 7 та кичик бўлимдан иборат бўлиб, биринчи бобида муаммонинг замонавий ҳолатига кўра маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотлари таҳлил қилинган. Ушбу патологиянинг этиологик ва патогенетик жиҳатлари акс эттирилган, гипофиз фаол бўлмаган аденомаларининг ривожланиши ва қайталаниш механизмлари тасвирланган. Гипофиз фаол бўлмаган аденомаларининг ривожланиши ва қайталанишининг клиник-гормонал, патогенетик, иммуногистокимёвий ва эпигенетик жиҳатлари батафсил баён этилган, шунингдек, замонавий даволаш усуллари тавсифланган.

Диссертациянинг **“Клиник материалнинг тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида, текширилган беморларнинг умумий тавсифи берилган. Тадқиқотга 11 ёшдан 78 ёшгача гипофиз фаол бўлмаган аденомаси бўлган 501 нафар беморлар (ўртача ёши  $36,3 \pm 13,5$  ёш) киритилган бўлиб, уларнинг маълумотлари ЎзР томонидан фаол бўлмаган гипофиз аденомаси рўйхатида мавжуд, улардан 50 нафар қайталанган ва 50 нафар турғун кечиш шакли (таққослаш гуруҳи) билан беморлар бўлган. Барча беморларда замонавий клиник, биокимёвий, иммунохемилюминесцент ва асбобий текширувлар ўтказилган. 50 нафар асосий гуруҳ ва 50 нафар таққослаш гуруҳидаги беморларда гистологик ҳолат текширилган, шунингдек пролифератив фаоллик омилларининг экспрессиясини аниқлаш билан иммуногистокимёвий (ИГК) тадқиқотлар ўтказилган: ўсма тўқималарида Ki-67, p53, хромогранин А ва шунингдек қон зардобиди РВ ПЗР усули билан эпигенетик транскрипция омиллари - miR – 128, miR – 155 аниқланган.

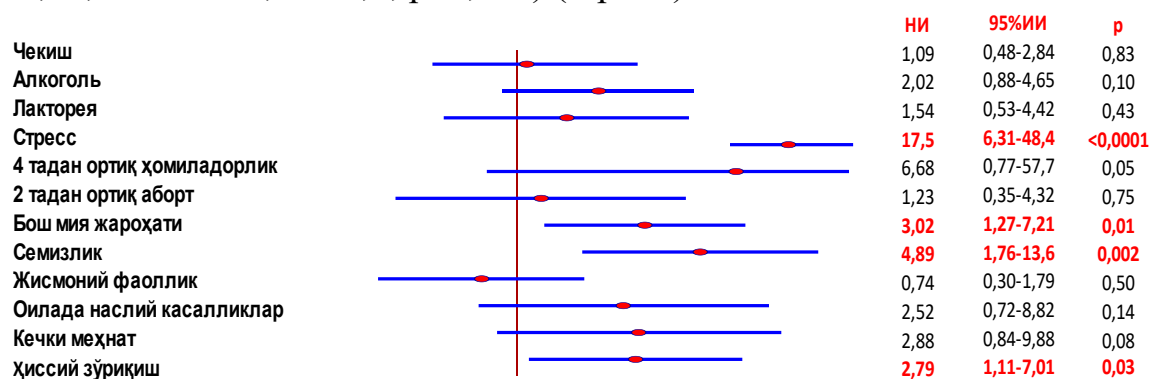
Статистик таҳлил Microsoft Excel, Statistica for Windows 13.0, IBM SPSS Statistica 23, и MedCalc 18,5 версияси ёрдамида амалга оширилган. Дастлабки маълумотлар Колмогоров-Смирнов мезони бўйича меъёрий тақсимотга мувофиқлиги баҳоланган. Натижалар медиан (Me) [интерквартил оралиғи Q25; Q75], шунингдек  $M \pm SD$  шаклида берилган. Сифат белгилари фарқларининг статистик ишончилиги Пирсоннинг Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) мезони ёрдамида баҳоланган. Ўрганилаётган ўзгарувчилар ўртасидаги корреляция алоқасини таҳлил қилиш Спирман даража корреляция коэффитсиенти ёрдамида амалга оширилган.  $p < 0,05$  фарқлар статистик жиҳатдан ишончли деб ҳисобланган. “SPSS 23 for Windows” («IBM Corp. Armonk», NY, AQSH) қайталаниш эҳтимолини баҳолаш учун, шу жумладан Каплан-Мейернинг “ҳодисасиз омон қолиш” усули (яъни операциядан кейинги биринчи ташрифдан бошлаб қайталаниш пайдо бўлишигача) longrank мезонига мувофиқ ишончилиги аниқланган. ПЗР натижаларини таҳлил қилиш SYBR детектори дастури ёрдамида амалга оширилган. Нейротармоқ таҳлили (кўп қатламли персептрон) SPSS 23 дастурида Neural Networks модулида бажарилган.

Диссертациянинг учинчи боби “Ўз тадқиқотларининг натижаларига кўра ГНАларининг гендер, клиник-гормонал, визуал хусусиятлари” деб номланган. 2010 йилдан 2022 йилгача бўлган даврда акад. Ё.Х. Тўракулов номидаги РИЭИАТМ клиник текширув жараёнида 501 нафар бемор аниқланган: 162 нафар эркак (32,3%) ва 339 нафар аёл (67,7%) ГНА билан: 224 нафар (44,7%) бемор (эркаклар 55 нафар ва аёллар 169 нафар) гипофиз микроаденомаси (аденома ўлчами 10 мм гача), 246 нафар (49,1%) гипофиз макроаденомаси бўлган беморлар (эркаклар - 97 ва аёллар - 149) (аденома ҳажми 40 мм гача) ва гигант гипофиз аденомаси бўлган 31 (6,2%) беморлар (аденома ҳажми 40 мм дан ортиқ) (эркаклар - 10 ва аёллар – 21 нафар). Кейинчалик, ушбу бобда тақрорий ГНАнинг қиёсий хусусиятлари келтирилган. Умуман олганда, ГНА билан касалланган 100 нафар беморнинг маълумотлари таҳлил қилинган: биринчи гуруҳга қайталанган кечиши билан 50 нафар бемор, иккинчи гуруҳга – турғун кечиши билан 50 нафар бемор кирган. Ёши (1 гуруҳ- $35,7 \pm 12,5$  ёш; 2 гуруҳ- $38,9 \pm 14,2$  ёш;  $p=0,24$ ) ва жинси (1 гуруҳ – эркаклар -58,0% ва аёллар-42,0%; 2 гуруҳ – эркаклар -56,0% ва аёллар-44,0%; нисбий имконият (НИ) 1,09; 95% 0,49-2,40;  $p=0.84$ ) бўйича гуруҳлар мос бўлган. Қайталанган кечишга эга бўлган гуруҳда кўнгил айланиш (46% га нисбатан 4,0%; НИ 9,80; 95% ишончли оралик (ИО) 3,06-31,4;  $p < 0,0001$ ) ва бош айланиши (46,0% га нисбатан 20,0%; НИ 3,41; 95% ИО 1,40-8,29;  $p=0.006$ ) турғун кечишга қараганда анча кўпроқ учраган. Шу билан бирга, қайталанувчи кечиш билан оғриган беморларда апатия сезиларли эмас, лекин тез-тез намоён бўлган (72,0% га нисбатан 54,0%; НИ 2,19; 95% ИО 0,95-5,03;  $p=0,06$ ), касалликнинг турғун кечишида хотиранинг пасайиши (84,0% га нисбатан 78,0%; НИ 0,68; 95% ИО 0,25-1,85  $p=0,45$ ) кузатилган. Ўрганилган омиллар орасида стресс (74,0%), бош мия (БМ) травмаси (46,0%), семириш (40,0%) ва ҳиссий зўриқиш (38,0%) қайталанувчи кечиш бўлган гуруҳда устунлик қилди. Шунини таъкидлаш керакки, иккала гуруҳдаги эркакларнинг катта қисмида зарарли одатлари мавжуд бўлган: чекиш ва спиртли ичимликларни суиистеъмол қилиш, аммо иккаласи ўртасида ишончли фарқ кузатилмаган.



1-расм. Текширилганларнинг жинси ва ёш бўйича таркиби

Касаллик қайталанган беморларнинг аксарият қисмида (96,0%) турғун кечишли гуруҳга нисбатан бир ёки бир нечта омиллар қайд этилган (78,0% - НИ 6,77; 95% ИО 1,42-32,4;  $p=0,008$ ) (2-расм).



**2-расм. ГНА қайталанувчи кечишининг хавф омиллари “Форест” диаграммаси**

Қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики, стресс (НИ 17,5; 95% ИО 6,31-48,4;  $p<0,0001$ ), БМ травмаси (НИ 3,02; 95% ИО 1,27-7,21;  $p=0,01$ ), семизлик (НИ 4,89; 95% ИО 1,76-13,6;  $p=0,002$ ) ва ҳиссий зўриқиш (НИ 2,79; 95% ИО 1,11-7,01;  $p=0,03$ ) ўсма қайталанишининг муҳим хавф омиллари бўлган.

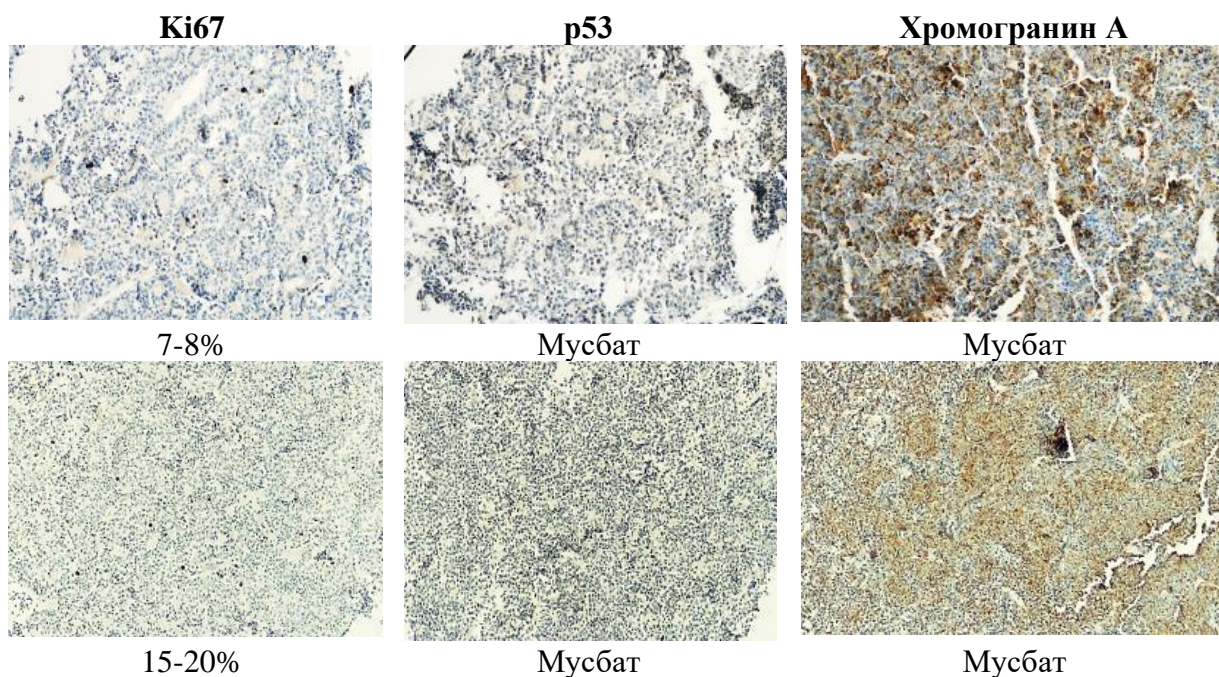
Диссертациянинг **“ГНА қайталаниши патогенетик омилларининг гистологик ва иммуногистокимёвий жиҳатлари”** деб номланган тўртинчи бобида Ki-67 фаоллиги, p53 ва хромогранин А (ХГН А) экспрессияси кўрсаткичларини ўрганиш натижалари келтирилган. Натижалар шуни кўрсатдики, ГНА билан оғриган беморларда аденома тўқималарининг 100 та намунасида текширилган материалларнинг энг кўп миқдори (44%) ўртача фаолликка эга (яъни, Ki-67 3 дан 10% гача), 20% юқори фаоллик ( $Ki-67 \geq 10\%$ ) ва 36% Ki-67 фаоллиги паст ( $<3\%$ ) лиги кузатилган. Қиёсий жиҳатдан, қайталанган кечиш билан оғриган 50 нафар беморнинг 20 тасида (40%) Ki-67 фаоллиги юқори эканлиги аниқланган, уларнинг аксарияти (15 – 75%) фаол бўлмаган гонадотропиномага эга бўлган (НИ 9,0; 95% ИО 2,15-37,7;  $p=0,002$ ). Турғун кечиш билан мусбат экспрессия улуши қайталанган кечишга қараганда деярли 4 баравар кам эди (10 – 20,0%; НИ 0,08; 95% ИО 0,03-0,20;  $p<0,001$ ).

Гуруҳлар бўйича қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики, қайталанган кечиш бўлган беморларда дори воситаларининг катта қисми (45-90,0%) мусбат экспрессияланган. Турғун кечиш билан мусбат ифода улуши такрорий оқимга қараганда деярли 4 баравар кам эди (10 – 20,0%; НИ 0,08; 95% ИО 0,03-0,20;  $p<0,001$ ).

Хромогранин А фаоллигига қараб ГНА морфотипини ўрганиш шуни кўрсатдики, қайталанган кечиш бўлган беморларнинг дори воситаларининг катта қисми (45-90,0%) мусбат экспрессияланган.

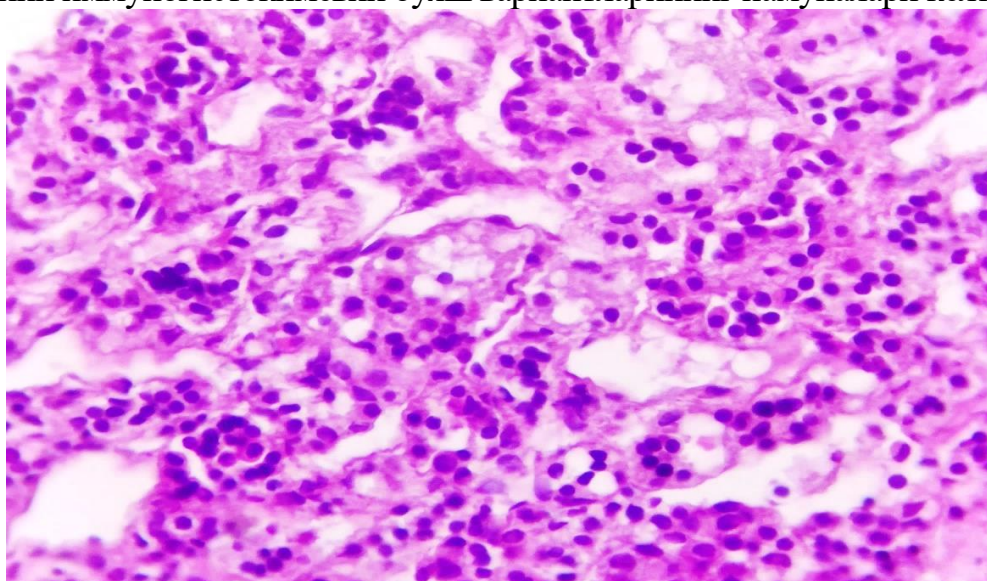
Касалликнинг турғун кечиши билан хромогранин А нинг мусбат (19 - 38,0%) ва манфий (24 – 48,0%) экспрессияси бўлган намуналарнинг улуши сезиларли даражада фарқ қилмади (НИ 1,51; 95% ИО 0,68-3,34;  $p=0,31$ ). Касалликнинг турғун кечиши билан хромогранин А нинг мусбат (19 - 38,0%) ва манфий (24 – 48,0%) экспрессияси бўлган намуналарнинг улуши сезиларли даражада фарқ қилмади (НИ 1,51; 95% ИО 0,68-3,34;  $p=0,31$ ).





**3-расм. Нофаол гонадотропинома тўқималарида иммуногистокимёвий маркерларнинг экспрессия кўрсаткичлари. 10X20 ўлчамда катталаштирилган**

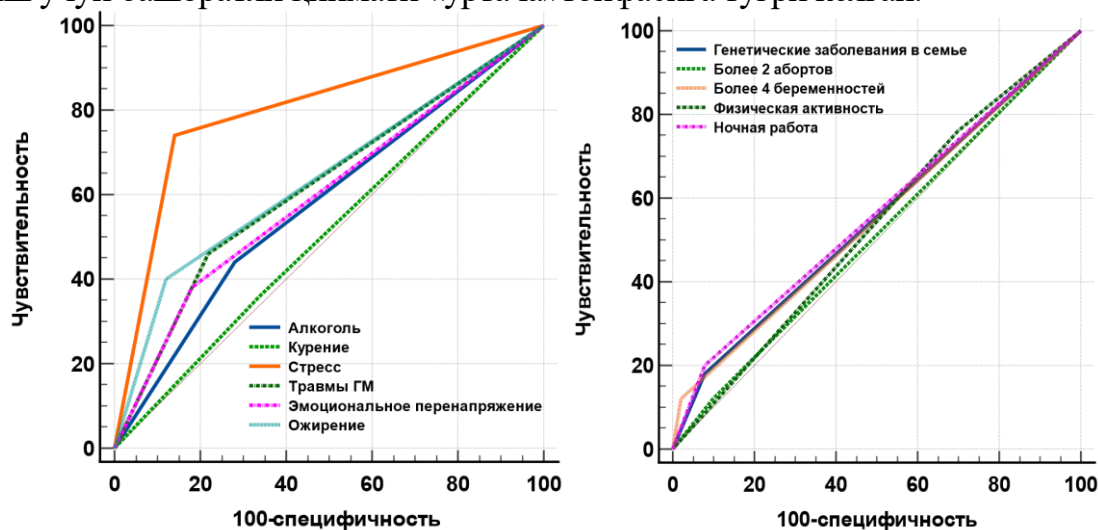
3-расмда маркер фаоллиги даражасига қараб нофаол гонадотропинома тўқимасини иммуногистокимёвий бўйаш вариантларининг намуналари келтирилган.



**4-расм. Нофаол гонадотропоцитларнинг тўрсимон тузилишга эга кичик тўпламлари. Гематоксилин ва эозин билан бўйланган. 10x40 ўлчамда катталаштирилган**

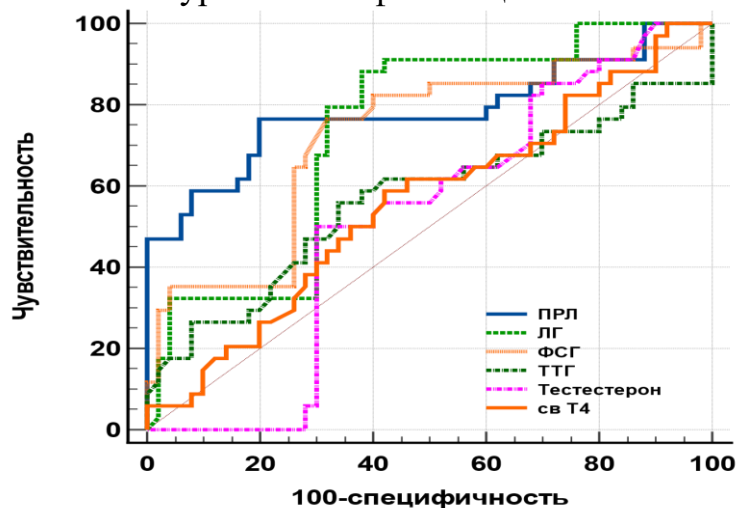
100 та намуналар орасида 44% ўртача фаолликка эга (яъни Ki-67 3 дан 10% гача), 20% юқори фаолликка эга ( $Ki-67 \geq 10\%$ ) ва 36% паст Ki-67 фаоллигига эга ( $< 3\%$ ); шу билан бирга, 54% ва 40% қайталанган кечишли беморларнинг мос равишда ўртача юқори ва юқори Ki-67 фаоллиги аниқланган ва турғун кечиш билан юқори Ki-67 фаоллиги аниқланмаган. 100 та намуналар орасида 48% ва 64% мусбат экспрессияга эга, 32% ва 28% беморлар эса мос равишда p53 ва ХГН А экспрессиясига эга эмас; қиёсий таҳлилда p53 ва ХГН А нинг мусбат экспрессиясининг 76% ва 90% қайталанган кечишга эга бўлган гуруҳдан олинган намуналар эканлиги аниқланди.

Диссертациянинг “Таххисий аҳамиятга эга бўлган анамнестик омилларнинг ROC-таҳлили” деб номланган бешинчи бобида ROC-таҳлил натижалари тасвирланган. Биринчи босқичда модификациянинг эпигенетик омиллари ROC-таҳлил қилинди ва қайталаниш хавфини эпигенетик модификациялашнинг эҳтимолий омиллари орасида - стресс “жуда яхши” башоратли маркер сифатида баҳоланган ( $AUC=0.800$ ; 95% ИО 0.708-0.873;  $p=0.001$ ) (5-расм)). Бундан ташқари, қуйидаги омиллар статистик жиҳатдан ишончли бўлиб чиқди: семизлик ( $AUC=0,640$ ; 95% ИО 0,538-0,734;  $p=0,001$ ), мия шикастланиши ( $AUC=0,620$ ; 95% ИО 0,517-0,715;  $p=0,01$ ) ва ҳиссий зўриқиш ( $AUC=0,600$ ; 95% ИО 0,497-0,697;  $p=0,02$ ), аммо градацияга кўра, уларнинг ГНА қайталанишини башорат қилиш учун башоратли қиймати «ўртача» тоифасига тўғри келган.



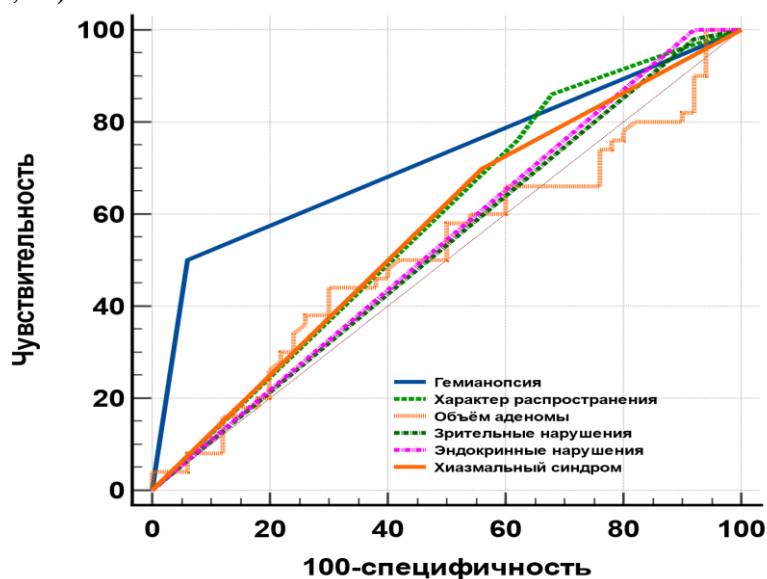
5-расм. ГНА қайталаниши анамнестик омилларининг ROC-таҳлили

Кейинчалик гормонлар кўрсаткичлари таҳлил қилинган ва қуйидаги лаборатор кўрсаткичлар статистик жиҳатдан ишончли эканлиги аниқланган: лютеинловчи гормон (ЛГ) –  $AUC$  0,635; 95% ИО 0,532-0,729;  $p=0,03$ ; фолликула стимуловчи гормон (ФСГ) –  $AUC$  0,629; 95% СИ 0,526-0,724;  $p=0,03$  ва пролактин (ПРЛ) –  $AUC$  0,627; 95% СИ 0,524-0,722;  $p=0,03$ , аммо шу билан бирга, градацияга кўра, уларнинг такрорланиш прогнози учун башоратли қиймати ГНА «ўртача» тоифасига ҳам мос келган (6-расм).



6-расм. ГНА қайталаниш хавфи лаборатор даракчиларининг ROC-таҳлили

Бошқа лаборатор кўрсаткичлар, шу жумладан тиреотроп гормон (ТТГ) ва тестостерон ГНАнинг қайталанишини башорат қилиш учун статистик жиҳатдан ишончсиз бўлиб чиқди (ТТГ- AUC 0,568; 95% ИО 0,455-0,676;  $p=0,73$ ; эркин  $T_4$  – AUC 0,558; 95% ИО 0,445-0,666;  $p=0,57$  ва тестостерон – AUC 0,519; 95% ИО 0,407-0,629;  $p=0,91$ ).

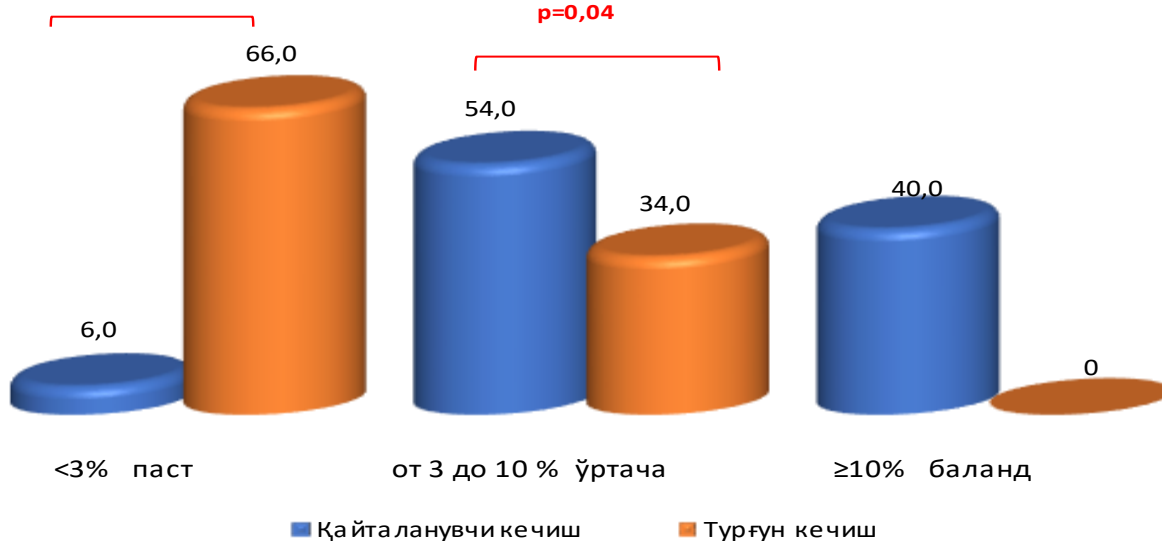


#### 7-расм. ГНА клиник ва визуал кўринишларининг ROC-таҳлили

ROC-таҳлили ўтказилган барча клиник ва визуал кўрсаткичларидан (7-расм) фақат гемианопия (AUC 0,720; 95% ИО 0,621-0,805;  $p=0,02$ ) статистик ишончли эди ва ГНА қайталанишини башорат қилиш нуқтаи назаридан «яхши» градацияга тўғри келди. Шунингдек бу бобда қайталанувчи ( $8,84 \pm 5,23\%$ ) кечишли беморларда Ki-67 пролифератив фаоллигининг ўртача кўрсаткичи турғун кечишли беморларга қараганда анча юқори эканлигини аниқланган ( $2,98 \pm 1,57\%$ ;  $p < 0,0001$ ). Касалликнинг қайталанган кечишида Ki-67 пролифератив фаоллиги паст бўлган беморлар (6,0% га нисбатан 66,0%; НИ 0,03; 95% ИО 0,01-0,12;  $p < 0,0001$ ) турғун кечишга нисбатан статистик жиҳатдан камроқ учраган (8-расм).

НИ 0,03; 95%ИО 0,01-0,12;

НИ 2,28; 95%ИО 1,02-5,11;  
 $p=0,04$



#### 8-расм. Ўрганилган гуруҳларда Ki-67нинг фаоллик кўрсаткичлари



Қайталанган кечиш билан бўлган беморларда p53 ўртача экспрессияси ( $69,9 \pm 31,6\%$ ) турғун ( $20,9 \pm 31,8\%$ ;  $p < 0,0001$ ) кечишли беморларга қараганда анча юқори эканлиги аниқланган. Қайталанган кечиш бўлган гуруҳда сезиларли даражада кўпроқ беморларда ( $76,0\%$  га нисбатан  $20,0\%$ ; НИ 12,7; 95% ИО 4,90-32,7;  $p < 0,0001$ ) ўсманинг ижобий p53 экспрессияси намоён бўлган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, қайталанган ( $78,2 \pm 23,1\%$ ) кечишли беморларда хромогранин Анинг ўртача экспрессияси турғун кечишли ( $37,2 \pm 37,6\%$ ;  $p < 0,0001$ ) беморларга қараганда анча юқори бўлган. Беморларнинг катта қисмида олиб ташланган ўсма материалида ( $90,0\%$  га нисбатан  $38,0\%$ ; НИ 14,7; 95% ИО 4,96-43,5;  $p < 0,0001$ ) қайталанган кечиш билан хромогранин А га мусбат реакция аниқланган. Ўтказилган қиёсий ROC-таҳлили натижалари ГНА қайталанган кечишли беморларда ўрганилган маркерларнинг ишончли тарзда юқори кўрсаткичларини кўрсатган. Ki-67 ўртача қийматини ҳисоблаш гуруҳлар ўртасида ишончли фарқни кўрсатган ( $p < 0,0001$ ), текширилганларнинг 40%да қайталанган кечишга эга гуруҳда юқори пролифератив фаоллик аниқланган. p53 ва ХГН А ўртача экспрессия кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили, шунингдек, ГНАнинг қайталанган кечишли гуруҳ фойдасига гуруҳлар ўртасида ишончли фарқларни кўрсатган ( $p < 0,0001$ ).

**“ГНА қайталанишининг генетик ва эпигенетик жиҳатлари”** деб номланган олтинчи бобида илмий ишнинг мақсад ва вазифаларига асосланиб, ГНА билан касалланган 100 нафар: 50 нафар - турғун ва 50 – қайталанган кечиш билан беморлар қон зардобиди miRNA -128, miRNA -155 экспрессия даражаси аниқланган. miRNA экспрессион маълумотларини меъёрлаштириш учун референс гени (ген-рефери, референс ген) сифатида miRNA U6 ишлатилган. Ўтказилган тадқиқот шуни кўрсатдики, ўрганилган барча 100 нафар беморда miRNA - 128 экспрессия даражаси miRNA - 155 ( $p < 0,0001$ ) ва miRNA U6 ( $p < 0,0001$ ) га қараганда анча юқори бўлган. ГНАнинг қайталанган кечиш билан бўлган гуруҳда miRNA - 128 ўртача қиймати  $26,9 \pm 5,0$ , таққослаш гуруҳида эса  $24,4 \pm 4,8$  ( $p = 0,01$ ) эди. miRNA -155 ўртача қийматлари қайталанган кечишли гуруҳда  $31,8 \pm 4,7$  ва турғун кечишли гуруҳда  $31,9 \pm 4,9$  бўлиб, мазкур гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ кузатилмаган ( $p = 0,94$ ) (1-жадвал).

#### 1-жадвал

#### ГНАлари қайталанган ва турғун кечимида miRNA экспрессиясининг қиёсий таҳлили (n=100)

| Маркёрлар | Гуруҳлар                     |                         | p           |
|-----------|------------------------------|-------------------------|-------------|
|           | 1-гуруҳ<br>қайталанган, n=50 | 2-гуруҳ<br>турғун, n=50 |             |
| miRNA 128 | $26,9 \pm 5,0$               | $24,4 \pm 4,8$          | <b>0,01</b> |
| miRNA 155 | $31,8 \pm 4,7$               | $31,9 \pm 4,9$          | 0,94        |
| miRNA U6  | $20,4 \pm 4,1$               | $21,2 \pm 3,2$          | 0,30        |
| p1-2      | <0,0001                      | <0,0001                 | <0,0001     |
| p1-3      | <0,0001                      | <0,0001                 | <0,0001     |
| p2-3      | <0,0001                      | <0,0001                 | <0,0001     |

Ki-67, p53, ХГН А фаоллиги, шунингдек miRNA -128, miRNA -155, miRNA -U6 биомаркерлари экспрессиясининг халқаро референс интерваллари ва чегара

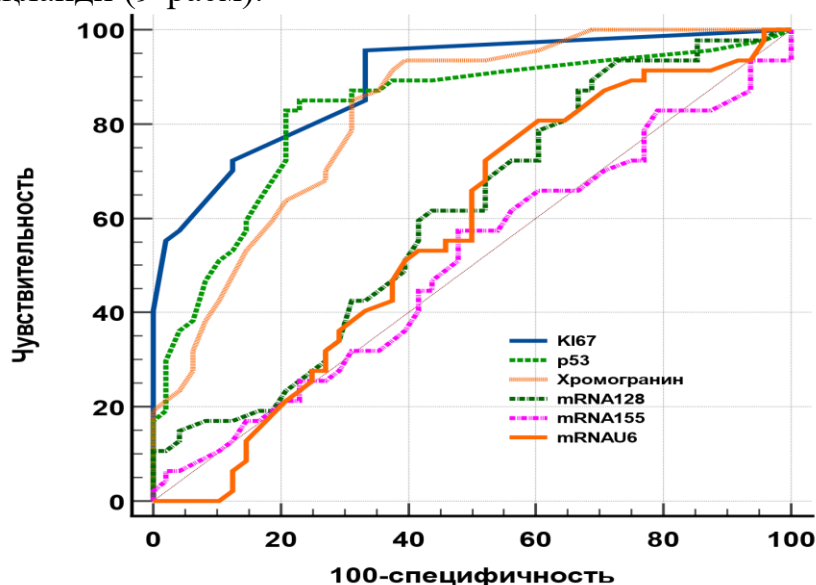
кийматлари (“cut-off” нуқтаси) йўқлигини ҳисобга олган ҳолда ушбу вазифани бажариш учун уларнинг ҳар бирига мукаммал кесиш нуқтасини ўрнатиш сабаб бўлди (2-жадвал).

**2-жадвал**

**Текширилган маркёрларнинг кесиш нуқталари**

| Маркёрлар     | Ki -67 | p53  | ХГН А | miRNA -128 | miRNA -155 |
|---------------|--------|------|-------|------------|------------|
| cut-off point | >2%    | >24% | >77%  | >22,9%     | >32,4%     |

Таҳлил шуни кўрсатдики, AUC Ki- 67 градациясига мувофиқ (AUC 0,884; 95% ИО 0,805-0,939;  $p<0,0001$ ; cut-off point >2%; Se-0,940; Sp-0,660); p53 (AUC 0,835; 95% ИО 0,747-0,901;  $p<0,0001$ ; cut-off >24%; Se - 0,840; Sp - 0,780); ХГН А (AUC 0,825; 95% ИО 0,736-0,893;  $p<0,0001$ ; cut-off point >77%; Se - 0,840; Sp - 0,700) ГНА қайталанишини башорат қилиш учун «жуда яхши» белгилар эканлиги аниқланди (9-расм).



**9-расм. ГНАлари қайталаниш хавфи генетик маркерларининг ROC-таҳлили**

MiRNA -128 нинг ташхисий аҳамияти (AUC 0,605; 95% ИО 0,499-0,704;  $p=0,007$ ; cut-off point >22,9%; Se - 0,780; Sp - 0,460) «ўрта» тоифасига мос келган. miRNA-155 (AUC 0,503; 95% ИО 0,399-0,608;  $p=0,96$ ; cut-off point >32,4%; Se - 0,575; Sp - 0,521) ва miRNA- U6 (AUC 0,569; 95% ИО 0,463-0,670;  $p=0,25$ ; cut-off point >19,1%; Se - 0,809; Sp - 0,396) амалий аҳамияти “кучсиз” бўлиб чиққан. Олинган маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, Ki-67 (94,0% vs 34,0%; НИ 30,4; 95% ИО 8,24-112,2;  $p<0,0001$ ), p53 (84,0% vs 22,0%; НИ 18,6; 95% ИО 6,78-51,1;  $p<0,0002$ ), ХГН А (84,0% vs 30,0%; НИ 12,3; 95% ИО 4,65-32,3;  $p<0,0001$ ) ва miRNA-128 (39,0% vs 54,0%; НИ 3,02; 95% ИО 1,27-7,21;  $p=0,01$ ) экспрессияси юқори бўлиши қайталанган кечиш билан беморлар гуруҳида статистик жиҳатдан сезиларли даражада кўпроқ учрайди. miRNA- 155 (46,0% vs 56,0%; НИ 0,67; 95% ИО 0,30-1,47;  $p=0,32$ ) ва miRNA- U6нинг (62,0% vs 74,0%; НИ 0,57; 95% ИО 0,24-1,34;  $p=0,20$ ) юқори экспрессияланиш даражасига келсак, гуруҳлардаги ишончли фарқ аниқланмаган (10-расм).

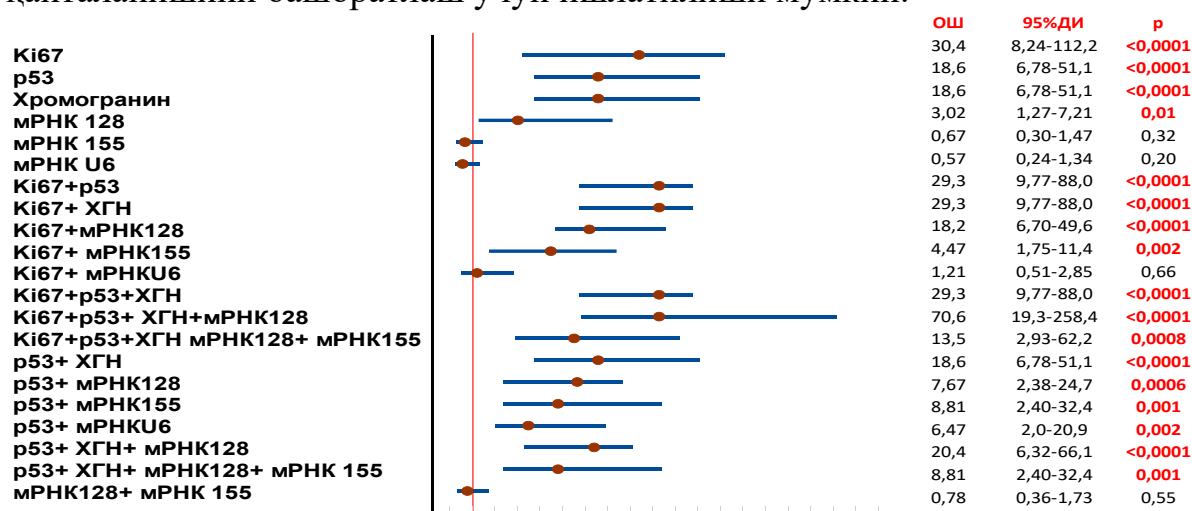
Шуни таъкидлаш керакки **Ki-67+p53+XГН А+miRNA-128** (60,0% vs 4,0%; НИ 70,6;95% ИО 19,3-258,4;  $p<0,0001$ ), **Ki-67+p53+XГН А+miRNA-128+miRNA-155** (36,0% vs 4,0%; НИ 13,5;95% ИО 2,93-62,2;  $p=0,0008$ ) ва **p53+XГН А+miRNA-128** комбинацияси (64,0% vs 8,0%; НИ 20,4; 95% ИО 6,32-66,1;  $p<0,0001$ ) мос равишда 15, 9 ва 8 марта тез-тез қайталанган кечишли гуруҳда аниқланган.

**Ki-67** пролиферация маркери ва **p53** апоптоз ҳамда XГН А нейроэндокрин маркерининг комбинацияси қайталанган кечишга эга бўлган гуруҳда деярли 7 баравар кўп учраган (80,0% vs 12,0%; **Ki-67+p53**; **Ki-67+XГН А** ва **Ki-67+p53+XГН А** - НИ 29,3;95% ИО 9,77-88,0;  $p<0,0001$ ).

Бундан ташқари, Ki-67 пролиферация белгиси miRNA-128 ва miRNA 155 билан биргаликда қайталанган кечишли гуруҳда ҳам сезиларли даражада кўп аниқланган (**Ki-67+miRNA-128** - 80,0% vs 18,0%; НИ 18,2;95% ИО 6,70-49,6;  $p<0,0001$  ва **Ki-67+miRNA-155** - 46,0% vs 16,0%; НИ 4,47;95% ИО 1,75-11,4;  $p=0,002$ ).

Шуни таъкидлаш керакки, p53 апоптоз маркерининг XГН А нейроэндокрин маркери билан бирикмаси (**p53+XГН А**– 84,0% vs 22,0%; ОШ 18,6;95%ДИ 6,78-51,1;  $p<0,0001$ ) қайталанган кечишли гуруҳда қайд этиш эҳтимоли деярли 4 баравар кўп бўлган. Иккинчисида p53нинг miRNA-128 (40,0% vs 8,0%; НИ 7,67;95% ИО 2,38-24,7;  $p=0,0006$ ), miRNA- 155 (36,0% vs 6,0%; НИ 8,81;95% ИО 2,40-32,4;  $p=0,001$ ) и miRNA-U6 (36,0% vs 8,0%; НИ 6,47;95% ИО 2,0-20,9;  $p=0,002$ ) билан комбинацияси ишончли тарзда қайд этилган. Бундан ташқари, қайталанган кечишда **p53+ XГН А+miRNA-128+miRNA-155** (36,0% vs 6,0%; ОШ 8,81;95%ДИ 2,40-32,4;  $p=0,001$ ) ўсма ва генетик белгилар мажмуаси бўлган беморлар сони статистик жиҳатдан сезиларли даражада устунлик қилган.

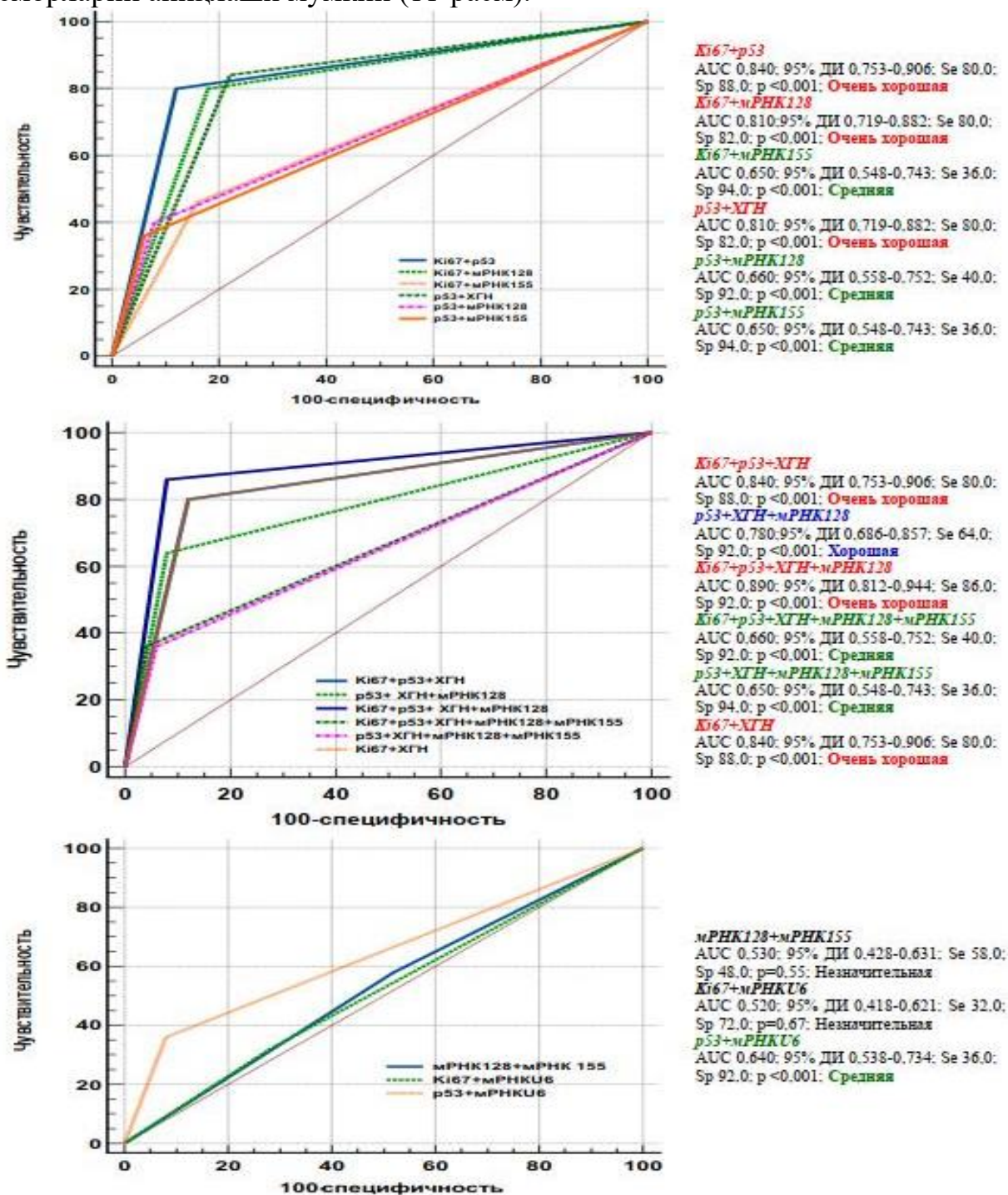
Шундай қилиб, маркерларнинг ўзлари ва уларнинг бирикмаларининг пайдо бўлиш частотасидан келиб чиққан ҳолда, келажакда уларнинг ҳар бири ГНА қайталанишини башоратлаш учун ишлатилиши мумкин.



**10-расм. ГНАлари қайталаниш хавфи лаборатор даракчилари ROC-таҳлили**

Бироқ, маркерлар комбинациясининг башоратли аҳамиятини тасдиқлаш учун биз AUC эгри чизиғи остидаги майдонни, шунингдек, моделнинг сезгирлиги ва ўзига хослигини аниқлаш билан ROC таҳлилини ўтказдик.

Ўрганилган барча маркер комбинацияси вариантларидан 6 та комбинация “жуда яхши” башорат модели тоифасига кирди. Хусусан, ўсма маркерлари комплекси ва miRNA *Ki67+p53+XГН A A+miRNA-128* с AUC 0,890 (95% ИО 0,812-0,944;  $p<0,001$ ) жуда юқори сезувчанликка эга, яъни 86,0% эҳтимоллик билан қайталаниш хавфи юқори бўлган беморларни аниқлаш мумкин ва ўзига хослик (92,0%), яъни 92,0% эҳтимоллик билан қайталаниш ривожланмайдиган беморларни аниқлаши мумкин (11-расм).



11-расм. ГНАлари қайталаниши иммуногистокимёвий ва генетик белгиларини бирлаштиришнинг турли хил вариантлари ROC-таҳлили

Бундан ташқари, маркерларни бирлаштиришнинг 5 та варианты жуда яхши ташхисий аҳамиятини кўрсатди: улардан 3 таси *Ki-67+p53*, *Ki-67+XГН A*, *Ki-*



**67+p53+XГН А**- AUC 0,840; 95% ИО 0,753-0,906; Se -80,0; Sp - 88,0; p <0,001; 2 комплекс **p53+XГН А, p53+XГН А+miRNA-128** - AUC 0,810; 95% ИО 0,719-0,882; Se -80,0; Sp - 82,0; p <0,001, шунинг учун 81,0-89,0% эҳтимоллик билан ушбу комбинациялар ГНА билан оғриган беморларда қайталаниш хавфини башорат қилиши мумкин.

Бундан ташқари, **p53+XГН А А+miRNA-128** нинг 1 комбинацияси яхши башоратли қийматга эга - AUC 0,780; 95%ДИ 0,686-0,857; Se -64,0; Sp - 92,0; p <0,001, шунинг учун 78,0% эҳтимоллик билан ушбу вариант ГНА билан оғриган беморларда қайталаниш хавфини башорат қилиши мумкин.

Шундай қилиб, ГНА қайталанган ва турғун кечишли miRNA-128 ва miRNA-155 у экспрессиясини генетик таҳлил қилиш натижаларига miRNA-155 (p<0,0001) кўрсаткичларига нисбатан miRNA-128 нинг ишончли юқори кўрсаткичлари аниқланган. Таҳлил шуни кўрсатдики AUC Ki- 67 градациясига мувофиқ (AUC 0,884; 95% ИО 0,805-0,939; p<0,0001; cut-off point >2%; Se - 0,940; Sp - 0,660); p53 (AUC 0,835; 95% ИО 0,747-0,901; p<0,0001; cut-off point >24%; Se - 0,840; Sp - 0,780); XГН А (AUC 0,825; 95% ИО 0,736-0,893; p<0,0001; cut-off point >77%; Se - 0,840; Sp - 0,700) ГНАнинг қайталанишини башорат қилиш учун «жуда яхши» белгилар ва miRNA -128 ташхисий аҳамияти (AUC 0,605; 95% ИО 0,499-0,704; p=0,007; cut-off point >22,9%; Se - 0,780; Sp - 0,460) “ўртача” тоифасига мос келган. Шу билан бирга, тадқиқот гуруҳларида ушбу маркер бирикмаларининг пайдо бўлиш частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, маркер бирикмаларининг 6 комбинацияси «жуда яхши»тоифасига киради.

Улар орасида Ki67+p53+XГН А +miRNA128 комбинацияси AUC 0,890 (95% ИО 0,812-0,944; p<0,001) кўрсаткичи билан ГНА қайталаншининг башоратли биомаркери сифатида жуда юқори сезувчанликка (86,0%) ва ўзига хослик (92,0%) эгаллиги аниқланди.

Диссертациянинг **“ГНАлари билан оғриган беморларда пролиферация маркерлари (Ki-67, p53, хромогранин А) ва транскрипция омилларининг (miRNA) экспрессияси даражасига қараб қайталаниш хавфини башорат қилиш”** деб номланган еттинчи бобида ГНА билан оғриган беморларда қайталаниш хавфини аниқлашнинг башоратли омилларини ўрганиш натижалари ёритилган. Касаллик қайталаниш эҳтимолини баҳолаш учун Каплан-Мейернинг “ҳодисасиз омон қолиш” (яъни операциядан кейинги биринчи ташрифдан бошлаб қайталаниш содир бўлган пайтгача) longrank мезонига мувофиқ ишончилиликни аниқлаш усули қўлланилган. Таҳлил шуни кўрсатдики, пролиферация маркерлари ва miRNA -128 фаоллигининг юқори фоизига эга бўлган беморларда касаллик қайталанишининг ўртача ривожланиш вақти (Ki-67 -  $6,1 \pm 0,82$  йил; p53 ва хромогранин А -  $5,4 \pm 0,82$  йил ва miRNA 128 -  $7,8 \pm 0,84$  йил) ушбу маркер фаоллиги паст бўлганларга қараганда тезроқ юзага келади (ўртача вақт: Ki-67 –  $13,9 \pm 0,56$  йил; p53 ва хромогранин А -  $13,6 \pm 0,76$  йил ва miRNA 128 –  $12,2 \pm 1,19$  йил). Маркер фаоллиги паст бўлган гуруҳ учун ўртача такрорланиш вақти ҳисобланмаган, шунинг учун беморларнинг 50 фоизида ўрганилган ҳолат юзага келмаган. Юқори фаоллик гуруҳига келсак, Ki-67 учун ўртача вақт



4 йил (95% ИО 3,1-4,8), p53 ва хромогринин А – 3 йил (95% ИО 2,2-3,8) ва miRNA 128 - 4 йил (95% ИО 2,9-5,1).

Ki-67 фаоллиги юқори бўлганлар (73,4%) орасида қайталаниш ривожланишининг умумий хавфи фаоллиги паст бўлганларга нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (8,3%;  $\chi^2=39,1$ ;  $p < 0,0001$ ) (12-расм). p53 ва хромогринин А экспрессияси юқори бўлган беморларда қайталаниш хавфи (79,3%) паст фаолликка қараганда сезиларли даражада бўлган (17,0%;  $\chi^2=38,6$ ;  $p < 0,0001$ ). miRNA -128 ифодаси юқори ва паст бўлганлар орасида такрорланиш хавфи мос равишда 59,2% ва 32,4% ни ташкил этди ( $\chi^2=38,6$ ;  $p < 0,0001$ ). Ki-67, p53 и хромогринин А фаоллиги юқори бўлган беморларда қайталаниш ривожланишининг чекланган ўртача вақти фаоллиги паст бўлганларга қараганда деярли 9 баравар юқорилиги кузатилди.

Шундай қилиб, Ki-67 фаоллиги юқори бўлган беморларда хавф даражаси 6,20 ни ташкил этди (95% ИО 3,39-11,3), яъни қайталаниш хавфи 6,2 баравар юқори. Logrank тестидан фойдаланганда Ki-67 фаоллигига қараб статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди ( $\chi^2=35,0$ ;  $p < 0,0001$ ).

Тадқиқотнинг кейинги босқичи p53 ва хромогринин А экспрессиясига қараб қайталаниш ривожланиш хавфини ўрганиш эди, бу белгилар бўйича қайталаниш хавфини таҳлил қилиш натижалари бутунлай бир хил бўлиб чиқди. Хавф нисбати 6,70 ни ташкил этди (95% ИО 3,67-12,3), яъни p53 ва хромогринин А нинг юқори экспрессияси бўлган беморларда қайталаниш хавфи 6,7 баравар юқори. Logrank тести p53 фаоллигига қараб статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатди ( $\chi^2=38,0$ ;  $p < 0,001$ ).

Кейинги тадқиқот босқичи miRNA-128 экспрессиясига қараб қайталаниш ривожланиш хавфини ўрганиш эди. Хавф нисбати 2,1 (95% ИО 1,12-3,86) ни ташкил этди, яъни miRNA-128 экспрессияси юқори бўлган беморларда қайталаниш хавфи 2 баравар кўпроқ. Logrank тести miRNA-128 экспрессияси даражасига қараб статистик жиҳатдан ишонччи фарқларни кўрсатди ( $\chi^2=5,4$ ;  $p=0,02$ ).

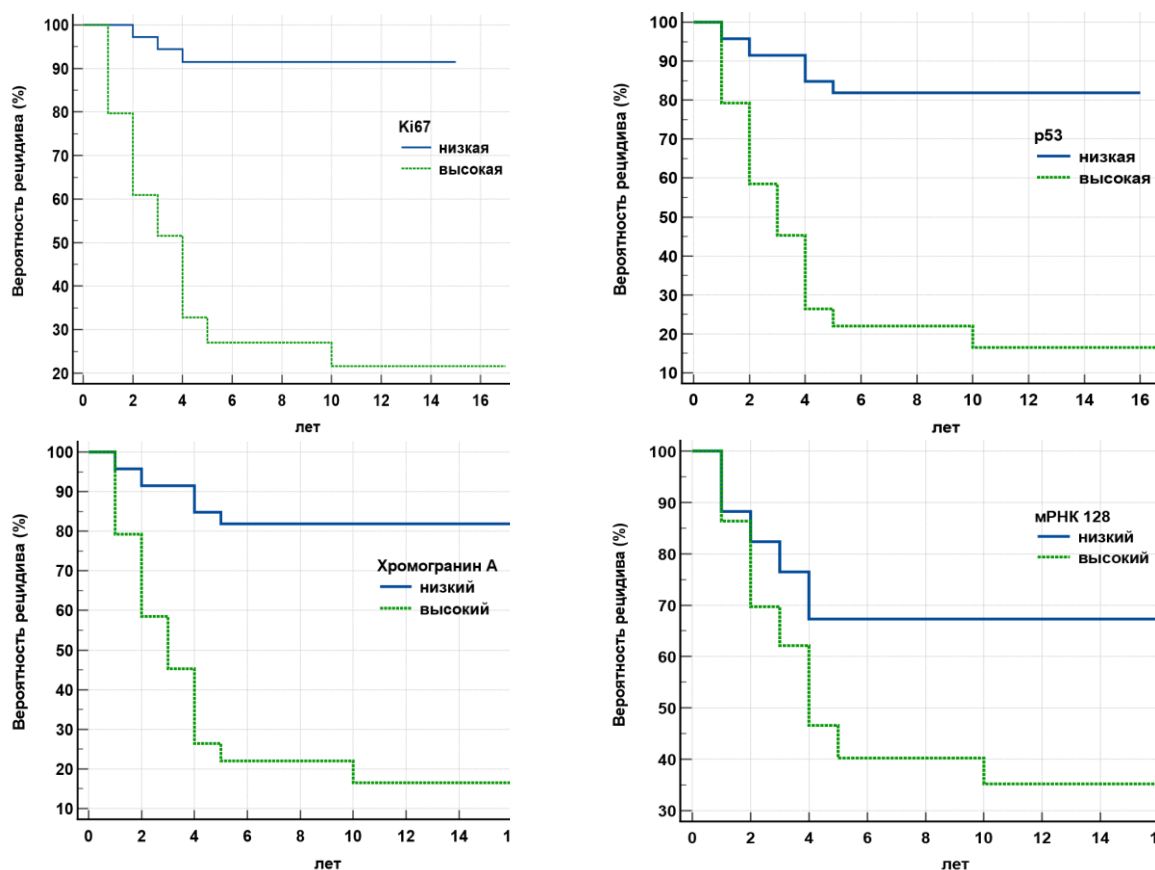
Шундай қилиб, Ki-67, p53 ва хромогринин А нинг юқори фаоллиги ва miRNA-128 экспрессияси бўлган беморларда 2,2 йилдан 5,1 йилгача қайталаниш ривожланиши мумкин бўлган вақт оралиғи мавжуд. Касаллик қайталанишининг чекланган ўртача ривожланиш вақти ва Кокс пропорционал хавф модели маълумотларини таҳлил қилиш орқали Ki-67 (мос равишда 8,3 марта ва 6,2 марта), p53 ва хромогринин А (8,5 марта ва 6,7 марта) ва miRNA-128 экспрессияси (3,8 марта ва 2,1 марта) юқори бўлган беморларда ГНА қайталаниш хавфи борлиги аниқланди. Шунинг учун улар ГНА қайталанишини башорат қилиш учун маркер сифатида кўриб чиқиши мумкин.

Тадқиқотнинг кейинги босқичи анамнестик, клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар ва иммуногистокимёвий омилларнинг корреляцион таҳлилини ўтказиш эди, бу эса ГНА қайталаниш хавфини башорат қилувчиларнинг ўзаро таъсирини аниқлашга имкон беради. Биз ГНА қайталаниши учун энг муҳим хавф омиллари матрицасини, шу жумладан иммуногистокимёвий маркерларнинг комбинациясини туздик. Олинган маълумотларимизга кўра, қайталанишнинг мавжудлиги Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 ( $r=0,78$ ;  $p < 0,00001$ ) комбинацияси

билан ижобий боғлиқ. Ki-67 фаоллиги билан қайталаниш, шунингдек унинг бошқа маркерлар билан комбинацияси (Ki-67 +p53, Ki-67 +ХГН А, Ki-67 +p53+ХГН А) ўртасида юқори қийматли мусбат корреляция ҳам аниқланди ( $r=0,68$ ;  $p<0,00001$ ) (13-расм).

Бундай ҳолда, ГНА қайталанишининг p53 ( $r=0,58$ ;  $p<0,00001$ ), ХГН А ( $r=0,56$ ;  $p<0,00001$ ) экспрессияси ва стресс ( $r=0,56$ ;  $p<0,00001$ ), шунингдек Ki-67 +miRNA-128 ( $r=0,62$ ;  $p<0,00001$ ), p53+ХГН А ( $r=0,62$ ;  $p<0,00001$ ) и p53+ХГН А+miRNA-128 ( $r=0,58$ ;  $p<0,00001$ ) комплексининг фаоллиги билан билан ўртача мусбат корреляцион боғлиқлиги аниқланди. Корреляция ўртача бўлсада, қарамлик даражаси жуда юқори. ГНА қайталанишининг корреляцион боғлиқликларини таҳлил қилиш билан бир қаторда, биз бошқа кўрсаткичлар ўртасидаги муносабатни ҳам кўриб чиқдик. Шундай қилиб, стресс ва Ki-67 экспрессияси ўртасида ( $r=0,59$ ;  $p<0,00001$ ) ва унинг бошқа маркерлар билан комбинацияси (Ki-67 +p53, Ki-67 +ХГН А и Ki-67 +p53+ХГН А-  $r=0,60$ ;  $p<0,00001$ ; Ki-67 +p53+miRNA-128 -  $r=0,58$ ;  $p<0,00001$ ; Ki-67 +miRNA-128 -  $r=0,54$ ;  $p<0,00001$ ) ўртасида тўғридан-тўғри ўртача кучдаги корреляцион боғлиқлик аниқланди.

Шунингдек, стресснинг p53 ( $r=0,41$ ;  $p<0,00001$ ) ва ХГН А ( $r=0,32$ ;  $p=0,001$ ) фаоллиги ва уларнинг комбинацияси (p53+ХГН А -  $r=0,47$ ;  $p<0,00001$ ; p53+ ХГН А+miRNA-128 -  $r=0,35$ ;  $p<0,00001$ ), шунингдек БМ травмаси ( $r=0,43$ ;  $p<0,00001$ ) ва ҳиссий зўриқиш ( $p=0,33$ ;  $p=0,001$ ) орасида кучсиз корреляцион боғлиқлик аниқланди.



**12-расм. Маркерларнинг фаоллигига қараб касаллик қайталанишининг ЭХТИМОЛИ**

### 3-жадвал

#### Маркер фаоллиги нуқтаи назаридан чекланган ўртача қайталаниш ривожланиш вақти ва пропорционал Кокс хавфини таҳлил қилиш

| Гуруҳлар             | Қайталанишнинг чекланган ўртача ривожланиш вақтини таққослаш |        |           |           | Пропорционал Кокс хавфи модели          |        |       |           |
|----------------------|--|--------|-----------|-----------|---|--------|-------|-----------|
|                      | Паст   |        | Юқори     |           | Паст                                    |        | Юқори |           |
|                      | НИ   | 95% ИО | НИ        | 95% ИО    | HR                                      | 95% ИО | HR    | 95% ИО    |
| Ki-67                |  |        |           |           |   |        |       |           |
| Паст                 |  |        |           |           |   |        |       |           |
| Юқори                |  |        | ↑8,30     | 6,5-10,0  |   |        | 6,20  | 3,39-11,3 |
|                      |  |        | p <0,0001 |           | Logrank test: $\chi^2=35,0$ ; p <0,0001 |        |       |           |
| p53 ва хромогринин А |  |        |           |           |   |        |       |           |
| Паст                 |  |        |           |           |   |        |       |           |
| Юқори                |  |        | ↑8,50     | 6,3-10,6  |   |        | 6,70  | 3,67-12,3 |
|                      |  |        | p <0,0001 |           | Logrank test: $\chi^2=38,0$ ; p <0,0001 |        |       |           |
| miRNA -128           |  |        |           |           |   |        |       |           |
| Паст                 |  |        |           |           |   |        |       |           |
| Юқори                |  |        | ↑3,80     | 1,05-6,50 |   |        | 2,10  | 1,12-3,86 |
|                      |  |        | p=0,007   |           | Logrank test: $\chi^2=5,4$ ; p=0,02     |        |       |           |

Шу билан бирга, БМ травмаси Ki-67 ( $r=0,42$ ;  $p < 0,00001$ ) фаоллиги ва унинг комбинацияси (Ki-67 +p53, Ki-67 +p53+ХГН А+miRNA-128, Ki-67 + miRNA-155 -  $r=0,27$ ;  $p=0,007$ ; Ki-67 +ХГН А-  $r=0,23$ ;  $p=0,02$ ; Ki-67 +miRNA-128 -  $r=0,20$ ;  $p=0,04$ ) ва ХГН А ( $r=0,21$ ;  $p=0,04$ ) билан боғлиқ.

Гемиянопсиянинг Ki-67 экспрессияси ( $r=0,26$ ;  $p=0,0008$ ), p53 ( $r=0,28$ ;  $p=0,005$ ), ХГН А( $r=0,31$ ;  $p=0,001$ ) ва уларнинг комбинацияси билан Ki-67 +p53+ХГН А+miRNA-128 ( $r=0,45$ ;  $p < 0,00001$ ) корреляцион алоқа ўрнатилди.

Шундай қилиб, корреляцион таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, клиник ва биокимёвий маълумотлардан ташқари, Ki-67, p53, ХГН А ва miRNA-128 маркерларининг комбинациясидан фойдаланиш ГНА билан оғриган беморларда қайталаниш ривожланишининг кўрсаткичи сифатида потенциал аҳамиятга эга.

### 4-жадвал

#### ГНА қайталаниши асосий хавф омилларининг корреляцион матрикси

| Омиллар        | Қайталаниш | Гемиянопсия | Стресс | Семизлик | БМ травмалари |
|----------------|------------|-------------|--------|----------|---------------|
| Гемиянопсия    | 0,28●      |             |        |          |               |
| Аденома ҳажми  | 0,37#      | 0,02        | -0,09  |          |               |
| Стресс         | 0,56#      | 0,14        |        |          |               |
| Семизлик       | 0,32●      | -0,07       | 0,23*  |          |               |
| Ҳиссий зўриқиш | 0,22*      | 0,12        | 0,33●  |          |               |
| БМ травмалари  | 0,25*      | 0,14        | 0,43#  | 0,20*    |               |



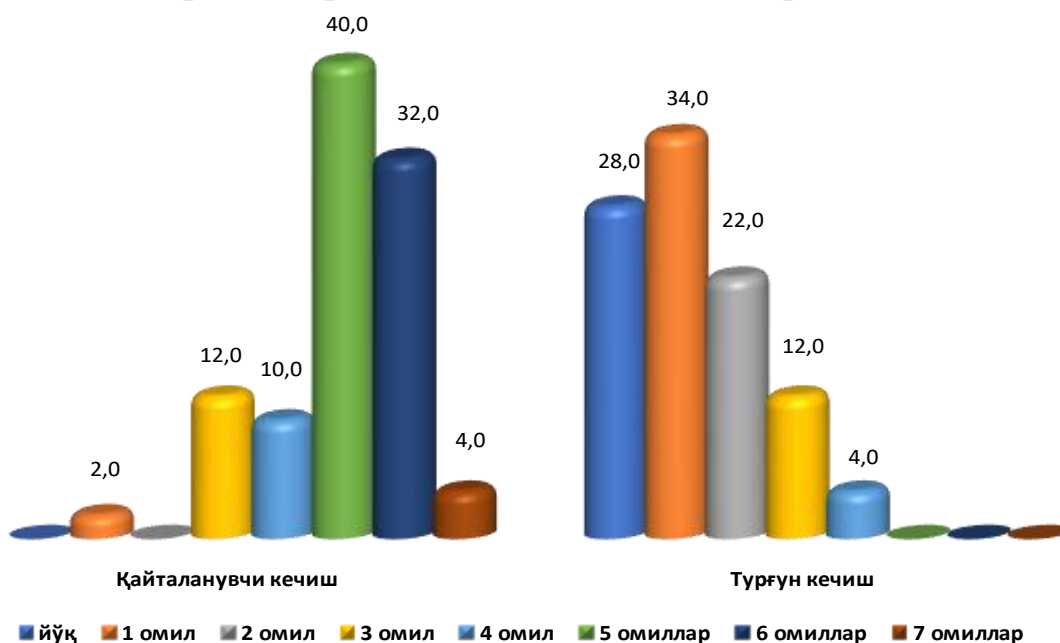
Олинган маълумотларга кўра, кўплаб корреляция коэффиценти R 0,87 га тенг бўлиб чиқди, яъни Multiple R қиймати бирликка етарлича яқин бўлиб, бу ўзгарувчилар ўртасида кучли боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади. Кўп детерминация коэффиценти R<sup>2</sup> 0,76 га тенг бўлиб чиқди, яъни 76% қурилган регрессия модели статистик ишончли омиллар ўртасидаги муносабатни тавсифлайди. Ф-Фишер мезони = 36,383, ишончлилик даражаси p<0,0000, моделнинг юқори статистик ишончилигини кўрсатади.

## 5-жадвал

### ГНА қайталаниш хавф омилларининг кўп логистик регрессияси натижалари

| Regression Summary for Dependent Variable: Рецидив R = ,87396804 R <sup>2</sup> = ,76382013 Adjusted R <sup>2</sup> = ,74282637 F(8,90)=36,383 p<0,0000 Std.Error of estimate: ,25484 |           |           |           |           |          |          |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
|   | b*        | Std. Err. | b         | Std. Err. | t (81)   | p-value  |
| Intercept   |           |           | 3,353183  | 0,142337  | 23,55804 | 0,000000 |
| Чекиш   | -0,04459  | 0,188     | -1,2164   | 5,12812   | -0,23721 | 0,81342  |
| Оилада наслий касалликлар   | 0,24915   | 0,15092   | 9,8239    | 5,95097   | 1,65082  | 0,10469  |
| Стресс  | 0,202630  | 0,061840  | 0,203882  | 0,062222  | 3,27669  | 0,001493 |
| БМ жароҳатлари  | 0,00133   | 0,05801   | 0,00141   | 0,06122   | 0,02295  | 0,98175  |
| Семизлик  | 0,132759  | 0,055414  | 0,150833  | 0,062959  | 2,39574  | 0,018658 |
| Ҳиссий зўриқиш  | -0,02378  | 0,05526   | -0,02658  | 0,06176   | -0,43034 | 0,66812  |
| Геманопсия  | -0,109968 | 0,055671  | -0,128296 | 0,064950  | -1,97530 | 0,051298 |
| Аденома ҳажми   | 0,08874   | 0,13659   | 0,04143   | 0,06377   | 0,64965  | 0,51687  |
| ПРЛ   | 0,07673   | 0,05535   | 0,00047   | 0,00035   | 1,38636  | 0,16944  |
| Ki-67   | 0,176765  | 0,064834  | 0,018309  | 0,006715  | 2,72645  | 0,007695 |
| p53   | 0,23661   | 0,07837   | 0,02988   | 0,00099   | 3,01928  | 0,00338  |
| Хромогранин А   | 0,203254  | 0,061600  | -0,002732 | 0,000828  | 3,29958  | 0,001388 |
| miRNA -128  | -0,087322 | 0,053749  | -0,008727 | 0,005371  | -1,62464 | 0,071736 |
| mRNA-155  | -0,2202   | 0,14127   | -0,6095   | 0,39102   | -1,55875 | 0,12501  |
| mRNA-U6   | 0,22608   | 0,15033   | 0,78143   | 0,51935   | 1,50385  | 0,13856  |
| Ki-67 +p53+ XГН A+miRNA-128   | 0,385211  | 0,081862  | 0,385684  | 0,081963  | 4,70559  | 0,000009 |

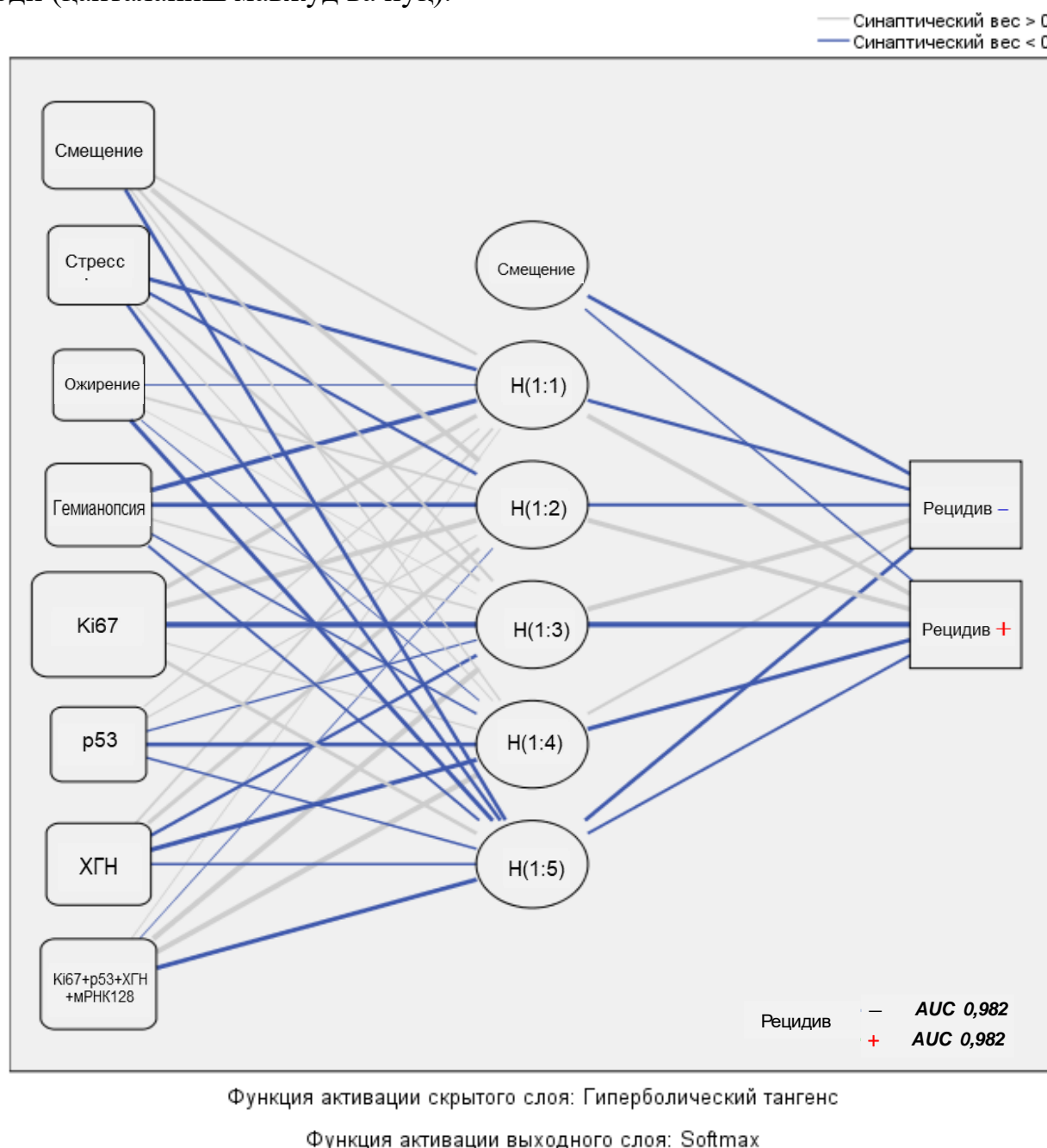
Бундан ташқари, текширилган беморларнинг ҳар бирида учрайдиган қайталаниш хавф омиллари сони таҳлил қилинди (14-расм).



14-расм. Касалликнинг кечишига қараб қайталаниш хавф омилларининг учраш даражаси

Таҳлил давомида турғун кечишга эга беморларнинг тўртдан бирдан кўпроғи (28,0%) битта хавф омилига эга эмаслиги, учдан бирдан кўпроғи (34,0%) 1 та омил мавжуд эканлиги аниқланди. Ҳолбуки, қайталанган кечишга эга бўлганлар орасида деярли ярми (40,0%) ва учдан бир қисми (32,0%) мос равишда 5 ва 6 та омил мавжуд эди, бу ГНА қайталанишини башорат қилувчилар гуруҳининг статистик жиҳатдан тўғри аниқланишини кўрсатади.

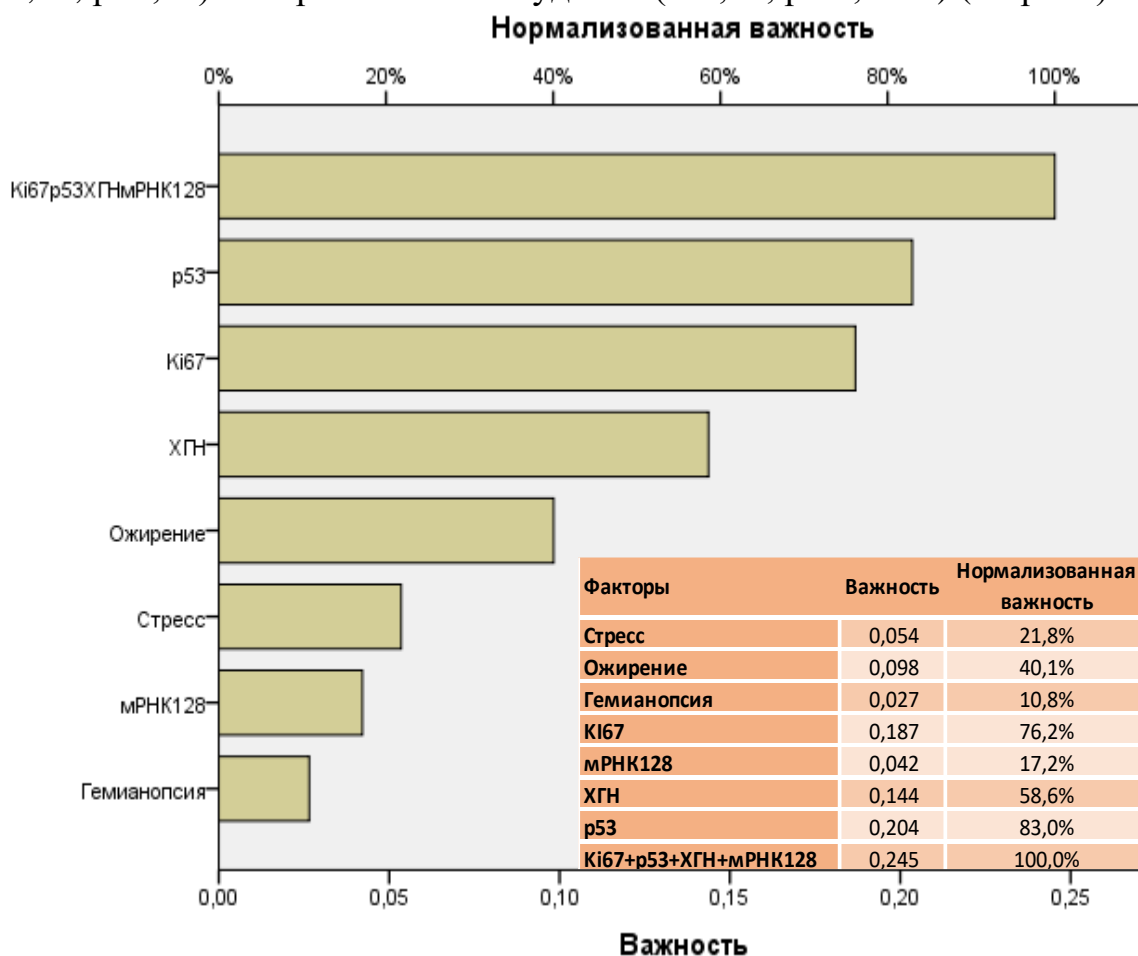
Кейинги қадам башорат модели сифатида ишлатилган кўп қатламли перцептрон Neural Networks модулидаги SPSS 23 да таҳлил (15-расм). Моделни ишлаб чиқиш учун намуна автоматик тасодифий равишда ўқитувчига (70%) ва натижаларни синовга (30%) текшириш учун ажратилди. Тармоқ 8 та кириш қатлами, 2 та яширин ва 2 та чиқиш қатламларидан иборат эди (қайталаниш мавжуд ва йўқ).



**15-расм. ГНА қайталанишини башорат қилиш учун кўп қатламли нейрон тармоқ тузилиши**

Ўқитиш намунасида ГНА қайталанишини тўғри башорат қилиш улуши 95,7%, тест намунасида 100%, фарқ 4,3% ни ташкил этди.

Кейинчалик, биз ГНА қайталанишини башорат қилувчиларнинг ҳар бирининг аҳамиятини таҳлил қилдик (16-расм). Шунингдек, таъкидлаш керакки, ГНА қайталанишини башорат қилишнинг энг муҳим таркибий қисмлари иммуногистохимик маркерларнинг комбинацияси эди (Ki-67 +p53+ХГН А+miRNA-128 – 100%) ва p53(83,5%), Ki-67 (76,2%), ХГН А (58,6%) ва бироз пастроқ клиник башоратчилар: семизлик (40,1%) ва стресс (21,8%) ва энг паст – miRNA-128 (17,2%) ва гемеианопия (10,8%) бўлди. Белгиланган башорат қилувчиларнинг қайталаниш ривожланиши билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш комбинацияланган омил билан жуда кучли корреляцион боғлиқликни кўрсатди (Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 –  $r=0,78$ ;  $p < 0,0001$ ), Ki-67 фаоллик даражаси ( $r=0,68$ ;  $p < 0,0001$ ), p53 ( $r=0,58$ ;  $p < 0,0001$ ), ХГН А ( $r=0,28$ ;  $p < 0,05$ ) ва стресснинг мавжудлиги ( $r=0,60$ ;  $p < 0,0001$ ) (17-расм).



**16-расм. ГНА қайталаниши даракчиларининг меъёрлашган муҳимлиги**

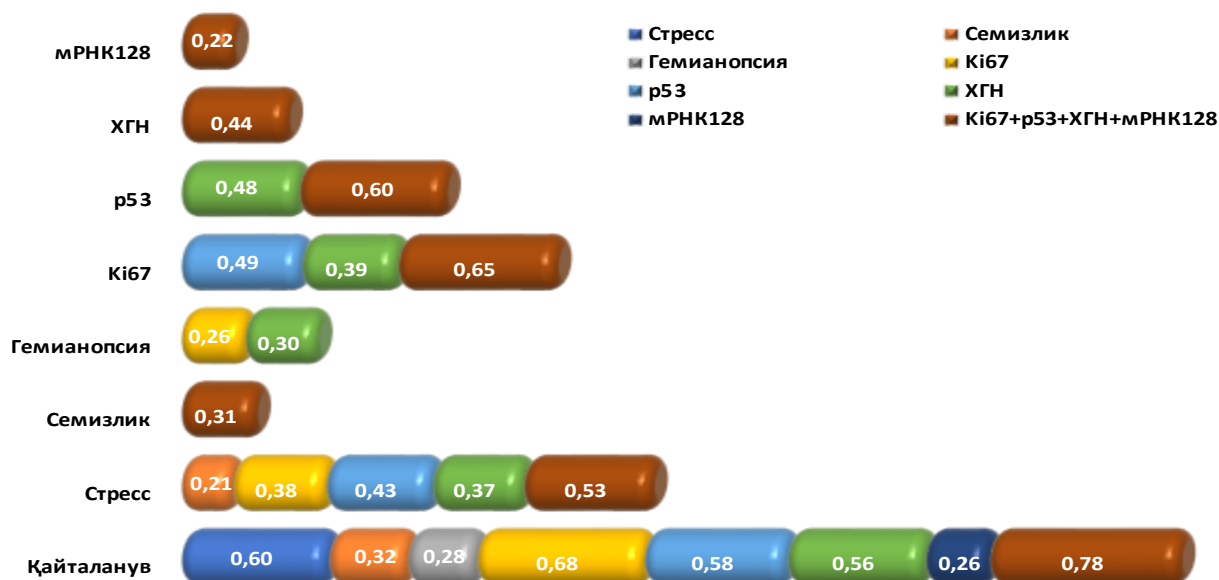
Шунингдек, қайталанишнинг семизлик ( $r=0,32$ ;  $p < 0,001$ ), гемеианопия ( $r=0,28$ ;  $p < 0,05$ ) ва miRNA-128 экспрессия даражаси ( $r=0,26$ ;  $p < 0,05$ ) билан статистик жиҳатдан ишончли корреляцияси аниқланган.

Ўз навбатида, стресс асосан комбинирланган омил ( $r=0,53$ ;  $p < 0,0001$ ), фаоллик p53 ( $r=0,43$ ;  $p < 0,0001$ ), Ki-67 ( $r=0,38$ ;  $p < 0,001$ ), ХГН А ( $r=0,37$ ;  $p < 0,001$ ) ва камроқ семизлик ( $r=0,21$ ;  $p < 0,05$ ) билан боғлиқ.

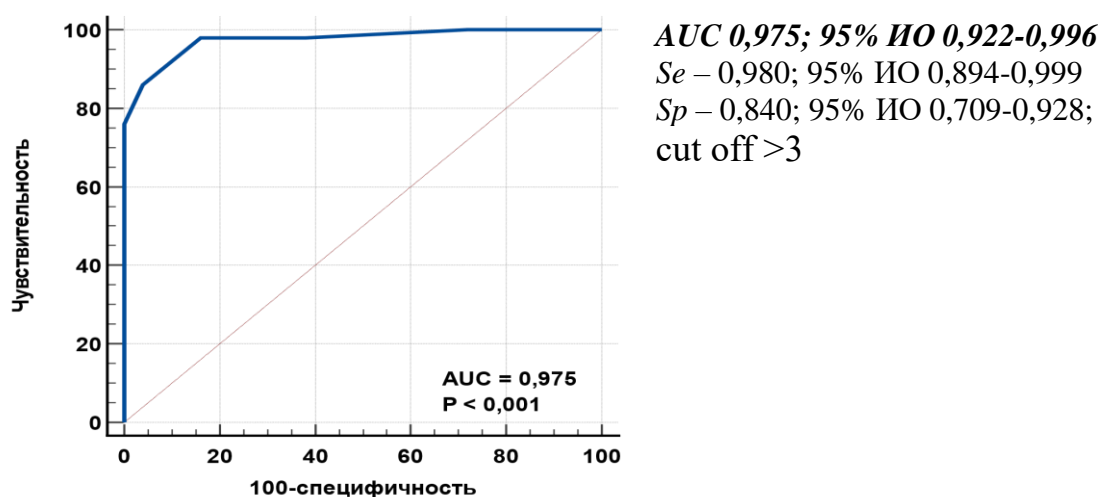


Семизликнинг комбинацион омил билан ўртача корреляцион алоқаси аниқланди ( $r=0,31$ ;  $p < 0,001$ ). Гемиянопсия Ki-67 ( $r=0,26$ ;  $p < 0,05$ ) ва ХГН А ( $r=0,30$ ;  $p < 0,05$ ) ифода даражаси билан ўртача даражада боғлиқ эди.

Бизнинг кейинги мақсадимиз AUC ва кесиш нуқтасини аниқлаш билан ROC -таҳлили ёрдамида олинган моделнинг башоратли аҳамиятини баҳолаш эди. Муайян беморда башорат қилиш учун муҳим кесиш нуқтаси  $>3$  омил комбинациясининг мавжудлиги бўлди (18-расм).



17-расм. Касаллик қайталаниши хавф омилларининг ўзаро боғлиқлик даражаси



18-расм. ГНА қайталаниш хавфини баҳолаш моделининг ROC-эгри чизиғи ва асосий хусусиятлари

Шундай қилиб, қайталанишни башорат қилиш нуқтаи назаридан энг қимматлиси 7 омилнинг комбинацияси эди: стресс, семизлик, гемиянопсия, Ki-67, p53, ХГН А ва Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 с AUC 0,975 (95% IO 0,922-0,996), бу башоратли градацияга мос келади.

Алоҳида ҳолат учун ГНА қайталаниш хавфи қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб чиқилган:



$$P=1/1+e^{-z}$$

Бу ерда  $z$  (регрессия тенгламаси)  $= c + (b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n)$ ,  
 $c$  – константа,  $b_1$ - бинар логистик регрессия билан  
хисобланган коэффициентлар,  $x_1$ — мустақил ўзгарувчилар  
ишончилиги,  $e$  – 2,72 табиий логарифм асоси.

Шундай қилиб, ГНА қайталаниш хавфини башорат қилиш модели куйидаги шаклга эга:

$$P_{\text{рецидив}} = 1/1 + e^{-(3,35 + 0,203 \cdot A + 0,133 \cdot B - 0,110 \cdot C + 0,177 \cdot D + 0,236 \cdot E + 0,203 \cdot F - 0,087 \cdot G + 0,385 \cdot H)}$$

Бу ерда  $P_{\text{рецидив}}$  – қайталаниш ривожланиш,  $\text{Const} = 3,05$ ;

$A$  - стресс, агар ҳа бўлса - 1, йўқ бўлса - 0;  $B$  - семизлик, агар ҳа бўлса - 1, йўқ бўлса - 0;  $C$  - гемианопсия, агар ҳа бўлса - 1, йўқ бўлса - 0;  $D$  - Ki-67 фаоллиги, %;  $E$  - p53 фаоллиги, %;  $F$  - ХГН А фаоллиги, %;  $G$  – miRNA экспрессияси -128>22,9%, агар ҳа бўлса - 1, йўқ бўлса - 0,  $H$  – маркерлар комбинацияси, агар ҳа бўлса - 1, йўқ бўлса - 0.

$P_{\text{рецидив}}$  қиймати тенгламадаги релапс 0 дан 1 гача бўлган ҳар қандай қийматни олиши мумкин, 0 эса қайталаниш ривожланиш эҳтимоли жуда кичиклигини англатади, қиймат 1 га қанчалик яқин бўлса, қайталаниш хавфи шунчалик юқори бўлади. Ушбу хавф диапазони градацияларга бўлинган: паст, ўртача ва юқори.

0-30% (0-0,33 балл) оралиғидаги натижалар паст хавфга тўғри келади, 30-60% (0,34-0,66 балл) - ўртача хавф ва 60-100 % (0,67-1,0 балл) - юқори хавф.

Шундай қилиб, ушбу моделдан фойдаланиш операциядан кейинги даврнинг дастлабки босқичларида ГНА қайталаниш хавфи юқори бўлган гуруҳни аниқлашга ва даволашнинг мақбул тактикасини танлашга имкон беради.

Шундай қилиб, ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, пролиферация белгилари ва miRNA- 128 фаоллигининг юқори фоизига эга бўлган одамларда қайталанишнинг ўртача ривожланиш вақти (Ki-67 -  $6,1 \pm 0,82$  йил; p53 ва хромогранин А -  $5,4 \pm 0,82$  йил ва miRNA 128 -  $7,8 \pm 0,84$  йил) ушбу маркерларнинг фаоллиги (ўртача вақт: Ki-67 –  $13,9 \pm 0,56$  йил; p53 ва хромогранин А -  $13,6 \pm 0,76$  йил ва miRNA- 128 –  $12,2 \pm 1,19$  йил) паст бўлган одамларга қараганда тезроқ бўлади ва шу билан бирга Ki-67 фаоллиги юқори бўлган шахслар орасида қайталаниш умумий хавфи (73,4%) кам фаоллик билан беморларга нисбатан анча юқори (8,3%;  $\chi^2=39,1$ ;  $p<0,0001$ ); p53 ва хромогранин А фаоллиги юқори бўлган беморларда қайталаниш хавфи (79,3%) паст фаолликка қараганда сезиларли даражада юқори (17,0%;  $\chi^2=38,6$ ;  $p<0,0001$ ) ва miRNA- 128 экспрессияси юқори ва паст бўлганлар орасида қайталаниш ривожланиш хавфи мос равишда 59,2% ва 32,4% ( $\chi^2=38,6$ ;  $p<0,0001$ ) ташкил этган.

Яратилган матрица Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 ( $r=0,78$ ;  $p<0,00001$ ) комбинацияси билан қайталаниш орасида кучли мусбат корреляцияни, шунингдек Ki-67 фаоллиги билан қайталанишнинг мусбат юқори қийматли корреляциясини ( $r=0,68$ ;  $p<0,00001$ ), шунингдек унинг бошқа маркерлар (Ki-67+p53, Ki-67+ХГН А, Ki-67+p53+ ХГН А) билан комбинациясини кўрсатди. Шуни таъкидлаш керакки, нейрон тармоғидан фойдаланган ҳолда кўп қатламли

персептроник таҳлил ГНА қайталанишини башорат қилишнинг энг муҳим таркибий қисмлари иммуногистокимёвий маркерларнинг miRNA-128 (Ki-67+p53+XГН А+miRNA-128 – 100%) билан комбинацияси эканлигини аниқлади, шунингдек, ROC-таҳлили натижаларига кўра, 7 омил тўплами: стресс, семизлик, гемианопсия, Ki-67, p53, XГН А ва Ki-67, p53, XГН А ва Ki-67+p53+XГН А+miRNA-128 с AUC 0,975 (95% ИО 0,922-0,996) прогностик градацияга мос келади.

## ХУЛОСАЛАР

1. ЎзР бўйича ГНА билан 11 ёшдан 78 ёшгача бўлган 501 нафар бемор (ўртача ёши  $36,3 \pm 13,5$  ёш) рўйхатга олинган, аёлларда касаллик устунлиги кузатилган (аёллар – 67,7% (n=339), эркеклар - 32,3% (n=162), шу жумладан ўсмир беморлар 4,6%ни ташкил қилган; барча ГНАларининг 44,7 фоизини микроаденомалар, 49,1 фоизини макроаденомалар ва 6,2 фоизини гигант гипофиз аденомалари ташкил этган; беморларнинг 45,7 фоизи (n=227) трансназал ва\ёки транскраниал кириш йўли билан операция қилинган, шундан касаллик қайталаниши билан - 37,0%, турғун кечиш билан – 63,0%ни ташкил қилган; касалликнинг намоён бўлиши макро- ва гигант ўсмаларнинг «масс-эффекти» оқибатида юзага келган 76,0 фоиз ҳолатда - эндокрин, 74,9 фоизда - неврологик, 41,5 фоизда - визуал асоратлар билан тавсифланган;

2. Қайталанган кечишли гуруҳда эндокрин (100% га нисбатан 92,0%), умумий соматик (100% га нисбатан 76,0%), визуал (98,0% га нисбатан 92,0%; НИ 4,26; 95% ИО 0,46-39,5; p=0,14) ва репродуктив (90,0% га нисбатан 76,0%; НИ 2,84%); 95% ИО 0,92-8,79; p=0,06) асоратлар, шу жумладан иккиламчи гипокортицизм (54,0% га нисбатан 44,0%; ош 1,49; 95% ИО 0,68-3,29; p=0,32) ва иккиламчи гипогонадизм (84,0% га нисбатан 72,0%; НИ 2,04; 95% ИО 0,77-5,42; p=0,15) устунлик қилган;

3. Морфологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, қайталанган кечишли ГНАларининг 86%и некроз ва қон қуюлиш жойлари бўлган кичик ҳужайрали – синусоидал тузилишдан, турғун кечишли ГНАлари эса 46% ҳолатда катта ҳужайрали тузилишга эга бўлган. Барча текширилганларнинг 56% намуналари “жим” гонадотропинома, 19% - кортикотропинома, 17% - соматотропинома, 5% - пролактинома ва 3% - тиротропиномадан иборат бўлган;

4. ИГК теширув шуни кўрсатдики, 100 та намуналар орасида 36%и паст фаолликка (<3%), 44%и ўртача фаолликка (3 дан 10% гача) ва 20%и юқори фаолликка эга (Ki-67  $\geq 10\%$ ) бўлган, шу билан бирга, 54% ва 40% қайталанган кечишли беморларда Ki-67нинг мос равишда ўртача-юқори (40,0% га нисбатан 12,0%; НИ 4,89; 95% ИО 1,76-13,6; p=0,002) ва юқори фаоллиги аниқланган ҳамда Ki-67 фаоллигининг ўртача қиймати қайталаланган беморларда турғун кечишли беморларга қараганда ( $2,98 \pm 1,57\%$ ; p<0,0001) ишончли равишда юқорилиги ( $8,84 \pm 5,23\%$ ) кузатилган;

5. Текширилган 100 та намуналар орасидан p53 ва XГН А нинг мос равишда 48%и ва 64%ида мусбат, 32%и ва 28%ида эса салбий экспрессияси, шунингдек p53 (76,0% га нисбатан 20,0%; НИ 12,7; 95% ИО 4,90 - 32,7;

$p < 0,0001$ ) ва ХГН А (90,0% га нисбатан 38,0%; НИ 14,7; 95% ИО 4,96-43,5;  $p < 0,0001$ ) нинг юқори экспрессияси турғун кечишли гуруҳдан фарқли ўлароқ, қайталанувчи кечишли гуруҳдаги беморларнинг кўпчилигида ишончли бўлди;

6. Генетик тадқиқотлар барча 100 нафар беморда miRNA - 128 экспрессиясининг юқори даражасини аниқлади ( $p < 0,0001$ ). Қайталанувчи кечишли гуруҳда ўртача miRNA -128 қиймати  $26,9 \pm 5,0$ , таққослаш гуруҳида эса  $24,4 \pm 4,8$  ( $p = 0,01$ ) эди. Қайталанган кечишли гуруҳда MiRNA -155 ўртача қийматлари  $31,8 \pm 4,7$  ва турғун кечишли гуруҳда  $31,9 \pm 4,9$  ташкил қилди, бунда тадқиқот гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқ кузатилмади ( $p = 0,94$ );

7. Гемиианопсиянинг Ki-67 ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,0008$ ), p53 ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,005$ ), ХГН А ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,001$ ) экспрессияси ва уларнинг Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,00001$ ) комбинацияси билан ўзаро боғлиқлиги аниқланди; ГНА қайталаниши учун муҳим хавф омиллари стресс (AUC=0,800; 95% ИО 0,708-0,873;  $p = 0,001$ ), БМ травмаси (AUC 0,620; 95% ИО 0,517-0,715;  $p = 0,01$ ), семизлик (AUC 0,640; 95% ИО 0,538-0,734;  $p = 0,001$ ), ҳиссий зўриқиш (AUC 0,600; 95% ИО 0,497-0,697;  $p = 0,02$ ); гемиианопсия (AUC 0,720; 95% ИО 0,621-0,805;  $p = 0,02$ ) бўлиши мумкинлиги аниқланди;

8. Ki- 67 (AUC 0,884; 95% ИО 0,805-0,939;  $p < 0,0001$ ; cut-off point  $> 2\%$ ; Se - 0,940; Sp - 0,660); p53 (AUC 0,835; 95% ИО 0,747-0,901;  $p < 0,0001$ ; cut-off point  $> 24\%$ ; Se - 0,840; Sp - 0,780); ХГН А (AUC 0,825; 95% ИО 0,736-0,893;  $p < 0,0001$ ; cut-off point  $> 77\%$ ; Se - 0,840; Sp - 0,700) ГНА қайталанишини башорат қилиш учун “жуда яхши” белгилар бўлиб, қайталанган кечишли гуруҳда Ki- 67 пролиферация маркери ва p53 апоптоз маркери, шунингдек, ХГН А нейроэндокрин маркерининг комбинацияси (80,0% vs 12,0%; Ki-67+p53; Ki-67+ХГН А ва Ki-67+p53+ХГН А - НИ 29,3; 95% ИО 9,77-88,0;  $p < 0,0001$ ) нисбатан юқори даражада учраши исботланди;

9. Ki-67 фаоллиги юқори бўлган беморларда (73,4%) қайталаниш ривожланишининг умумий хавфи паст фаолликка эга бўлганларга нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (8,3%;  $\chi^2 = 39,1$ ;  $p < 0,0001$ ); p53 ва хромогранин А юқори экспрессионли беморларда қайталаниш хавфи (79,3%) сезиларли даражада юқори, ушбу маркерларнинг паст фаоллиги билан солиштирилганда (17,0%;  $\chi^2 = 38,6$ ;  $p < 0,0001$ ) ва miRNA -128 ифодаси юқори ва паст бўлганлар орасида қайталаниш хавфи мос равишда 59,2% ва 32,4% ни ташкил этди ( $\chi^2 = 38,6$ ;  $p < 0,0001$ );

10. “Neural Networks” модулидаги SPSS 23 дастурида нейрон тармоқ ёрдамида корреляцион ва кўп қатламли персептроник таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, қайталаниш башоратидаги энг муҳим компонентлар ўрганилган маркерларнинг комбинацияси - Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 ва беморларда ГНА қайталаниш ривожланишининг кўрсаткичлари сифатида потенциал қийматни ифодалайди ҳамда бу комбинация жуда юқори сезувчанлик (86,0%) ва ўзига хосликка (92,0%) эга эканлиги аниқланган;

11. Нейрон тармоғи ёрдамида кўп қатламли персептрон таҳлили шуни кўрсатдики, miRNA-128нинг иммуногистохимёвий маркёрлар билан комбинацияси (Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 – 100%), шунингдек, ROC-таҳлил натижасида тасдиқланган 7 та омиллар, яъни стресс, семизлик,

гемианопсия, Ki-67, p53, ХГН А ва Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 AUC 0,975 (95% ИО 0,922-0,996) ГНАлари қайталанишининг прогнозидаги энг муҳим компонентлар бўлиб, прогностик жиҳатдан “аъло” баҳога мос келган;

12. «Neural Networks» модулидаги SPSS 23 дастурида кўп қатламли персептрон таҳлилидан фойдаланган ҳолда башорат моделига асосланган компьютерлар учун ишлаб чиқилган “Типофиз нофаол аденомаси сабабли операция қилинган беморларда касаллик қайталанишининг хавфини башорат қилиш” дастури ва алгоритми ўсма ривожланишининг эҳтимолий башоратчилари ва эпигенетик омилларни ҳисобга олган ҳолда гипофизнинг нофаол аденомаси бўлган беморларни операциядан кейинги даволаш ва ташхисот чораларини такомиллаштиришни таъминлайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
НАУЧНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Ё.Х. ТУРАКУЛОВА**

---

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

**ХОЛОВА ДИЛОРМ ШАРИФОВНА**

**ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ  
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА И  
ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА  
(КЛИНИКО - ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ, ГЕНЕТИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ)**

**14.00.03 – Эндокринология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации доктора медицинских наук (DSc)**

**ТАШКЕНТ–2025**

**Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2024.3.DSc/Tib649.**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Ученого Совета ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный консультант:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Трошина Екатерина Анатольевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Махкамов Козим Эргашевич**  
доктор медицинских наук

**Абдуллаев Алишер Абдумавлянович**  
доктор биологических наук

**Ведущая организация:**

**Центр развития профессиональной  
квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова. (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (зарегистрирована за №\_\_\_\_). (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.

(протокол реестра под номером \_\_\_\_ от «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.)

**Г.А. Алимухамедова**  
Председатель научного совета по  
присуждению учёных степеней,  
доктор медицинских наук

**У.А. Мирсаидова**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор философии по медицинским  
наукам (PhD)

**Х.К. Насырова**  
Председатель научного семинара при научном совете  
по присуждению учёных степеней,  
доктор медицинских наук

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Неактивные аденомы гипофиза (НАГ) являются не только медицинской, но и значимой социально-экономической проблемой, так как возникают в наиболее активном трудоспособном возрасте и ведут к резкому ухудшению качества жизни, инвалидизации населения и преждевременной смерти. НАГ составляют около 10-20% всех внутричерепных опухолей и 15-54% всех аденом гипофиза. НАГ в основном выявляется случайно или когда опухоль достигает значительно больших размеров, вызывая нарушения функции органов зрения (до 78%), неврологические (75-80%), половые и репродуктивные нарушения (38,6 - до 75%), обусловленные сдавлением близлежащих структур гипофиза опухолью и «масс-эффект» вызывает тяжёлые гормональные нарушения, в виде гипопитуитаризма, что в свою очередь обязывает пациентов к пожизненной заместительной гормональной терапии, частота которых достигает до 43-89% и существенно ухудшает качество жизни пациентов.

Несмотря на то, что НАГ демонстрируют медленный и ограниченный рост, в 25-55% случаев проявляют агрессивность и инвазивный рост, рецидивируют, что определяет важность своевременного выбора тактики их ведения. Риск развития рецидива выше для опухолей, где присутствует остаточная опухолевая ткань или резидуальная ткань после проведенной операции трансфеноидальной аденомэктомии, в случаях, где имеется инвазивный рост аденомы в структурах кавернозного синуса. Несмотря на прогресс в нейрохирургии, размер и инвазивный рост НАГ часто приводит к проведению частичной резекции опухоли, и остаточная ткань может присутствовать в 50-80% случаев, что приводит к рецидиву роста опухоли. Недавние метаанализы показали, что за последние 30 лет частота рецидивирующего НАГ возросла по сравнению с гормонально-активными опухолями. После полной резекции, подтвержденной послеоперационным МРТ - исследованием, риск возникновения рецидива составил около 10–20% и 30% через 5 и 10 лет после ТАГ, соответственно. На сегодняшний день нет надежных маркеров, которые могли бы точно прогнозировать послеоперационное течение опухолей. Следовательно, послеоперационное наблюдение этой группы пациентов остается проблемой, что и является особенной характеристикой проведения данного исследования.

В нашей стране принимаются определенные меры по дальнейшему развитию медицинской помощи, адаптации медицинской системы к мировым стандартам, в том числе по снижению распространения и профилактике хронических заболеваний среди населения. В этой связи в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы поставлены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной помощи...»<sup>1</sup>, направленные на подъем уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень. Исходя из этих задач, целесообразно проведение

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

научных исследований, направленных на снижение осложнений заболевания путем совершенствования использования современных технологий в диагностике и лечении различных заболеваний эндокринной системы среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», №ПП-4295 от 19 апреля 2019 года «Об утверждении Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению республики на 2019–2021 годы», №ПП-102 от 26 января 2022 года «О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической службы» а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.<sup>2</sup>**

Ряд научных исследований, направленных на изучение маркеров онкогенеза, агрессивного роста ГНА, а также механизмов их рецидивирующего течения, проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: Университет Далхаузи, Университет г. Торонто (Канада); Медицинский центр Coleman-Ios Medicina Futura (Италия); Медицинский центр Лейденского университета (Лейден, Нидерланды); Университетская больница Рамона и Кахаля (Испания); Фуцзяньский медицинский университет (Китай); Лионский университет (Франция); Медицинский центр Кливленда, Центр медицинских наук Университета Вирджинии (США); Гипоталамо-гипофизарный центр (Япония); Кафедра иммунологии, генетики и патологии Уппсальского университета (Швеция); Патологический факультет Лозаннского университета (Швейцария); Оксфордский университет, Центр эндокринологии, диабета и метаболизма, Больницы Университета королевы Елизаветы (Великобритания); Больничный центр эндокринологии, диабета и обмена веществ (г. Сан-Жуан, Португалия), Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова (Российская Федерация); Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова (Узбекистан).

«Молчащие» опухоли, т.е. НАГ, отличаются от функционально - активных опухолей высоким риском рецидива и агрессивностью. В результате научных исследований, проведенных в этом направлении, получены ряд научных результатов, в том числе было обнаружено, что «молчащие» аденомы

---

<sup>2</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: pubmed.ncbi.nih.gov, cyberleninka.ru, www.goethe-university-frankfurt.de, www.utexas.edu, ubc.ca, www.berkeley.edu, www.uark.edu, www.virginia.edu, www.pitt.edu, www.ncl.ac.uk, www.uio.no/english, www.useoul.edu, www.pkuf.org, www.gematologiya.uz.



гипофиза в 25% случаев впоследствии становятся функционально- активными (Медицинские центры Бирмингема и Оксфорда, Великобритания; Университет Ла-Коруньи, Испания; Университет Лозанны, Швейцария; Центр опухолей гипофиза и эндоскопической хирургии черепа, Италия); были выявлены маркеры, которые предсказывают развитие, агрессивный рост и рецидив НАГ (Нюрнбергский университет, Германия; Университет Торонто, Канада; Тегеранский медицинский университет, Иран; Неаполитанский университет, Италия; Пражский медицинский университет, Венгрия). Наряду с учеными мира узбекскими учеными также проводились научные работы по некоторым вопросам патогенеза, диагностики и лечения аденом гипофиза, в том числе нефункционирующих аденом гипофиза (Республиканский специализированный научно-практический центр эндокринологии им. Акад. Ё.Х.Туракулова, Республика Узбекистан).

Были проведены ряд исследований для прогнозирования рецидива опухоли после хирургического лечения, в том числе, посвященные прогностической роли микроРНК, иммуногистохимических маркеров Ki-67, хромогранинов и p53 в онкогенезе гипофиза, оценке их прогностической ценности как маркеров инвазивного роста и рецидивирования опухоли. Научные исследования проводятся по таким приоритетным направлениям, как определение «пороговых» значений этих маркеров при прогнозировании отдаленных результатов после хирургического лечения опухолей гипофиза.

**Степень изученности проблемы.** За последнее десятилетие было проведено много клинических испытаний и фундаментальных исследований во всем мире, результаты которых позволяют всесторонне изучать проблему неактивных аденом гипофиза. Проведенные множественные мультицентровые исследования основываются на данных регистров, но единых клинических рекомендаций по ведению больных с неактивными аденомами гипофиза не существуют. Некоторые исследования показали экспрессию маркёров p53 и Ki-67 с учётом поведения аденомы в отношении инвазивности и агрессивности опухоли, прогрессирования роста опухоли или их рецидива (Foltran RK, 2018; Glebauskienė, 2018). Принятые последние классификации стратифицируют опухоли гипофиза в соответствии с принадлежностью к определенной аденогипофизарной клеточной линии с последующим определением гистологических вариантов согласно гормональному контенту и наличию специфических гистологических и иммуногистохимических признаков (Aflorai, 2014; Iglesias P, 2017; Sadik, 2017; Foltran RK, 2018; Blake M. Hauser, 2019; Sadeghipour, 2023).

В последнее время иммуногистохимическое исследование стало стандартной процедурой завершения классического гистологического анализа и иммуногистохимической оценки пролиферации клеток, путем проведения анализа клеточного цикла - ассоциированных антигенов, и в настоящее время является развивающейся областью исследования и служит оплотом клинической онкологии. В исследованиях последнего десятилетия было выявлено несколько ИГХ маркеров, имеющих клиническую ценность, но вместе с этим есть работы, которые указывают на отсутствие корреляционной связи данных маркёров с

пролиферативной активностью опухолей гипофиза (Гареев И.Ф., 2018; Любимова Н.В., 2018; Пронин В.С., 2021; Николенко В.Н., 2023).

В Республике Узбекистан проблема неактивных аденом гипофиза освещена недостаточно глубоко, многие аспекты диагностики, лечения, прогнозирования исходов и вопросы, касательно рецидивирования заболевания на сегодняшний день малоизучены. Имеются ряд научных работ, посвященных некоторым вопросам патогенеза, диагностики и лечения (Махкамов К.Э., 2014; Насырова Х.К., 2021; Азимова О.Т., 2022). Но научных работ, направленных на изучение и выявление маркёров послеоперационного рецидивирования, до сих пор не существуют.

На сегодняшний день нет работ, нацеленных на выявление маркёров прогнозирования рецидива неактивных аденом гипофиза после проведенного хирургического лечения в комплексе и во взаимосвязи с учётом морфологических и эпигенетических факторов. Таким образом, изучение патогенеза, выявление маркёров развития и рецидивирования с разработкой усовершенствованных методов диагностики и персонализированного лечения является актуальной проблемой эндокринологии, многие вопросы которой являются нерешенными и дискуссионными, а также подтверждает необходимость проведения настоящего исследования.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова, а также в рамках прикладных грантов: ПЗ - 20170928355 «Разработка высокотехнологичных методов ранней диагностики и дифференцированной терапии опухолей нейроэндокринной системы» (2018-2020 гг.) и ПЗ-2020042188 «Разработка новых технологичных методов ранней диагностики рецидивирования и прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений гормонально-активных образований гипофиза» (2021-2023 гг.).

**Целью исследования** является комплексное изучение прогностической роли маркёров опухолевой прогрессии и эпигенетических факторов в развитии неактивных аденом гипофиза с рецидивирующим течением, разработка персонализированных подходов к выбору тактики лечения и коррекции осложнений.

#### **Задачи исследования:**

изучить клинические, биохимические, гормональные характеристики неактивных аденом гипофиза по РУз. Оптимизировать электронную базу данных пациентов с неактивными аденомами гипофиза с учетом выявленных осложнений, клинического течения, рецидивирования и факторов транскрипции;

изучить частоту развития осложнений неактивных аденом гипофиза, с учётом гендерных, возрастных, клинических, гормональных и визуализационных особенностей;

изучить прогностическую ценность определения маркёров опухолевой прогрессии p53, хромогранина А и Ki – 67 в тканях аденомы гипофиза, а также

эпигенетических факторов роста опухоли miR – 128, miR – 155 в крови больных с неактивными аденомами гипофиза;

характеризовать роль маркёров опухолевой прогрессии и эпигенетических факторов роста в прогнозировании исходов неактивных аденом гипофиза с рецидивирующим течением;

разработать персонифицированные варианты лечения неактивных аденом гипофиза с рецидивирующим течением с учётом потенциальных предикторов опухолевой прогрессии и эпигенетических факторов.

**Объектом исследования** явились данные 501 больного, в том числе 100 больных с неактивными аденомами гипофиза: 50 с рецидивирующим течением и 50 со стабильным течением болезни, отобранных для основных групп исследования и которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х.Туракулова в период с 2010 по 2022 гг.

**Предмет исследования.** Сыворотка крови больных для проведения биохимических, гормональных, эпигенетических исследований, ткань неактивных аденом гипофиза для проведения морфологических исследований.

**Методы исследования:** В диссертации применены общеклинические, биохимические, гормональные, визуализационные, иммуногистохимические, генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования:**

впервые изучена и определена роль эпигенетических факторов роста опухоли miRNA – 128, miRNA – 155 в прогрессии НАГ и оценена их прогностическая значимость на течение, исход и рецидивирование болезни;

установлено, что сочетание высокого индекса пролиферации Ki67, p53, хромогранина А и эпигенетических факторов роста опухоли miRNA – 128, miRNA – 155 играют важную роль в патогенезе формирования и рецидивирования неактивных аденом гипофиза;

раскрыта концепция важности определения эпигенетических факторов роста опухоли miRNA – 128, miRNA – 155 и маркёров опухолевой прогрессии Ki – 67, p53, хромогранина А, а также оценена их прогностическая значимость на течение, исход и рецидивирование болезни;

установлены пороговые значения (точка «cut-off») для эпигенетических факторов роста опухоли miRNA – 128, miRNA – 155 и маркёров опухолевой прогрессии Ki – 67, p53, ХГН А, при помощи которых была выявлена наиболее значимая комбинация маркёров прогнозирования рецидива НАГ;

научно обоснованы схемы и критерии разработанного персонифицированного лечения больных с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза с учётом полученных результатов.

**Практические результаты исследования.**

создана модель прогнозирования рецидива НАГ с помощью искусственного многослойного персептронного анализа в программе SPSS 23 в модуле «Neural Networks»;

на основании модели прогнозирования рецидива НАГ созданы алгоритм и калькулятор: «Прогнозирование риска развития рецидива у пациентов,

оперированных по поводу неактивной аденомы гипофиза» для диагностики и ведения больных с неактивными аденомами гипофиза с учётом эпигенетических факторов роста опухоли miRNA – 128, miRNA – 155 и иммуногистохимических маркёров пролиферации Ki-67, p53, ХГН А; получено охранное свидетельство в Агентстве интеллектуальной собственности №DГУ 41456 (19.07.2024 г.);

оптимизирована электронная «База данных больных с неактивными аденомами гипофиза» в виде программы для ЭВМ, которая позволяет интегрировать данные о пациентах, оперативно осуществлять диагностику, определить тактику лечения и проводить динамическое наблюдение за ними; получено охранное свидетельство в Агентстве интеллектуальной собственности №ВГУ 1288 (14.02.2024 г.);

выявление прогностических маркеров путём иммуногистохимического исследования ткани НАГ с определением экспрессии Ki-67, p53, ХГН А, а также эпигенетических факторов роста опухоли miRNA – 128, miRNA – 155 методом ПЦР-РВ является лучшим подходом в прогнозировании рецидивирующих форм неактивных аденом гипофиза;

созданный на основании модели прогнозирования рецидива НАГ калькулятор «Прогнозирование риска развития рецидива у пациентов, оперированных по поводу неактивной аденомы гипофиза» обеспечивает персонафицированный подход к прогнозированию рецидивирующих НАГ с учётом экспрессии Ki-67, p53, ХГН А, а также эпигенетических факторов роста опухоли miRNA – 128, miRNA – 155 и позволит эндокринологам и нейрохирургам на ранних этапах послеоперационного периода выявлять осложнения, проводить их мониторинг и прогнозировать рецидивирование в группах высокого риска, в том числе своевременно выбрать дальнейшую тактику лечения и/или наблюдения, в том числе лучшему отбору пациентов, подходящих для лучевой терапии.

#### **Достоверность результатов исследования.**

Данные исследования подтверждаются современными клиническими, биохимическими, инструментальными, ИГХ и генетическими исследованиями, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием диагностических и прогностических критериев, разумным набором методов статистического анализа, а также их правильным применением; полученные результаты основаны на сравнении с зарубежными и отечественными исследованиями; подтверждением полученных выводов и результатов полномочными структурами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что охарактеризованы клиничко биохимические, гормональные, визуализационные, инструментальные, генетические и иммуногистохимические особенности рецидивирующих неактивных аденом гипофиза в зависимости от их размера, направления роста, а также, во взаимосвязи их с полом, возрастом, длительностью заболевания; выявлены гендерные и возрастные особенности; изучена и анализирована диагностическая и прогностическая роль

иммуногистохимических маркеров Ki67, p53, ХГН А, а также эпигенетических факторов роста опухоли miRNA – 128, miRNA – 155, определены индикаторы рецидивирования и оценена их прогностическая значимость.

Практическая значимость полученных результатов заключается в возможности использования полученных результатов исследования для прогнозирования исходов заболевания, определения своевременной правильной тактики лечения и ведения больных с рецидивирующим течением НАГ, тем самым способствуя снижению инвалидности, смертности, и как следствие уменьшению экономических затрат на последующее лечение данной категории пациентов.

**Внедрение результатов исследования.** На основании научных результатов, полученных при оценке эпигенетических механизмов и прогностических факторов развития рецидивирующих аденом гипофиза:

*первая научная новизна:* предложения по определению прогностической ценности эпигенетических факторов опухолевого роста miRNA-128, miRNA-155 для течения, исхода и рецидива заболевания на основе оценки их значимости в прогрессировании НАГ включены в содержание методических рекомендаций «Современные подходы к ранней диагностике рецидивирующих аденом гипофиза» и «Алгоритм диагностики и ведения больных с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза» утверждённых Этическим комитетом РСНПМЦЭ имени академика Ё.Х.Туракулова под номерами №3 от 23 апреля 2023 г. и №5 от 11 мая 2023 г. Данные предложения внедрены в практику Бухарского областного эндокринологического диспансера приказами № 72 и 73 от 15.06.2023 г. и Самаркандского филиала РСНПМЦЭ им. акад. Ё.Х.Туракулова приказами № 23-н и 25-н от 12.06.2023 г. (Заключение № 6 Научно-технического совета при Минздраве от 25 сентября 2024 г.). *Социальная эффективность:* позволяет выбрать подходящую стратегию ведения, дифференцированного лечения и наблюдения за пациентами с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза. *Экономическая эффективность:* в результате рекомендуемого метода ведения больных с НАГ прогнозирование рецидива заболевания и предупреждения повторного хирургического лечения после рецидивного роста опухоли сэкономятся бюджетные средства в размере 15 миллионов сумм, которые будут потрачены на лечение данного заболевания;

*вторая научная новизна:* предположение о важной роли высокого индекса пролиферации Ki67, p53, хромогранина А и эпигенетических факторов опухолевого роста miRNA-128, miRNA-155 в патогенезе формирования и рецидивирования НАГ включены в содержание методических рекомендаций «Современные подходы к ранней диагностике рецидивирующих аденом гипофиза» и «Алгоритм диагностики и ведения больных с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза» утверждённых Этическим комитетом РСНПМЦЭ имени академика Ё.Х.Туракулова под номерами №3 от 23 апреля 2023 г. и №5 от 11 мая 2023 г. Данные предложения внедрены в практику Бухарского областного эндокринологического диспансера приказами № 72 и 73 от 15.06.2023 г. и

Самаркандского филиала РСНПМЦЭ им. акад. Ё.Х.Туракулова приказами № 23-н и 25-н от 12.06.2023 г. (Заключение № 6 Научно-технического совета при Минздраве от 25 сентября 2024 г.). *Социальная эффективность*: позволяет выбрать подходящую стратегию ведения, дифференцированного лечения и наблюдения за пациентами с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза. *Экономическая эффективность*: в результате рекомендуемого метода ведения больных с НАГ прогнозирование рецидива заболевания и предупреждения повторного хирургического лечения после рецидивного роста опухоли сэкономятся бюджетные средства в размере 15 миллионов сумм, которые будут потрачены на лечение данного заболевания;

*третья научная новизна*: Предложения по выявлению корреляции между высокими уровнями индексов пролиферации Ki-67, p53, хромогранина А и эпигенетическими факторами опухолевого роста miRNA-128, miRNA-155 у пациентов с рецидивирующими аденомами гипофиза включены в содержание методических рекомендаций «Современные подходы к ранней диагностике рецидивирующих аденом гипофиза» и «Алгоритм диагностики и ведения больных с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза» утверждённых Этическим комитетом РСНПМЦЭ имени академика Ё.Х.Туракулова под номерами №3 от 23 апреля 2023 г. и №5 от 11 мая 2023 г. Данные предложения внедрены в практику Бухарского областного эндокринологического диспансера приказами № 72 и 73 от 15.06.2023 г. и Самаркандского филиала РСНПМЦЭ им. акад. Ё.Х.Туракулова приказами № 23-н и 25-н от 12.06.2023 г. (Заключение № 6 Научно-технического совета при Минздраве от 25 сентября 2024 г.). *Социальная эффективность*: позволяет выбрать подходящую стратегию ведения, дифференцированного лечения и наблюдения за пациентами с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза. *Экономическая эффективность*: в результате рекомендуемого метода ведения больных с НАГ прогнозирование рецидива заболевания и предупреждения повторного хирургического лечения после рецидивного роста опухоли сэкономятся бюджетные средства в размере 15 миллионов сумм, которые будут потрачены на лечение данного заболевания;

*четвертое научное новизна*: предложения по установлению пороговых значений («точек отсечения») для эпигенетических факторов роста опухолей miRNA-128, miRNA-155 и маркеров прогрессирования опухолевого роста Ki-67, p53 и ХГН А, с помощью которого была выявлена важная комбинация маркеров рецидива НАГ включены в содержание методических рекомендаций «Современные подходы к ранней диагностике рецидивирующих аденом гипофиза» и «Алгоритм диагностики и ведения больных с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза» утверждённых Этическим комитетом РСНПМЦЭ имени академика Ё.Х.Туракулова под номерами №3 от 23 апреля 2023 г. и №5 от 11 мая 2023 г. Данные предложения внедрены в практику Бухарского областного эндокринологического диспансера приказами № 72 и 73 от 15.06.2023 г. и Самаркандского филиала РСНПМЦЭ им. акад. Ё.Х.Туракулова приказами № 23-н и 25-н от 12.06.2023 г. (Заключение № 6 Научно-технического совета при Минздраве от 25 сентября 2024 г.).

*Социальная эффективность:* позволяет выбрать подходящую стратегию ведения, дифференцированного лечения и наблюдения за пациентами с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза. *Экономическая эффективность:* в результате рекомендуемого метода ведения больных с НАГ прогнозирование рецидива заболевания и предупреждения повторного хирургического лечения после рецидивного роста опухоли сэкономятся бюджетные средства в размере 15 миллионов сумм, которые будут потрачены на лечение данного заболевания;

*пятая научная новизна:* на основании полученных результатов на научной основе разработаны предложения по персонализированным схемам лечения и критериям для пациентов с рецидивирующими аденомами гипофиза. Этический комитет РСНПМЦЭ имени акад. Ё.Х.Туракулова утвердил методические рекомендации «Современные подходы к ранней диагностике рецидивирующих аденом гипофиза» и «Алгоритм диагностики и ведения больных с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза» под номерами №3 от 23 апреля 2023 г. и №5 от 11 мая 2023 г. Данные предложения внедрены в практику Бухарского областного эндокринологического диспансера приказами № 72 и 73 от 15.06.2023 г. и Самаркандского филиала РСНПМЦЭ им. акад. Ё.Х.Туракулова приказами № 23-н и 25-н от 12.06.2023 г. (Заключение № 6 Научно-технического совета при Минздраве от 25 сентября 2024 г.). *Социальная эффективность:* позволяет выбрать подходящую стратегию ведения, дифференцированного лечения и наблюдения за пациентами с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза. *Экономическая эффективность:* на хирургическое лечение данного заболевания будет потрачено 15 миллионов сум. Экономия бюджетных средств достигается за счет лечения больных с НАГ по рекомендуемой методике, прогнозирования рецидива заболевания и предупреждения повторного хирургического лечения после рецидива опухоли.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 18 научно-практических конференциях, в том числе на 8 международных и 10 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 49 печатных работ, из них: 3 монографии, 2 методических рекомендаций, 30 статей в журналах, рецензируемых ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 – в зарубежных научных журналах и 14 тезисов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация напечатана на 200 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литератур.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуется объект и предмет изучения, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические

результаты исследования, раскрывается значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе, именуемой **«Обзор литературы»** и состоящей из 7 подглав проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию проблемы. Отражены этиологические и патогенетические аспекты данной патологии, описаны механизмы развития и рецидивирования неактивных аденом гипофиза. Подробно изложены клинико-гормональные, патогенетические, иммуногистохимические и эпигенетические аспекты развития и рецидивирования неактивных аденом гипофиза, а также охарактеризованы современные методы лечения.

Во второй главе диссертации под названием **«Характеристика клинического материала и примененных методов исследования»** дана общая характеристика обследованных больных. В исследование было включено 501 больной с неактивной аденомой гипофиза в возрасте от 11 до 78 лет (средний возраст  $36,3 \pm 13,5$  года), данные которых находились в регистре неактивной аденомы гипофиза по РУз, в том числе 50 больных с рецидивирующим и 50 больных со стабильным течением неактивной аденомы гипофиза (группа сравнения). Всем больным были проведены современные клинические, биохимические, иммунохемилюминесцентные и инструментальные исследования. У 50 больных основной группы и 50 - группы сравнения исследовался гистологический статус, а также проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, с определением экспрессии факторов пролиферативной активности: Ki-67, p53, хромогранина А в опухолевой ткани и а также эпигенетических факторов транскрипции: miR – 128, miR – 155 в сыворотке крови методом ПЦР-РВ.

Статистический анализ выполнен с применением программ Microsoft Excel, Statistica for Windows 13.0, IBM SPSS Statistica 23, и MedCalc версия 18.5. Исходные данные оценивались на соответствие нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены в виде медианы (Me) [интерквартильный размах Q25; Q75], а также  $M \pm SD$ . Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали при помощи критерия хи-квадрата ( $\chi^2$ ) Пирсона. Анализ корреляционной связи между исследуемыми переменными осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Использована программа «SPSS 23 for Windows» («IBM Corp. Armonk», NY, США) для оценки вероятности наступления рецидива, в том числе - метод «бессобытийной выживаемости» (т.е. от даты первого визита после операции до факта наступления рецидива) Каплана-Мейера с определением достоверности по longrank критерию. Анализ результатов ПЦР проводился с использованием программы детектора SYBR. Нейросетевой анализ (многослойный персептрон) произведён в программе SPSS 23 в модуле «Neural Networks».



Третья глава диссертации называется «Гендерная, клинико-гормональная, визуализационная особенности НАГ по результатам собственных исследований». В период с 2010 по 2022 гг. в РСНПМЦЭ им. акад. Ё.Х.Туракулова были, в процессе клинического обследования выявлены 501 пациент: 162 – мужчин (32,3%) и 339 – женщин (67,7%) с НАГ: 224 (44,7%) пациентов (мужчин – 55 и женщин – 169) с микроаденомой гипофиза (размер аденомы до 10 мм), 246 (49,1%) пациентов (мужчин – 97 и женщин – 149) с макроаденомой гипофиза (размер аденомы до 40 мм) и 31 (6,2%) пациентов с гигантскими аденомами гипофиза (размер аденомы более 40 мм) (мужчин – 10 и женщин – 21). Далее в данной главе приводятся сравнительная характеристика рецидивирующих НАГ. Всего проанализированы данные 100 пациентов с НАГ: в первую группу вошли 50 больных с рецидивирующим течением, во вторую группу – 50 пациентов со стабильным течением. По возрасту (1 группа –  $35,7 \pm 12,5$  лет; 2 группа –  $38,9 \pm 14,2$  лет;  $p=0,24$ ) и полу группу (1 группа – мужчин – 58,0% и женщин – 42,0%; 2 группа – мужчин – 56,0% и женщин – 44,0%; ОШ 1,09; 95% ОД 0,49-2,40;  $p=0,84$ ) были сопоставимы. В группе с рецидивирующим течением тошнота (46% против 4,0%; ОШ 9,80; 95%ДИ 3,06-31,4;  $p < 0,0001$ ) и головокружения (46,0% против 20,0%; ОШ 3,41; 95%ДИ 1,40-8,29;  $p=0,006$ ) достоверно чаще встречаются, чем со стабильным течением. Наряду с этим, у пациентов с рецидивом не значительно, но чаще проявляется апатия (72,0% против 54,0%; ОШ 2,19; 95%ДИ 0,95-5,03;  $p=0,06$ ), тогда как при стабильном течении заболевания снижение памяти (84,0% против 78,0%; ОШ 0,68; 95%ДИ 0,25-1,85;  $p=0,45$ ). Среди изученных факторов в группе с рецидивирующим течением преобладали стресс (74,0%), травмы ГМ (46,0%), ожирение (40,0%) и эмоциональное перенапряжение (38,0%). Следует отметить, что значительная часть мужчин обеих групп страдали вредными привычками (курение и злоупотребление алкоголем), без достоверной разницы между ними.

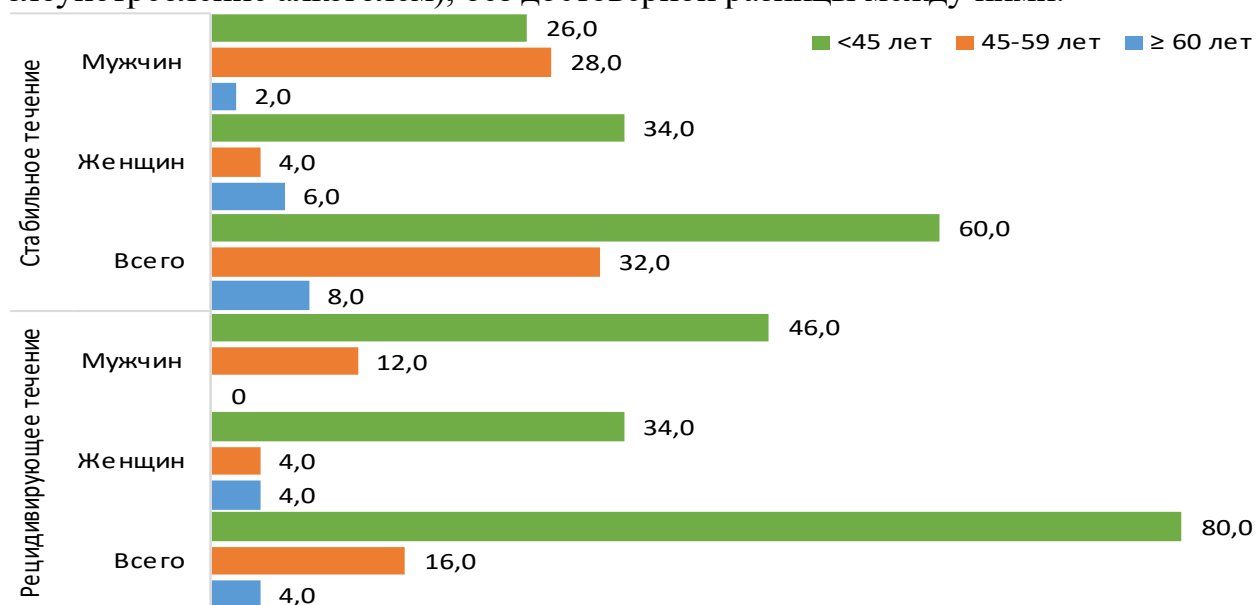
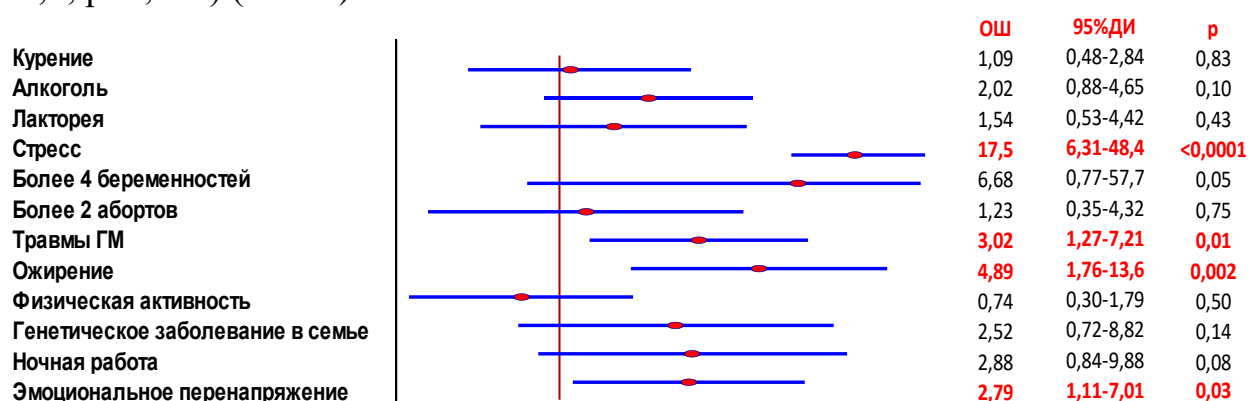


Рис. 1. Гендерный и возрастной состав обследованных

У подавляющего большинства (96,0%) пациентов с рецидивирующим течением регистрируются один или несколько факторов, по сравнению с

такowymi из группы со стабильным течением (78,0% - ОШ 6,77; 95%ДИ 1,42-32,4;  $p=0,008$ ) (Рис. 2).



**Рис. 2. «Форест» диаграмма факторов риска рецидива НАГ**

Сравнительный анализ показал, что значимыми факторами риска развития рецидива являются стресс (ОШ 17,5; 95%ДИ 6,31-48,4;  $p<0,0001$ ), травмы ГМ (ОШ 3,02; 95%ДИ 1,27-7,21;  $p=0,01$ ), ожирение (ОШ 4,89; 95%ДИ 1,76-13,6;  $p=0,002$ ) и эмоциональное перенапряжение (ОШ 2,79; 95%ДИ 1,11-7,01;  $p=0,03$ ).

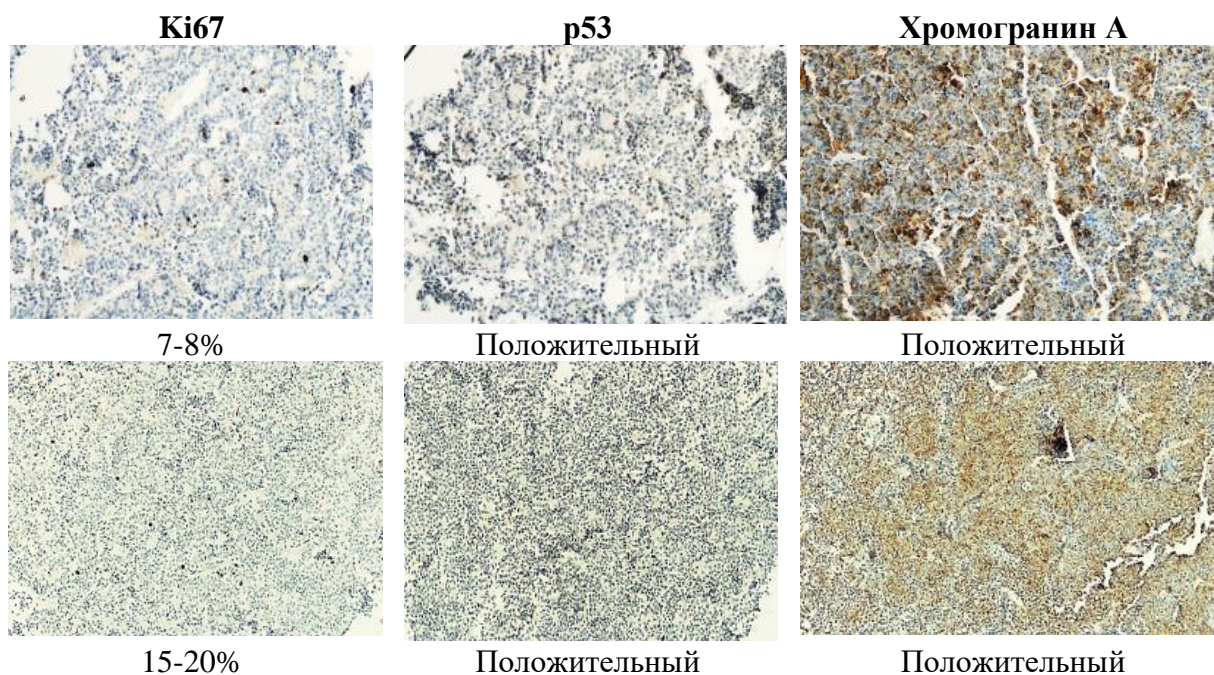
В четвёртой главе диссертации «Гистологические и иммуногистохимические аспекты патогенетических факторов рецидивирования НАГ» приведены результаты изучения показателей активности Ki-67, экспрессии p53 и хромогранина А. Результаты показали, что у 100 образцов ткани аденомы от больных с НАГ было выявлено, что самое большое количество исследуемых материалов (44%) имели умеренную активность (т.е. Ki-67 от 3 до 10 %), 20% высокую активность (Ki-67  $\geq 10\%$ ) и 36% имели низкую активность Ki-67 ( $<3\%$ ). В сравнительном аспекте было выявлено, что у 20 из 50 больных (40%) с рецидивирующим течением выявлена высокая активность Ki-67, причем у большинства (15 – 75%) из них была неактивная гонадотропинома (ОШ 9,0; 95%ДИ 2,15-37,7;  $p=0,002$ ). Доля положительной экспрессии при стабильном течении оказалось почти в 4 раза меньше, чем при рецидивирующем течении (10 – 20,0%; ОШ 0,08; 95%ДИ 0,03-0,20;  $p<0,001$ ).

Сравнительный анализ по группам показал, что существенная доля препаратов (45 – 90,0%) от пациентов с рецидивирующим течением имела положительную экспрессию p53. Доля положительной экспрессии при стабильном течении оказалось почти в 4 раза меньше, чем при рецидивирующем течении (10 – 20,0%; ОШ 0,08; 95%ДИ 0,03-0,20;  $p<0,001$ ).

Изучение морфотипа НАГ в зависимости от активности хромогранина А показало, что существенная доля препаратов (45 – 90,0%) от пациентов с рецидивирующим течением имела положительную экспрессию.

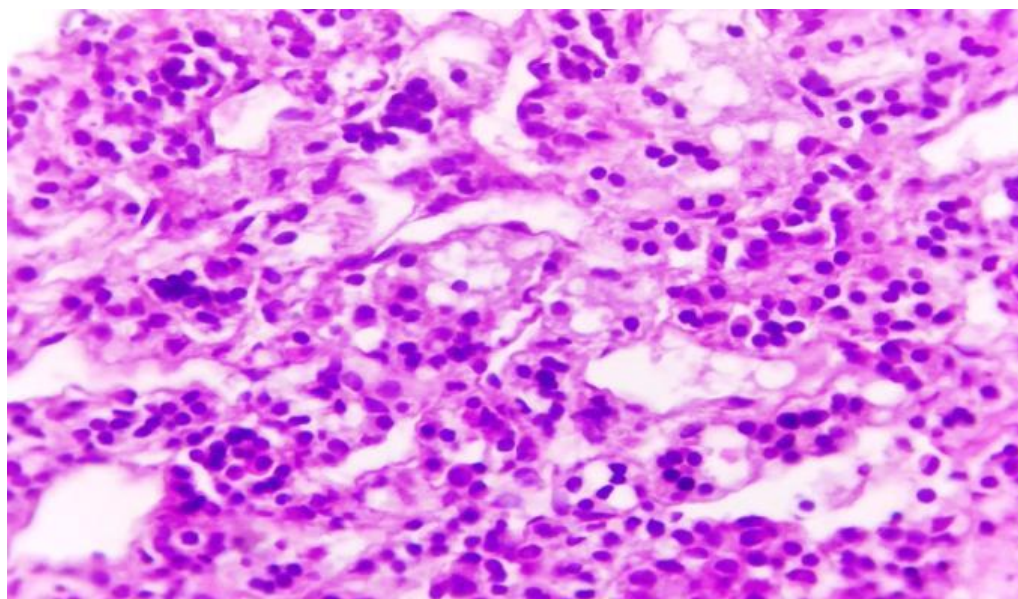
При стабильном течении заболевания доля образцов с положительной (19 – 38,0%) и отрицательной (24 – 48,0%) экспрессией хромогранина А существенно не различалась (ОШ 1,51; 95%ДИ 0,68-3,34;  $p=0,31$ ).

На рисунке 3 представлены примеры вариантов иммуногистохимического окрашивания ткани неактивной гонадотропиномы в зависимости от уровня активности маркеров.



**Рис. 3. Показатели экспрессии иммуногистохимических маркеров в ткани неактивной гонадотропиномы. Увеличение: 10x20.**

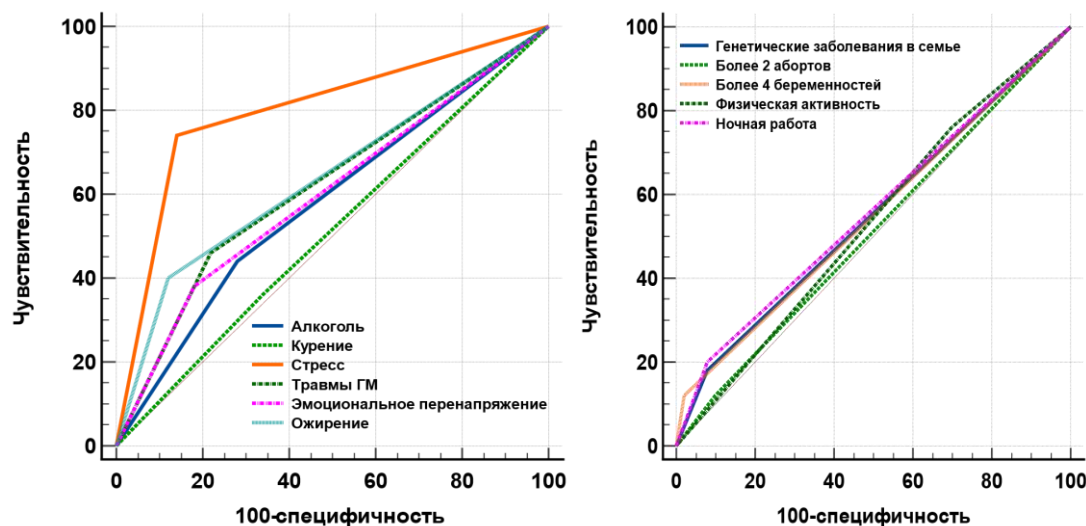
Выявлено, что среди 100 образцов 44% имеют умеренную активность (т.е. Ki-67 от 3 до 10 %), 20% - высокую активность (Ki-67  $\geq$  10%) и 36% - имели низкую активность Ki-67 ( $<$ 3%); при этом, у 54% и 40% больных с рецидивирующим течением выявлены умеренно-высокая и высокая активность Ki-67, соответственно, а при стабильном течении – высокая активность Ki-67 не была выявлена. Среди 100 образцов 48% и 64% имеют положительную экспрессию, а 32% и 28% - не имеют экспрессию p53 и ХГН А, соответственно; при сравнительном анализе выявлено, что 76% и 90% положительной экспрессии p53 и ХГН А были образцами группы с рецидивирующим течением болезни.



**Рис. 4. Неактивная гонадотропинома имеет сетчатое строение с формированием небольших скоплений гонадотропоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x40.**



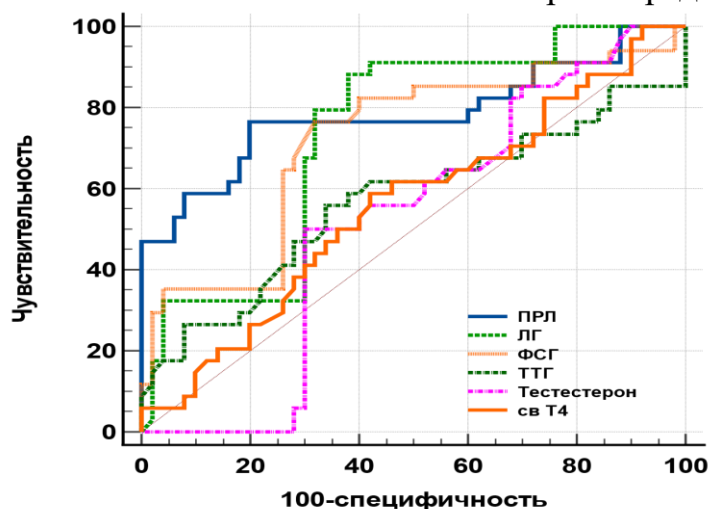
В пятой главе диссертации под названием «ROC-анализ диагностически значимых факторов рецидивирования НАГ» описываются результаты проведенного ROC-анализа. На первом этапе ROC - анализу подвергнуты эпигенетические факторы модификации и выявлено, что среди возможных факторов эпигенетической модификации риска рецидива «очень хорошим» прогностическим маркером является - стресс (AUC=0,800; 95% ДИ 0,708-0,873;  $p=0,001$ ) (Рис 5.).



**Рис. 5. ROC-анализ анамнестических факторов риска рецидива НАГ**

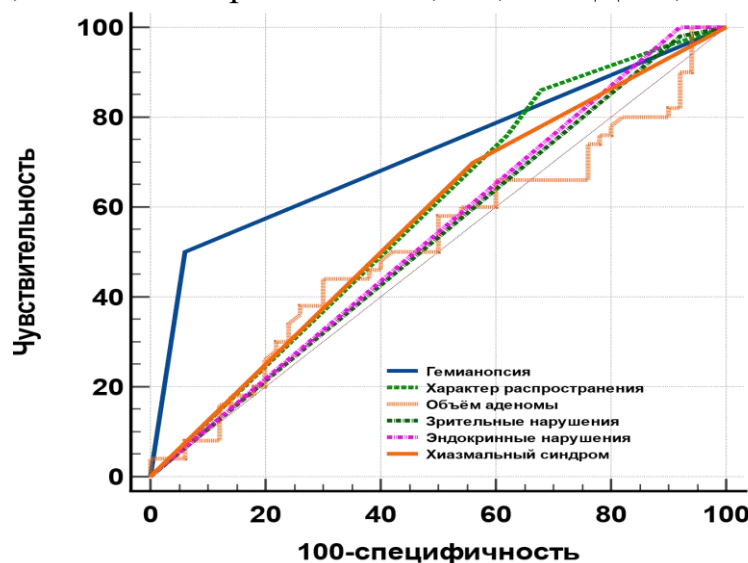
Кроме этого, статистически значимыми оказались такие факторы как: ожирение (AUC 0,640; 95% ДИ 0,538-0,734;  $p=0,001$ ), травмы головного мозга (AUC 0,620; 95% ДИ 0,517-0,715;  $p=0,01$ ) и эмоциональное перенапряжение (AUC 0,600; 95% ДИ 0,497-0,697;  $p=0,02$ ), однако, согласно градации, их прогностическая ценность для прогноза рецидива НАГ соответствует категории «средняя».

Далее было анализированы показатели гормонов и было обнаружено, что статистически значимыми были: ЛГ – AUC 0,635; 95% ДИ 0,532-0,729;  $p=0,03$ ; ФСГ – AUC 0,629; 95% ДИ 0,526-0,724;  $p=0,03$  и ПРЛ – AUC 0,627; 95% ДИ 0,524-0,722;  $p=0,03$ , но при этом, согласно градации, их прогностическая ценность для прогноза рецидива НАГ также соответствовал категории «средняя» (Рис. 6).



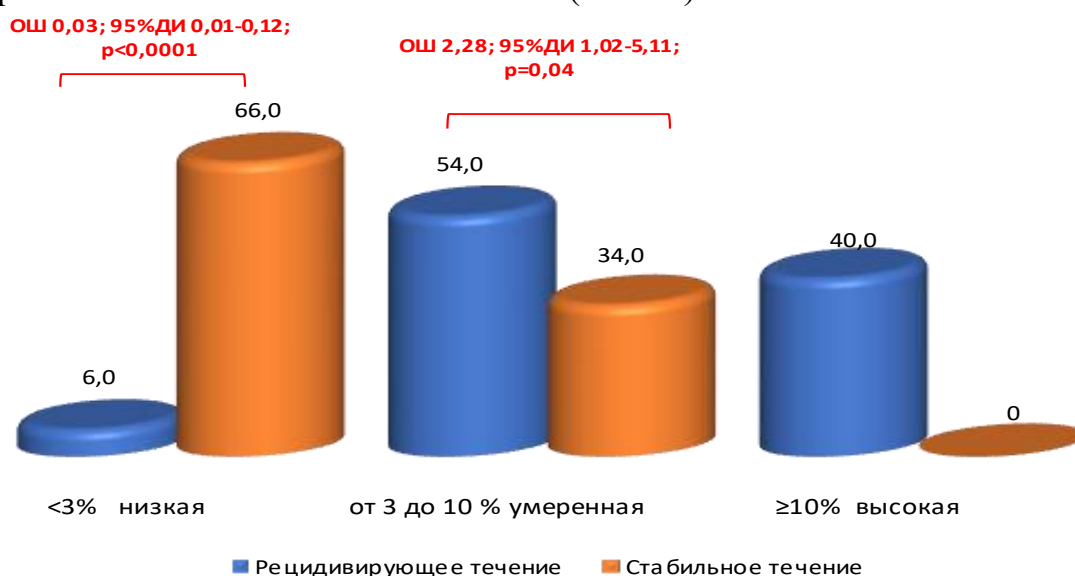
**Рис. 6. ROC-анализ лабораторных предикторов риска рецидива НАГ**

В то время как другие лабораторные показатели включая ТТГ и тестостерон оказались статистически незначимые для прогноза рецидива НАГ (ТТГ – AUC 0,568; 95% ДИ 0,455-0,676;  $p=0,73$ ; свТ4 – AUC 0,558; 95% ДИ 0,445-0,666;  $p=0,57$  и тестостерон – AUC 0,519; 95% ДИ 0,407-0,629;  $p=0,91$ ).



**Рис. 7. ROC -анализ клинических и визуализационных проявлений НАГ**

Из всех клинических и визуализационных показателей, подвергнутых ROC- анализу (рисунок 7), только гемипансия (AUC 0,720; 95% ДИ 0,621-0,805;  $p=0,02$ ) имела статистическую значимость и соответствовала градации «хорошая» в плане прогноза рецидива НАГ. Сравнительный и ROC-анализ маркёров опухолевой прогрессии Ki – 67, p53 и хромогранина А у пациентов с рецидивирующим и стабильным течением НАГ показал, что среднее значение пролиферативной активности Ki-67 у пациентов с рецидивирующим ( $8,84 \pm 5,23\%$ ) течением достоверно выше, чем у пациентов со стабильным ( $2,98 \pm 1,57\%$ ;  $p < 0,0001$ ) течением. При рецидивирующем течении заболевания статистически значимо реже встречались лица с низкой пролиферативной активностью Ki-67 (6,0% против 66,0%; ОШ 0,03; 95%ДИ 0,01-0,12;  $p < 0,0001$ ) по сравнению со стабильным течением (Рис. 8.).



**Рис. 8. Показатели активности Ki-67 в изученных группах.**

Установлено, что средний показатель экспрессии p53 ( $69,9 \pm 31,6\%$ ) у пациентов с рецидивирующим течением был достоверно выше, чем у больных со стабильным ( $20,9 \pm 31,8\%$ ;  $p < 0,0001$ ) течением. У достоверно большего числа пациентов ( $76,0\%$  против  $20,0\%$ ; ОШ 12,7; 95%ДИ 4,90-32,7;  $p < 0,0001$ ) в группе с рецидивирующим течением опухоль имела положительную экспрессию p53. Результаты исследования показали, что средний показатель экспрессии хромогранина А у пациентов с рецидивирующим ( $78,2 \pm 23,1\%$ ) течением был достоверно выше, чем у пациентов со стабильным течением процесса ( $37,2 \pm 37,6\%$ ;  $p < 0,0001$ ). В материале удаленной опухоли у подавляющего числа пациентов ( $90,0\%$  против  $38,0\%$ ; ОШ 14,7; 95%ДИ 4,96-43,5;  $p < 0,0001$ ) с рецидивирующим течением выявлена положительная экспрессия хромогранина А. Результаты проведенного сравнительного ROC-анализа показали высокие показатели изученных маркёров у пациентов с рецидивирующим течением НАГ. Вычисление среднего значения Ki-67 показало достоверную разницу между группами ( $p < 0,0001$ ), при этом у 40% обследованных группы с рецидивирующим течением была выявлена высокая пролиферативная активность. Сравнительный анализ средних показателей экспрессий p53 и ХГН А также показали достоверные различия между группами в пользу группы с рецидивирующим течением НАГ ( $p < 0,0001$ ).

В шестой главе под названием «Генетические и эпигенетические аспекты рецидивирования НАГ» исходя из поставленной цели и задач научной работы определяли уровни экспрессии miRNA -128, miRNA -155 в сыворотке крови у 100 пациентов с НАГ: 50 - со стабильным и 50 - с рецидивирующим течением. В качестве эталонного гена (ген-рефери, референсный ген) для нормализации данных экспрессии miRNA использовали miRNA U6. Проведенное исследование показало, что у всех исследованных 100 больных уровень экспрессии miRNA - 128 был достоверно выше, чем miRNA - 155 ( $p < 0,0001$ ) и miRNA U6 ( $p < 0,0001$ ). Среднее значение miRNA -128 в группе с рецидивирующим течением НАГ было равно  $26,9 \pm 5,0$ , а в группе сравнения -  $24,4 \pm 4,8$  ( $p=0,01$ ). MiRNA - 155 со средними значениями равными для группы с рецидивирующим течением к  $31,8 \pm 4,7$  и для группы со стабильным течением к  $31,9 \pm 4,9$  не показал значимого различия между группами исследования ( $p=0,94$ ) (Таблица 1).

**Таблица 1**

**Сравнительный анализ экспрессии miRNA при рецидивирующем и стабильном течение НАГ (n=100)**

| Маркёры   | Группы                           |                              | p           |
|-----------|----------------------------------|------------------------------|-------------|
|           | 1-группа<br>рецидивирующее, n=50 | 2-группа<br>стабильное, n=50 |             |
| miRNA 128 | $26,9 \pm 5,0$                   | $24,4 \pm 4,8$               | <b>0,01</b> |
| miRNA 155 | $31,8 \pm 4,7$                   | $31,9 \pm 4,9$               | 0,94        |
| miRNA U6  | $20,4 \pm 4,1$                   | $21,2 \pm 3,2$               | 0,30        |
| p1-2      | $<0,0001$                        | $<0,0001$                    | $<0,0001$   |
| p1-3      | $<0,0001$                        | $<0,0001$                    | $<0,0001$   |
| p2-3      | $<0,0001$                        | $<0,0001$                    | $<0,0001$   |

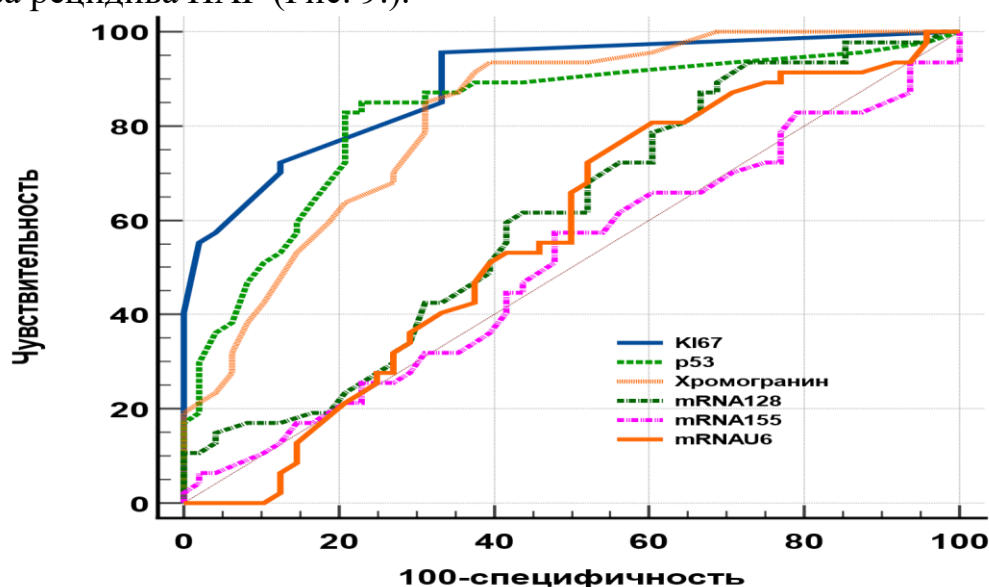
В целях выполнения данной задачи и с учётом отсутствия международных референсных интервалов и пороговых значений (точки «cut-off») активности Ki -67, экспрессии p53 и ХГН А, а также miRNA -128, miRNA -155, miRNA -U6 при НАГ стали поводом для установления оптимальной точки отсечения для каждого из них (Таблица 2).

**Таблица 2**

**Точки отсечения исследуемых маркёров**

| Маркёры       | Ki -67 | p53  | ХГН А | miRNA -128 | miRNA -155 |
|---------------|--------|------|-------|------------|------------|
| cut-off point | >2%    | >24% | >77%  | >22,9%     | >32,4%     |

Проведенный анализ показал, что в соответствии с градацией AUC Ki- 67 (AUC 0,884; 95% ДИ 0,805-0,939;  $p < 0,0001$ ; cut-off point >2%; Se - 0,940; Sp - 0,660); p53 (AUC 0,835; 95% ДИ 0,747-0,901;  $p < 0,0001$ ; cut-off point >24%; Se - 0,840; Sp - 0,780); ХГН А (AUC 0,825; 95% ДИ 0,736-0,893;  $p < 0,0001$ ; cut-off point >77%; Se - 0,840; Sp - 0,700) являются «очень хорошими» маркерами для прогноза рецидива НАГ (Рис. 9.).



**Рис. 9. ROC-анализ генетических маркеров риска рецидива НАГ**

Диагностическая значимость miRNA -128 (AUC 0,605; 95% ДИ 0,499-0,704;  $p=0,007$ ; cut-off point >22,9%; Se - 0,780; Sp - 0,460) соответствовала категории «средняя». Прогностическая значимость miRNA-155 (AUC 0,503; 95% ДИ 0,399-0,608;  $p=0,96$ ; cut-off point >32,4%; Se - 0,575; Sp - 0,521) и miRNA- U6 (AUC 0,569; 95% ДИ 0,463-0,670;  $p=0,25$ ; cut-off point >19,1%; Se - 0,809; Sp - 0,396) оказалась слабой. Анализ полученных данных показал, что пациенты с высокой активностью Ki- 67 (94,0% vs 34,0%; ОШ 30,4; 95%ДИ 8,24-112,2;  $p < 0,0001$ ), с высокими уровнями экспрессии p53 84,0% vs 22,0%; ОШ 18,6; 95%ДИ 6,78-51,1;  $p < 0,0002$ ), ХГН А (84,0% vs 30,0%; ОШ 12,3; 95%ДИ 4,65-32,3;  $p < 0,0001$ ) и miRNA-128 (39,0% vs 54,0%; ОШ 3,02; 95%ДИ 1,27-7,21;  $p=0,01$ ) статистически значимо чаще встречаются в группе с рецидивирующим течением. Что касается частоты повышенной

экспрессии miRNA- 155 (46,0% vs 56,0%; ОШ 0,67;95%ДИ 0,30-1,47; p=0,32) и miRNA- U6 (62,0% vs 74,0%; ОШ 0,57;95%ДИ 0,24-1,34; p=0,20), то достоверной разницы в группах не было выявлено (Рис. 10).

Надо отметить, что сочетание **Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128** (60,0% vs 4,0%; ОШ 70,6;95%ДИ 19,3-258,4; p<0,0001), **Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128+miRNA-155** (36,0% vs 4,0%; ОШ 13,5;95%ДИ 2,93-62,2; p=0,0008) и **p53+ХГН А+miRNA-128** (64,0% vs 8,0%; ОШ 20,4; 95%ДИ 6,32-66,1; p<0,0001) соответственно в 15, 9 и 8 раз чаще выявляются в группе больных с рецидивирующим течением болезни.

Комбинация маркёров пролиферации Ki-67 и апоптоза p53, а также нейроэндокринного маркера ХГН А почти в 7 раз чаще встречается в группе больных с рецидивирующим течением болезни (80,0% vs 12,0%; **Ki-67+p53; Ki-67+ХГН А** и **Ki-67+p53+ХГН А** - ОШ 29,3;95%ДИ 9,77-88,0; p<0,0001).

Помимо этого, маркёр пролиферации Ki-67 в сочетании с miRNA-128 и miRNA-155 также значимо чаще выявляется в группе с рецидивирующим течением (**Ki-67+miRNA-128** - 80,0% vs 18,0%; ОШ 18,2;95%ДИ 6,70-49,6; p<0,0001 и **Ki-67+miRNA-155** - 46,0% vs 16,0%; ОШ 4,47;95%ДИ 1,75-11,4; p=0,002).

Необходимо отметить, что сочетание маркёра апоптоза p53 с нейроэндокринным маркером ХГН А (**p53+ХГН А**– 84,0% vs 22,0%; ОШ 18,6;95%ДИ 6,78-51,1; p<0,0001) почти в 4 раза чаще регистрируется в группе с рецидивирующим течением. У последних достоверно чаще зарегистрирована комбинация p53 с miRNA-128 (40,0% vs 8,0%; ОШ 7,67;95%ДИ 2,38-24,7; p=0,0006), miRNA-155 (36,0% vs 6,0%; ОШ 8,81;95%ДИ 2,40-32,4; p=0,001) и miRNA-U6 (36,0% vs 8,0%; ОШ 6,47;95%ДИ 2,0-20,9; p=0,002). Кроме того, при рецидивирующем течении статистически значимо преобладало число пациентов с комплексом опухолевых и генетических маркеров **p53+ ХГН А+miRNA-128+miRNA-155** (36,0% vs 6,0%; ОШ 8,81;95%ДИ 2,40-32,4; p=0,001).

Таким образом, если исходить из частоты встречаемости как самих маркеров, так и их сочетаний, любой из них в перспективе можно использовать для диагностики рецидивов при НАГ.

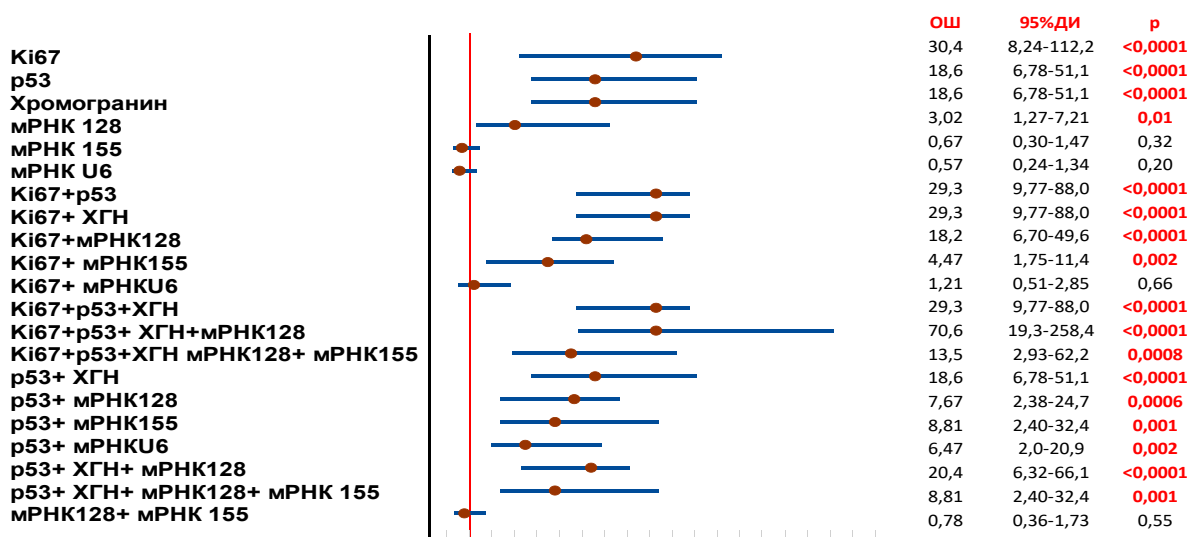


Рис. 10. ROC-анализ лабораторных предикторов риска рецидива НАГ



Однако для подтверждения прогностической значимости сочетания маркеров мы провели ROC-анализ с определением площади под кривой AUC, а также чувствительности и специфичности модели.

Из всех изученных вариантов сочетания маркеров 6 комбинаций относятся к категории «очень хорошая» модель прогноза. В частности, комплекс - **Ki-67+p53+XГН A +miRNA-128** с AUC 0,890 (95%ДИ 0,812-0,944;  $p < 0,001$ ) имеет очень высокую чувствительность (86,0%), т.е. с вероятностью 86,0% может выявить пациентов с высоким риском рецидива, и специфичность (92,0%), т.е. с вероятностью 92,0% может выявить тех пациентов, у кого не будет развиваться рецидив (Рис.11).

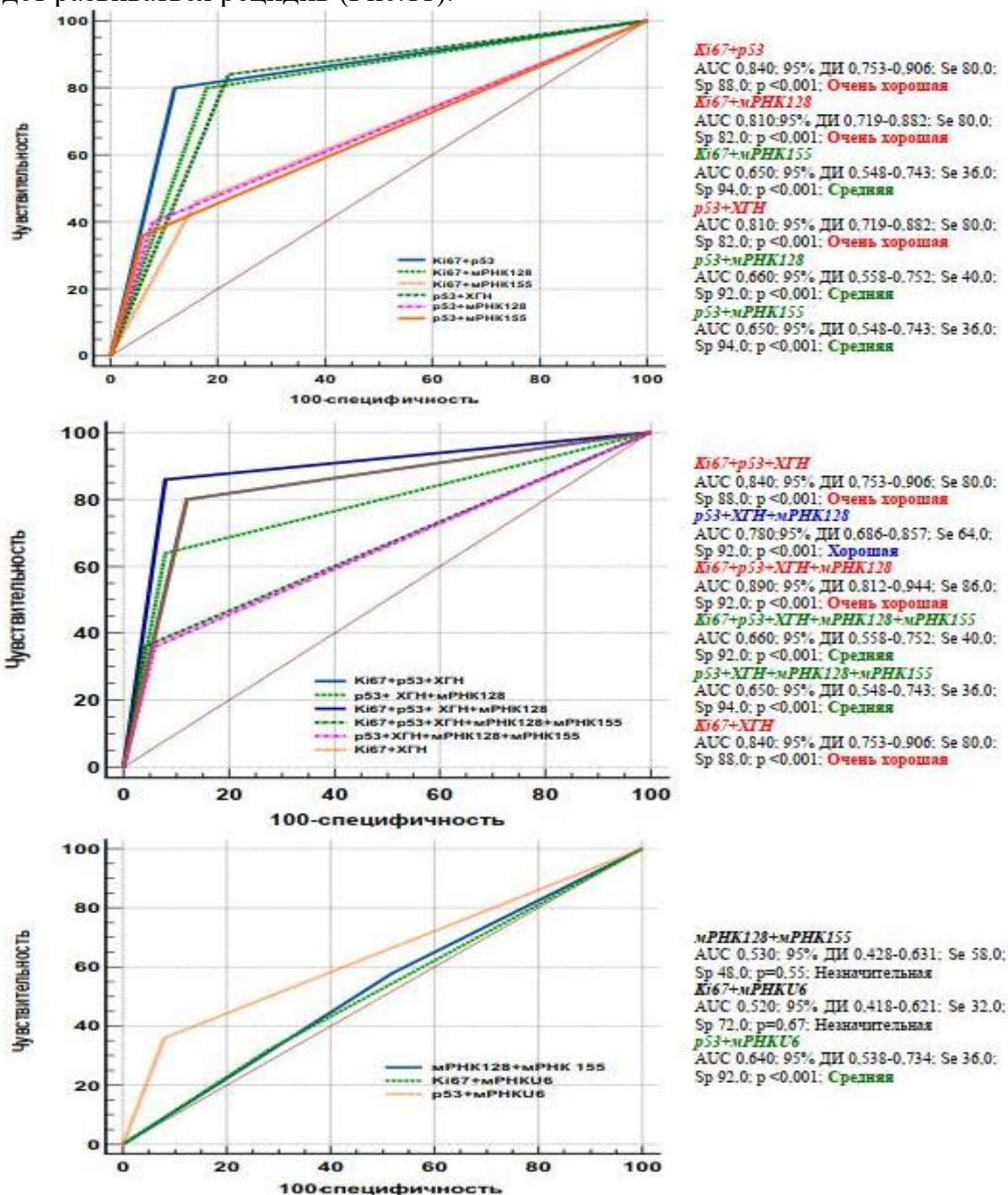


Рис. 11. ROC-анализ различных вариантов сочетания иммуногистохимических и генетических маркеров рецидива НАГ

Помимо этого, 5 вариантов сочетания маркеров показали очень хорошую диагностическую значимость: из них 3 **Ki-67+p53**, **Ki-67+ХГН А**, **Ki-67+p53+ХГН А** - AUC 0,840; 95%ДИ 0,753-0,906; Se -80,0; Sp - 88,0; p <0,001; 2 комплекса **p53+ХГН А**, **p53+ХГН А+miRNA-128** - AUC 0,810; 95%ДИ 0,719-0,882; Se -80,0; Sp - 82,0; p <0,001, следовательно с вероятностью 81,0-89,0% данные комбинации могут предсказать риск рецидива у пациентов с НАГ.

Кроме того, 1 сочетание **p53+ХГН А +miRNA-128** обладает хорошей прогностической ценностью - AUC 0,780; 95%ДИ 0,686-0,857; Se -64,0; Sp - 92,0; p <0,001, т.е. с вероятностью 78,0% данный вариант может предсказать риск рецидива у пациентов с НАГ.

Таким образом, по результатам генетического анализа экспрессий miRNA-128 и miRNA-155 у больных с рецидивирующим и стабильным течением НАГ были выявлены достоверно высокие показатели miRNA -128 по сравнению с показателями miRNA-155 (p<0,0001). Проведенный анализ показал, что в соответствии с градацией AUC Ki- 67 (AUC 0,884; 95% ДИ 0,805-0,939; p <0,0001; cut-off point >2%; Se - 0,940; Sp - 0,660); p53 (AUC 0,835; 95% ДИ 0,747-0,901; p <0,0001; cut-off point >24%; Se - 0,840; Sp - 0,780); ХГН А (AUC 0,825; 95% ДИ 0,736-0,893; p <0,0001; cut-off point >77%; Se - 0,840; Sp - 0,700) являются «очень хорошими» маркерами для прогноза рецидива НАГ, а диагностическая значимость miRNA -128 (AUC 0,605; 95% ДИ 0,499-0,704; p=0,007; cut-off point >22,9%; Se - 0,780; Sp - 0,460) соответствует к категории «средняя». Но при этом, изучение частоты встречаемости сочетания данных маркеров в исследуемых группах показало, что 6 комбинаций сочетания маркеров относятся к категории «очень хорошая».

Среди них сочетание **Ki67+p53+ХГН А+miRNA128** с AUC 0,890 (95%ДИ 0,812-0,944; p<0,001) имеет очень высокую чувствительность (86,0%) и специфичность (92,0%) в качестве прогностического биомаркера рецидива НАГ.

Седьмая глава под названием «Прогнозирование риска развития рецидива у пациентов с НАГ в зависимости от уровня маркеров пролиферации (Ki-67, p53, хромогранина А) и факторов транскрипции (miRNA)» освещены результаты по изучению прогностических факторов выявления риска развития рецидива у пациентов с НАГ. Для оценки вероятности наступления рецидива был использован метод «бессобытийной выживаемости» (т.е. от даты первого визита после операции до факта наступления рецидива) Каплана-Мейера с определением достоверности по longrank критерию. Проведенный анализ показал, что у лиц с высоким процентом активности и экспрессии маркёров пролиферации и miRNA -128 среднее время развития рецидива (Ki-67 - 6,1±0,82 лет; p53 и хромогранин А - 5,4±0,82 лет и miRNA 128 - 7,8±0,84 лет) наступит быстрее, чем у лиц с низкой активностью данных маркёров (Ki-67 – 13,9±0,56 лет; p53 и хромогранин А - 13,6±0,76 лет и miRNA 128 – 12,2±1,19 лет). Для группы с низкой активностью маркёров медианное время рецидива не было рассчитано, так как у 50% пациентов изученное событие не возникло. Что касается группы с высокой активностью, то медианное время для Ki-67 составило 4 года (95%ДИ 3,1-4,8),

для p53 и хромогранина А – 3 года (95%ДИ 2,2-3,8) и для miRNA 128 - 4 года (95%ДИ 2,9-5,1).

Установлено, что общий риск развития рецидива среди лиц с высокой активностью Ki-67 (73,4%) существенно выше по сравнению с лицами с низкой активностью (8,3%;  $\chi^2=39,1$ ;  $p < 0,0001$ ) (Рис. 12). У пациентов с высокой экспрессией p53 и хромогранина А риск развития рецидива (79,3%) значительный, чем с низкой (17,0%;  $\chi^2=38,6$ ;  $p < 0,0001$ ). Риск рецидива среди лиц с высокой и низкой экспрессией miRNA -128 составил соответственно 59,2% и 32,4% ( $\chi^2=38,6$ ;  $p < 0,0001$ ). Ограниченное среднее время развития рецидива у лиц с высокой активностью Ki-67, экспрессией p53 и хромогранина А почти в 9 раз выше, чем таковое у лиц с низкой активностью.

Так, у лиц с высокой активностью Ki-67 отношение риска составило 6,20 (95%ДИ 3,39-11,3), т.е. данные пациенты в 6,2 раза чаще подвержены риску развития рецидива. При использовании logrank теста выявлены статистически значимые различия в зависимости от активности Ki-67 ( $\chi^2=35,0$ ;  $p < 0,0001$ ).

Следующим этапом исследований было изучение риска развития рецидива в зависимости от уровня экспрессии p53 и хромогранина А. Результаты анализа риска рецидива по этим маркерам оказались полностью идентичны. Отношение риска составило 6,70 (95%ДИ 3,67-12,3), т.е. лица с высокой экспрессией p53 и хромогранина А в 6,7 раз чаще подвержены риску рецидива. Logrank тест показал статистически значимые различия в зависимости от активности p53 ( $\chi^2=38,0$ ;  $p < 0,001$ ).

Следующим пунктом исследований было изучение риска развития рецидива в зависимости от экспрессии miRNA-128. Отношение риска составило 2,1 (95%ДИ 1,12-3,86), т.е. лица с высокой экспрессией miRNA-128 более чем в 2 раза чаще подвержены риску развития рецидива. Logrank тест показал статистически значимые различия в зависимости степени экспрессии miRNA -128 ( $\chi^2=5,4$ ;  $p=0,02$ ).

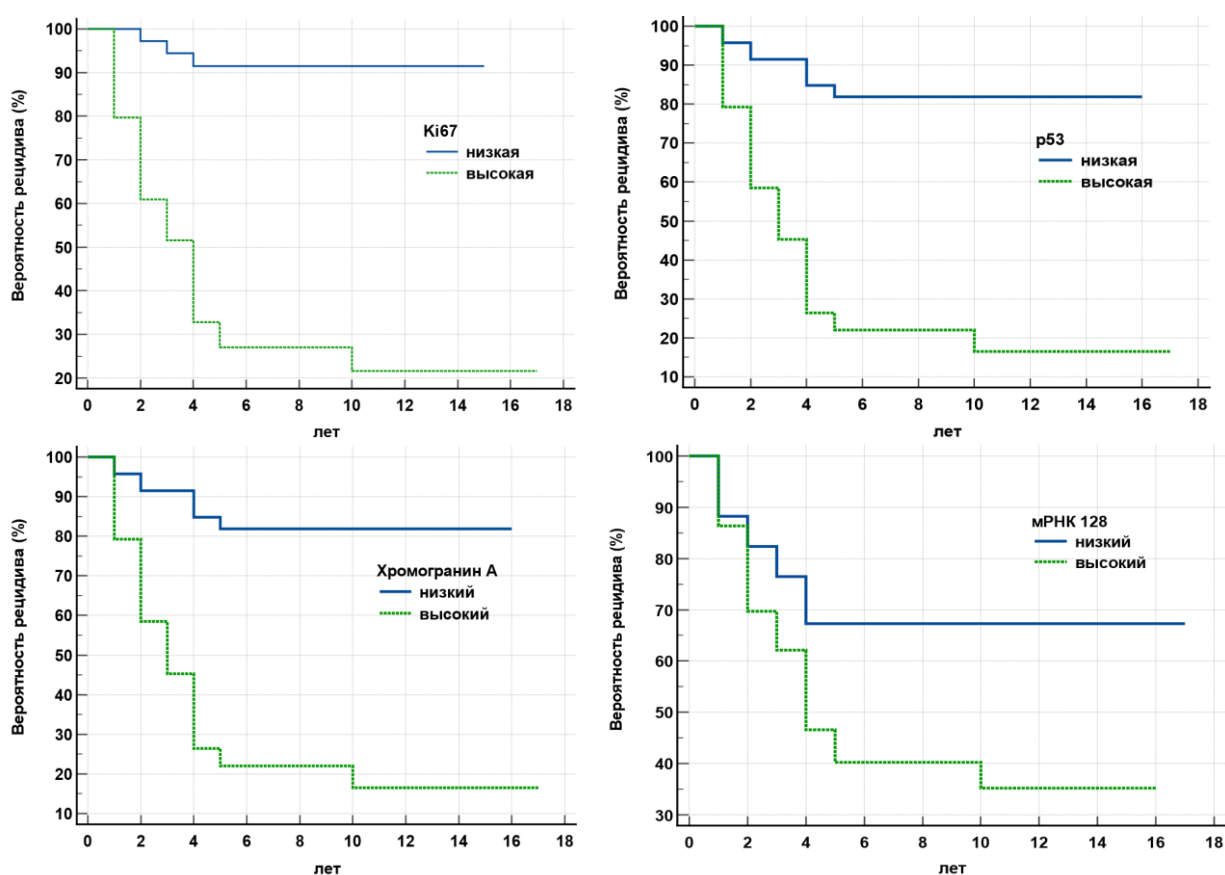
Таким образом, у лиц высокой активностью Ki-67, экспрессией p53, хромогранина А и miRNA-128 интервал времени, в течении которого может развиваться рецидив составил от 2,2 до 5,1 лет. С помощью анализа данных ограниченного среднего времени развития рецидива и модели пропорциональных рисков Кокса установлено, что пациенты с высокой активностью Ki-67 (соответственно 8,3 раза и 6,2 раза), экспрессией p53, хромогранина А (8,5 раз и 6,7 раз) и miRNA-128 (3,8 раз и 2,1 раза) чаще подвержены риску развития рецидива НАГ. Следовательно они могут рассматриваться в качестве маркёров для прогнозирования рецидива НАГ.

Следующим этапом наших исследований было проведение корреляционного анализа анамнестических, клинико-биохимических показателей и иммуногистохимических факторов, который позволил определить силу взаимодействия этих предикторов риска развития рецидива НАГ. Нами составлена матрица наиболее значимых факторов риска развития рецидива НАГ, в том числе и комбинации иммуногистохимических маркеров. По нашим данным развитие рецидива сильно, положительно коррелировало с комплексом Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 ( $r=0,78$ ;  $p < 0,00001$ ). Также

выявлена положительная высокосignимая корреляционная связь ( $r=0,68$ ;  $p < 0,00001$ ) развития рецидива с активностью Ki-67, а также его комбинации с другими маркерами (Ki-67+p53, Ki-67+ХГН А, Ki-67+p53+ ХГН А) (Рис. 13).

При этом отмечается положительная, средней степени корреляционная зависимость рецидива НАГ с экспрессией p53 ( $r=0,58$ ;  $p < 0,00001$ ), ХГН А ( $r=0,56$ ;  $p < 0,00001$ ) и со стрессом ( $r=0,56$ ;  $p < 0,00001$ ), а также активностью комплекса Ki-67 +miRNA-128 ( $r=0,62$ ;  $p < 0,00001$ ), p53+ХГН А ( $r=0,62$ ;  $p < 0,00001$ ) и p53+ХГН А+miRNA-128 ( $r=0,58$ ;  $p < 0,00001$ ). Несмотря на то, что корреляционная связь средней степени, уровень зависимости оказался очень высоким. Наряду с анализом корреляционных связей рецидива НАГ, мы изучили взаимосвязь между другими показателями. Так, установлена прямая средней степени корреляционная взаимосвязь между стрессом и экспрессией Ki-67 ( $r=0,59$ ;  $p < 0,00001$ ) и его комбинацией с другими маркерами (Ki-67+p53, Ki-67+ХГН А и Ki-67+p53+ХГН А-  $r=0,60$ ;  $p < 0,00001$ ; Ki-67+p53+miRNA-128 -  $r=0,58$ ;  $p < 0,00001$ ; Ki-67+miRNA-128 -  $r=0,54$ ;  $p < 0,00001$ ).

Также выявлена умеренная корреляционная связь стресса с экспрессией p53 ( $r=0,41$ ;  $p < 0,00001$ ), ХГН А ( $r=0,32$ ;  $p=0,001$ ) и их сочетанием (p53+ХГН А -  $r=0,47$ ;  $p < 0,00001$ ; p53+ ХГН А+miRNA-128 -  $r=0,35$ ;  $p < 0,00001$ ), а также травмой ГМ ( $r=0,43$ ;  $p < 0,00001$ ) и эмоциональным перенапряжением ( $r=0,33$ ;  $p=0,001$ ).



**Рис. 12. Вероятность возникновения рецидива в зависимости от степени экспрессии маркёров.**



В тоже время травма ГМ коррелировала с активностью Ki-67 ( $r=0,42$ ;  $p<0,00001$ ) и его сочетанием (Ki-67+p53, Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128, Ki-67+miRNA-155 -  $r=0,27$ ;  $p=0,007$ ; Ki-67+ХГН А -  $r=0,23$ ;  $p=0,02$ ; Ki-67+miRNA-128 -  $r=0,20$ ;  $p=0,04$ ) и ХГН А ( $r=0,21$ ;  $p=0,04$ ).

Установлена корреляционная связь гемеианопсии с активностью Ki-67 ( $r=0,26$ ;  $p=0,0008$ ), экспрессией p53 ( $r=0,28$ ;  $p=0,005$ ), ХГН А ( $r=0,31$ ;  $p=0,001$ ) и их комбинацией Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 ( $r=0,45$ ;  $p<0,00001$ ).

**Таблица 3**

**Анализ моделей ограниченного среднего времени развития рецидива и пропорциональных рисков Кокса в разрезе степени экспрессии маркёров**

| Показатели          | Сравнение ограниченного<br>среднего времени развития<br>рецидива |       |           |           | Модель пропорционального<br>риска Кокса |       |         |           |
|---------------------|--|-------|-----------|-----------|---|-------|---------|-----------|
|                     | Низкая   |       | Высокая   |           | Низкая                                  |       | Высокая |           |
|                     | ОШ   | 95%ДИ | ОШ        | 95%ДИ     | HR                                      | 95%ДИ | HR      | 95%ДИ     |
| Ki-67               |  |       |           |           |   |       |         |           |
| Низкая              |  |       |           |           |   |       |         |           |
| Высокая             |  |       | ↑8,30     | 6,5-10,0  |   |       | 6,20    | 3,39-11,3 |
|                     |  |       | p <0,0001 |           | Logrank test: $\chi^2=35,0$ ; p <0,0001 |       |         |           |
| p53 и хромогранин А |  |       |           |           |   |       |         |           |
| Низкая              |  |       |           |           |   |       |         |           |
| Высокая             |  |       | ↑8,50     | 6,3-10,6  |   |       | 6,70    | 3,67-12,3 |
|                     |  |       | p <0,0001 |           | Logrank test: $\chi^2=38,0$ ; p <0,0001 |       |         |           |
| miRNA -128          |  |       |           |           |   |       |         |           |
| Низкая              |  |       |           |           |   |       |         |           |
| Высокая             |  |       | ↑3,80     | 1,05-6,50 |   |       | 2,10    | 1,12-3,86 |
|                     |  |       | p=0,007   |           | Logrank test: $\chi^2=5,4$ ; p=0,02     |       |         |           |

Таким образом, результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что помимо клинико-биохимических данных, использование комбинации маркеров Ki-67, p53, ХГН А и miRNA-128 представляют потенциальную ценность в качестве индикаторов развития рецидива у пациентов с НАГ.

**Таблица 4**

**Матрица корреляции основных факторов риска рецидива НАГ**

| Факторы                      | Рецидив | Гемеианопсия | Стресс | Ожирение | Травмы ГМ |
|------------------------------|---------|--------------|--------|----------|-----------|
| Гемеианопсия                 | 0,28●   |              |        |          |           |
| Объём аденомы                | 0,37#   | 0,02         | -0,09  |          |           |
| Стресс                       | 0,56#   | 0,14         |        |          |           |
| Ожирение                     | 0,32●   | -0,07        | 0,23*  |          |           |
| Эмоциональное перенапряжение | 0,22*   | 0,12         | 0,33●  |          |           |
| Травмы ГМ                    | 0,25*   | 0,14         | 0,43#  | 0,20*    |           |

|                                    |        |       |       |       |       |
|------------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|
| Ki-67                              | 0,68#  | 0,26● | 0,59# | 0,34● | 0,42# |
| p53                                | 0,58#  | 0,28● | 0,41# | -0,12 | -0,08 |
| ХГН А                              | 0,56#  | 0,31● | 0,32● | -0,15 | -0,10 |
| Ki-67 +p53+ХГН А+miRNA128          | 0,78#  | 0,45# | 0,58# | 0,36# | 0,21* |
| Ki-67 +p53                         | 0,68#  | 0,05  | 0,60# | 0,28● | 0,27● |
| Ki-67 +ХГН А                       | 0,68#  | 0,05  | 0,60# | 0,28● | 0,27● |
| Ki-67 +miRNA128                    | 0,62#  | 0,06  | 0,54# | 0,42# | 0,23* |
| Ki-67 +miRNA155                    | 0,32●  | 0,13  | 0,29● | 0,14  | 0,20* |
| Ki-67 +p53+ХГН А                   | 0,68#  | 0,05  | 0,60# | 0,28● | 0,27● |
| Ki-67 +p53+ХГН А+miRNA128+miRNA155 | 0,40#  | 0,01  | 0,24* | 0,10  | 0,06  |
| p53+ХГН А                          | 0,62#  | 0,01  | 0,47# | 0,19  | 0,17  |
| p53+miRNA128                       | 0,38●  | 0,01  | 0,14  | 0,04  | -0,01 |
| p53+miRNA155                       | 0,37●  | -0,02 | 0,21* | 0,09  | 0,04  |
| p53+miRNAU6                        | 0,34●  | -0,02 | 0,09  | 0,02  | 0,03  |
| p53+ХГН А+miRNA128                 | 0,58#  | 0,07  | 0,35# | 0,17  | -0,05 |
| p53+ХГН А+miRNA128+miRNA155        | 0,37●  | -0,02 | 0,21* | 0,09  | 0,04  |
| ЛГ                                 | -0,23* | -0,07 | 0,16  | 0,19  | 0,17  |
| ФСГ                                | -0,22* | -0,11 | 0,13  | 0,32● | 0,12  |
| ПРЛ                                | 0,24*  | -0,19 | -0,02 | -0,09 | 0,29● |

Примечание: # p < 0,0001; ● p < 0,001; \* p < 0,05

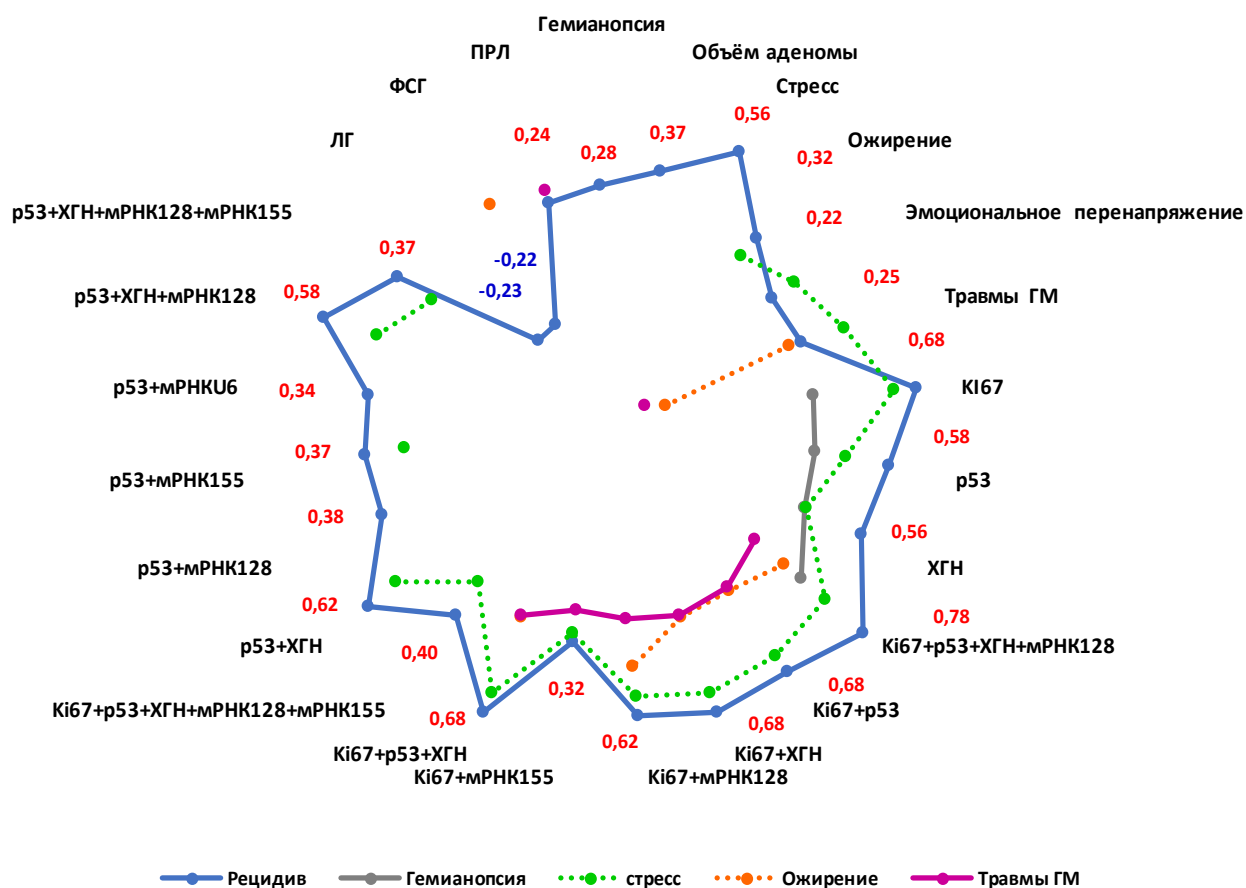


Рис. 13. Схема корреляционных связей факторов риска рецидива НАГ

На первом этапе сформирована матрица, в которую вошли следующие 40 предикторов (анамнестические данные, клиничко-биохимические, иммуногистохимические и визуализационные показатели). С помощью метода пошаговой множественной регрессии (метод обратного исключения) в матрице остались 7 статистически значимых фактора (Таблица 5).

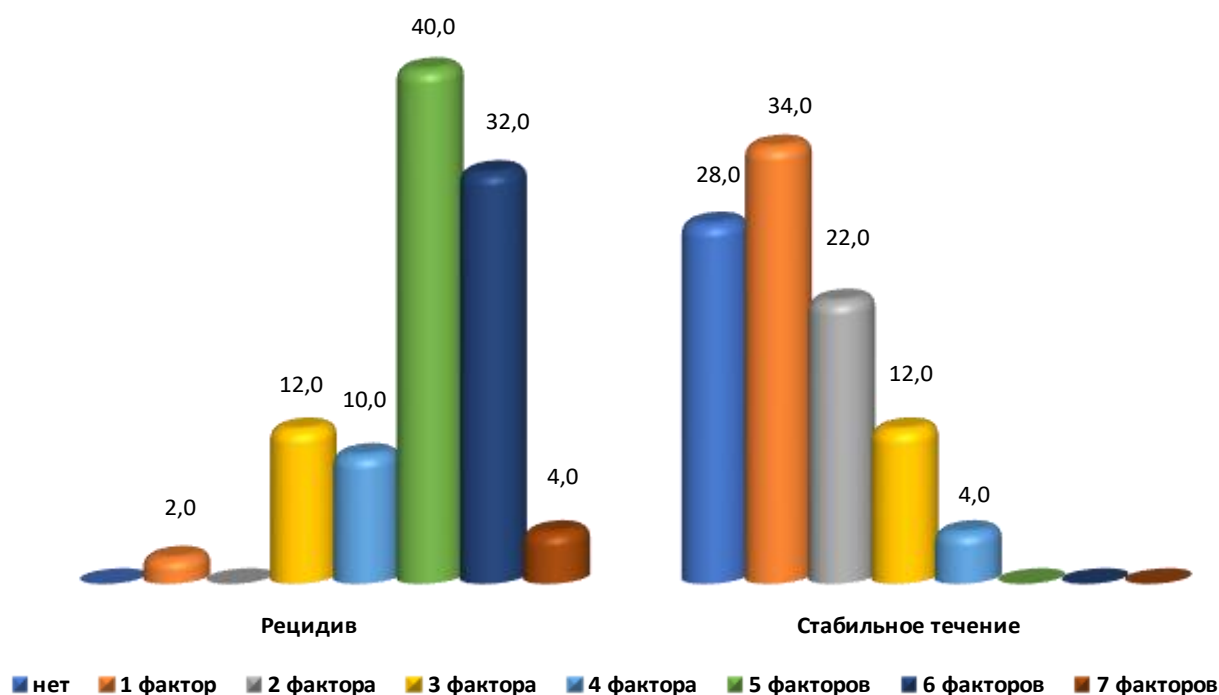
Согласно полученным данным, коэффициент множественной корреляции R оказался равным 0,87, т.е. величина Multiple R достаточно близка к единице, что свидетельствует о наличии сильной взаимосвязи между переменными. Коэффициент множественной детерминации  $R^2$  оказался равным 0,76, т.е. построенная модель регрессии на 76% характеризует взаимосвязь между статистически значимыми факторами. F-критерий Фишера = 36,383, уровень значимости  $p < 0,0000$ , свидетельствуют о высокой статистической значимости модели.

**Таблица 5**

**Результаты множественной логистической регрессии факторов риска рецидива НАГ**

| Regression Summary for Dependent Variable: Рецидив <b>R = ,87396804 R<sup>2</sup> = ,76382013</b> Adjusted R <sup>2</sup> = ,74282637 F(8,90)=36,383 <b>p&lt;0,0000</b> Std.Error of estimate: ,25484 |                  |                 |                  |                 |                 |                 |
|---|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|   | b*               | Std. Err.       | b                | Std. Err.       | t (81)          | p-value         |
| Intercept   |                  |                 | <b>3,353183</b>  | <b>0,142337</b> | <b>23,55804</b> | <b>0,000000</b> |
| Курение   | -0,04459         | 0,188           | -1,2164          | 5,12812         | -0,23721        | 0,81342         |
| Генетические заболевания в семье  | 0,24915          | 0,15092         | 9,8239           | 5,95097         | 1,65082         | 0,10469         |
| <b>Стресс</b>   | <b>0,202630</b>  | <b>0,061840</b> | <b>0,203882</b>  | <b>0,062222</b> | <b>3,27669</b>  | <b>0,001493</b> |
| Травмы ГМ   | 0,00133          | 0,05801         | 0,00141          | 0,06122         | 0,02295         | 0,98175         |
| <b>Ожирение</b>   | <b>0,132759</b>  | <b>0,055414</b> | <b>0,150833</b>  | <b>0,062959</b> | <b>2,39574</b>  | <b>0,018658</b> |
| Эмоциональное перенапряжение  | -0,02378         | 0,05526         | -0,02658         | 0,06176         | -0,43034        | 0,66812         |
| <b>Гемианопсия</b>  | <b>-0,109968</b> | <b>0,055671</b> | <b>-0,128296</b> | <b>0,064950</b> | <b>-1,97530</b> | <b>0,051298</b> |
| Объём аденомы   | 0,08874          | 0,13659         | 0,04143          | 0,06377         | 0,64965         | 0,51687         |
| ПРЛ   | 0,07673          | 0,05535         | 0,00047          | 0,00035         | 1,38636         | 0,16944         |
| <b>Ki-67</b>  | <b>0,176765</b>  | <b>0,064834</b> | <b>0,018309</b>  | <b>0,006715</b> | <b>2,72645</b>  | <b>0,007695</b> |
| <b>p53</b>  | <b>0,23661</b>   | <b>0,07837</b>  | <b>0,02988</b>   | <b>0,00099</b>  | <b>3,01928</b>  | <b>0,00338</b>  |
| <b>Хромогранин А</b>  | <b>0,203254</b>  | <b>0,061600</b> | <b>-0,002732</b> | <b>0,000828</b> | <b>3,29958</b>  | <b>0,001388</b> |
| <b>miRNA -128</b>   | <b>-0,087322</b> | <b>0,053749</b> | <b>-0,008727</b> | <b>0,005371</b> | <b>-1,62464</b> | <b>0,071736</b> |
| mRNA-155  | -0,2202          | 0,14127         | -0,6095          | 0,39102         | -1,55875        | 0,12501         |
| mRNA-U6   | 0,22608          | 0,15033         | 0,78143          | 0,51935         | 1,50385         | 0,13856         |
| <b>Ki-67 +p53+ ХГН А+miRNA-128</b>  | <b>0,385211</b>  | <b>0,081862</b> | <b>0,385684</b>  | <b>0,081963</b> | <b>4,70559</b>  | <b>0,000009</b> |

Помимо этого, проанализировали количество факторов риска рецидива, которые встречаются у каждого из обследованных пациентов (Рис. 14).



**Рис. 14. Частота встречаемости факторов риска рецидива в зависимости от течения заболевания**

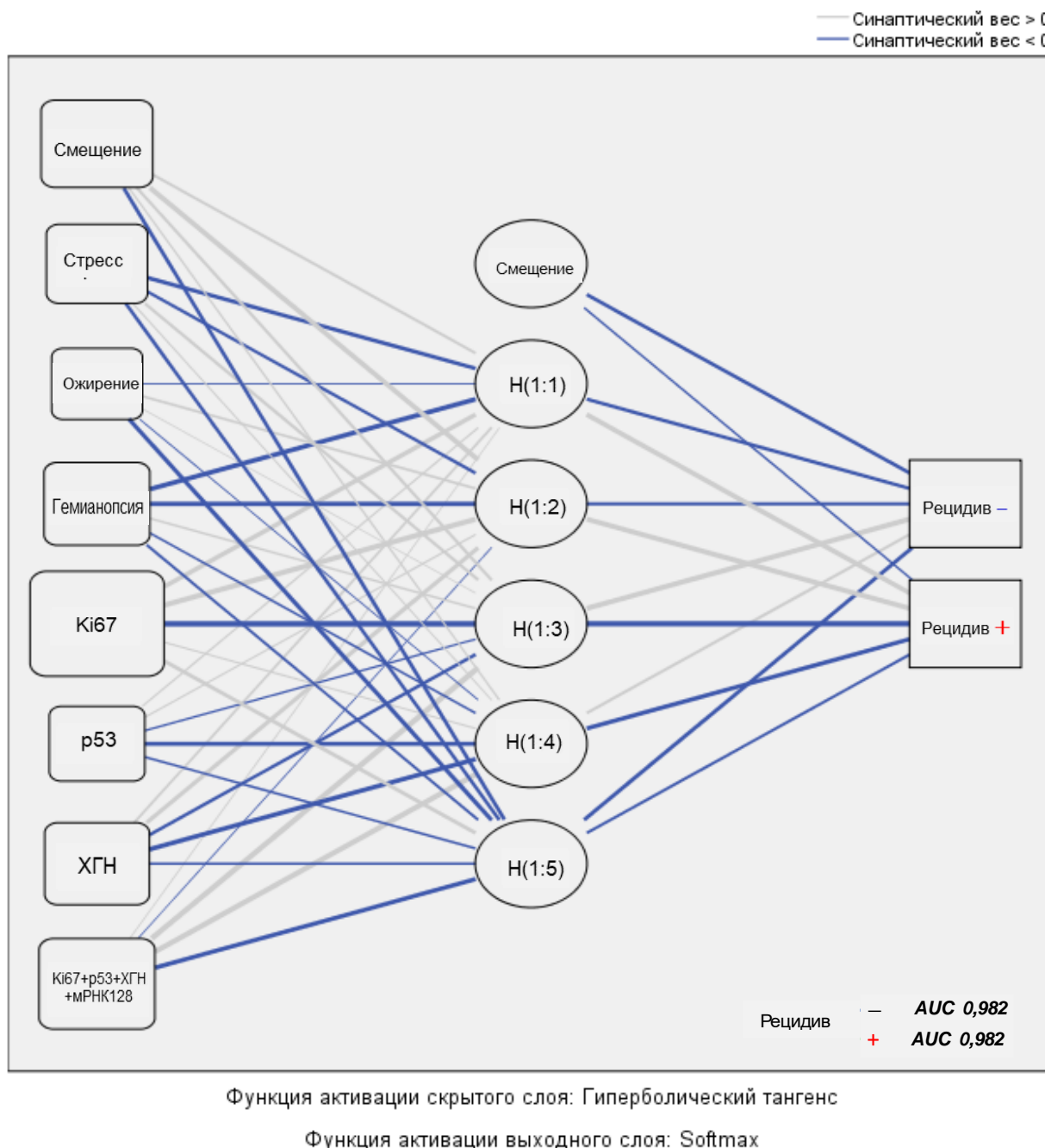
В ходе анализа установлено, что более четверти (28,0%) пациентов со стабильным течением не имели ни одного фактора риска, более трети (34,0%) – 1 фактор. Тогда как среди таковых с рецидивирующим течением почти у половины (40,0%) и трети (32,0%) соответственно больных встречались 5 и 6 факторов, что свидетельствует о статистически корректной идентификации группы предикторов рецидива НАГ.

Следующим шагом в качестве модели прогноза использовали многослойный персептронный анализ в программе SPSS 23 в модуле Neural Networks. (Рис. 15). С целью разработки модели выборка была рандомизирована автоматически случайным образом на обучающую (70%) и для проверки результатов на тестовую (30%). Сеть состояла из 8 входных слоев, 2-х скрытых и 2-х выходных слоев (есть и нет рецидива).

В обучающей выборке доля правильного предсказания рецидива НАГ составила 95,7%, в тестовой – 100%, расхождение незначительное - 4,3%.

Далее мы проанализировали важность каждого из предикторов рецидива НАГ (Рис. 16). Следует отметить, что наиболее важными компонентами в прогнозе рецидивов НАГ оказались комбинации иммуногистохимических и генетических маркеров (Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 – 100%) и p53 (83,5%), Ki-67 (76,2%), ХГН А (58,6%) и несколько ниже клинические предикторы: ожирение (40,1%), стресс (21,8%) и наименьшие – miRNA-128 (17,2%) и гемиянопсия (10,8%). Изучение силы взаимосвязи установленных предикторов с развитием рецидива показало очень сильную корреляционную зависимость с комбинированным фактором (Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 –  $r=0,78$ ;  $p < 0,0001$ ), уровнем активности Ki-67 ( $r=0,68$ ;  $p < 0,0001$ ), экспрессии p53 ( $r=0,58$ ;  $p < 0,0001$ ), ХГН А ( $r=0,56$ ;  $p < 0,0001$ ) и наличием стресса ( $r=0,60$ ;  $p < 0,0001$ ) (Рис.17).



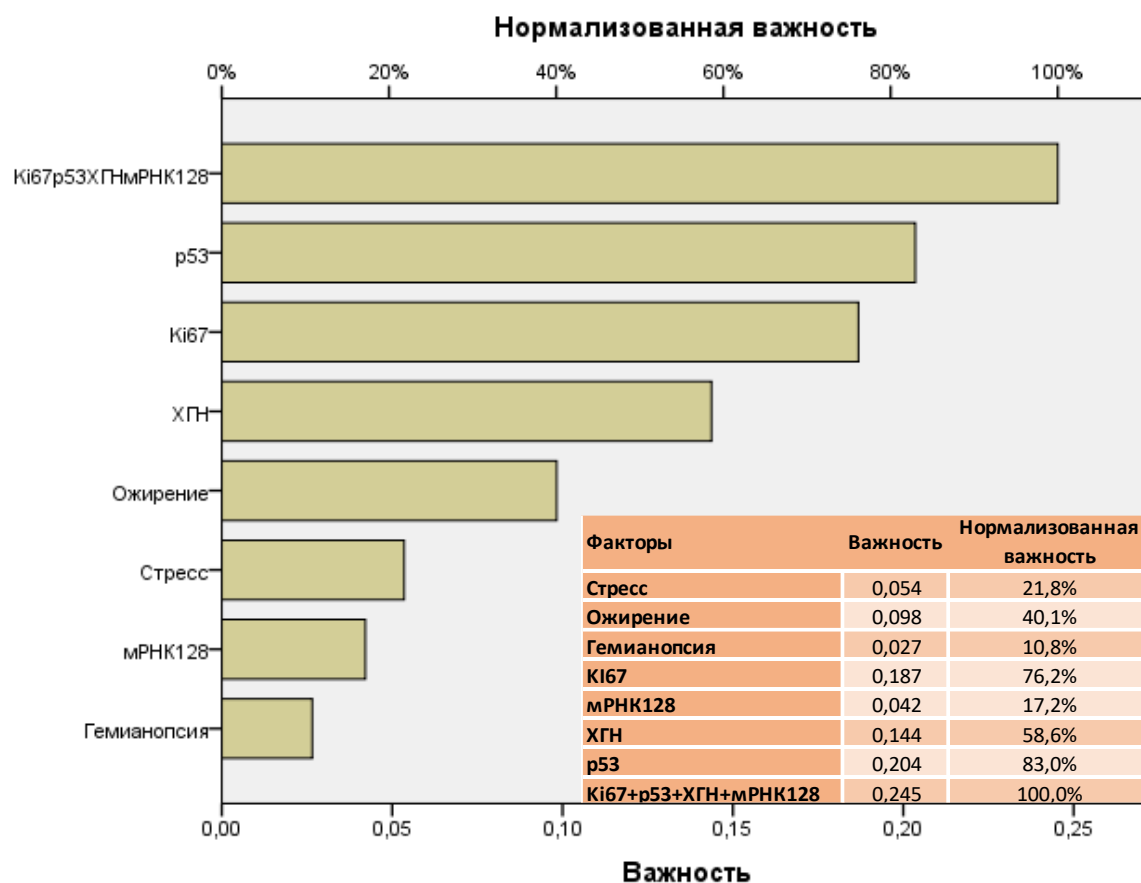


**Рис. 15. Структура многослойной нейронной сети для прогнозирования рецидива НАГ**

Установлена также статистически значимая корреляция рецидива с ожирением ( $r=0,32$ ;  $p < 0,001$ ), гемианопсией ( $r=0,28$ ;  $p < 0,05$ ) и уровнем экспрессии miRNA-128 ( $r=0,26$ ;  $p < 0,05$ ).

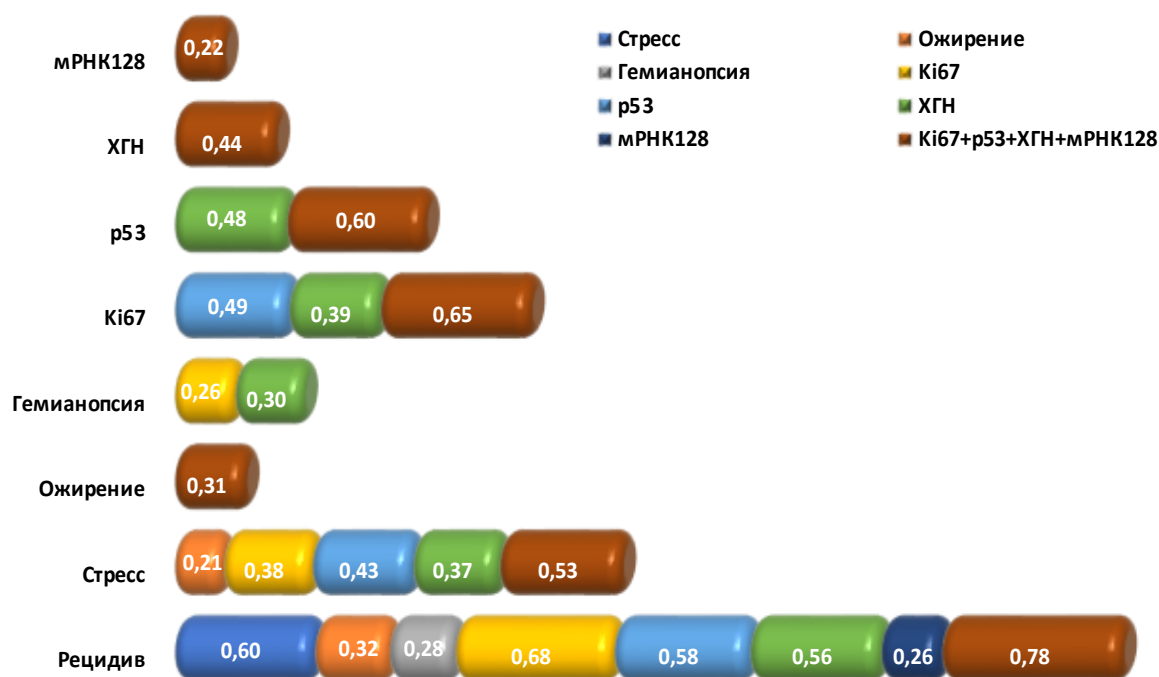
В свою очередь стресс в значительной мере коррелировал с комбинированным фактором ( $r=0,53$ ;  $p < 0,0001$ ), уровнем экспрессии p53 ( $r=0,43$ ;  $p < 0,0001$ ) и ХГН А ( $r=0,37$ ;  $p < 0,001$ ), активностью Ki-67 ( $r=0,38$ ;  $p < 0,001$ ) и в меньшей степени с ожирением ( $r=0,21$ ;  $p < 0,05$ ).

Выявлена умеренная корреляционная взаимосвязь ожирения с комбинированным фактором ( $r=0,31$ ;  $p < 0,001$ ). Гемианопсия была умеренно связана с активностью Ki-67 ( $r=0,26$ ;  $p < 0,05$ ) и уровнем экспрессии ХГН А ( $r=0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

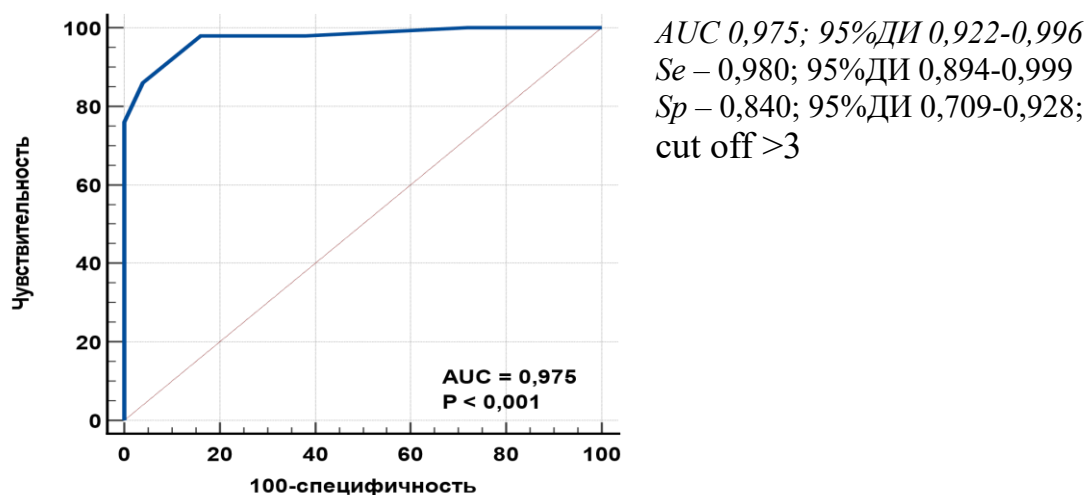


**Рис. 16. Нормализованная важность предикторов рецидива НАГ**

Дальнейшей нашей целью было оценка прогностической значимости полученной модели с помощью ROC-анализа, с определением AUC и точки отсечения. Критической точкой отсечения для прогнозирования у конкретного больного стало наличие сочетания  $>3$  факторов (Рис.18).



**Рис. 17. Степень корреляционной взаимосвязи факторов риска развития рецидива**



**Рис. 18. ROC-кривая и основные свойства модели оценки риска рецидива НАГ**

Таким образом, наиболее ценными в плане прогноза рецидива оказались совокупность 7 факторов: стресс, ожирение, гемеианопсия, Ki-67, p53, ХГН А и Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 с AUC 0,975 (95%ДИ 0,922-0,996), что соответствует прогностической градации «отличная».

Риск развития рецидива НАГ для отдельного случая рассчитывали по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

где  $z$  (уравнение регрессии) =  $c + (b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n)$ ,  
 $c$  – константа,  $b_1$  – рассчитанные коэффициенты, бинарной логистической регрессии,  $x_1$  — значения независимых переменных,  $e$  – основание натурального логарифма 2,72.

Таким образом, модель прогнозирования риска рецидива НАГ имеет следующий вид:

$$P_{\text{рецидив}} = 1 / (1 + e^{-(3,35 + 0,203 \cdot A + 0,133 \cdot B - 0,110 \cdot C + 0,177 \cdot D + 0,236 \cdot E + 0,203 \cdot F - 0,087 \cdot G + 0,385 \cdot H)})$$

где  $P_{\text{рецидив}}$  – показатель риска развития рецидива, Const = 3,05;

A – стресс, если да – 1, и нет – 0; B – ожирение, если да – 1, и нет – 0; C – гемеианопсия, если да – 1, и нет – 0; D – активность Ki-67, %; E – активность p53, %; F – активность ХГН А, %; G – экспрессия miRNA-128 > 22,9%, если да – 1, и нет – 0, H – сочетание маркеров, если да – 1, и нет – 0.

Значение  $P_{\text{рецидив}}$  в уравнении может принимать любое значение от 0 до 1, при этом 0 – означает, что вероятность развития рецидива крайне мала, чем ближе значение к 1, тем выше риск рецидива. Данный диапазон риска был разделен на градации: низкий, умеренный и высокий.

Результаты в пределах 0–30% (0-0,33 балла) соответствуют низкому риску, в пределах 30–60% (0,34-0,66 баллов) – умеренный риск и в пределах 60–100 % (0,67-1,0 баллов) – высокий риск.

Итак, использование данной модели позволит на ранних этапах послеоперационного периода выявить группу высокого риска рецидива НАГ и определить оптимальную тактику лечения.

Таким образом, проведенный анализ показал, что у лиц с высоким процентом активности маркёров пролиферации и miRNA- 128 среднее время развития рецидива (Ki-67 -  $6,1 \pm 0,82$  лет; p53 и хромогранин А -  $5,4 \pm 0,82$  лет и miRNA 128 -  $7,8 \pm 0,84$  лет) наступит быстрее, чем у лиц с низкой активностью данных маркёров (среднее время: Ki-67 –  $13,9 \pm 0,56$  лет; p53 и хромогранин А -  $13,6 \pm 0,76$  лет и miRNA- 128 –  $12,2 \pm 1,19$  лет) и при этом общий риск развития рецидива среди лиц с высокой активностью Ki-67 (73,4%) существенно выше по сравнению с лицами с низкой его активностью (8,3%;  $\chi^2=39,1$ ;  $p < 0,0001$ ); у пациентов с высокой экспрессией p53 и хромогранина А риск развития рецидива (79,3%) значительно выше, чем с низкой экспрессией (17,0%;  $\chi^2=38,6$ ;  $p < 0,0001$ ) и при этом риск развития рецидива среди лиц с высокой и низкой экспрессией miRNA-128 составил соответственно 59,2% и 32,4% ( $\chi^2=38,6$ ;  $p < 0,0001$ ).

Созданная матрица показала сильную, положительную корреляцию рецидива с сочетанием Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 ( $r=0,78$ ;  $p < 0,00001$ ), а также положительную высокозначимую корреляционную связь ( $r=0,68$ ;  $p < 0,00001$ ) рецидива с активностью Ki-67, а также его комбинации с другими маркерами (Ki-67+p53, Ki-67+ХГН А, Ki-67+p53+ ХГН А). Следует отметить, что многослойный перцептронный анализ с использованием нейронной сети установил, что наиболее важными компонентами в прогнозе рецидивов НАГ являются комбинации иммуногистохимических маркеров с miRNA-128 (Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 – 100%), а также, по результатам ROC-анализа, совокупность 7 факторов: стресс, ожирение, гемиянопия, Ki-67, p53, ХГН А и Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 с AUC 0,975 (95%ДИ 0,922-0,996), что соответствует прогностической градации «отличная».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По данным регистра НАГ по РУз состоят на учёте 501 больных, в возрасте от 11 до 78 лет (средний возраст  $36,3 \pm 13,5$  года), с преобладанием заболевания у лиц женского пола (женщины – 67,7% ( $n=339$ ), мужчины - 32,3% ( $n=162$ )), в том числе 4,6% больных подросткового возраста; 44,7% всех НАГ составляют микроаденомы, 49,1% - макроаденомы и 6,2% - гигантские аденомы гипофиза; 45,7% ( $n=227$ ) подвергнуты трансназальной и/или транскраниальной аденомэктомии, из них 37,0% с рецидивирующим, 63,0% - со стабильным течением; манифест болезни характеризовался в случаях 76,0% - эндокринными, 74,9% - неврологическими, 41,5% - зрительными нарушениями на фоне «масс-эффекта» макро- и гигантских опухолей гипофиза;

2. Установлено, что рецидивирующие НАГ характеризуются значимым преобладанием эндокринных (100% против 92,0%), зрительных (98,0% против 92,0%; ОШ 4,26; 95%ДИ 0,46-39,5;  $p=0,14$ ), репродуктивных (90,0% против 76,0%; ОШ 2,84; 95%ДИ 0,92-8,79;  $p=0,06$ ) и общесоматических (100% против 76,0%) нарушений, в том числе вторичного гипокортицизма (54,0% против

44,0%; ОШ 1,49; 95%ДИ 0,68-3,29;  $p=0,32$ ) и вторичного гипогонадизма (84,0% против 72,0%; ОШ 2,04; 95%ДИ 0,77-5,42;  $p=0,15$ );

3. Морфологическими исследованиями выявлено, что рецидивирующие НАГ в 86% имеют мелкоклеточно – синусоидное строение с участками некроза и кровоизлияний, в то время как при стабильном течении аденоматозная ткань в 46% состояла из клеток крупноклеточного строения без участков некроза и кровоизлияний. При этом 56% всех исследуемых образцов состояли из «тихих» гонадотропином, 19% из кортикотропином, 17% из соматотропином, 5% из пролактином и 3% из тиреотропином;

4. ИГХ исследованием выявлено, что среди 100 образцов 36% имели низкую активность Ki-67 ( $<3\%$ ), 44% - умеренную активность (от 3 до 10 %) и 20% - высокую активность ( $\geq 10\%$ ); при этом, у 54% и 40% больных с рецидивирующим течением НАГ выявлены умеренно-высокая (40,0% против 12,0%; ОШ 4,89; 95%ДИ 1,76-13,6;  $p=0,002$ ) и высокая активность Ki-67, соответственно, а среднее значение индекса Ki-67 было достоверно выше ( $8,84 \pm 5,23\%$ ) в группе с рецидивирующим течением, чем у больных со стабильным течением процесса ( $2,98 \pm 1,57\%$ ;  $p < 0,0001$ );

5. Выявлено, что среди исследуемых 100 образцов 48% и 64% имели положительную экспрессию p53 и ХГН А, соответственно, а 32% и 28% - отрицательную, при этом высокие экспрессии p53 (76,0% против 20,0%; ОШ 12,7; 95%ДИ 4,90-32,7;  $p < 0,0001$ ) и ХГН А (90,0% против 38,0%; ОШ 14,7; 95%ДИ 4,96-43,5;  $p < 0,0001$ ) достоверно встречались у большего числа образцов в группе с рецидивирующим течением в противоположность образцам группы со стабильным течением, что указывает на агрессивность опухоли и наличие генетических нарушений;

6. Генетическими исследованиями выявлены повышенные уровни экспрессии miRNA - 128 у всех 100 больных ( $p < 0,0001$ ), среднее значение которой в группе с рецидивирующим течением НАГ составило  $26,9 \pm 5,0$ , а в группе сравнения -  $24,4 \pm 4,8$  ( $p=0,01$ ); miRNA - 155 со средними значениями равными для группы с рецидивирующим течением к  $31,8 \pm 4,7$  и для группы со стабильным течением к  $31,9 \pm 4,9$  не показал значимого различия между группами исследования ( $p=0,94$ );

7. Определена корреляционная связь гемианопсии с активностью Ki-67 ( $r=0,26$ ;  $p=0,0008$ ), экспрессией p53 ( $r=0,28$ ;  $p=0,005$ ), ХГН А ( $r=0,31$ ;  $p=0,001$ ) и их комбинацией Ki-67+p53+ХГН А+miRNA128 ( $r=0,45$ ;  $p < 0,00001$ ); Выявлено, что значимыми факторами риска развития рецидива НАГ могут являться стресс (AUC=0,800; 95% ДИ 0,708-0,873;  $p=0,001$ ), травмы ГМ (AUC 0,620; 95% ДИ 0,517-0,715;  $p=0,01$ ), ожирение (AUC 0,640; 95% ДИ 0,538-0,734;  $p=0,001$ ), эмоциональное перенапряжение (AUC 0,600; 95% ДИ 0,497-0,697;  $p=0,02$ ); гемианопсия (AUC 0,720; 95% ДИ 0,621-0,805;  $p=0,02$ );

8. Установлены точки отсечения исследованных маркёров: Ki- 67 (AUC 0,884; 95% ДИ 0,805-0,939;  $p < 0,0001$ ; cut-off point  $>2\%$ ; Se - 0,940; Sp - 0,660); p53 (AUC 0,835; 95% ДИ 0,747-0,901;  $p < 0,0001$ ; cut-off point  $>24\%$ ; Se - 0,840; Sp - 0,780); ХГН А (AUC 0,825; 95% ДИ 0,736-0,893;  $p < 0,0001$ ; cut-off point  $>77\%$ ; Se - 0,840; Sp - 0,700) и доказана, что они являются «очень хорошими»

маркерами прогноза рецидива НАГ из-за сравнительно большей частоты встречаемости их комбинации в группе с рецидивирующим течением (80,0% vs 12,0%; Ki-67+p53; Ki-67+ХГН А и Ki-67+p53+ХГН А - ОШ 29,3; 95%ДИ 9,77-88,0;  $p < 0,0001$ );

9. Доказано значимое повышение риска развития рецидива у лиц с высокой активностью Ki-67 (73,4%), экспрессией p53 и хромогранина А (79,3%) и miRNA -128 (59,2%) по сравнению с их низкой экспрессией, что также был подтвержден анализом моделей ограниченного среднего времени развития рецидива и пропорциональных рисков Кокса;

10. Результатами корреляционного и многослойного персептронного анализа с использованием нейронной сети в программе SPSS 23 в модуле «Neural Networks» установлено, что наиболее важными компонентами в прогнозе рецидивов являются комбинация изученных маркёров - Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 и представляет потенциальную ценность в качестве индикатора развития рецидива у пациентов с НАГ; выявлено, что данная комбинация с AUC 0,890 (95%ДИ 0,812-0,944;  $p < 0,001$ ) имеет очень высокую чувствительность (86,0%) и специфичность (92,0%) в прогнозе рецидива НАГ;

11. Многослойный персептронный анализ с использованием нейронной сети установил, что наиболее важными компонентами в прогнозе рецидивов НАГ являются комбинация иммуногистохимических маркеров с miRNA-128 (Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 – 100%), а также, по результатам ROC-анализа, совокупность 7 факторов: стресса, ожирения, гемиианопсии, Ki-67, p53, ХГН А и Ki-67+p53+ХГН А+miRNA-128 с AUC 0,975 (95%ДИ 0,922-0,996), что соответствовал прогностической градации «отличная»;

12. Разработанный алгоритм и калькулятор «Прогнозирование риска развития рецидива у пациентов, оперированных по поводу неактивной аденомы гипофиза» для ЭВМ на основе модели прогноза с использованием многослойного персептронного анализа в программе SPSS 23 в модуле «Neural Networks» с учётом потенциальных предикторов опухолевой прогрессии и эпигенетических факторов обеспечивают оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия по послеоперационному ведению больных с неактивными аденомами гипофиза.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 AT  
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER  
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOV**

---

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

**KHOLOVA DILOROM SHARIFOVNA**

**EPIGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF RECURRENT  
INACTIVE PITUITARY ADENOMAS AND ASSESSMENT OF  
PROGNOSIS FACTORS  
(CLINICAL IMMUNOHISTOCHEMICAL, GENETIC STUDY)**

**14.00.03 – Endocrinology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
of the doctor of medical sciences (DSc)**

**TASHKENT – 2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Science (DSc) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2024.1.DSc/Tib649.**

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.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) and on the website of "ZiyoNet" information- educational portal at ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific consultant:**

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

**Official opponents:**

**Troshina Ekaterina Anatolevna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Makhkamov Kozim Ergashevich**  
Doctor of Medical Sciences

**Abdullaev Alisher Abdumavlyanovich**  
Doctor of Biological Sciences

**Leading organization:**

**Center for the development of professional qualification of medical workers**

The defense of the dissertation will take place on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 y., at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulov (Address: 100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulov, (registered No.\_\_\_\_), (100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02).

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 year.

(mailing report №. \_\_\_\_ on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 year).

**G.A. Alimukhamedova**

Chairman of the Scientific Council for the Award of  
Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

**U.A. Mirsaidova**

Scientific Secretary of the Scientific Council for the  
Awarding of Scientific Degrees, Doctor of Philosophy  
in Medical Sciences (PhD)

**Kh.K. Nasirova**

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific  
Council for the Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medical Sciences



## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the study** is a comprehensive study of the prognostic role of tumor progression markers and epigenetic factors in the development of inactive pituitary adenomas with a recurrent course, the development of personalized approaches to the choice of treatment tactics and correction of complications.

**The object of the study** was the data of 501 patients, including 100 patients with inactive pituitary adenomas: 50 with a recurrent course and 50 with a stable course of the disease, selected for the main study groups and who were treated as outpatients and inpatients at the Republican Specialized Scientific and practical medical center of endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov in the period from 2010 to 2022.

**The scientific novelty of the study** is as follows:

for the first time the role of epigenetic tumor growth factors miRNA– 128, miRNA– 155 in the progression of inactive pituitary adenomas was studied and determined and their prognostic significance for the course, outcome and recurrence of the disease was assessed;

it was established that the combination of a high proliferation index Ki–67, p53, chromogranin A and epigenetic tumor growth factors miRNA–128, miRNA–155 play an important role in the pathogenesis of the formation and recurrence of inactive pituitary adenomas;

the concept of the importance of determining epigenetic tumor growth factors miRNA–128, miRNA–155 and tumor progression markers Ki–67, p53, chromogranin A was revealed, and their prognostic significance for the course, outcome and recurrence of the disease was assessed;

threshold values (cut-off point) were established for epigenetic tumor growth factors miRNA – 128, miRNA – 155 and tumor progression markers Ki – 67, p53, chromogranin A, with the help of which the most significant combination of markers for predicting recurrence of inactive pituitary adenomas was identified;

the schemes and criteria for the developed personalized treatment of patients with recurrent inactive pituitary adenomas were scientifically substantiated taking into account the obtained results;

a model for predicting recurrence of inactive pituitary adenomas was created using artificial multilayer perceptron analysis in the SPSS 23 program in the “Neural Networks” module;

Based on the model for predicting the recurrence of inactive pituitary adenomas, an algorithm and calculator were created: “Predicting the risk of recurrence in patients operated on for inactive pituitary adenoma” for the diagnosis and management of patients with inactive pituitary adenomas, taking into account the epigenetic tumor growth factors miRNA – 128, miRNA – 155 and the immunohistochemical proliferation markers Ki–67, p53 and chromogranin A.

**Implementation of the results of the research.** Based on scientific results obtained in the assessment of epigenetic mechanisms and prognostic factors for the development of recurrent pituitary adenomas:

*the first scientific novelty:* proposals for determining the prognostic value of epigenetic factors of tumor growth miRNA-128, miRNA-155 for the course, outcome and relapse of the disease based on an assessment of their significance in the progression of inactive pituitary adenomas. The Ethics Committee of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov approved the following documents: "Modern approaches to the early diagnosis of recurrent pituitary adenomas" No. 3 of April 23, 2023 and "Diagnostics and treatment of patients with recurrent pituitary adenomas" No. 5. dated May 11, 2023. These proposals are based on the recommendations of the Bukhara Regional Endocrinology Dispensary No. 72 and 73 of June 15, 2023 and the recommendations of Academician. Put into effect by orders No. 23-n and 25-n dated 12.06.2023 of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov (Conclusion No. 6 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated September 25, 2024). *Social efficiency:* allows you to choose an appropriate strategy for the management, differentiated treatment and monitoring of patients with recurrent non-functioning pituitary adenomas. *Economic efficiency:* 15 million have been spent on the treatment of this disease. Budgetary funds are saved in the amount of amounts as a result of the recommended method of treating patients with pituitary adenomas, predicting relapse of the disease and preventing repeated surgical treatment after tumor relapse;

*the second scientific novelty:* it is suggested that the combination of a high proliferation index Ki67, p53, chromogranin A and epigenetic factors of tumor growth miRNA-128, miRNA-155 plays an important role in the pathogenesis of the formation and recurrence of inactive pituitary adenomas. The Ethics Committee of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov approved the following documents: "Modern approaches to the early diagnosis of recurrent pituitary adenomas" No. 3 of April 23, 2023 and "Diagnostics and treatment of patients with recurrent pituitary adenomas" No. 5. dated May 11, 2023. These proposals are based on the recommendations of the Bukhara Regional Endocrinology Dispensary No. 72 and 73 of June 15, 2023 and the recommendations of Academician Put into effect by orders No. 23-n and 25-n dated 12.06.2023 of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov (Conclusion No. 6 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated September 25, 2024). *Social efficiency:* allows you to choose an appropriate strategy for the management, differentiated treatment and monitoring of patients with recurrent non-functioning pituitary adenomas. *Economic efficiency:* 15 million have been spent on the treatment of this disease. Budgetary funds are saved in the amount of amounts as a result of the recommended method of treating patients with pituitary adenomas, predicting relapse of the disease and preventing repeated surgical treatment after tumor relapse;

*the third scientific novelty:* Proposals for detecting a correlation between high levels of Ki-67, p53, chromogranin A proliferation index and epigenetic tumor growth factors miRNA-128, miRNA-155 in patients with recurrent pituitary

adenomas. The Ethics Committee of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov approved the following documents: "Modern approaches to the early diagnosis of recurrent pituitary adenomas" No. 3 dated April 23, 2023 and "Diagnostics and treatment of patients with recurrent pituitary adenomas" No. 5 dated May 11, 2023. These proposals are based on the recommendations of the Bukhara Regional Endocrinology Dispensary No. 72 and 73 dated June 15, 2023 and the recommendations Put into effect by orders No. 23-n and 25-n dated June 12, 2023 of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov (Conclusion No. 6 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). dated September 25, 2024). *Social efficiency*: allows you to choose an appropriate strategy for the management, differentiated treatment and monitoring of patients with recurrent non-functioning pituitary adenomas. *Economic efficiency*: 15 million have been spent on the treatment of this disease. budgetary funds are saved in the amount of amounts as a result of the recommended method of treating patients with pituitary adenomas, predicting relapse of the disease and preventing repeated surgical treatment after tumor relapse;

*the fourth scientific novelty*: proposals have been made to establish threshold values ("cut-off points") for the epigenetic tumor growth factors miRNA-128, miRNA-155 and the progression markers Ki-67, p53 and chromogranin A, with the help of which the most important combination of markers of inactive pituitary adenomas recurrence was identified. The Ethics Committee of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov approved the following documents: "Modern Approaches to the Early Diagnostics of Recurrent Pituitary Adenomas" No. 3 dated April 23, 2023 and "Diagnostics and Treatment of Patients with Recurrent Pituitary Adenomas" No. 5 dated May 11, 2023. The contents of the methodological description "Travel Algorithm" have been included. These proposals are based on the recommendations of the Bukhara Regional Endocrinology Dispensary No. 72 and 73 dated June 15, 2023 and the recommendations of Academician. Put into effect by orders No. 23-n and 25-n dated June 12, 2023 of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov (Conclusion No. 6 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated September 25, 2024). *Social efficiency*: allows you to choose an appropriate strategy for the management, differentiated treatment and monitoring of patients with recurrent non-functioning pituitary adenomas. *Economic efficiency*: 15 million have been spent on the treatment of this disease. budgetary funds are saved in the amount of amounts as a result of the recommended method of treating patients with pituitary adenomas, predicting relapse of the disease and preventing repeated surgical treatment after tumor relapse;

*the fifth scientific novelty*: based on the obtained results, proposals for personalized treatment regimens and criteria for patients with recurrent pituitary adenomas have been developed on a scientific basis. The Ethics Committee of the

Republican Specialized Scientific and practical medical center of endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov has approved the following documents: "Modern Approaches to the Early Diagnosis of Recurrent Pituitary Adenomas" No. 3 dated April 23, 2023 and "Diagnostics and Treatment of Patients with Recurrent Pituitary Adenomas" No. 5 dated May 11, 2023. The contents of the methodological description "Travel Algorithm" are included. These proposals are based on the recommendations of the Bukhara Regional Endocrinology Dispensary No. 72 and 73 dated June 15, 2023 and the recommendations of Academician. Put into effect by orders no. 23-n and 25-n dated 12.06.2023 of the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and practical medical center of endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov (Conclusion No. 6 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated September 25, 2024). *Social efficiency*: allows choosing an appropriate strategy for management, differentiated treatment and monitoring of patients with recurrent non-functioning pituitary adenomas. *Economic efficiency*: 15 million were spent on the treatment of this disease. Budget savings in total are achieved through the treatment of patients with inactive pituitary adenomas using the recommended method, predicting relapse of the disease and preventing repeated surgical treatment after tumor relapse.

**The structure and scope of the dissertation.** The composition of the dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations, and a list of used literature, appendix. The dissertation consists of 200 pages.

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

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. «Молекулярно-генетические основы неактивной аденомы гипофиза». // Монография. Издательство ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyí». – Ташкент, 2018 г. – 112 стр.
2. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. «Современные аспекты лечения неактивных аденом гипофиза». // Монография. Издательство ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyí». – Ташкент, 2018 г. – 105 стр.
3. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Неактивные аденомы гипофиза: от патогенеза до высокотехнологичных методов лечения. // Монография. Издательство ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyí». – Ташкент, 2022 г. – 106 стр.
4. Холова Д.Ш. Ошибочная диагностика больных с неактивной аденомой гипофиза (НАГ). // «Педиатрия», 2018 год. – №2. – С. 165-170. (14.00.00; №16)
5. Холова Д.Ш. Состояние репродуктивной функции у больных с неактивной аденомой гипофиза (НАГ) по данным регистра по Республике Узбекистан. // «Педиатрия», 2018 год. – №2. – С.170-172. (14.00.00; №16)
6. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Гумарова А.А., Сафарова М.С. Результаты хирургического лечения больных с неактивной аденомой гипофиза до- и в раннем послеоперационном периоде. // «Неврология» 2018 г. – №3. – С.41-43. (14.00.00; №16)
7. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Гумарова А.А. Лечение больных с неактивной аденомой гипофиза различными дозами каберголина и их влияние на уровень гипофизарных гормонов и растворимых в сыворотке крови маркеров апоптоза. // «Клиническая и теоретическая медицина». – 2018 г. – №5. – С.119-124. (14.00.00; №3)
8. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю., Сафарова М.С., Арифжанов И.А. Вопросы ранней диагностики и дифференциальной терапии опухолей нейроэндокринной системы. // «Клиническая и теоретическая медицина». – 2018 г. – №5. – С.113-119. (14.00.00; №3)
9. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М., Гумарова А.А., Сафарова М.С. Фармакотерапия неактивных аденом гипофиза. // «Неврология». – 2018 г. – №4. – С.18-20. (14.00.00; №4)
10. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Влияние различных доз каберголина в динамике длительного лечения на уровень гипофизарных гормонов и растворимых в сыворотке крови маркеров апоптоза у больных с неактивной аденомой гипофиза. // Вестник ТМА. – г.Ташкент, 2019 г. – С.129-134. (14.00.00; №13)
11. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Сафарова Ш.М., Арифжанов И.А., Сафарова М.С., Абидова Д.Х., Азизова З.М. Отдаленные результаты

хирургического лечения неактивных аденом гипофиза. // «Клиническая и теоретическая медицина». – 2019 г. – №3. – С.123-126. (14.00.00; №3)

12. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю., Сафарова М.С. Особенности клинического течения и диагностика больных с семейным анамнезом неактивной аденомы гипофиза. // Журнал биомедицины и практики. – Спец. выпуск. 2020 г. – С. 56-68. (14.00.00; №24)

13. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Исследование уровня маркеров генов - кандидатов у больных с неотягощенным и отягощенным семейным анамнезом неактивной аденомы гипофиза. // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – 2020 г. – №3. – С. 33-36. (14.00.00; №8)

14. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Epigenetic aspects of the development of inactive pituitary adenomas. // Ўзбек тиббиёт журнали. – 2020 г. – №SI-3. – С.90-95. (14.00.00)

15. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. The modern directions in pathogenesis, diagnosis and prognosis of inactive pituitary adenomas. // Ўзбек тиббиёт журнали. – 2020 г. – №SI-3. – С.177-190. (14.00.00)

16. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Изучение функции репродуктивной системы больных с неактивной аденомой гипофиза. // «Центрально Азиатский эндокринологический журнал» – 2022 г. – Volume 2, Issue 1. – С.54-58. (14.00.00)

17. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Эпигенетика неактивных аденом гипофиза (обзор литературы). // Вестник ТМА. – 2022 г. – №8. – С. 60-62. (14.00.00; №13)

18. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Патогенетические факторы развития неактивных аденом гипофиза (обзор литературы). // «Клиническая и экспериментальная онкология». – 2022 г. – №1(19). – С. 67-72. (14.00.00; №21)

19. Холова Д.Ш., Пулатова М.Б. Первичные симптомы неактивной аденомы гипофиза у больных на момент установления диагноза. // «Клиническая и экспериментальная онкология». – 2022 г. – №3. – С. 40-44. (14.00.00; №21)

20. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю., Алимухамедова Г.А. Динамика визуализационных показателей неактивных аденом гипофиза на фоне фармакотерапии каберголином. // «Инфекция, иммунитет и фармакология». – 2022 г. – №4. – С. 251-257. (14.00.00; №15)

21. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Clinical and immunohistochemical features of inactive pituitary adenomas. // «Центрально-азиатский эндокринологический журнал». – 2023 г. – Том 3, №2. – С. 25-30. (14.00.00)

22. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Неактивные аденомы гипофиза: отдаленные результаты хирургического лечения. // «Клиническая и экспериментальная онкология». – 2023 г. – №1(23). – С. 29-34. (14.00.00; №21)

23. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Динамическая оценка результатов аденомэктомии неактивных аденом гипофиза. // «Журнал гуманитарных и естественных наук». – 2024. – №7 (02). – Vol. 1. – С. 106-110. (14.00.00)

24. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Роль факторов пролиферации в развитии рецидивирующих неактивных аденом гипофиза. // «Вестник ТМА». – 2024 г. – №6. – С. 172-175. (14.00.00; №13)

25. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Изучение гонадотропной функции больных с неактивной аденомой гипофиза. // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – 2024 г. – Выпуск 1 (№3). – С.100-104.

26. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Клинико – гормональные, визуализационные и иммуногистохимические особенности неактивных аденом гипофиза с рецидивирующим и стабильным течением. // «Ўзбекистон тиббиёт журнали». – 2024 г. – №2. – С. 70-81. (14.00.00; №8)

27. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Роль индекса пролиферации KI-67, экспрессии p53 и хромогранина а в развитии рецидивирующих неактивных аденом гипофиза. // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2024 г. – № 2. – С. 260-265. (14.00.00; №7)

28. Kholova D.Sh., Khalimova Z.Y. Inactive pituitary adenomas: long-term results of surgical treatment. // American Journal of Research (AJR). USA. – №5-6, May-June 2023. – P. 83-89. (14.00.00; (23) SJIF 2023: 5.954)

29. Kholova D.Sh., Khalimova Z.Y. Clinical, hormonal and imaging features of inactive pituitary adenomas with a recurrent and stable course. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2024. – №14(7). – P.1862-1868. (14.00.00; №2)

30. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Прогнозирование риска развития послеоперационного рецидива у больных с неактивной аденомой гипофиза. // «Ўзбекистон тиббиёт журнали». – 2024 г. – №4. – С.116-123. (14.00.00; №8)

## **II бўлим (II часть; Part II)**

31. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Современные подходы к ранней диагностике больных с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза. // Методические рекомендации. Типография ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyı». – Ташкент, 2023 г. – 28 стр.

32. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Алгоритм диагностики и ведения больных с рецидивирующими неактивными аденомами гипофиза. // Методические рекомендации. Типография ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyı». – Ташкент, 2023 г. – 28 стр.

33. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Visualization characteristic of the inactive adenomas of a hypophysis (IAH). // ENEA, Poland Wroclav, P11. октябрь, 2018 г.

34. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Studying of a condition of reproductive function of patients with the inactive adenoma of a hypophysis (IAH). ENEA, Poland Wroclav, P10. октябрь, 2018 г.

35. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Эпигенетические факторы развития неактивных аденом гипофиза (Обзор литературы). // Журнал «Central Asian journal of medical and natural sciences» – Испания. Volume: 03 Issue: 02 | Mar - Apr 2022 – Стр. 535 – 542.

36. Холова Д.Ш., Пулатова М.Б. Primary symptoms of inactive pituitary adenoma in patients at the time of diagnosis. // European Multidisciplinary Journal of Modern Science. – Volume: 8 | July-2022. Германия. – Стр. 118-123.

37. Холова Д.Ш. Features of a clinical flow and diagnostics of patients with the family anamnesis of inactive adenomas of hypophysis (IAH). // «Endocrine Abstracts», 24th European Congress of Endocrinology 2022. – Milan, Italy. 21 –24 May 2022. EP 849. – Стр. 655.

38. Холова Д.Ш. Gonadotropic function of patients with inactive pituitary adenoma (IPA). 20th Congress of the European NeuroEndocrine Association - September 7-10, 2022 - Lyon, France \_ Abstracts ENEA – 2022.

39. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Inactive pituitary adenomas: histomorphological features. // Янги Ўзбекистон: Инновация, фан ва таълим” мавзусидаги Республика 52 - кўп тармоқли илмий масофавий онлайн конференция материаллари тўплами. – 31 май. – 20-21 бетлар.

40. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Отдаленные результаты нейрохирургического лечения неактивных аденом гипофиза. // Журнал «RE-HEALTH» – Выпуск №4 (20). – 2023. – С. 134 – 141.

41. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Клинико - иммуногистохимические особенности неактивных аденом гипофиза. // “Эндокринологиянинг долзарб муаммолари” Халқаро илмий - амалий конференция материаллари тўплами. – Тошкент ш., 2023 й. – 114 – бет.

42. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Визуализационная характеристика неактивных аденом гипофиза. // “Эндокринологиянинг долзарб муаммолари” Халқаро илмий - амалий конференция материаллари тўплами. – Тошкент ш., 2023 й. – 162- бет.

43. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Изучение репродуктивных нарушений у женщин с неактивными аденомами гипофиза. // Янги Ўзбекистон: Инновация, фан ва таълим” мавзусидаги Республика 52 - кўп тармоқли илмий масофавий онлайн конференция материаллари тўплами. – 31 май 2023 йил. – 18-19 бетлар.

44. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Surgery for inactive pituitary adenomas. ENEA. Abstractbook – 2023/ Abstract-ID: 22 / December 08th, 2023. – P. 111.

45. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Inactive pituitary adenomas: visualization features. ENEA. Abstractbook – 2023/ Abstract-ID: 21 / December 08th, 2023. – P. 110.

46. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Visualisation characteristic of the inactive pituitary adenoma (IPA). // 21st European Congress of Endocrinology. Volume 63. 18 –21 May 2019, Lyon, France. – P.706.

47. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Studying of a condition of reproductive function of patients with the inactive pituitary adenomas (IPA). // 21st European Congress of Endocrinology. Volume 63. 18 –21 May 2019, Lyon, France. – EP87.

48. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Факторы пролиферации в патогенезе неактивных аденом гипофиза (НАГ). // Материалы республиканской научно-практической конференции на тему “Инновационный подход к актуальным проблемам медицины”. 29.03.2024 г., г.Андижан. – Стр. 655.



49. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. Imaging characteristics of inactive pituitary adenomas. // Материалы республиканской научно-практической конференции на тему “Инновационный подход к актуальным проблемам медицины”. 29.03.2024 г., – г.Андижан. – Стр. 552.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 14 февраля 2025 года  
Объем – 4,2 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 4507 - 2025. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru