

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАМЕДОВА ФИРУЗА САИДОВНА

**НОФАОЛ ГИПОФИЗ АДЕНОМАСИНИНГ НАСЛИЙ МОЙИЛ
БЕМОРЛАРДА ПАТОЛОГИК РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2017

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Хамедова Фируза Саидовна

Нофаол гипофиз аденомасининг наслий мойил беморларда патологик
ривожланиш механизми 3

Хамедова Фируза Саидовна

Прогностическая значимость функции эндотелия у больных
неактивной аденомой гипофиза с генетически ассоциированным
семейным анамнезом..... 23

Khamedova Firuza Saidovna

Prognostic value of endothelial function in patients with inactive
pituitary adenomas with genetically associated family
history..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 47

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАМЕДОВА ФИРУЗА САИДОВНА

**НОФАОЛ ГИПОФИЗ АДЕНОМАСИНИНГ НАСЛИЙ МОЙИЛ
БЕМОРЛАРДА ПАТОЛОГИК РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2017

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.PhD/Tib21 рақам билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме) веб-саҳифанинг www.tma.uz ҳамда «ZiyoNet» ахборот таълим портали www.ziynet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Халимова Замира Юсуфовна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Нажмутдинова Дилором Камардиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кариев Ғайрат Маратович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc. 27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «__» _____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@ mail.ru).

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25.

Диссертация автореферати 2017 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2017 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А. Г. Гадаев

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

Б. Х. Шагазатова

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

С.И.Исмаилов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Гипофиз аденомаси бугунги кунда нейроэндокринологиянинг долзарб муаммоларидан бўлиб, дунё аҳолиси орасида тобора кўп учраётган касалликлар жумласига киради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотига кўра гипофиз аденомаси мия ўсма касалликларининг 70% ини, гипофиз аденомаларнинг 40% ини, умумий учраш сони йилига 100000 аҳолига 6 та ҳодисани ташкил этиб, эндокрин касалликлари ичида эса еттинчи ўринни эгаллайди¹. Гипофиз нофаол аденомаси (ГНА) нинг клиник белгилари йўқлиги, 10% микроаденомали соғлом аҳоли орасида кеч ташхислаш ва нотўғри даволаш натижасида тез ривожланиши, айниқса меҳнатга лаёқатли инсонлар орасида эса ногиронликка олиб келиши билан ажралиб туради. Касаллик асосан ўсма ҳажмининг катталашуви ва тарқалиш аломатларининг пайдо бўлиши босқичида аниқланиб, ирсий белгилар, турли механизмларида иштирок этадиган оксилларни кодловчи генлар полиморфизми орасидаги боғлиқлик, шунингдек қариндошлар ўртасида кўпроқ учраши муҳим аҳамиятга эга. ГНА аҳоли орасида кўриш фаолиятининг пасайиши, бош оғриғи, вегетатив тизим ўзгаришлари билан кечиби, вақтли ташхис ва даволашда қатор қийинчиликлар вужудга келтиради.

Жаҳонда нофаол гипофиз аденомаси касалликларини эрта аниқлашда янгича ёндашувлар ва дифференциал даволаш тактикасининг натижалари бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жумладан, аҳолининг турли қатламлари орасида эндокрин касалликларини эрта аниқлаш сабабларини асослаш, тизим касалликларини даволашнинг патогенетик механизмларини ишлаб чиқиш, эндокрин касалликларни эрта аниқлашда, беморларни скрининг тизимига жалб қилиш ва оптимал тактикасини танлаш, касалликнинг хавfli омилларни олдини олиш тизимини ишлаб чиқиш, касалликни ташхислаш ва даволашнинг асоратларини камайтиришга қаратилган алгоритмни ишлаб чиқиш, аҳоли орасида қатор эндокрин касалликларини келиб чиқиши ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими тубдан янгиланди. Эрта ташхислашга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирларнинг амалга оширилиши натижасида ўрта ва катта ёшдаги аҳоли орасида эндокрин касалликларни ўз вақтида аниқлаш, даволашнинг самарали усуллари тадбиқ этиш, аҳоли орасида нофаол гипофиз аденомасини барвақт аниқлаш, патогенетик даволаш мезонларини такомиллаштириш ва оғир асоратларнинг олдини олиш бўйича муайян натижаларга эришилди. Амалга оширилган чора-тадбирларга қарамасдан, бугунги кунда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш бўйича муайян муаммолар мавжуд. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон

¹ ЖССТ маълумотлари, 2014

Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ «касалликларнинг профилактикаси ва ташхислаш, замонавий стратегияларни қўллашни кенгайтириш, юқори малакали ва сифатли тиббий хизмат кўрсатиш»² бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш билан бир қаторда нофаол гипофиз аденомасини ташхислаш ва даволаш бўйича чуқур илмий изланишлар олиб боришни тақозо қилади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси»да, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 07 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чоралари ҳақида»ги, 2017 йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорларида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Гипофизнинг аденомаси 75% ҳолатларда айнан меҳнатга лаёқтали бўлган - 20-50 ёшлилар орасида учраши илмий манбаларда келтирилган (Халимова З.Ю., 2000, Кадашев Б. А., 2007; Черемилло В. Ю., 2008; Katavelin P., 2010). Касаллик кечишини даволанишга мухтож беморлар сонини узок йиллар мобайнида ўрганиш, ушбу касаллик сони ва кўрсаткичининг бир неча маратобага ортиши кўрсатиб, ўз вақтида тўғри даволамаслик оқибатида касалликнинг ногиронликка олиб келиши исботланган (Кроненберг Г. М., 2010; Achrya S. V., 2010; Steele C. A., 2010). Илмий манбаларда келтирилишича, НГА билан хасталанган беморларни МРТ ташхисида биринчи марта аниқланган 20% беморларда 50 ой мобайнида гипофиз аденомаси ўлчами катталашганлиги ва бу хасталик болалар ҳамда ўсмирлар орасида ҳам аниқланган. Қатор текширишларнинг натижасида болалар ва ўсмирларда пролактинга боғлиқ бўлган вазиятларда гипофиз аденомаси 50% ни ташкил қилди (Sannj N., 2003; Katavelin P., 2010). Бунинг оқибатида болалар ва ўсмирлар орасида гипофиз аденомасининг интракраниал ўсмалари 2% ҳолатларда учрайди (Дедов И. И., 2006; Журтова И. Б., 2012). Ўсмирлик даврида гипофиз аденомасининг ривожланишга оид манбаларнинг чегараланганлиги асосида гиперпролактинемиянинг

² 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси

манифестантли кечиши ҳамда болалар ва ўсмирлар орасида гипогонадизмнинг ўзига хос белгиларининг аниқланмаслиги сабаб бўлган. Аниқланишича, ПРЛ, кенг биологик самардорлиги билан ўзига хос бўлмаган клиник белгиларга эга бўлиб, бу эса ўз ўрнида касалликни ташхислаш ва болалар ўсмирлар орасида НГА учраш сонини аниқлашда қийинчиликларни келтириб чиқаради (Дедов И. И., 2004; Chanson P., 2003; Colao A., 2009; Cook D., 2005). НГА билан касалланишнинг ирсиятга боғлиқлиги узок йиллардан буён маълум ва барча ҳолатларнинг 1-5 % ни ташкил қилади (Beckers A., 2007; Monson J. P., 2000). Ҳозирги вақтда гипофиз аденомасининг ирсий хос бўлган молекуляр генетик ва клиник хусусиятлари етарли даражада ўрганилмаган, лекин НГА билан касалланишнинг кўпроқ даражасини эндокрин неоплазияларининг биринчи типи ва Карни комплекси ташкил қилади (Ezzati M., 2002; Brandi M. L., 2000; Krages W., 2002; Tichomirova M. A., 2009).

Маълумки, ПРЛ ва СТГ гиперсекрецияси билан кечувчи аденомаларда допамининг D_2 – рецепторлари агонисти-каберголиндан фойдаланилади. Бироқ, илмий манбаларда D_2 – допамин рецепторлари агонистларининг ГНАга таъсири тўғрисидаги маълумотлар етарли ёритилмаган, шунингдек, ГНА билан касалланган беморларда НО-тизимини фаоллаштиришда комплекс анъанавий даволаш тизимига каберголинни киритиш ушбу йўналишда амалга оширилаётган муаммонинг долзарблиги ва чуқур, кенг қамровли тадқиқотлар олиб бориш зарурлигини тақозо этади (Марова Е. И., 2008; Cho E. H., 2009; Kars M., 2009; Negro K., 2005).

Шундай қилиб юқорида келтирилганлар ГНА ирсий мойиллигини аниқлашда эндотелиал дисфункциянинг генетик маркерларини ўзаро боғлиқлигини ўрганиш, ушбу кўрсаткичлар орқали ташхислаш ва башоратлаш мониторингини ишлаб чиқиш ва касалликнинг наслдан-наслга ўтишини олдини олиш тизимини оптималлаштириш зарурлигини тақозо қилади

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Терапевтик касалликлар диагностикасида замонавий лаборатор ва инструментал текшириш усуллари қўллаш самардорлигини ўрганиш асосида даволаш усуллари такомиллаштириш» (2011-2016) мавзусида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади нофаол гипофиз аденомасини оилавий анамнезига асосланган ҳолда генетик мойил беморларда ташхислаш ва даволаш тизимини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Нофаол гипофиз аденомаси оилавий анамнезида ирсий мойиллиги мавжуд ва мойиллиги бўлмаган пробандларда кузатилишини аниқлаш;

оилавий анамнезида ирсий мойиллиги бўлган нофаол гипофиз аденомаси клиник кечиши ва гормонал ҳолатини хусусиятларини аниқлаш;

нофаол гипофиз аденомаси оилавий анамнезида ирсий мойиллиги

бўлган беморларда эндотелий фаолиятининг фаоллигини ифодаловчи параметрлар ва клиник белгиларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

нофаол гипофиз аденомасининг турли гуруҳдаги беморларда (соғлом, ирсий мойиллиги мавжуд ва мойиллиги бўлмаганлар) eNOS гени полиморфизмини қиёсий таҳлил қилиш;

нофаол гипофиз аденомаси билан хасталанган беморларда ирсий мойилликни инобатга олган ҳолда ташхислаш ва даволаш тизимини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика эндокринология маркази, Бухоро вилоят Эндокринология диспансери ва Когон туман марказий шифохонаси эндокринология бўлимида рўйхатга олинган нофаол гипофиз аденомали, 18 дан 70 ёшгача (ўртача $44,5 \pm 3,9$) бўлган 104 нафар беморлар, назорат гуруҳига 20 нафар соғлом хохловчилар олинган.

Тадқиқотнинг предмети беморларнинг комплекс клиник ва инструментал- МРТ / КТ текширув натижалари ва қон зардобини (беморлар ва соғлом кишилар вена қони) таҳлил қилишни ташкил этади.

Тадқиқотнинг усуллари тадқиқотни бажаришда умумклиник, биокимёвий, клиник-функционал, инструментал МРТ, КТ ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротоба нофаол гипофиз аденомаси билан хасталанган ирсий мойил беморларда NO-тизимининг генетик детерминациясининг ҳаққоний ўзгариши исботланган.

нофаол гипофиз аденомасига ирсий мойил беморларда NO-тизимининг генетик кўрсаткичлари, жумладан eNOS3ни текшириш, уларни таҳликали гуруҳларга ажратиш ва даволаш тизими такомиллаштирилган;

нофаол гипофиз аденомасига оилавий ирсий мойил беморларда касалликнинг клиник кечиш хусусиятларига қараб касалликнинг белгилари аниқланган;

нофаол гипофиз аденомасига ирсий мойил беморларда касалликнинг патогенезида eNOS3 ферменти орқали касаллик ривожланиши жараёни такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

нофаол гипофиз аденомаси ирсий мойилликка эга беморларда eNOS3 генетик полиморфизми маркерини аниқланиши ушбу касаллик патогенезидаги муҳим омил эканлиги аниқланган;

ирсий мойилликнинг оилавий материалларини тўплаш ва eNOS3 полиморфизмини аниқлаш ГНА билан хасталанган беморларни таҳликали гуруҳларга ажратиш учун қўшимча омиллардан бири эканлиги аниқланган;

нофаол гипофиз аденомасига ирсий мойиллиги бўлган беморларда касалликни ташхислашда eNOS3 генетик ассоциацияланган детерминант полиморфизмини аниқланиши, касаллик оғирлик даражасини баҳолаш ва қўшимча даволаш тизими ишлаб чиқилган;

нофаол гипофиз аденомасига ирсий мойил беморларда касалликнинг

клиник кечиши, оғирлик даражасининг хусусиятлари, генетик маркерлар билан боғлиқлигини аниқлаш, касалликни башоратлаш ва унинг оқибатини тасдиқлашга ёрдам беришига қаратилган тавсиялар ишлаб чиқилган;

Соғлиқни сақлаш амалиётига ташхислаш тизими, башоратлаш ва даволашни тадбиқ қилиш, ГНАга ирсий мойил беморларда касалликнинг кучайиши, асоратларини олдини олиш ва даволаш самарадорлигини ошириш муаммосининг дифференциал ечими ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилган. Нофаол гипофиз аденомаси патологиясини ташхислаш ва башоратлаш мезонларни такомиллаштириш ва башоратлаш, касалликнинг ўзига хос кечишини баҳолашда хусусиятли қонуниятлар асосида турли усулларни қўлланилгани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти асосланган хулосалар ва таклифлар заминида ГНА ирсий мойилликка эга беморларда касалликни ташхислашда eNOS3 генетик ассоциацияланган детерминант полиморфизминини аниқланиши, касалликнинг оғирлик даражасини баҳолаш ва қўшимча даволаш мезонини тавсия қилиш ва эндотелий фаолиятини бузилишининг муҳим хусусиятлари исботланган, шунингдек, беморларни даволашда комплекс даво муолажалари таркибига каберголин дори воситасини ирсий касалликнинг даволаш стандартига киритиш мақсадга мувофиқлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти нофаол гипофиз аденомаси ирсий мойилликка эга беморларни ташхислаш ва даволаш режасини тузиш учун ишлаб чиқилган оптимал ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилган ва клиник амалиётда қўллаш ҳамда уларни эътиборга олган ҳолда беморларни даволашда каберголин дори воситасини амалиётга тадбиқ этилиши даволаш самарадорлигини ошириши, келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларни камайитириши, беморларнинг ҳаёт сифати ва иш қобилиятини яхшиланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гипофиз нофаол аденомаси ривожланишининг нейроэндокрин, функционал-метаболик ва генетик ташхислаш ва даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Нофаол гипофиз аденомасининг ирсий боғлиқлигини ташхислаш ва даволаш» услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 21 июндаги 8н-д\46-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма нофаол гипофиз аденомалари билан хасталанган беморларни эрта ташхислашда нейроэндокрин ва генетик хусусиятларни исботлаш ҳамда

касаллик асоратларини олдини олиш чора-тадбирларини амалга оширишга имкон берган;

нофаол гипофиз аденомаси билан хасталанган беморларни эрта ташхислаш, даволаш ва касаллик асоратларини бартараф этиш борасида тавсия этилган башоратлаш тизими Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий эндокринология маркази, Бухоро вилоят эндокринология диспансери, Бухоро вилояти Когон туман тиббиёт бирлашмаси клиник шифохонаси эндокринология бўлимларида тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 03 ноябрдаги 8Н-з\30-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқотнинг клиник амалиётга жорий қилиниши даволаш самарадорлигини оширган, касалликнинг тарқалишини камайтириб, касаллик туфайли ногиронликни олдини олиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика илмий амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 105 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Нофаол гипофиз аденомасини ривожланишини башоратлашнинг замонавий тенденцияси**» деб номланган биринчи бобида муаммонинг замонавий ҳолати таҳлил этилган. Муаммонинг назарий аспектлари таҳлил қилинган ва илмий изланиш натижалари тизимлаштирилган, эндотелий дисфункцияси ва гипофиз нофаол аденомаси патогенезининг асосий бўғинларига бағишланган. Шунингдек, касаллик ривожланишининг ўзига хослиги ва ўрни, касаллик профилактикаси ва ташхислашда мавжуд усуллар, уларнинг ижобий ва салбий томонлари таҳлил қилинган ҳамда наслий омиллари ўрганиб чиқилган. Ўрганилаётган муаммо

бўйича адабиётлар таҳлили асосида жиддий ёндашувни талаб қилувчи бир қатор масалалар аниқланган, мавзунинг долзарблиги ва ўрганилишининг зарурати асослаб берилган.

Диссертациянинг «**Нофаол гипофиз аденомасини ташхислаш ва башоратлашнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари, тадқиқотда иштирок этган беморлар сони, баҳолаш усуллари тавсифлаб берилган, шунингдек фойдаланилган статистик усуллар ва уларнинг ишончилигининг материаллари келтирилган.

Ўтказилган тадқиқотлар гипофизнинг нофаол аденомаси билан хасталанган 104 нафар беморда ўтказилган. Беморлар 18 ёшдан 70 ёшгача бўлган (ўртача ёши $44,5 \pm 3,9$ ёш). ГНА билан касалланиш даражаси биринчи даражали қариндошларда (ота-она, туғишган ака-ука, опа-сингил, болаларда) кузатилиши аниқланган. Оилавий анамнезнинг ўта мураккаб ва оғир ҳолатларда бўлиши учун ушбу касаллик билан оғриган икки ёки ундан кўп қариндошларда мазкур касаллик белгилари аниқланиши мураккаб ҳисобланади.

ГНА билан оғриган беморларни бошқа касаллик, жумладан пролактинома, соматотропинома ва гонадотропиномалар, Иценко-Кушинг касаллиги, тироетропиномалар, гипогонадизм, нур ташхиси билан оғриган ва биргаликда учровчи эндокрин касалликлар (жумладан қандли диабет) билан оғриган бемор кўрсаткичлари билан таққосланади ва белгиларнинг учрамаслиги қайд қилинди. Булардан ташқари MEN I неоплазияси ва CNS генлари билан мутация ҳолатлари ҳам истисно қилинди.

Статистик ҳисоб-китоблар Microsoft Windows дарстурли муҳитда Microsoft Excel-2007 ва Statistica version 6.0, 2003 дастур пакетларининг ишлатилиши орқали ўтказилган. Олинган маълумотлар диссертацияда $M \pm m$ кўринишида акс эттирилган, бунда M — вариацион қаторнинг ўртача қиймати, m — ўртача қийматнинг стандарт хатоси. Мустақил танловлар орасидаги фарқларнинг аниқлиги Манн-Уитни ва Стьюдент усули ёрдамида, динамикани баҳолашда жуфт қаторларда Вилкоксон мезони ишлатилган. Мустақил танловлар орасидаги корреляцион боғлиқлик (r) Спирмен усулини қўллаш ёрдамида аниқланган.

Тадқиқотлардан олинган натижаларга Pentium IV компьютеридаги Microsoft Office Excel 2013 дастурий тўплами ёрдамида ҳамда ўрнатилган статистик ишлов беришдан фойдаланилган ҳолда статистик таҳлил қилинди.

Диссертациянинг «**Нофаол гипофиз аденомасини ташхислашда ирсий боғлиқлигининг ўзига хослиги**» деб номланган учинчи бобида ГНА нинг мураккаб оғир кўринишидаги ирсий пробандларида оилавий агрегациясини учраш даражаси баён қилинган. ГНА ли 83 бемор (79,8%) тадқиқотнинг биринчи гуруҳига киритилди. Уларнинг яқин қариндошларда, яъни ота-она, ака-ука, опа сингилларида ГНА билан касалланмаганлиги маълум бўлди. 21 нафар (20,2%) бемор эса 2-гуруҳни ташкил қилиб, уларда оилавий ирсий мойиллик ҳолатлари аниқланган. Улар олти оила вакиллари бўлиб, уларнинг барчасида гипофиз аденомасининг учраш даражаси маълум бўлди.

Беморларнинг умумий ҳолати таҳлил қилинганда биринчи ва иккинчи гуруҳда ҳам кўпинча аёллар бу касаллик билан кўпроқ хасталаниши маълум бўлди. Биринчи гуруҳдаги беморларнинг ўртача ёши $36,1 \pm 11,6$ ёш, иккинчи гуруҳ- $44,5 \pm 13,2$ ёшни ташкил қилди.

Мураккаб бўлмаган, оғирлашмаган оилавий анамнез билан боғлиқ бўлмаган ГНА лар билан оғриган беморларнинг асосий қисми 18 ёшдан 50 ёшгача 84,3%, 18 ёшдан 30 ёшгача бўлганлар 34,9% ни, 50 ёш ва ундан катталар эса 15,7% ни ташкил этди. Бу беморлар орасида мазкур касалликка ирсий мойиллар 18 ёшдан 30 ёшгача бўлганлар энг кам қисмини 9,5%ни ташкил этди, учдан бир қисми 30-40 ёшлилар бўлиб, улар 38,2% ва 50 ёш ва ундан катталар қолган учдан бир қисмини 33,3% ташкил қилди.

Оилавий анамнезли ГНА беморларда касаллик мураккаб кечиши билан бирга йўлдош омилларни учраш даражаси тўғрисидаги қизиқарли маълумотлар олинди. Масалан, ошқозон-ичак тизими касалликлар анамнези таҳлил қилинди, улардан 8 нафари, бу (38,1%)ни, уларнинг орасида 6 нафар бемор сурункали гастрит, 2 нафар бемор меъда- ичак ва 12 бармоқли ичак яраси касаллиги билан хасталанганлиги аниқланди; сурункали гепатит билан оғриган беморлар эса 7 нафарни (33,3%) ни ташкил этди. Касаллик анамнезида 2 нафар беморда бош мия жароҳатланиши аниқланган, бу 9,5% ни ташкил этди. Тадқиқотда иштирок этган беморларнинг тўртдан бир қисми сурункали стресс ҳолатида бўлган ва 6 нафар (28,6%)ни ташкил этди, мазкур беморлар эса доимий равишда кучли таъсир этувчи дори воситаларини истеъмол қилишган. Чекиш даражаси ўрганилганда (асосан носвой) бу 3 (14,3%)ни, спиртли ичимликлар истеъмоли эса 3(4,8%)ни ташкил қилиши маълум бўлди. Назорат остига олинганларнинг асосий қисми қишлоқда яшаши ва мутассил равишда оғир жисмоний меҳнат–деҳқончилик ва боғдорчилик билан шуғулланиши маълум бўлди (1-жадвал).

1-жадвал

Текширилувчи гуруҳлардаги ГНА лар билан оғриган беморларда учраган омиллар ва йўлдош касалликлар.

Белгилар	1 гуруҳ, n =83		2 гуруҳ, n =21		Жами, n =104	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ошқозон-ичак тизими касалликлари	12	14,5	8	38,1	20	19,2
Жигар касалликлари	15	18,1	7	33,3	22	21,2
Бош мия тизими касалликлари	11	13,3	2	9,5	13	12,5
Сурункали стресс	18	21,7	6	28,6	24	23,1
Чекиш	13	15,7	3	14,3	16	15,4
Спиртли ичимликлар истеъмол қилиш	3	2,6	3	4,8	6	5,7
Кучли дориларни ичиш	22	26,5	3	14,3	25	24,0
Яшаш шароити						
Қишлоқда яшовчилар	69	83,1	14	66,7	83	79,8
Шаҳарда истиқомат қилувчилар	28	33,7	7	33,3	35	33,7

Нейровизуализацион (КТ/МРТ) текширишлар натижасида олинган маълумотларга асосан беморларнинг кўпчилигида 62 нафар(65%) қисмида макроаденома, 38 тасида (36,5%) микроаденома ҳолати кузатилди. Беморлардан фақат икки нафаридагина (9,5%) гигант аденома касаллиги аниқланди (2-жадвал).

2 жадвал

Ўсма ҳажмига кўра беморлар тақсимооти

Хосиланинг ўлчами	1 гуруҳ, n =83		2 гуруҳ, n =83		Жами, n =104	
	абс	%	абс	%	Абс	%
Микроаденома	30	36,1	8	38,1	38	36,5
Макроаденома	53	62,7	11	61,9	65	62,5
Гигант	0	0	2	9,5	2	1,9

Клиник изланишлар натижасида шу нарса аниқландики, ГНА билан оғриган беморлар, айниқса микроаденома билан оғриган беморларда мазкур касалликка хос бўлган белгилар кузатилмайди. Шунинг учун ГНА ташхисини қўйиш учун тор доира мутахассислари, жумладан офтальмолог, невропатолог, гинеколог, уролог ва терапевтлар жалб қилинди. Амалий жиҳатдан ГНА ташхисини қўйиш тасодифан, асосан чуқур клиник лаборатор текширишлар, КТ ва МРТ- таҳлиллар натижасида қўйилган. Шунини алоҳида таъкидлаш керакки, ўсма ҳажмини микроаденомадан макроаденомага ўтиб кетиши натижасида беморларда кўриш фаолиятининг бузилиши, (кўриш ўткирлигининг пасайиши, кўриш майдонининг қисқариши) жинсий фаолиятининг бузилиши, неврологик ва умумий соматик шикоятларни пайдо бўлиши намоён бўлади. ГНА беморларига ташхис қўйишда қон таркибидаги гипофизар гормонлар- ФСГ, ЛГ, ТТГ, СТГ, АКТГ миқдори ва уларнинг кўрсаткичлари 3- жадвалда келтирилган.

3-жадвал

ГНА билан оғриган беморларнинг таққослаш гуруҳларида қон таркибидаги гипофизар гормонлар миқдори

Гуруҳлар	ФСГ, МЕД/л	ЛГ, МЕД/л	ПРЛ, ПГ/мл	ТТГ, мМЕД/л	СТГ, МЕД/л	АКТГ, ПГ/мл
1 гуруҳ, n=83	3,9±0,2	3,10±0,1	27,5±0,5*	2,5±0,1	1,8±0,1	27,9±0,7
2 гуруҳ, n=21	3,4±0,2*	2,8±0,1*	55,3±1,3	2,3±0,1*	1,6±0,1*	25,6±0,5*
Назорат гуруҳи	4,1±0,2	3,5±0,2	12,3±0,4	2,6±0,2	1,9±0,1	27,9±1,1

Изох: * - аниқлик, P<0,05

3-жадвалда келтирилган натижалардан кўриниб турибдики, биринчи гуруҳга кирувчи беморларда (ПРЛ кўрсаткичларидан ташқари) гипофизар

гормонларнинг барча кўрсаткичлари сезиларсиз даражасида, иккинчи гуруҳга кирувчи беморларда эса ФСГ, ЛГ, ТТГ, СТГ, АКТГ нинг статистик кўрсаткичлари назорат чегарасидан сезиларли даражада пастлиги аниқланди.

Шуни алоҳида таъкидлаш жоизки, биринчи ва иккинчи гуруҳга кирувчи беморлар қони таркибидаги ПРЛ миқдорнинг кўрсаткичлари назорат гуруҳларига нисбатан юқори эканлиги, яъни ишончли тарзда 27,5пг\мл ва 55,3пг\мл.ни ($P<0,001$ ва $P<0,001$) кўрсатди. Ушбу натижалар билан бир қаторда таққосланувчи гуруҳдаги беморлар қон таҳлилида ФСГ, ЛГ, ТТГ, СТГ, АКТГ кўрсаткичлари ўзаро бир-биридан сезиларсиз даражада фаркланади. Шу билан бир қаторда 2 гуруҳга кирувчи ГНА беморларининг ПРЛ кўрсаткичлари биринчи гуруҳга нисбатан 29 %га, ($P<0,001$) юқори бўлиши аниқланди.

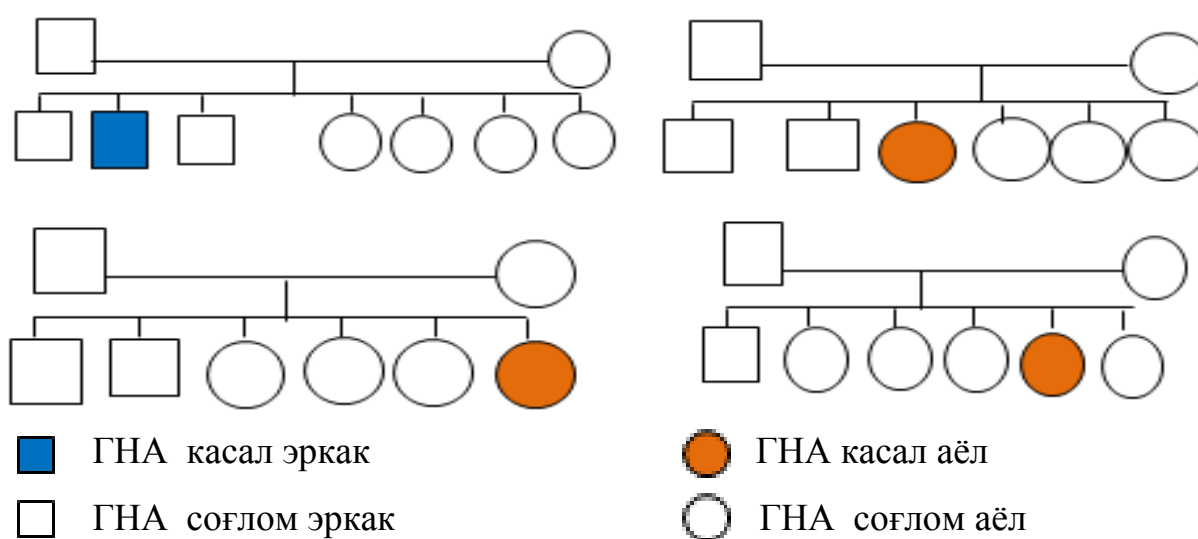
Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, қон таркибидаги ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, СТГ, АКТГ кўрсаткичлари гипофиздаги аденома ўлчамига, босим эффекти, ГНА билан оғриш ирсий мойилликка ҳам боғлиқ бўлади. Спорадик ва ирсий ГНА билан оғриган беморлар гуруҳларида аденома ўлчами 10 мм.гача бўлган ҳолларда гипофиз гормонларнинг барча кўрсаткичлари (ПРЛ ва ирсий мойиллик гуруҳидан ташқари) меъёр даражасидан сезиларсиз фарқи аниқланди. Шу билан бир қаторда ирсий мойиллик гуруҳига кирувчи ГНА беморларида ўсма ўлчами 10 мм дан ортиқ бўлганда, шунингдек гигант ўсмаларни учраш ҳолати юзага келганда қон таркибидаги гипофизар гормонларининг миқдори назорат гуруҳларидан фарқ қилиши аниқланди. ($P<0,01$). Гигант аденомали спорадик ГНА ларда ҳам шундай ҳолат қайд этилди. ГНА билан оғриган беморларнинг ирсий мойиллиги мавжуд бўлган ҳолатларда беморларнинг қон таркибида ФСГ, ЛГ, ТТГ, СТГ ва АКТГ ҳамда ПРЛ миқдори катта аҳамиятга эга бўлди ва бу ҳолат спорадик кўринишдаги ГНА беморларида ҳам бир ҳил кўрсаткичга эга бўлади.

Нейроэндокрин бузилишлар билан кечувчи касалликлар билан оғриган беморлар қонида ПРЛ миқдорини юқори даражада бўлиши ГНА билан оғриш ҳолатининг ирсий мойиллиги билан изоҳланиши мумкин. Шуни ҳисобга олган ҳолда ГНА билан оғришнинг спорадик ва ирсий мойиллиги билан кечувчи беморларда касалликнинг клиник кечиши ва қон таркибидаги ПРЛ миқдори мунтазам равишда ўрганилиши ва бунда ўсма ўлчамларига ҳамда касалликнинг клиник белгиларига ҳам эътибор берилиши керак. Маълум қонуниятларга қарамасдан микроаденомали ўсмаларининг ўлчами, қон плазмасидаги ПРЛ даражасини ортиши ўрганилганда, улар ўртасида корреляцион боғлиқлик аниқланмади, бу ҳолатни касалликнинг клиник белгиларига ҳам нисбатан ишлатилиши мумкин. Макроаденома билан оғриган беморларда эса қон плазмаси таркибидаги ПРЛ миқдори билан аденома катталиги ўртасида кучли корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди.

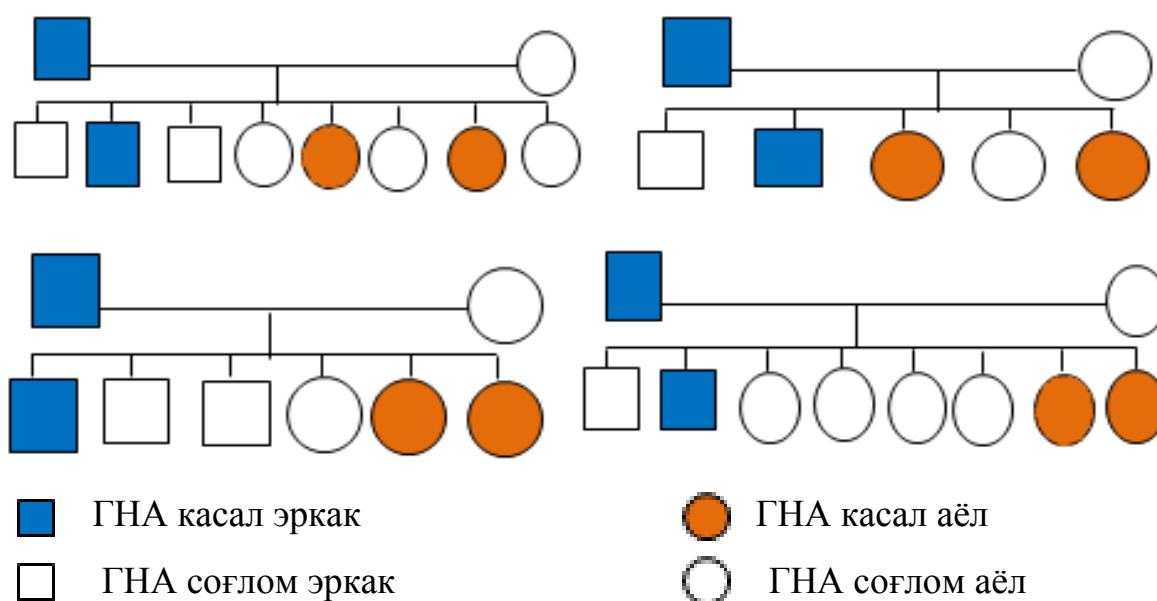
Шундай қилиб, макро- ва микроаденоманинг спорадик турдаги беморларда клиник белгилар ўсманинг катталашиши билан аниқланади, оилавий-ирсий мойиллик билан боғлиқ бўлган беморларда эса ўсманинг катталашиши гормонал бузилишлар билан намоён бўлади. Шунга қарамасдан

ГНА билан оғриган беморлар қонидаги ПРЛ миқдори ўта юқори даражадаги концентрациясининг аниқланиши шифокор учун хабар вазифасини бажариши ва шифокор бундай беморни оилавий-генетик мойиллик гуруҳига киритиши, бу беморни ташхис мониторинг алгоритмига киритиши ҳамда уларда гипофизнинг МРТ, КТ текширувини ўтказилиши кайд этилди.

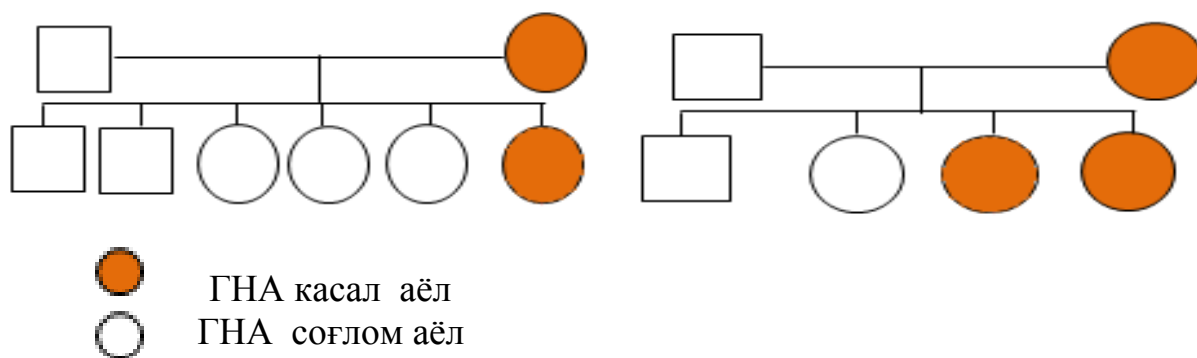
Аниқланган наслий авлодлар орасидаги боғланишни боғловчи наслий мойилликдан кўриниб турибдики, наслий мойил бўлмаган ГНА билан хасталанган беморларда ота-онасининг соғлом бўлиши аёл авлодларнинг туғилиши устунлиги 3:1 нисбат билан кечган. Бундан кўриниб турибдики, аёлларда ГНАнинг учраш эҳтимоли эркакларга нисбатан юқори бўлади (1-расм).



1-расм. Ота-онаси ГНА билан касалланмаган 4 оиланинг насабномаси



2-Расм. Пробандларнинг оталари ГНА касал бўлган 4 оиланинг насабномаси



3-Расм. Пробандларнинг оналари ГНА касал бўлган 2 оиланинг насабномаси.

Ирсий мойил гуруҳда эса эркак ва аёл йўналишида эркак бемор бўлса, уларнинг ўзаро нисбати 27:12 ни (4 нафар эркак, 8 нафар аёл) ташкил этади (2 расм).

Она томонидан касаллик ҳолатлари юзага келса, бу нисбат 10:3 ни ташкил этади. Бундан кўриниб турибдики, аёллар авлодида катта фоизни ташкил этади (2-3 расмлар) иккинчи гуруҳда эркаклар ва аёллар бундай аёл жинсига мансуб авлодларда эркакларга нисбатан 2,5 марта кўпроқ учрайди.

Ирсий мойил беморлар гуруҳида белгиларнинг тенг тартибда ГНА билан хасталанган, ота-онаси соғлом авлодлар орасида эса аёлларнинг эркакларга нисбатан, яъни мутант геннинг аёллар йўналиши бўйича доминант устунлиги кузатилди. ГНА ўзининг этиологик сабабларига кўра бир неча гуруҳларга бўлиб ўрганиш мақсадга мувофиқ бўлади, уларга спорадик ва оилавий мураккаб анамнез билан боғлиқ гуруҳларни мисол қилиш мумкин. Бунда доминант сифатида аёл организми ҳисобланади. Булардан кўриниб турибдики, ген билан боғлиқ ГНАларни учраш даражаси жинс билан боғлиқ бўлади.

Оилавий ирсий ГНА касаллигини клиник-генетик текширишда таққосланувчи популяцион гуруҳларда касалликнинг клиник симптоматик фарқланиши аниқланди. Шунинг билан тахмин қилиш мумкинки, касалликнинг фенотип полиморфизми мутант генининг турли даражадаги экспрессивлигига боғлиқ бўлади. Шу билан бир вақтда ўтказилган генеологик таҳлил натижасига кўра оилавий мойиллиги бор ГНА беморларида генетик гетерогенлик борлигини тахмин қилиш мумкин. Биз аниқланган ГНАнинг ирсий белгиларига кўра фарқланган типига кирувчи беморларни кейинчалик текширилиши керак бўлган гуруҳ таркибига киритиш ва улар устидан мунтазам мониторинг олиб бориш, ҳамда улар билан даволаш профилактик чора-тадбирларни амалга ошириш керак. Ўтказилган гуруҳда доминант, жинс билан боғлиқ бўлган ирсий боғлиқлик ўрганилди. ГНА наслий мойил шаклидаги беморларда аутосом-доминант ген айниқса жуда кўп ҳолларда учрайди. ГНАнинг пайдо булишига ташқи муҳитнинг салбий омиллари, шунингдек бирга учровчи касалликларнинг ҳам таъсири катта.

Оилавий ирсий ГНАнинг генетик гетерогенлигини ҳисобга олган ҳолда ҳар бир оилада ушбу патологик ҳолатни ўрганишга индивидуал ёндошиш зарурлиги маълум бўлди. Бу ҳолат оилада болаларни мазкур касаллик билан

туғилиш ҳолатини олдини олишдаги муҳим профилактик чора-тадбирлар ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Нофаол гипофиз аденомаси билан касалланган беморларда азот оксиди синтаза ферментининг ирсий боғлиқликда ўзига хослиги**» деб номланган тўртинчи бобида ирсий омилларни аниқлаш азот оксиди синтаза ферментини мутацияси натижалари келтирилган. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида шу нарса маълум бўлдики, оилавий ирсий гуруҳ маълумотларини ўрганишда 4a/4a генотипи (1,4 марта; $P < 0,01$) ва 4a аллели (1,3 марта $P < 0,01$ марта), муҳим аҳамиятга эга. Бу эса полиморф маркер ҳисобланган eNOS 4a/4b, e NOS3 ген кандидатларининг яққол боғланиши билан кечиши ва ГНАнинг ирсий ҳолатларида юзага келишига сабаб бўлади. Беморларнинг оилавий анамнезига кўра касалликнинг ирсий турига оид маълумотлар таққосланганда eNOS3 гени билан кодланган 4a/4a ва 4a аллел гени таъсирида бош мия ичи гемодинамикаси, паракрин ўзгаришлар ва аденогипофиз тўқимасининг гиперплазиясини юзага келиши тахмин қилинди.

Олинган натижаларга кўра ГНА билан оғриш eNOS генининг мавжудлиги сабабли юзага келади. eNOS3нинг генлар таъсирида кодланиши, генетик полиморфлиги тўқималар структурасига ўз таъсирини кўрсатади ва натижада тўқималарнинг гипертрофияси ёки гиперплазиясига олиб келади. Бунинг натижасида эса ГНА билан оғриган беморларга макроаденома ёки гиперплазия ҳолатлари юзага келади. Ташқи муҳит омиллари таъсирида юзага келувчи eNOS3, полиморф генлар маркерини ўрганиш таҳлил қилинганда уларнинг амалий аҳамиятини, ГНА лар кечишини индивидуал ўрганиш, eNOS3 генини ташхислаш ва баҳолашда муҳим аҳамиятга эга бўлди.

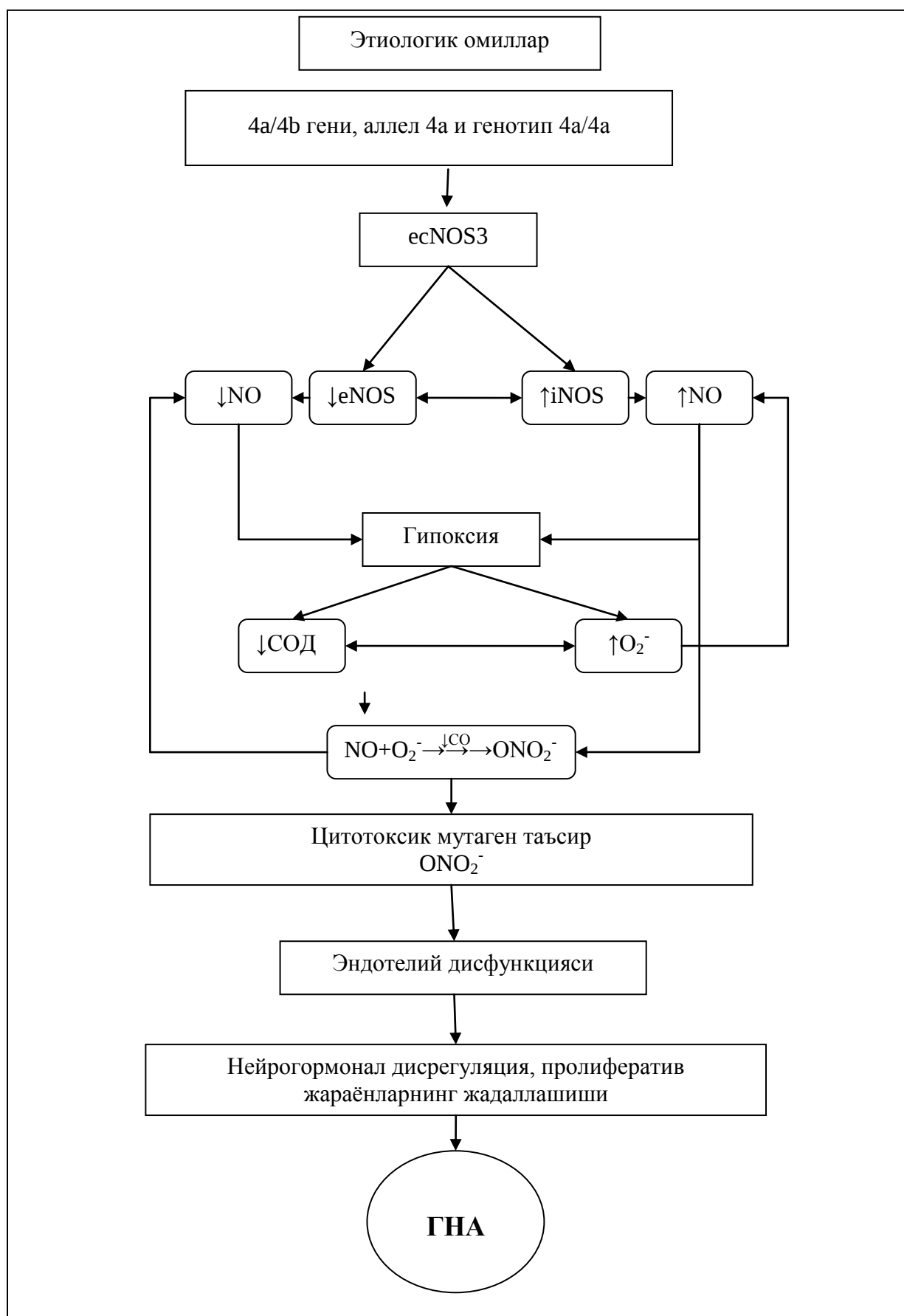
Олинган маълумотларга кўра 4a/4a генотипи ва 4a аллели омиллари мавжудлиги прогностик жиҳатдан салбий омил ҳисобланади, айниқса ирсий касалликларга чалинган беморларда даволашнинг тактикасини танлашда шу ҳолатларни эътиборга олиш зарур. ГНАнинг оилавий анамнез гуруҳига кирувчи беморлардан олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, эритроцит мембраналаридаги ўзгариш аҳамиятли бўлиб, бу қуйидагича намоён бўлган: NO 22% ($P < 0,001$) ва eNOS–30,5% ($P < 0,001$), eNOS ген фаоллигининг ошиши eNOS–43,7% ($P < 0,001$), ва шунингдек цитотоксик хусусиятга эга ONO–35,7% ($P < 0,001$).га ўзгариши аниқланган.

Бизнинг фикримизча, ONOни экспрессияси iNOS фаоллик даражасига боғлиқ бўлади. Шундан, iNOS таъсирида NO миқдори юқори бўлиб, бу eNOSга нисбатан бир неча бор ортиқ. Тадқиқотлар натижасида NO ва eNOS кўрсаткичлари паст. Шуни таъкидлаш лозимки, генетик детерминланган нейронал NOS миқдори ГНАни юзага келишига сабаб бўлувчи омиллар қаторига киради.

Олинган маълумотлар таҳлилига кўра, ГНА билан оғриган беморларда NO миқдорини камайиши кузатилади.

ГНА эхтимоллий патогенезининг жараёни 4-расмда келтирилган.

Олинган маълумотларга кўра ГНА этиологиясида оилавий ирсий мойиллик анамнези муҳим бўлиб, бу касалликни юзага келишида организмга таъсир этувчи ташқи ва ички омилларнинг ўзаро таъсирига боғлиқ.



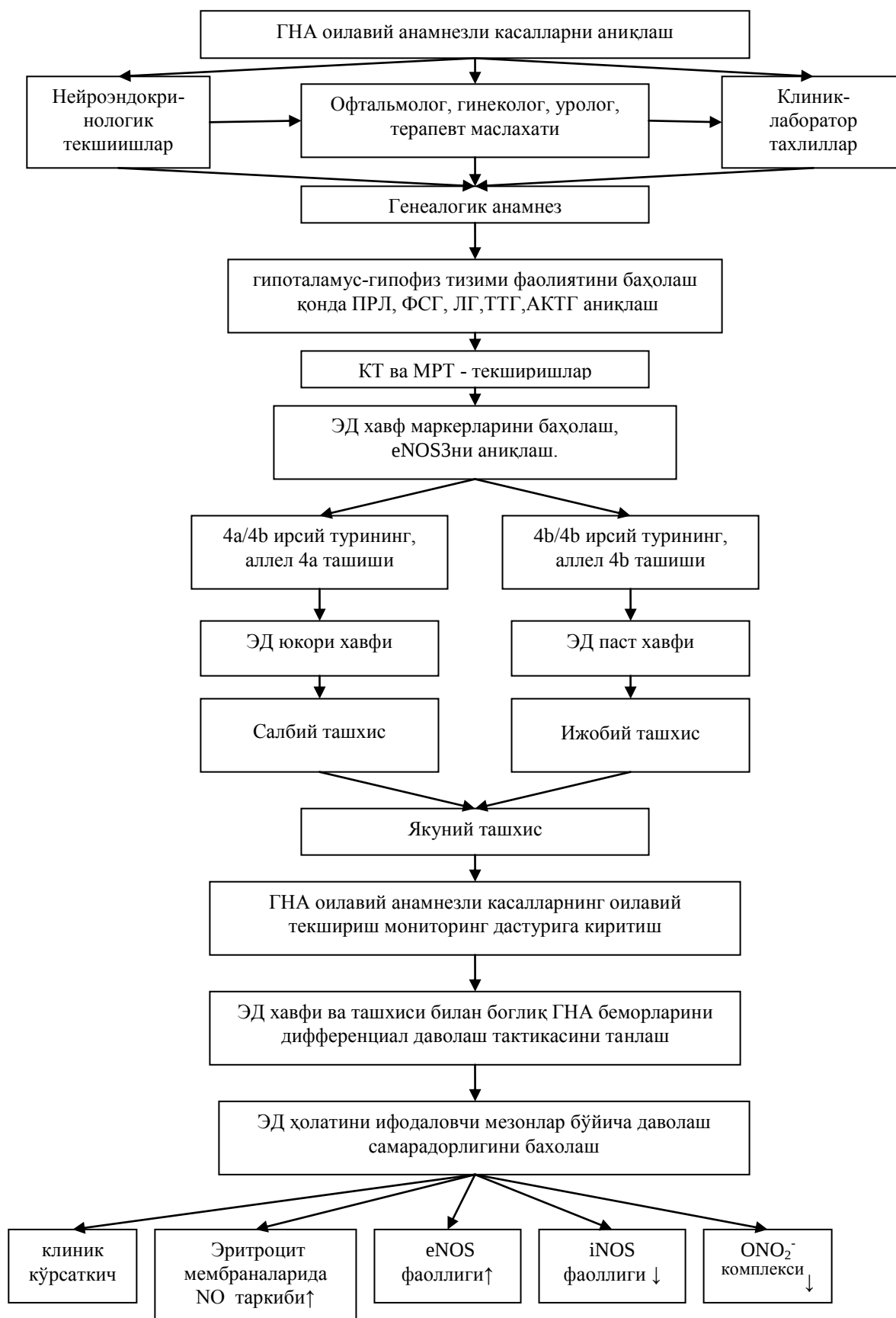
4-расм. ГНА эҳтимолий патогенези жараёни.

Мазкур омиллар таъсирида eNOS3 геннинг мутацияси ва азот оксидидаги бириктирув боғламларининг бузилишлари юзага келади. Юзага келган дисбаланс натижасида қон таркибида кислород миқдори камаяди, мазкур ҳолат ONO субстратини ҳосил бўлишида муҳим аҳамиятга эга. ONOнинг экспрессияси нейрогормонал дисрегуляциясини юзага келтиради, бу пролифератив жараёнларни кучайтириб ГНА ривожланишига сабаб бўлади. eNOS 4a/4b ва 4a аллелининг муҳим хусусиятларини инобатга олиб, ГНА касаллигининг генезида каберголин даво воситасининг таъсири ўрганилди. Бунда NO тизимнинг фаоллиги ва касалликнинг клиник кўрсаткичлари 3 ойлик даво давомида таҳлил қилинди. Олинган натижаларга кўра, каберголин эритроцит мембраналаридаги таркибидаги NO даражасига, eNOS ферментлари фаоллиги ва наслий мойил беморларнинг қони таркибидаги ONO миқдorigа ижобий таъсир кўрсатди. Мазкур кўрсаткичларни ирсий мойил шаклидаги ГНАларда юқори даражада бўлиши аниқланди. Бунда ГНА билан хасталанган беморлар гуруҳида каберголин самарадорлигини NO тизимга позитив боғлиқлиги ва бундай беморларда шикоятларнинг камайиши кузатилди. Ушбу маълумотлар MPT текширишлар билан ҳам тасдиқланди.

Каберголин билан 3 ой давомида олиб борилган даволаш натижасида беморларда NO тизимининг фаоллик даражаси сезиларли даражада юқори бўлиши аниқланди. Бунда кўрсаткичлар қуйидаги кўринишда намоён бўлди: NO ва eNOS – 23,5% ($P < 0,01$) ва 52,6% ($P < 0,001$), шунингдек iNOS ва ONO кўрсаткичи 52,9 ва 36,2%га камайди. ($P < 0,01$).

Эҳтимол каберголин билан даволашнинг самараси кўп миқдорда беморларда NO метаболитларининг камайишига ва iNOS гиперэкспрессиясига сабаб бўлади. Бу ҳолат, айниқса 1- гуруҳ беморларига хос булиб, eNOS ферментлари фаоллигининг ҳамда NO миқдорининг ортиши билан кечади. Каберголин препаратининг яққол намоён бўлувчи таъсири NO тизимининг фаоллигидаги позитив ўзгаришларда намоён бўлди. Бироқ, ирсий мойиллиги бўлган беморларда клиник ва MPT кўрсаткичларининг яхшиланишини ҳисобга олган ҳолда уларни бош миёдаги томирлар эндотелийсидаги NO тизимининг метаболит фаоллигининг қайта тикланиш механизми билан боғлиқ.

Шундай қилиб, ўтказилган изланишлар таҳлили ирсий ГНА да eNOS генининг 4a/4b минисателлити ва 4a аллелига боғланган генетик гуруҳи мавжудлигини кўрсатди. ГНА беморларда боғланишни юқори даражасига эга бўлган 4a аллел ва 4a/4b, 4a/4a генотиплари эндотелий дисфункцияси ривожланиши хавфини сезиларли маркерлари ҳисоблашади, 4b аллели ва 4b/4b генотипи ташувчанлиги эса аксинча, эндотелий дисфункциясига хавфсизлиги билан исботланади. Бизнинг тадқиқотларимизда олинган натижаларга асосан 4a аллели ва 4a/4a генотипининг мавжудлиги ташхисий ва башоратловчи салбий омил ҳисобланишини ГНА билан касалланишини ирсий эҳтимоли мавжуд бўлган касалланишни аниқлаш, уларни текшириш мониторингини ўтказиш ва даволаш тактикасини қўллашда ҳисобга олиш лозим (5-расм).



5-расм. ГНА оилавий анамнезли касалларни ташхис алгоритми.

Таклиф қилинган кетма- кетликка биноан, оилавий анамнезнинг чуқур таҳлили нафақат нейроэндокринолог, балки бошқа мутахассисларнинг иштироки билан ўтказилиши муҳим аҳамият касб этади.

Шажаравий анамнез аниқланган ҳолда маълумотлар гипоталамус-гипофиз тизимнинг вазифасини ифодаловчи омиллар, қонда ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, АКТГ гормонларининг аниқланиши, шунингдек, КТ ва МРТ таҳлиллари билан тасдиқланади. ПЦР таҳлили ёрдамида ГНА авж олишини салбий ва ижобий башоратидаги NO тизимини фаоллигининг тутган ўрни, эндотелий дисфункцияси ривожланиш хавфининг юқори ёки пастлиги баҳоланади.

Олинган натижалар таҳлили асосида якуний ташхис қуйидаги ГНА билан боғлиқ оилавий-ирсий муқобиллик мавжудлиги аниқланади. Бу эса ўз навбатида ГНА билан оғриган беморларнинг барча оила аъзоларини мониторинг режасига, ГНА ривожланиши хавфи мавжуд гуруҳига қўшилишининг эритроцитлар мембранасидаги NO даражаси, eNOS фаоллиги, iNOS ферменти экспрессияси ва ONO миқдорини билган ҳолда даволаш усули ва стратегиясини ишлаб чиқишдаги ўрнини асослаб берди.

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда соғлиқни сақлаш тизими учун генетик хавфни аниқлаш шифокор учун асосий кузатув бирлиги ҳисобланган оила, яъни оилавий тиббиётнинг етакчи ғоясини, шунингдек эндотелий дисфункцияси башорати ва хавфига кўра беморларни турлича даволашни тавсия этади. Даволаш самарадорлигини касаллик белгиларининг клиник кўринишига кўра баҳолаш мумкин.

Таклиф этилаётган кетма-кетлик тиббиётнинг бирламчи тизими хизматини ташкиллаштиришда ҳудудий тамойили билан мувофиқлаштирилади. Ирсий мойил беморлар учун ГНАнинг тиббий генетик башоратида касалликнинг учраш даражасини юқори бўлиши, диспансеризацияси ва бирламчи профилактикаси муҳим аҳамиятга эга. ГНАнинг оилавий анамнези бўлган беморларда ирсий белгилар ўрганилаётганда қуйидагиларга риоя қилиш зарур: ирсий типни аниқлаш (аутосом доминант ва рецессив); оила аъзоларини шажара асосида текшириш; клиник кечиш хусусиятларига ва ўтказилаётган муолажаларга баҳо бериш; ёши ва жинси; ПРЛнинг қондаги миқдорини аниқлаш.

Олинган натижалар асосида ГНАнинг генетик вариантларини аниқлаш, бу касалликнинг ривожланиш хавфини ўрганишда катта аҳамиятга эга.

Шуни таъкидлашимиз жоизки, ГНАнинг генетик вариантларини кўпайиши ва уларнинг эрта аниқланиши, унга мос муолажа ва стратегия танлашга, ҳамда тизимли мониторинг ўтказиш, бирламчи даво кўрсатиш, шу билан бирга оғир асоратларни олдини олиш ва касалликни эрта аниқлаш имконини беради. Ўтказилган таҳлиллардан олинган натижаларга асосан оилавий анамнезсиз ГНА касаллигини аниқлаш кўп вақт талаб этади. Бу эса даволаш муолажалари ва профилактик тадбирларни ўтказишни кечиктиради. Шунинг учун ирсий омиллар аҳамиятини ўрганиш ГНА беморларида генетик омилларни дефференциал ташхис остида замонавий нейроэндокринологиянинг долзарб ва муҳим йўналишларидан бири бўлиб ҳисобланади.

ХУЛОСА

«Нофаол гипофиз аденомасининг наслий мойил беморларда патологик ривожланиш механизми» мавзусидаги фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Бемор ота-она авлодидан жинс орқали бириктирилган авлодларнинг индивидуал баҳолашдан иборат таҳлилдан кўриниб турибдики, ирсий мойил беморларда эркаklar ва аёллар нисбати, онаси ГНА билан касалланганда 10:3 ни, (3 та аёл), отаси касалланганда 27:12 та (4 нафар эркак, 8 нафар аёл) ота-онаси соғломларда 24:4 (4 та эркак, 8 та аёл) ни ташкил қилади, бунда аёл жинсига мансуб авлодларда эркаklarга нисбатан 2,5 марта кўп учради, яъни мутант геннинг аёллар йўналиши бўйича доминант устунлиги исботланди.

2. Эндотелий дисфункцияси ривожланиш механизмининг ГНА беморларида eNOS гени минисателлити 4a\4a ҳамда 4a аллели борлиги муҳим омил ҳисобланиб, эндотелий дисфункцияси ривожланиш хавфи намоёнлиги билан юқори даражада боғлиқ бўлиши аниқланди. Ушбу омилнинг мавжудлиги касалликнинг салбий башоратидан дарак беради. ГНА ирсий мойил беморлари гуруҳида учрайдиган 4b/ 4a генотип ва 4b аллелни ташиш эндотелий дисфункциясининг пасайган хавфи билан боғлиқлиги, тўғри танланган даволаш тизимининг ўтказилиши билан биргаликда касалликнинг ижобий кечиши ҳам асосланди.

3. Ирсий мойил нофаол гипофиз аденомаси билан хасталанган беморларда ҳужайралар мембраналарининг NO тизимида муҳим дисбаланс аниқланган. Бу NOнинг статистик муҳим пасайиши, ONO_2^- цитотоксик боғламнинг миқдори iNOS ферментининг гиперэкспрессияси вазиятида eNOS фаоллигининг пасайиши билан намоён бўлди, бу эса ГНА патогенезида эндотелийнинг дисфункцияси ривожланишида муҳим аҳамият касб этади.

4. Каберголин билан уч ойлик муддатда даволанишдан кейин даволаш самарадорлиги касалликнинг клиник симптомлари ва ГНА ирсий мойил беморларда эритроцит мембранасидаги NO-тизими кўрсаткичларига ижобий таъсир қилиб, NO даражасини ва eNOS фаоллиги ошишига iNOS пасайиши, ONO_2^- таркибининг камайиши билан боғлиқлиги кузатилди.

5. Гипофиз нофаол аденомаси билан хасталанган беморларни барвақт аниқлаш учун ишлаб чиқилган ташхислаш алгоритми қўлланилганда, уларнинг оилавий анамнезида касалликка юқори хавфи бўлган шахсларни аниқлаш ва диспансер назоратига олиш касаллиқни олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар ишлаб чиқишга имкон яратади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ХАМЕДОВА ФИРУЗА САИДОВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФУНКЦИИ
ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ
ГИПОФИЗА С ГЕНЕТИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫМ
СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ**

14.00.03 - Эндокринология

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

ТАШКЕНТ – 2017

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.PhD/Tib21.

Диссертация доктор философии (PhD) выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках(узбекский, русский, английский (резюме) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» www.ziynet.uz.

Научный руководитель:	Халимова Замира Юсуфовна доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Нажмутдинова Дилором Камардиновна доктор медицинских наук, профессор Кариев Гайрат Маратович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией доктор философии (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби - 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2017 года.
(протокол рассылки №___ от «___» _____ 2017 г.).

А. Г. Гадаев
Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н.,
профессор

Б. Х. Шагазатова
Учёный секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н.,
профессор

С.И.Исмаилов
Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Аденома гипофиза является одной из наиболее актуальных проблем нейроэндокринологии и эндокринологии в целом. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), аденомы гипофиза составляют до 70% опухолей головного мозга 40% всех новообразований гипофиза и 6 случаев на 100 000 населения в год и занимают седьмое место среди эндокринных заболеваний. Отсутствие клинических симптомов неактивной аденомы гипофиза (НАГ), быстрое прогрессирование болезни из-за поздней диагностики и неправильного лечения у 10% лиц с микроаденомой среди здорового населения, и вследствие этого повышает инвалидность среди трудоспособного населения. Болезнь чаще всего диагностируется на этапе увеличения размера опухоли и возникновения симптомов прорастания аденомы, а также наследственными факторами, связь полиморфизма кодирования белков, участвующих в различных механизмах, а также наиболее часто выявляется родственная связь. НАГ связана со снижением зрения, головными болями и изменением в вегетативной системе и может привести к некоторым затруднениям в лечении.

В мире проводится ряд исследований с целью достижения высокой эффективности ранней диагностики неактивной аденомы гипофиза в структуре эндокринных заболеваний среди различных слоев населения, разработка патогенетических механизмов их для лечения, раннего выявления эндокринных заболеваний, привлечение пациентов в скрининговую систему и подбор оптимальной тактики, разработка системы профилактики заболеваний и усовершенствование мероприятий, направленных на профилактику возникновения эндокринных заболеваний среди населения и улучшение качества жизни населения.

За годы независимости в нашей стране была радикально обновлена система здравоохранения. В результате обширных программ раннего выявления были достигнуты определенные результаты для своевременного выявления эндокринных заболеваний среди населения среднего и пожилого возраста, внедрения эффективных методов лечения, раннего выявления неактивной аденомы гипофиза, улучшения критериев патогенетического лечения и профилактики тяжелых осложнений. Несмотря на принятые меры, все еще есть проблемы с улучшением качества предоставляемых населению услуг в сфере здравоохранения. В соответствии со Стратегией действий развития Республики Узбекистан в 2017-2021 гг. в пяти приоритетных направлениях основные цели изложены в «... профилактике и диагностике заболеваний, расширении использования современных стратегий, предоставлении высококвалифицированных и качественных медицинских услуг». Необходимо подчеркнуть, что помимо улучшения качества медицинских услуг, также необходимы углубленные исследования по диагностике и лечению неактивной аденомы гипофиза.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах, постановлениями Президента Республики Узбекистан №ПП-1652 от 28 ноября 2011 года «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения», № 3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями науки и технологий Республики Узбекистан V. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Аденомы гипофиза в 75% случаев приходится на самый трудоспособный возраст – от 20 до 50 лет (Кадашев Б. А., 2007; Черebilло В. Ю., 2008; Katavelin P., 2010). С учетом многолетней выжидательной тактики за течением заболевания, число больных, требующих лечения, многократно увеличивается, часть из которых становятся инвалидами вследствие несвоевременно начатого неадекватного лечения (Кроненберг Г. М., 2010; Achrya S. V., 2010; Steele C. A., 2010). По данным литературных источников в 20% впервые выявленных при МРТ-диагностике больные НАГ до 20% увеличиваются в размере в течение 50 месяцев. Аденомы гипофиза обнаруживаются у детей и подростков и в ряде исследований отмечается, что на их долю у детей и подростков приходится до 50% всех аденом гипофиза (Sannj N., 2003; Katavelin P., 2010). При этом среди всех интракраниальных опухолей аденомы гипофиза в 2% случаев встречаются у детей и подростков (Дедов И. И., 2006; Журтова И. Б., 2012). Манифестные клинические проявления гиперпролактинемии и отсутствие типичной симптоматики гипогонадизма у детей и подростков лежат в основе крайней ограниченности сведений о развитии аденом гипофиза в подростковом периоде. Отмечено, что ПРЛ, обладая широким спектром биологических эффектов, обуславливает неспецифическую клиническую симптоматику, что затрудняет как диагностику заболевания, так и оценку частоты встречаемости НАГ в детском и подростковом возрасте (Дедов И. И., 2004; Chanson P., 2003; Colao A., 2009; Cook D., 2005).

Семейные случаи аденом гипофиза известны на протяжении многих лет и составляют от 1-2% до 5% от всех случаев (Beckers A., 2007; Monson J. P., 2000). В настоящее время молекулярные, генетические и клинические особенности семейной аденомы гипофиза охарактеризованы в множественных эндокринных неоплазиях типа 1 (МЭН-1) и Карни комплексом (CNC), на долю которых приходится большая часть семейных случаев НАГ (Ezzati M., 2002; Brandi M. L., 2000; Krages W., 2002; Tichomirova M. A., 2009). Неадекватно изучены НАГ с семейно-ассоциированным анамнезом, нет данных об их исходах и эффективных методах лечения.

Известно, что препаратом выбора в лечении больных с ПРЛ и СТГ секретирующими аденомами является стимулятор D_2 – рецепторов допамина-каберголин. Однако, в литературе практически отсутствуют данные о его эффективности у больных НАГ, его действие на активность NO-системы, что определяет актуальность проблемы и проведение углублённых исследований в этом направлении (Марова Е. И., 2008; Cho E. H., 2009; Colao A., 2009; Cook D. M., 2005; Kars M., 2009; Negro K., 2005).

Таким образом, выше указанное позволяет заключить, что выявление больных НАГ с отягощенным семейным анамнезом во взаимосвязи с изучением генетических маркеров эндотелиальной функции будет способствовать пониманию их роли в развитии и исходах НАГ, включения этих показателей в мониторинг диагностики и прогнозирования, с разработкой оптимизации тактики лечения с учетом наследственности этого заболевания.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках с планами научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института «Совершенствование методов лечения, основанных на изучении эффективности современных лабораторных и инструментальных методов диагностики терапевтических заболеваний» (2011-2016 гг)

Целью исследования является оптимизация диагностики и лечения генетически предрасположенных пациентов на основе изучения семейного анамнеза неактивной аденомы гипофиза.

Задачи исследования:

Определение частоты встречаемости пробандов с наследственной и ненаследственной предрасположенностью к неактивной аденоме гипофиза в семейном анамнезе;

Определение клинического течения и особенностей гормонального статуса у больных с наследственной предрасположенностью к неактивной аденоме гипофиза в семейном анамнезе;

Определение взаимосвязи между клиническими признаками и параметрами, определяющими активность эндотелиальной функции у пациентов с генетической предрасположенностью в семейном анамнезе к неактивной аденоме гипофиза;

Сравнительный анализ полиморфизма гена eNOS3 у различных групп пациентов с неактивной аденомой гипофиза (здоровый контроль, генетическая предрасположенность и отсутствие генетической предрасположенности);

Обоснование диагностических шагов, основанных на изучение генетической предрасположенности у пациентов с неактивной аденомой гипофиза.

Объектом исследования явились зарегистрированные в отделении эндокринологии Бухарском областном эндокринологическом дисансере и

отделении эндокринологии центральной больницы г. Кагана, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии 104 пациента с неактивной аденомой гипофиза в среднем возрасте от 18 до 70 лет (в среднем $44,5 \pm 3,9$ года) и 20 здоровых субъектов добровольцев,

Предметом исследования явился анализ комплексных клинических и инструментальных обследований, МРТ, КТ хиазмально-селлярной области и сыворотка крови больных, (венозная кровь пациентов и здоровых лиц).

Методы исследования были использованы общеклинические, биохимические, клинико-функциональные, инструментальные МРТ, КТ и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

было доказано подлинное изменение генетической детерминации NO-системы у больных неактивной аденомой гипофиза с семейно-ассоциированным анамнезом.

усовершенствована система изучения генетических параметров NO-системы у больных генетически предрасположенных к неактивной аденоме гипофиза, включая исследование гена NOS3, разделение их на целевые группы и лечения;

Установлено, что наличие полиморфизма гена NOS3 у пациентов с неактивной аденомой гипофиза, имеющих семейную предрасположенность, является важным фактором в патогенезе заболевания; сбор семейного генетического материала и идентификация полиморфизма NOS3 были определены как дополнительный фактор для дифференциации пациентов с неактивной аденомой гипофиза.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

у пациентов с генетической предрасположенностью к неактивной аденоме гипофиза была определена роль полиморфизма гена eNOS3 в оценке тяжести заболевания и определения группы риска;

были сделаны рекомендации по прогнозированию исходов заболеваемости, взаимосвязь с генетическими маркерами, у пациентов с генетической предрасположенностью пациентов с неактивной аденомой гипофиза;

Разработана система диагностики, прогнозирования и лечения НАГ у пациентов с генетической предрасположенностью к неактивной аденоме гипофиза.

Достоверность результатов исследования была оценена с помощью теоретических подходов и методов, используемых в исследовании, методологической корректности исследования, адекватного выбора пациентов, модальности используемых методов, а другая - с использованием клинических, инструментальных, биохимических, молекулярно-генетических и статистических методов. Диагностика и прогнозирование патологии неактивной аденомы гипофиза основаны на использовании различных методов, основанных на критериях улучшения и прогнозирования

заболевания, оценке развития конкретного заболевания, выводов и результатах, полученных компетентными учреждениями.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что определение полиморфизма гена eNOS3 у пациентов с генетической предрасположенностью к НАГ является дополнительным терапевтическим критерием, доказаны основные особенности нарушения параметров эндотелиальной активности, а также обосновано применение препарата каберголин в комплексе лечебных процедур пациентов НАГ с генетической предрасположенностью.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов, у больных НАГ с генетически ассоциированным семейным анамнезом:

Созданы методические рекомендации «Диагностика и лечения неактивной аденомы гипофиза с отягощенными наследованием» которые внедрены в практику здравоохранения (Заключение Министерства здравоохранения 8н-д\26 от 24 марта 2016 года). Данная методическая рекомендация позволяет выявить причины нейроэндокринных и генетических особенностей пациентов с неактивной аденомой гипофиза и профилактике осложнений заболевания;

результаты исследований по усовершенствованию диагностики больных неактивной аденомой гипофиза с генетическим анамнезом внедрены в практическое здравоохранение, в частности в клинику Республиканского специализированного научно-практического центра эндокринологии, Бухарском областном эндокринологическом диспансере, отделении эндокринологии клинической больницы медицинского объединения Каганского района Бухарской области (Заключение Министерства здравоохранения 8н-з\30 от 03 ноября 2017 года). Внедрение результатов исследования позволило усовершенствовать систему диагностики и лечения неактивной аденомы гипофиза с отягощенными наследованием, увеличилась эффективность лечения и снижает длительность лечения в стационаре.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе, 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них: 7 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные тенденции прогнозирования развития неактивной аденомы гипофиза»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным звеньям патогенеза, также изучены особенности и место развития болезни, существующие методы профилактики и диагностики заболевания, проанализированы их положительные и отрицательные аспекты, а также изучены наследственные факторы. На основании анализа литературы по изучаемой проблеме был выявлен ряд проблем, требующих серьезного подхода, и была подчеркнута актуальность и необходимость изучения темы

Во второй главе диссертации **«Материал и методы диагностики и прогнозирования неактивной аденомы гипофиза»** описаны материалы и методы исследования, содержится описание больных, включенных в исследование, и использованных методик, включая статистические методы.

В настоящее исследование были включены 104 больных с неактивной аденомой гипофиза. Больные были в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $44,5 \pm 3,9$ года).

Случаи заболевания НАГ регистрировали у родственников I степени родства (родители, родные братья и сестры, дети). Семейный анамнез считали отягощенным при наличии у больного 2-х или более пораженных родственников.

Из обследования были исключения больные НАГ с соматотропинами, пролактиномами, акромегалией, болезнью Иценко-Кушинга, тиреотропинами, гонадотропинами, гипогонадизмом больные после лучевой терапии и сопутствующими заболеваниями эндокринной системы, а также с множественными эндокринными неоплазиями (MENI) и CNC, которые возникают в связи с мутацией в генах MENI и PRKARIA соответственно.

Статистические расчеты проведены в программной среде Microsoft Windows с использованием пакетов программ Microsoft Excel-2007 и Statistica version 6.0, 2003. Полученные данные отражены в диссертации в виде $M \pm m$, где M — среднее значение вариационного ряда, m — стандартная ошибка среднего значения. Достоверность различий между независимыми выборками определялась по методу Манна-Уитни и Стьюденту, в оценке динамики в парных рядах использован критерий Вилкоксона.

Корреляционную связь (r) между независимыми выборками выявляли с использованием метода Спирмена.

Все полученные при исследовании данные подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере Pentium IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel – 2013, включая использование встроенных функций статистической обработки.

В третьей главе диссертации **«Особенности диагностики наследственной отягощенности неактивной аденомы гипофиза»** освещены результаты исследований по встречаемости и характеру семейной агрегации у пациентов с отягощенным наследованием неактивной аденомой гипофиза у 83 (79,8%) обследованных (1 группа), в их анамнезе отсутствовали, данные о заболеваемости НАГ среди родственников – дедушек, бабушек, отцов, матерей, братьев и сестер. У 21 (20,2%) пациентов (2 группа) заболевание было связано с семейно-наследственной предрасположенностью. Это были представители 6 семей с наличием двух и более родственников с аденомами гипофиза.

Результат исследования показал, что как в первой, так и во второй группе чаще встречались женщины. Средний возраст больных 1-ой группы составил – $36,1 \pm 11,6$ лет, 2-ой группы – $44,5 \pm 13,2$ лет.

Большинство больных НАГ без отягощённого семейного анамнеза были в возрасте от 18 до 50 (84,3%) лет, причем более трети больных этой группы были в возрасте от 18 до 30 (34,9%) лет, в меньшей степени встречались лица 50 лет и старше (15,7%). Среди пациентов с наследственной предрасположенностью, лиц от 18 до 30 лет, оказалось значительно меньше (9,5%), более трети больных этой группы были в возрастном диапазоне от 30 до 40 лет (38,2%) и треть - лица 50 лет и старше (33,3%).

У больных 2-группы имело место ряд сопутствующих факторов, так заболевания желудочно-кишечного тракта установлены в 8 (38,1%) случаях, в том числе с хроническим гастритом (6 больных), с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (2 пациентов). Хронический гепатит выявлены у 7 (33,3%) больных. Более того, в анамнезе у 2 (9,5%) больных имелаась черепно-мозговая травма, у 6 больных (28,6%) наличие хронического стресса, у 3 (14,3%) - употребление сильнодействующих лекарственных средств. Курение (в основном употребление насвая) и злоупотребление алкоголем установлены в 3 (14,1%) и 4 (4,8%) случаях соответственно.

Преобладающее большинство больных 2-группы проживали в условиях сельской местности - 14 больных (66,7%) и занимались тяжелым физическим трудом - землевладельцы и садоводы (таблица. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости факторов риска и сопутствующих заболеваний в исследуемых группах больных с НАГ

Признаки	1 группа, n=83		2 группа, n=21		Всего, n=104	
	абс	%	Абс	%	Абс	%
Заболевания желудочно-кишечного тракта	12	14,5	8	38,1	20	19,2
Заболевания печени	15	18,1	7	33,3	22	21,2
Черепно-мозговые травмы	11	13,3	2	9,5	13	12,5
Хронический стресс	18	21,7	6	28,6	24	23,1
Курение	13	15,7	3	14,3	16	15,4
Употребление алкоголя	3	2,6	3	4,8	6	3,8
Употребление сильно действующих лекарственных средств	22	26,5	3	14,1	25	24,0
Проживание:						
в сельской местности	69	83,1	14	66,7	83	79,8
в городской местности	28	33,7	7	33,3	35	33,7

По результатам нейровизуализационных исследований гипофиза (КТ/МРТ) у большинства пациентов 65 больных (62,5%) выявлены макроаденомы, у 38 (36,5%) микроаденомы и только у двоих больных - гигантская аденома (табл. 2).

2-таблица

Распределение больных в зависимости от размера опухоли

Размер образования, (мм)	1 группа, n=83		2 группа, n=21		Всего, n=104	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Микроаденома	30	36,1	8	38,1	38	36,5
Макроаденома	53	62,7	12	61,9	65	62,5
Гигантские	0	0	2	9,5	2	1,9

В результате исследований выявлено, что у больных с неактивной аденомой гипофиза, особенно с микроаденомами, отсутствует типичная клиническая картина, характерная для НАГ. Поэтому, для постановки диагноза неактивной аденомы гипофиза необходим осмотр специалистов: невропатолога, офтальмолога, гинеколога, уролога и терапевта. Так как часто

НАГ устанавливается случайно, после тщательных клинико–лабораторных исследований, проведения нейровизуализационного обследования (КТ и МРТ). Необходимо подчеркнуть, что с увеличением размеров аденомы до макроаденомы возрастала частота жалоб на нарушение зрения (поражения глазодвигательных, хиазмальных, сосудистых и мозговых нарушений, снижение остроты зрения, ограничение полей зрения), и также нарушения половых функций, неврологических и общих соматических жалоб.

При гормональных обследований, у пациентов с неотягощенным семейным анамнезом в сыворотке крови, кроме показателя пролактина все изучаемые показатели гипотазарных тропных гормонов не отличались от группы контроля. В 2ой группе уровень фолликулстимулирующего, лютеинизирующего, тиреотропного, соматотропного и аденотропного гормонов были статистически ниже данных контроля (табл. 3).

Таблица 3

Содержание гипотазарных гормонов крови у больных НАГ в сравниваемых группах

Группы	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	ПРЛ, пг/мл	ТТГ, мМЕ/л	СТГ, МЕ/л	АКТГ, пг/мл
1 группа, n=83	3,9±0,2	3,10±0,1	27,5±0,5*	2,5±0,1	1,8±0,1	27,9±0,7
2 группа, n=21	3,4±0,2*	2,8±0,1*	55,3±1,3	2,3±0,1*	1,6±0,1*	25,6±0,5*
Контрольная группа	4,1±0,2	3,5±0,2	12,3±0,4	2,6±0,2	1,9±0,1	27,9±1,1

Примечания: * - достоверность, $P < 0,05$

Необходимо подчеркнуть, что в обеих группах пациентов содержание ПРЛ в плазме крови больных НАГ превышало данные контроля – и составило соответственно 27,5 и 55,3 пг/мл ($P < 0,001$ и $P < 0,001$). В тоже время выявлено, что у больных сравниваемых групп уровни фолликулстимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропина (ТТГ), соматотропина (СТГ), кортикотропина (АКТГ) статистически значимо не отличались между собой. Вместе с тем, следует указать, что в группе больных неактивной аденомой гипофиза с семейным ассоциированным анамнезом концентрация ПРЛ была существенно выше, чем в 1 группе больных НАГ – на 29,2%. В соответствии с поставленными задачами нами изучались клинические особенности НАГ в зависимости от размеров образования. Итак, выявлено, что у больных уровни тропных гормонов крови менялись в зависимости от размера опухоли гипофиза и наличия генетической предрасположенности к неактивной аденоме гипофиза. Так, в группе больных с генетическими ассоциированными неактивными микроаденомами значимых отклонений в секреции тропных

гормонов гипофиза не было выявлено, за исключением уровня пролактина, который менялся во II-группе больных.

В группе больных с макроаденомами (более 10 мм) и гигантскими НАГ имелаась четкая картина клинико-гормональных показателей, где значительные отклонения также наблюдались в уровнях пролактина. ПРЛ был достоверно выше ($P \leq 0.01$) по сравнению с группой здорового контроля, в то время как уровень тропных гормонов оставался в пределах нормы. Следует отметить, что в исследуемых группах больных уровень пролактина был дифференцирующим и ранним маркером. Так как в группе больных с наследственно-ассоциированным НАГ с микроаденомами пролактин уже имел тенденцию к повышению, который с увеличением размеров образования до макроаденомы и гигантской аденомы достоверно значительно повышался и сочетался со снижением уровня гонадотропинов, тиреотропина, сомато и кортикотропина гипофиза по сравнению с больными, у которых неактивные образования гипофиза были спорадическими. В виду этого далее нами изучалось взаимосвязь гиперпролактинемии с клиническими проявлениями в исследуемых группах в зависимости от размера опухоли.

Результатами исследования выявили, что гиперпролактинемия имела четкую взаимосвязь с размером опухоли, только в случаях гигантских аденом; что обуславливалось степенью хиазмально-селлярных нарушений. То есть клинические проявления пролактинемии не зависели от степени повышения пролактина, но усугублялись присоединением синдромов поражения глазодвигательных, хиазмальных, сосудистых и мозговых нарушений из-за прорастания гигантской аденомы гипофиза.

Уровень пролактина является наиболее чувствительным маркером, указывающим на наличие возможной наследственной предрасположенности у больных НАГ при их размерах менее 10 мм, в то время как у больных со спорадическими аденомами течение и исходы болезни будут зависеть от динамики роста образования. Наличие гиперпролактинемии при неактивных микроаденомах диктует проведение нацеленного ежегодного мониторинга больных с нейровизуализацией (МРТ, КТ) гипофиза.

Установлено также наличие гендерной предрасположенности. Так если анализировать частоту развития неактивной аденомы гипофиза в группе больных при отсутствии наследственной предрасположенности, то частота рождения больных детей преобладает у лиц женского пола один к трём.

Оценка генеалогического статуса, глубокий анализ семейного, клинического, генетического характера болезни позволило предположить генетическую гетерогенность неактивных аденом гипофиза. Более того, результаты исследования четко указывают на включение семейно-ассоциированных форм НАГ в группу риска в виду их вероятности проявления агрессивности и динамики роста. Также установлена связь неактивной аденомы гипофиза с отрицательными факторами внешней среды.

Анализ индивидуальной оценки у больных родителей, по критерию наследования с полом, показывает, что доля мужчин и женщин пациентов с наследственной предрасположенностью в семье: в случае, когда отец и мать здоровы, составили двадцать пять пробандов из них один мужчина три женщины (Рис. 1), когда мать здорова, отец болен НАГ, из 27 пробандов 12 больных, восемь женского пола, четыре мужского пола (Рис. 2), а когда больна мать, но отец здоров, тогда НАГ передается только женщинам (Рис. 3). При случаях указанных выше, у потомков по женской линии встречается в 2,5 раза больше по сравнению с мужчинами.

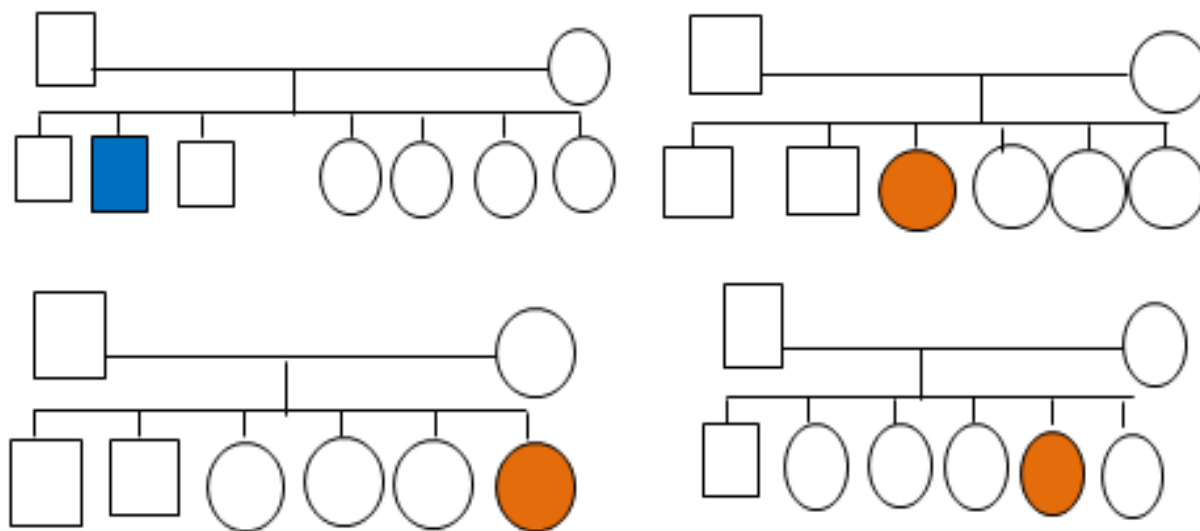


Рис. 1. Генеалогический статус 4 семей, в которых родители не больны НАГ.

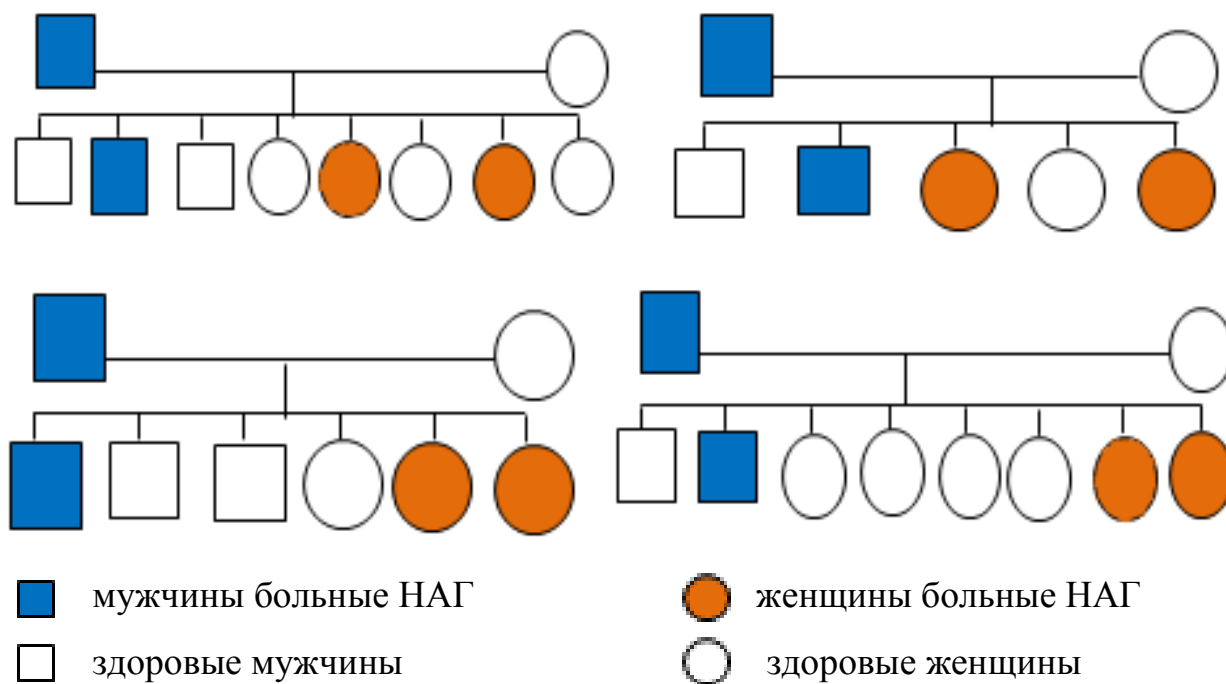


Рис. 2. Генеалогический статус 4 семей, в которых у пробандов отцы больные НАГ

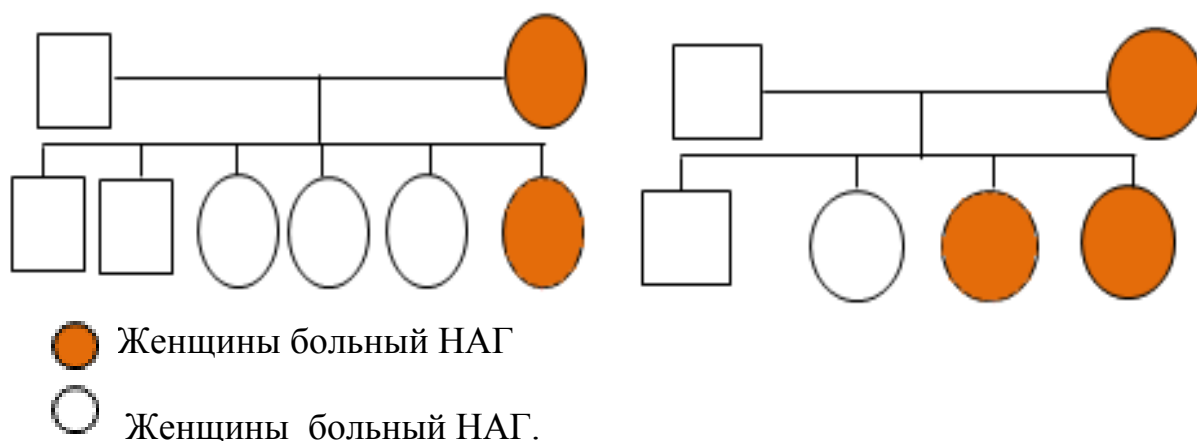


Рис. 3. Генеалогический статус 2 семей, в которых у пробандов матери больные НАГ.

В наших исследованиях с учетом наследственности, важным фактором семейно-ассоциированных НАГ особенно важным является подход и анализ передачи данной патологии с прогнозированием рождения больного ребенка, как от здоровых, так и от больных родителей, что позволит разработке профилактических мер семейно-наследственных болезней.

В четвертой главе диссертации **«Особенности синтеза фермента оксида азот синтаза у больных с наследственной отягощенностью неактивной аденомы гипофиза»** описаны результаты проведенных исследований определения мутации синтеза фермента оксид азот синтазы. Полученные данные показывают, что в группе больных с семейно-ассоциированным НАГ частота встречаемости генотипа выше 4a/4a (в 1,4 раза; $P < 0,01$) и аллеля 4a (в 1,3 раза; $P < 0,01$), что доказывает о выраженной связи гена-кандидата eNOS3 в происхождении наследственной предрасположенности при неактивной аденоме гипофиза. Более высокая частота жалоб у больных с отягощенным анамнезом выявлена у больных - носителей генотипа 4a/4a и аллеля 4a которые через полиморфизм гена eNOS3 возможно способствуют нарушению интракраниальной гемодинамики, паракринным изменениям с последующим развитием гиперпластических процессов в аденоматозной ткани гипофиза.

Исходя из результатов исследований следует отметить о том, что имеется взаимосвязь между геном оксид азот синтазы и развитием неактивной аденомы гипофиза, у больных с семейно-ассоциированными формами НАГ. Преобладание генетического полиморфизма eNOS3 при семейно-ассоциированных формах НАГ объясняет возможность воздействия, данного гена на тканевые структуры с их последующей гипертрофией или гиперплазией приводящий к развитию НАГ. Подробный анализ полиморфных маркеров eNOS 4a/4b в гене NOS3, ассоциированных с факторами внешней среды, может иметь практическую реализацию, для индивидуального прогноза течения НАГ, диагностики и оценки лечебных мероприятий.

Из результатов исследований полученных нами, можно полагать, что наличие генотипа 4a/4a и аллеля 4a является прогностически

неблагоприятным фактором, особенно у пациентов с наследственной предрасположенностью. Наличие полиморфизма гена eNOS3 было одной из причин развития дисфункции эндотелия у больных с неактивной аденомой гипофиза. Это соответствует нашим результатам. По данным наших наблюдений у больных в группе с семейным анамнезом значительно были снижены содержание основных метаболитов NO на 22,0% ($P<0,001$) и активность eNOS – на 30,5% ($P<0,001$), повышена активность iNOS – на 43,7% ($P<0,001$), а также ONO_2^- – на 35,7% ($P<0,001$).

Выраженная экспрессия ONO_2^- является предиктором активности фермента iNOS. Известно, что iNOS способствует увеличению NO во много раз больше, чем при катализе eNOS. В наших исследованиях уровень NO и активность eNOS были значительно снижены. Можно предположить, что снижение генетически – детерминированной нейрональной NOS служит одной из причин формирования неактивной аденомы гипофиза.

Согласно полученным данным можно прийти к выводу, что у пациентов с неактивной аденомой гипофиза на уровне набора гена eNOS3 идут процессы, направленные на снижение содержания NO – которой является основой эндотелиального фактора регуляции сосудистого тонуса.

Схема механизма развития неактивной аденомы гипофиза приведена на (рис 4). Из данного рисунка следует, что главной причиной опухолеобразования в гипофизе является как наследственная отягощенность, так и воздействие на организм неблагоприятных факторов внутренней и внешней среды организма. Комплексное взаимодействие этих факторов, приведёт к мутации гена оксид азота синтазы с последующим нарушением цепи в системе оксид азота. В следствие дисбаланса данной системы, повышается O_2^- , который является основным компонентом реакции с появлением ONO_2^- . ONO_2^- приводит к нейрогуморальным нарушениям и стимуляции пролиферативных процессов, которые являются прогностическим фактором развития НАГ.

Согласно поставленным задачам далее нами оценивалась эффективность каберголина на клиничко-биохимические показатели больных НАГ в исследуемых группах в сравнительном аспекте.

Следует отметить, что каберголин оказался эффективен в отношении повышения в мембранах эритроцитов уровня NO, активности ферментов eNOS и снижения активности iNOS и концентрации ONO_2^- у больных с семейно-ассоциированным анамнезом. При этом выявлена четкая зависимость позитивного эффекта каберголина на NO-систему и на снижение интенсивности жалоб в группах больных НАГ с семейным анамнезом, что соответствовало данным нейровизуализационных исследований.

3-х месячная терапия каберголином, по показателям активности системы оксида азота у больных 1 группы было эффективнее, чем у пациентов 2 группы, в том числе по показателям повышения NO и eNOS – на 23,5 ($P<0,01$) и 52,6% ($P<0,001$) и снижения iNOS и ONO_2^- – на 52,9 и 36,2% ($P<0,001$) соответственно.

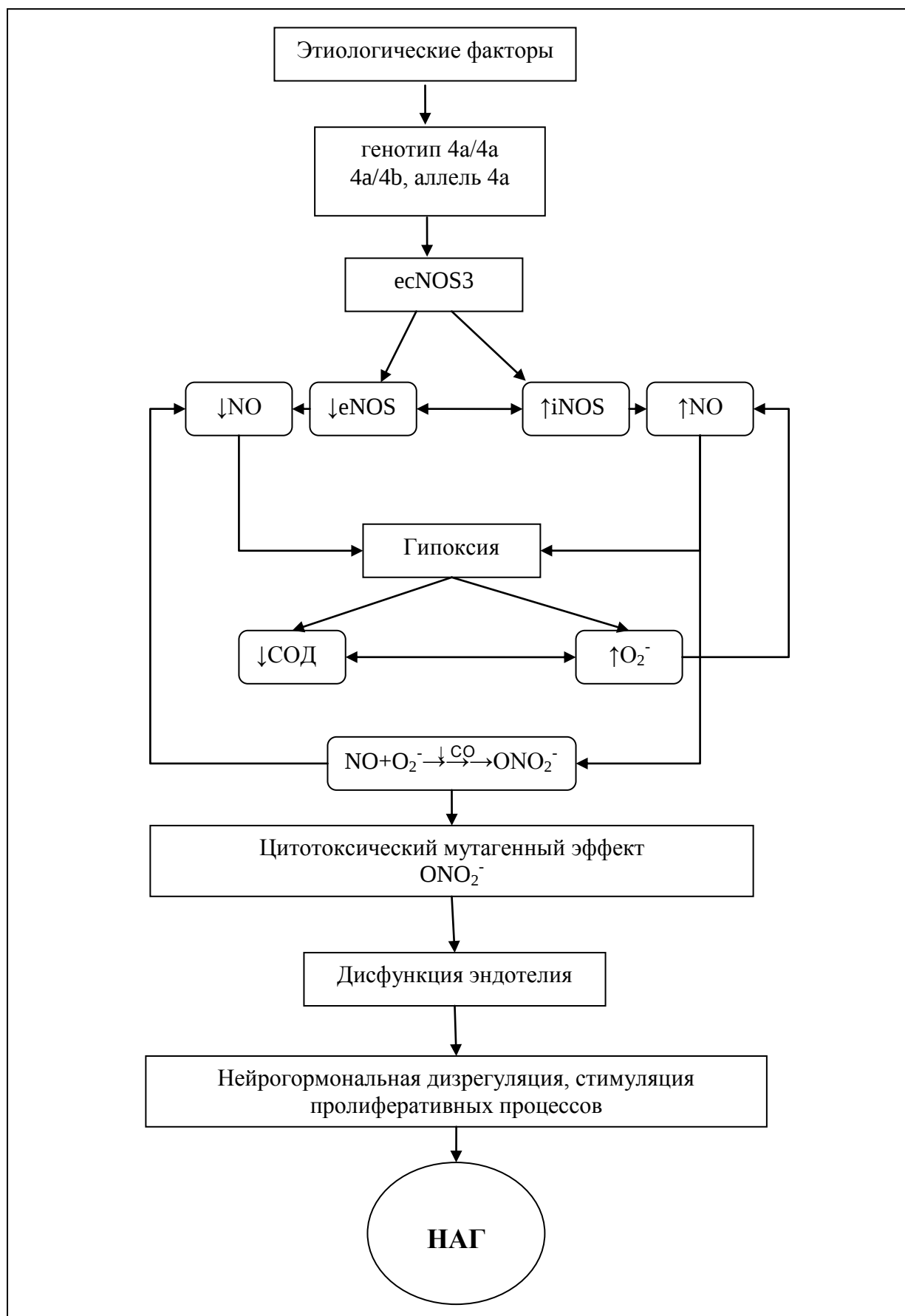


Рис 4. Схема возможного патогенеза НАГ у больных семейно-ассоциированным анамнезом.

Исходя из полученных нами данных, эффект каберголина целенаправлен, у больных НАГ на снижение уровня ONO_2^- и экспрессии iNOS. Это приведёт к повышению активности фермента eNOS и в последующем к увеличению содержания NO.

Анализ результатов показал, что имеются две генетические группы наследственного НАГ сцепленные с минисателлитом eсNOS 4a/4b гена NOS3 и аллелью 4a. У пациентов с неактивной аденомой гипофиза набор гена 4a/4b, генотип 4a/4a и аллель 4a являются важными маркерами риска дисфункции эндотелия, а носительство генотипа 4b/4b и аллеля 4b, наоборот сопровождаются со сниженным риском дисфункции эндотелия.

Генотип 4a/4a и аллель 4a в наших исследованиях является диагностически и прогностически неблагоприятным фактором, что необходимо учитывать при проведении мониторинга обследования и разработки тактики лечения при выявлении больных НАГ с наследственной предрасположенностью. Для постановки диагноза нами разработан диагностический и прогностический алгоритм семейного анамнеза НАГ (рис. 5.). В указанном алгоритме особое место занимает тщательный сбор семейного анамнеза с участием узких специалистов нейроэндокринологов, гинекологов, нейрофтальмолога, неврологов. В случае установления семейного анамнеза данные подтверждаются показателями, определяющими функцию гипоталамо-гипофизарной системы путём анализа уровня тропных гормонов в крови, а также КТ и МРТ- исследованиями. Носительство высокого или низкого риска развития дисфункции эндотелия и определение состояния активности NO-системы является важным в диагностике и лечении данных форм НАГ.

Это создает необходимость включения всех членов семьи больного НАГ в программу мониторинга и в группу риска формирования НАГ.

Выявление наследственного риска для организации здравоохранения означает использование основного принципа семейной медицины, которая заключается в том, что основной единицей наблюдения врача является семья. Оценку эффективности лечения можно проводить по клиническим характеристикам симптомов заболевания, показателям гормонов и параметрам, характеризующим функцию эндотелия.

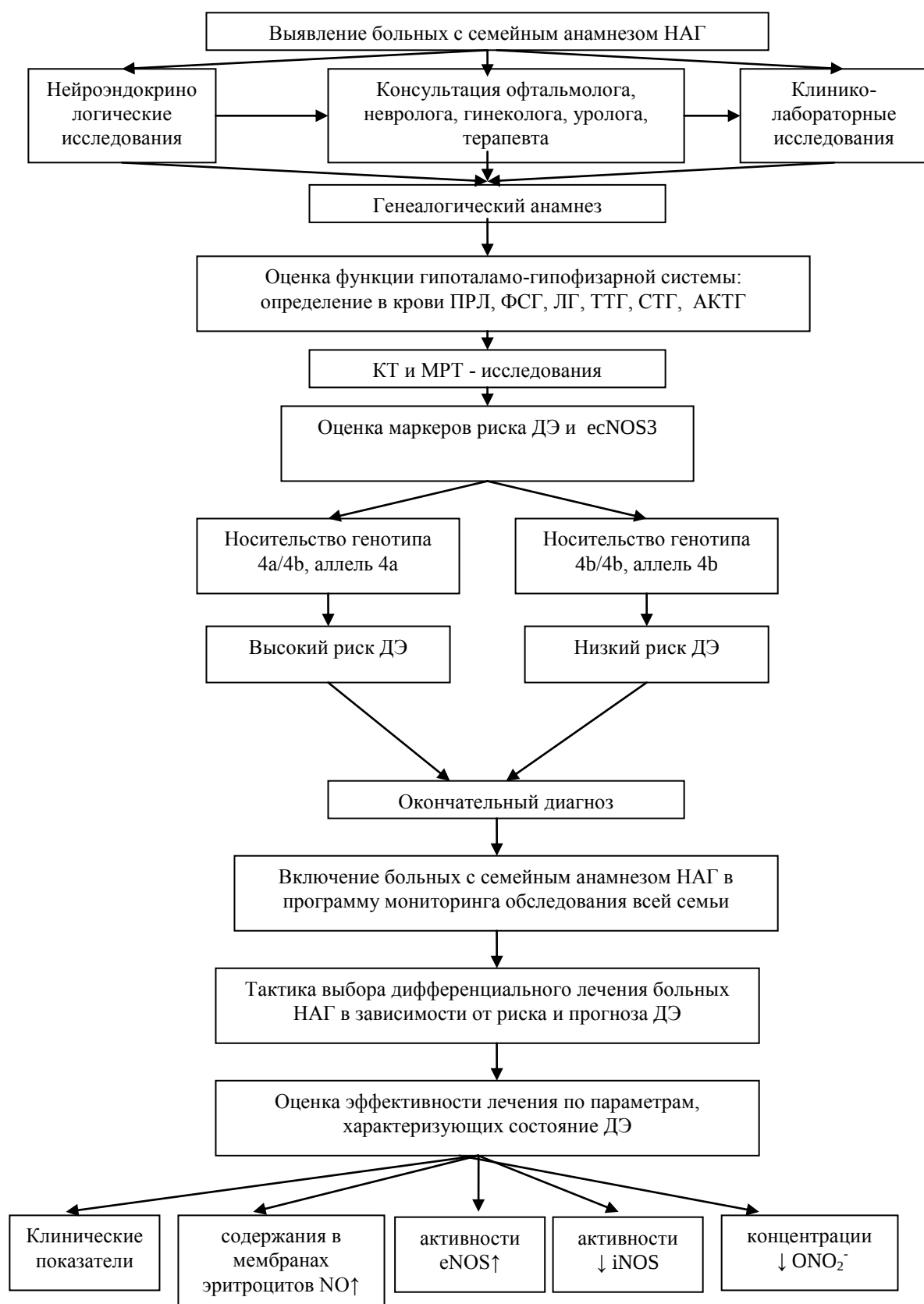


Рис 5. Диагностический и прогностический алгоритм больных с семейным анамнезом НАГ

Предлагаемый алгоритм согласуется с участковым принципом организации поликлинической службы. По полученным данным мы рекомендуем в практической работе врача нейроэндокринолога придерживаться следующего этапа: сбора семейного анамнеза; определения локализации и объёма опухолевого процесса; стратификация по уровню ПРЛ и тропных гормонов гипофиза, степени ДЭ, половой принадлежности, эффективности лечения, особенности клинического течения и прогрессирования опухолевого процесса; выявления генотипа 4a/a и аллеля 4a для диагностики и прогнозирования исходов заболевания, проведения мониторинга обследований и разработки тактики лечения больных с наследственной предрасположенностью к НАГ; заполнение упрощенной родословной.

Применительно к популяции больных с наследственной предрасположенностью к НАГ сущность медико-генетического прогноза заключается в выявлении индивидуумов с высоким риском развития этого заболевания, их дальнейшей диспансеризации и первичной профилактики больных с семейным анамнезом НАГ.

При изучении наследственных признаков необходимо придерживаться следующих положений: обследование членов семьи на основе изучения генеалогического дерева оценка особенности клинического течения и рефрактерности к проводимой терапии; возраст и пол; уровень гормона пролактина в крови. Следует отметить, что установление семейно-ассоциированных вариантов НАГ будет иметь большое значение в выявлении риска формирования данной патологии. Исходя из результатов исследования, также можно с уверенностью отметить, что количество генетических вариантов НАГ продолжает увеличиваться, и раннее их выявление будет способствовать профилактике и проведению патогенетического лечения, тем самым снижению частоты развития тяжелых осложнений, повышению уровня качества жизни и прогнозов заболевания.

Таким образом, уточнения семейного анамнеза для установления диагноза НАГ является важным и поэтому исследование роли факторов наследования в диагностике НАГ и изучение показателей ДЭ являются перспективным и важным направлением в современной нейроэндокринологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований сформулированы следующие выводы:

1 Анализ индивидуальной оценки больных родителей по критерию наследования с полом показал, что количество больных во 2 группе составляет- 10:3 (3 женщин) в случаях, когда больна НАГ мать, 27 :12 (4 мужчин, 8 женщин)- болен отец, в случае когда отец и мать были здоровы - 4 :24(8 женщин, 4 мужчин). При этом доказано, что у потомков по женской линии НАГ встречается в 2,5 раза выше по сравнению с мужчинами, а у потомков со здоровыми родителями доминируют женщины, то есть наблюдается доминантное преимущество передачи мутантного гена по женской линии.

2. У пациентов с наследственной предрасположенностью к неактивным аденомам гипофиза обнаружен значительный дисбаланс в NO системе мембран клеток. Статистически значимое снижение NO с повышением уровня ферментов iNOS и цитотоксического соединения ONO_2 - было продемонстрировано снижением активности eNOS в случае гиперэкспрессии ферментов iNOS, что важно для развития эндотелиальной дисфункции в патогенезе НАГ.

3. В механизмах развития эндотелиальной дисфункции носительство гена eNOS, минисателлита 4a / 4a и аллеля 4a у пациентов с НАГ сильно коррелирует с риском развития эндотелиальной дисфункции, указывая на отрицательный прогноз заболевания. Также установлено, что наличие генотипа 4b / 4a и аллеля 4b связаны с уменьшенным риском развития эндотелиальной дисфункции, который при правильно подобранной терапии способствует благоприятным исходам болезни.

4. Установлена эффективность каберголина на клинические симптомы НАГ и показатели NO системы, сопровождающиеся повышением уровня NO и активности eNOS, снижением содержания iNOS и ONO_2 у больных семейно ассоциированным НАГ.

5. Разработанный алгоритм ранней диагностики НАГ способствует улучшению ранней и дифференциальной диагностики неактивных аденом гипофиза, разработке и своевременному проведению профилактических мероприятий и мониторинга больных с высоким риском заболевания в семейном анамнезе.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE
SCIENTIFIC DEGREES DSc.27.06.2017. Tib.30.02 AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

KHAMEDOVA FIRUZA SAIDOVNA

**PROGNOSTIC VALUE OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS
WITH INACTIVE PITUITARY ADENOMAS WITH GENETICALLY
ASSOCIATED FAMILY HISTORY**

14.00.03 –Endocrinology

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

TASHKENT - 2017

The subject of doctora (PhD) is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number № B2017.1.DSc/Tib.21

The doctoral dissertation (PhD) has been prepared at the at the Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the thesis in two languages (Uzbek, Russian and English (resume)) is placed on web-page of tta2005@mail.ru and on informational - educational portal «ZiyoNet» (www. ziyonet.uz).

Scientific consultant:	Khalimova Zamira Yusufvna Doctor of medical sciences
Official reviewers:	Najmutdinova Dilorom Kamardinovna Doctor of medical sciences, professor Kariev Gayrat Maratovich Doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	Tashkent pediatric medical institute

The defense will take place «___» _____ 2017 ____at_____ at the meeting of the Scientific Council № DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Pharoby street-2. Tel./Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The philosophy doctoral dissertation (PhD) can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (is registered under №_____). (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Pharoby street-2. Tel./Fax: (+99871) 150-78-25)

Abstract of the thesis sent to «___» _____ 2017
(Distributi on protocol by № ____ mailing «___» _____ 2017).

A.G.Gadaev
Chairman of the Scientific Council
awarding scientific degrees, Doctor of
medical sciences, professor

B.Kh. Shagzatova
Scientific Secretary of the Scientific
Council awarding scientific degrees,
Doctor of medical sciences, professor

S.I.Ismailov
Deputy Chairman of the scientific
seminar of the Scientific Council
awarding scientific degrees, Doctor of
medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is to optimize the diagnosis and treatment of genetically predisposed patients based on family history inactive pituitary adenoma.

The object of the research was registered in the Department of endocrinology Bukhara-lastnogo endocrinology center and the Department of endocrinology - Central hospital Kagan, Republican scientific-practical IU medical center endocrinology 104 patients with inactive pituitary adenoma in middle age from 18 to 70 years (mean age of 44.5 ± 3.9 years) and 20 healthy subjects volunteers.

Scientific novelty of the research was as follows:

it has been proven genuine change in the genetic determination of NO-system in patients with a genetic predisposition with primary non-active adenomas the pituitary gland. improved knowledge of the genetic parameters NO system-families, genetically predisposed to an inactive pituitary adenoma, including study of the level of NOS3, the division into target groups and treatment; it has been proven that in patients genetically predisposed to an inactive pituitary adenoma, modelinuyasha or amandelrug disease markers depending on the clinical course of the disease; in patients with a genetic predisposition to an inactive adenoma pituitary management is improved body with the help of NOS3 enzyme was enhanced in the pathogenesis of the disease.

Implementation of the results of the research. It is established that the marker is genetically modified polymorphism of NOS3 in patients with inactive pituitary adenoma is a major factor in the pathogenesis of the disease; the family collection of genetic material and identification of polymorphism of NOS3 was identified as an additional factor for the differentiation of patients with inactive pituitary adenoma groups; in patients with a genetic predisposition to an inactive pituitary adenoma was designed diagnosis of genetic determinants of the Association of NOS3, the assessment of the severity of the disease and the additional treatment system; recommendations were made on the prediction of outbreaks and prediction of outcomes-related disease genetic Mark-kerami, in patients with a genetic predisposition to patients with inactive pituitary adenoma; Developed differential solution of the integration problem of system diagnosis, prognosis and treatment of disease, efficiency of treatment, prevention of disease progression and complications in patients with a genetic predisposition to inactivity-term pituitary adenoma.

The implementation of research results. On the basis of scientific results, the predictive value of endothelial function in the ballroom from an inactive pituitary adenoma: Created guidelines on «Diagnosis and treatment of inactive pituitary adenomas with a complicated inheritance» are embedded in public health practice (Conclusion of the Ministry of health 8N-d\26 dated 24 March 2016). This guideline allows to identify the causes of neuroendocrine and genetic characteristics of early diagnostics of patients with inactive pituitary adenoma and complications of the disease; the results of the research on improving the diagnosis

of patients with inactive pituitary adenoma with a genetic history of the introduced in practical health care, particularly in the clinic of Republican specialized scientific-practical center of endocrinology, Bukhara regional endocrinology clinic, Department of endocrinology, clinical hospital medical Association, Kagan district, Bukhara region (Conclusion of the Ministry of health 8N-s\30 from 03 November 2017). The implementation of research results has allowed to improve the diagnostics and treatment of inactive pituitary adenomas with a burdened inheritance, increased the treatment efficiency is and reduced the duration of treatment in the hospital an average of bed/days

The outline of the thesis. Analysis of individual assessment of patients parents, the inheritance of Paul, shows that the proportion of men and women patients with hereditary predisposition Noah, the ratio is 10:3 in cases where the mother is sick NAKED, 27:12 (4 men, 8 women), in the case where the father and mother were healthy was 4:24, however, the descendants in the female line is found in 2,5times higher compared to men, and the offspring from healthy parents, a dominant proportion of female compared to male relatives, that is, the dominant advantage of passing the mutant gene in the female line proved.

In patients with hereditary predisposition to an inactive pituitary adenoma discovered a high level of imbalance in the system NO of membranes of cells. Statistically significant decrease this NO and amount of enzymes iNOS in the number of cytotoxic compounds ONO2 - was demonstrated by the decrease in the activity of eNOS in the case of overexpression of the enzyme iNOS, which is important for the development of endothelial dysfunction in the pathogenesis NAKED.

The mechanisms of endothelial dysfunction exist status of the eNOS 4a / 4a, 4a allele of NOS3 in patients with NAGA is highly correlated with risk of development of endothelial dysfunction, indicating a negative prognosis, especially on the genetic predisposition 4b / 4a and the 4b allele is associated with a decreased risk of developing endothelial dysfunction, which is characterized by a high degree of genetic predisposition to patients of NAGA, along with the disease will lead to a positive result.

Was established therapeutic efficacy of cabergoline after treatment for three months, a positive effect on the NO system in the clinical symptoms in genetically predisposed patients with inactive pituitary adenoma, increased levels of NO, eNOS activity, decrease in iNOS and a decrease in the content ONO.

When used in populations of patients of diagnostic mechanism, rabotnova to determine patients with a high risk of an inactive pituitary adenoma, allows to develop measures for the prevention of disease and dispensary registration of persons with high risk of disease in family history.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РУЙЎАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Халимова З. Ю., Хамедова Ф. С., Холова Д. Ш., Урманова Ю. М., Алимухамедова Г. О., Каримова М. М. Частота и характер семейной агрегации у пробандов с неотягощенным и отягощенным наследованием неактивной аденомы гипофиза // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – С. 106-110. (14.00.00; № 3).

2. Халимова З. Ю., Хамедова Ф. С., Холова Д. Ш., Файзуллаев Р. Б., Алиева Д. А., Сафарова Ш. М. Возможная патогенетическая роль дисфункции эндотелия в развитии неактивной аденомы гипофиза // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – С. 98-103. (14.00.00; № 3).

3. Хамедова Ф. С. Дисфункция эндотелия в развитии неактивной аденомы гипофиза // Научно – практический журнал Неврология. – Ташкент, 2013 – №4 – С. 36-38. (14.00.00; № 4).

4. Халимова З. Ю., Хамедова Ф. С. Особенности клинического течения и диагностики семейной формы неактивной аденомы гипофиза // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. – №6 – С. 98-103. (14.00.00; № 3).

5. Халимова З. Ю., Холова Д. Ш., Хамедова Ф. С. Современные принципы фармакотерапии больных с неактивной аденомой гипофиза // Научно – практический журнал Неврология. – Ташкент, 2015 – №4 – С. 45-51. (14.00.00; № 4).

6. Хамедова Ф. С. Features of a clinic and diagnostics of patients with the family anamnesis of inactive adenomas of hypophysis // European Science Review. – Vienna, 2015. – №4, July-August. – P.122-124. (14.00.00; № 19).

7. Хамедова Ф. С. Frequency and nature of family aggregation at probands with the burdened inheritance of the inactive adenoma of hypophysis (The genealogic status in panmixia with inheritance of inactive adenoma of hypophysis) // European Science Review. – Vienna, 2016. – №2, March-April. – P.179-181. (14.00.00; № 19).

II бўлим (II часть; II part)

8. Хамедова Ф. С. Фаол бўлмаган гипофиз аденомаси ривожланишида NO бошқарув системаси // Тиббиётда янги кун. – Тошкент, 2015, №1. С. 22-26.

9. Хамедова Ф. С., Холова Д. Ш. Влияние каберголина на активность NO-системы эритроцитов в динамике терапии больных с семейно – наследственным анамнезом неактивной аденомы гипофиза // VI Всероссийский конгресс эндокринологов. – М, 2012. – С. 460.

10. Хамедова Ф. С. Все о дисфункции эндотелия в развитии неактивной аденомы гипофиза (Обзорная статья) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – Москва, 2015 – №8 – С. 277-280.

11. Хамедова Ф. С. «Диагностика и лечение неактивной аденомы гипофиза с отягощенным наследованием»: Методические рекомендации. – Бухара, 2016. – 24 с.

12. Хамедова Ф. С. Неактивная аденома гипофиза с отягощенным наследованием // «Перспективы развития науки и образования» сборник научных трудов по материалам III международной научно – практической конференции. – М., 2016 – С. 139-143.

13. Хамедова Ф. С. Частота зрительных нарушений у больных с неактивной аденомой гипофиза // «Молодежная наука и современность» Материалы 81-ей всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 81-летию КГМУ. – Курск, 2016. – С. 390.

14. Хамедова Ф. С. Эффективность лечения больных с неактивной аденомой гипофиза при 3-х летней терапии каберголином // «Медицинская наука: достижения и перспективы» Сборник материалов конференции. – Душанбе, 2016. – С. 100.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журналада
тахрирдан ўтказилди (06.12.2017 йил).

Босишга рухсат этилди: 09.12.2017 йил
Бичими 60x44 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,1. Адади: 100. Буюртма: № 353.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.