

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ГУМАРОВА АЛИЯ АНВАРБЕКОВНА

**КЎКРАК САРАТОНИ ТУМОРОГЕНЕЗИДА
ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯНИНГ ЎРНИ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИК,
ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Гумарова Алия Анварбековна

Кўкрак саратони туморогенезида гиперпролактинемиянинг ўрни:
клинико-генетик, иммуногистокимёвий жиҳатлари..... 3

Гумарова Алия Анварбековна

Роль гиперпролактинемии в туморогенезе рака молочной железы:
клинико-генетические и иммуногистохимические аспекты..... 27

Gumarova Aliya Anvarbekovna

The role of hyperprolactinemia in the tumorigenesis of breast cancer:
clinical, genetic and immunohistochemical aspects..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 55

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ГУМАРОВА АЛИЯ АНВАРБЕКОВНА

**КЎКРАК САРАТОНИ ТУМОРОГЕНЕЗИДА
ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯНИНГ ЎРНИ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИК,
ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021/1/PhD/Tib1630 рақам билан рўйхатга олинган.

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

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

Илмий раҳбар:

Халимова Замира Юсуфовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Наджмутдинова Дилором Камариддиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ходжаев Абдувахид Валиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация химояси Академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 рақамли Илмий кенгашининг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: info@endomarkaz.uz)

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

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Ф.Ф. Тўраев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори

У.А. Мирсаидова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, т.ф.б.ф.д.(PhD)

Х.К. Насирова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда сўнгги йилларда онкологик касалликлар орасида кўкрак саратонига чалинганлар сонининг тобора ортиб бораётганлиги кузатилмоқда. Саратон дунёдаги ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб, 2020 йилда деярли 10 миллион одамнинг ўлимига олиб келган. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «... 2022 йилда тахминан 20 миллион янги аниқланган саратон касаллиги ва 9,7 миллион саратон касаллиги билан боғлиқ ўлим ҳолатлари қайд этилган...»¹. Пролактин сут ривожланишида асосий роль ўйнайди, унинг кўкрак беши саратони ривожланишидаги роли таъкидланган. Пролактиннинг юқори даражаси кўкрак беши саратони хавфининг ошиши ва унинг ёмон оқибати билан боғлиқлиги муҳокама қилинади. Оддий кўкрак беши эпителий хужайраларидан ташқари, пролактин ёмон сифатли кўкрак беши эпителий хужайралари томонидан ҳам ишлаб чиқарилади, бу эса ўсма ўсишини тезлаштиради. Постменопазал ER+/PR+ кўкрак беши саратони хавфини оширишида плазмадаги пролактиннинг даражасини урнини аниқлаш долзарб вазифа бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда 20 йиллик истиқболли тадқиқотда пременопазал аёлларда 2000 дан ортиқ кўкрак беши саратони ҳолатлари баҳоланган ва бу ER+ кўкрак беши саратони учун лимфа тугунлари шикастланиши билан бирга энг муҳим хавф бўлган. Ушбу тадқиқотлар гормон ўрнини босувчи терапиясини олган постменопазал аёлларда зардобдаги пролактин юқори даражаси ва инвазив кўкрак беши саратони ўртасида сезиларли боғлиқликни кўрсатган 2250 аёл EPIC Европа когорт тадқиқоти томонидан қўллаб-қувватланган. Альфа-мусбат эстроген рецепторлари (ER α +) Stat1^{-/-} спонтан кўкрак беши ўсмаларининг бутун геном кетма-кетлиги mPRLr мутациясининг иссиқ нуқтасини аниқлади, натижада C-учи қисқартирилган mPRLr мутантлари (mPRLrT; 100% ҳолларда аниқланган) кетма-кет бирламчи ўсмалар ва 0% қўшни меъерий намуналарга олиб келди. Барча mPRLrT мутациялари аллел даражасида гетерозиготали бўлиб, mPRLrTнинг узоқ mPRLr билан биргаликда ифодаланиши онкогенездаги урнини белгилаш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикалаш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...диагностика ва даволашнинг замонавий усуллари жорий этиш, юқори сифатли тиббий хизматларни кўрсатиш, шу жумладан телетиббиётни жорий этиш ва ривожлантириш...»² каби муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда аҳоли орасида турли саратон касалликлари

¹ <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори

тарқалишининг олдини олиш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, замонавий технологияларни қўллаш, даволаш ва профилактиканинг самарали усуллари ишлаб чиқариш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги “Янги Ўзбекистонни 2022-2026 йилларга мўлжалланган ривожлантириш стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сон Фармонида, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ПҚ-5590-сон қарори, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон “Эндокринология хизмати кўламини такомиллаштириш ва кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида” 2022 йил 1 январдаги ПҚ-102-сон қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу тадқиқот республика фан ва технологияларини ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўкрак беши саратони – бу кўкрак беши тўқималарининг эпителийсидан келиб чиқадиган хавфли ўсма. Ушбу патологиянинг ривожланиши учун қуйидаги омиллар мойил хавфлар сифатида кўриб чиқилади: гиперпролактинемия, ҳайз даврининг эрта ёши, менопаузанинг кеч ёши, туғмаслик, аборт, тамаки чекиш, спиртли ичимликларни истеъмол қилиш, қандли диабет, ортиқча тана вазни ёки тана массаси индексининг ошиши, жисмоний фаоллик етишмовчлиги ва бошқалар. Гиперпролактинемия қон зардобидаги пролактиннинг доимий ортиқча миқдори бўлиб, у репродуктив тизимнинг дисфункциясида ёрқин намоён бўлади.

Пролактин секрецияси мураккаб нейроэндокрин назорат остида бўлиб, унда турли хил омиллар иштирок этади: нейротрансмиттерлар, периферик эндокрин безлар гормонлари. Пролактин асосан гипофиз хужайралари – лактотрофлар томонидан ишлаб чиқарилади. Гипоталамусда ишлаб чиқарилган ва гипофизга портал қон айланиш гипоталамус-гипофиз йўли орқали кирадиган допамин лактотрофларнинг D2 рецепторлари билан боғланиш орқали пролактин секрециясини бўғиб қўяди. Пролактин инсон танасида биологик кенг таъсир доирасига эга бўлиб, лактацияни бошлаш ва сақлашда, сариқ тананинг ишлашида, прогестерон ишлаб чиқаришда иштирок этадиган кўп функционал гормондир. 60% ҳолларда лактациядан ташқари гиперпролактинемия лактотрофик аденомалар (пролактиномалар) туфайли юзага келади, бу барча гипофиз аденомаларининг тахминан 40% ни ташкил қилади.

Муаллифларнинг тадқиқотлари (С.С. Творогер, А.Х. Элиассен, С.Е. Хэнкинсон, 2013) пролактиннинг кўкрак беши саратони этиологиясида, айниқса постменопаузал аёлларда иштирок этиши ҳақида қўшимча далиллар

келтирилган. Айланиб юривчи пролактиннинг юқори даражаси кўкрак беи саратони хавфининг ошиши билан боғлиқ. Проллактинни пролактин рецепторлари (PRLR) билан боғлаш STAT5 транскрипция омилини фаоллаштириши мумкин (Cassandra A Hathaway, Megan S Rice, 2023). Шунн таъкидлаш керакки, муаллифлар (Minghao Wang, Xiujuan Wu, Fan Chai, Yi Zhang & Jun Jiang, 2016) плазмадаги пролактин даражаси ва кўкрак беи саратони хавфи ўртасида сезиларли ижобий боғлиқликни аниқладилар, бу боғланишнинг асосий механизмлари жуда қийин бўлиб қолмоқда. Кўплаб тадқиқотлар плазмадаги пролактин даражаси ва бирламчи ҳамда инвазив ўсмаларда кўкрак беи саратони хавфи ўртасида ижобий боғлиқликни аниқлади. Адабиётдаги далиллар шунн кўрсатадики, пролактин хужайра пролиферациясини қўзғатиш ва апоптозни бўғиб қўйиш орқали кўкрак беи саратонини ривожланишида ажралмас роль ўйнайди (Jacobson, E. M., Hugo, E. R., Borcharding, D. C. & Ben-Jonathan, 2011). Бундан ташқари, пролактин ангиогенез ва хужайра миграциясини кучайтиради, бу эса саратон метастазларига сезиларли хисса қўшиши мумкин. Дарҳақиқат, плазмадаги пролактин даражасининг ошиши кўпинча саратон касаллиги ривожланган ҳамда кечки босқичдаги беморларда учрайди.

Шунн таъкидлаш жоизки, бугунги кунга қадар ушбу патология бўйича кўплаб тадқиқотлар мавжудлигига қарамай, кўкрак саратонини даволаш масаласи мураккаблигича қолмоқда. Замонавий даволаш усуллари беморлар ва шифокорларни тўлиқ қониқтирмайди. Касаллик асосан аҳолининг меҳнатга лаёқатли ёшда кўп учраши, касалликнинг этиопатогенетик механизмлари тўлиқ ўрганилмаганлиги ҳамда самарали даволаш усуллари ишлаб чиқилмаганлиги энг муҳим муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Шунн ҳисобга олган ҳолда, гиперпролактинемиянинг кўкрак беи саратони клиник, гистологик, иммуногистокимёвий ва морфологик хусусиятларига таъсирини ўрганиш, касаллик ривожланишини прогнозлаш ва даволаш профилактик чоралари ҳамда комплекс ва индивидуаллаштирилган даволаш усулларини ишлаб чиқиш зарурати мавжуд, бу эса ушбу диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот иши режаси билан боғлиқлиги. Диссертация иши академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий Эндокринология тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № ПЗ-2020042188 “Гипофиз гормонларининг фаол шаклланишининг юрак-қон томир асоратларини эрта ташҳислаш ва башорат қилишнинг янги технологик усулларини ишлаб чиқиш” (2021-2023 й.) амалий лойихаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади кўкрак саратони туморогенезида гиперпролактинемиянинг ўрни, клиннко-генетик, иммуногистокимёвий жихатларини ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кўкрак беги саратони билан боғлиқ гиперпролактинемия билан оғриган аёлларда клиник ва гормонал кўрсаткичларни тавсифлаш;

пролактин даражасига қараб аёлларда кўкрак беги саратонининг гистологик ва молекуляр субтипларини таҳлил қилиш;

пролактин даражасини ҳисобга олган ҳолда кўкрак беги тўқималари рецепторлари ҳолатининг иммуногистокимёвий тавсифини баҳолаш;

кўкрак беги саратони билан боғлиқ гиперпролактинемия билан оғриган аёлларда PRLR ген-пролактин полиморфизмини аниқлаш;

гормонал, генетик ва иммуногистокимёвий кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда кўкрак беги саратони билан боғлиқ гиперпролактинемия билан оғриган беморларни бошқаришни такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган Онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали маммология бўлимларида, шунингдек академик Ё.Х. Турақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган Эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида амбулатор ва стационар даволанишда бўлган гиперпролактинемия билан боғлиқ бўлган 100 нафар 2 гуруҳга бўлинган, яъни, I-асосий - кўкрак беги саратони билан боғлиқ гиперпролактинемия билан оғриган 70 аёл ва II таққослаш гуруҳи 30 кўкрак беги саратони билан боғлиқ нормопролактинемия билан оғриган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник-гормонал, инструментал, гистологик, иммуногистокимёвий текширувлар маълумотлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни бажаришда генетик, радиологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагидан иборат:

гиперпролактинемия ва пролактинемия шакллантиришда PRL ва PRLR генининг полиморфизмлари (rs147265072) роли юқори эканлиги исботланган;

гиперпролактинемия мавжудлиги билан гистологик типларнинг юқори частотаси (инвазив канал, аденокарцинома, медуллар саратони) ва кўкрак саратонининг молекуляр пастки турлари (уч марта -салбий, люминал бўлмаган HER/neu) ўртасидаги бевосита боғлиқлик исботланган;

пролактинемия беморларда PRLR генининг rs 147265072 полиморфизми ва гиперпролактинемиянинг ўсма бўлмаган шакллари бўлган PRL генининг rs849872 полиморфизми юқори даражада эканлиги исботланган;

Кўкрак беги саратони оқибатини ёмонлаштирадиган касаллик инвазив шакллари учраш даражасининг ошишида, HER/neu (67,27%), Ki 67 (52,7%)да гиперпролактинемия аҳамияти асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

гиперпролактинемиянинг роли тўғрисида, яъни клиник симптомларнинг сезиларсизлиги, яққол масталгия билан биргаликдаги камроқ намоён анъанавий кўринишлар (кўкрак безлари ва сўрғичнинг шишиши, апельсин пўсти, қизариш) аниқланган;

ушбу тадқиқот биринчи марта пролактин таърифини барча кўкрак беги саратони билан оғриган беморларига ташҳисот стандартларига киритиш зарурлигини исботланган;

кўкрак беzi саратони ва гиперпролактинемия билан аёлларда допамин агонистлари (Каберголин) билан патогенетик даволаш ташхисот ва даволаш стандартларига ва беморларнинг аҳолини назорат қилишни кучайтиришга мувофиқ эканлиги аниқланган

базал пролактин даражасини кузатиш муҳимлиги кўкрак беzi саратонининг тажовузли шакллари бўлган барча беморларда (гистологик-апокрин карцинома, инвазив-оқимли саратони, аденокарцинома, лобуляр саратон, тубуляр карцинома, коллоид саратон, медуляр саратон ва уч марта ВА салбий молекуляр субтиплари, Люминал бўлмаган HER/neu+ ва люминал HER/neu+) кераклиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги объектив клиник ва лаборатор-асбобий текширув усуллари натижалари билан; беморларнинг етарли сони, олинган натижаларнинг аниқлиги, статистик тадқиқот усуллари ва хулосалар халқаро ва минтақавий тадқиқотларнинг қиёсий тажрибасига асосланганлиги, хулосалар ва олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги орқали асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти PRL ва PRLR генларининг полиморфизмлари (rs849872 и rs147265072) гиперпролактинемия ва пролактинома ривожланишида муҳим роль ўйнаши, биринчи марта гиперпролактинемия мавжудлиги билан салбий гистологик турларнинг (инвазив-оқимли, аденокарцинома, медуляр саратон) ва кўкрак беzi саратонининг молекуляр кичик турларининг (уч марта салбий, люминал бўлмаган HER/neu) юқори частотаси ўртасидаги яқин боғлиқлик мавжудлигининг тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти биринчи марта кўкрак беzi саратони билан оғриган барча беморларга пролактинни аниқлаш тавсия этилганлиги, шунингдек ташхисот ва даволаш стандартларига мувофиқ допамин (Каберголин) агонистлари билан патогенетик даволаш зарурлиги (ЎзР Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2022 йил 29 сентябрдаги 270-сон буйруғи), беморларнинг ҳолатини назорат қилишни кучайтириш, кўкрак беzi саратонининг тажовузкор шакллари бўлган барча беморларда базал пролактин даражасини назорат қилиш зарурияти аниқланганлиги (гистологик-апокрин карцинома, инвазив-протокол саратони, аденокарцинома, лобуляр саратон, тубуляр карцинома, коллоид саратон, медуляр саратон ва молекуляр субтиплар каби уч марта салбий, люминал бўлмаган HER/neu+ ва люминал В HER/neu+) билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Кўкрак беzi саратони ва гиперпролактинемия билан оғриган беморларни ўз вақтида ташхислаш натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: гиперпролактинемия ва пролактиномани шакллантиришда PRL ва PRLR генининг полиморфизмлари (rs147265072) роли юқори эканлиги исботланган; *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* Гиперпролактинемия симптомларининг яққол намоён бўлиши кўкрак беzi саратонининг асосий клиник белгиларининг сезилмаслигига олиб келиб унинг

кеч аниқланишига сабаб бўлади. Гиперпролактинемия онкоген функцияларни бажариб люминал В HER2- салбий ва люминал А билан ўсмани бостурувчи роль ўйнаши мумкин. Кўкрак беги саратонини ташхислаш, башорат қилиш ва даволашда пролактин даражасидан фойдаланиш мумкинлиги аниқланган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Академик Ё. Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт маркази Жиззах вилоят филиалининг 2023 йил 15 июлдаги 97-сонли буйруғи ва Самарқанд вилоят филиалининг 2023 йил 1 июлдаги 32-У-сонли буйруғи орқали амалиётга тадбиқ этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: Қон зардобиди пролактин даражасини текшириш, гиперпролактинемиянинг кузатилиши кўкрак беги саратонини дифференциал ташхислаш ва эрта босқичларида аниқлашга ёрдам беради. Бу эса кўкрак беги саратонининг эрта босқичларида даволаш, оғир шаклларини олдини олиш ва беморлар умр кўриш давомийлигини узайтиришга имкон беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* Беморларда гиперпролактинемиянинг аниқланиши кўкрак беги саратонини эрта ташхислашга ёрдам беради ва дифференциал ташхислаш учун зарур бўлган ортиқча лаборатор маркерлар, асбобий текширувлар ҳамда тор мутахассислар кўриклари учун керак бўладиган сарф-харажатларни иқтисод қилишга олиб келади. *Хулоса:* Гиперпролактинемиянинг кўкрак беги саратонига шубҳа бўлган беморларда текшириш ўз навбатида касалликни эрта босқичларда аниқлашга ёрдам беради ва бу орқали 1 нафар бемор ҳисобига бир мартаба кўриқдан ўтиш давомида маблағнинг ўртача 480.000 сўмини тежаш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: гиперпролактинемия мавжудлиги билан гистологик типларнинг юқори частотаси (инвазив канал, аденокарцинома, медулар саратони) ва кўкрак саратонининг молекуляр пастки турлари (уч марта -салбий, люминал бўлмаган HER/neu) ўртасидаги бевосита боғлиқлик исботланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: Гиперпролактинемия ривожланган пролактиномали аёлларда PRLR генининг rs 147265072 полиморфизми AA генотиби учраши ва гиперпролактинемиянинг ўсмасиз шаклида PRL генининг rs 849872 полиморфизми AG генотиплари устунлик қилиши аниқланган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Академик Ё. Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт маркази Жиззах вилоят филиалининг 2023 йил 15 июлдаги 97-сонли буйруғи ва Самарқанд вилоят филиалининг 2023 йил 1 июлдаги 32-У-сонли буйруғи орқали амалиётга тадбиқ этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: текширув натижалари гиперпролактинемиянинг ўсмали ва ўсмасиз шакллари билан оғриган беморлар орасида PRL ва PRLR генининг полиморфизмларини аниқлаш касалликни авжланиши ва асоратларини олдини олиш имконини беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат:

Кўкрак беги саратонига шубҳа бўлган беморларда PRL ва PRLR генининг полиморфизмларини ўз вақтида аниқлаш орқали қуйидаги иқтисодий самарага эришиш мумкин. Агар битта беморга бир кун касалхонада даволаниш ўртача

ҳисоблаганда 450000 сўм бўлса, ўн кунга 4500000 сўмни, бир йилда 3 марта даволанса ушбу харажат 13500000 сўмни ташкил этади. Ўз вақтида олиб борилган монанд ташҳислаш ва даволаш ишлари ҳар бир бемор ҳисобига 4500000 дан 9000000 сўмгача пул маблағларини тежаш имконини беради. *Хулоса:* Кўкрак беши саратонига бўлган беморларда PRL ва PRLR генининг полиморфизмларини аниқлаш касалликни авжланишини ва асоратланишини олдини олиш, беморларнинг касалхонага қайта ётишлари сонини ва кунини ҳамда даволаш учун кетадиган харажатларни камайтириш орқали иқтисодий самара беради.

учинчи илмий янгилик: пролактиномали беморларда PRLR генининг rs 147265072 полиморфизми ва гиперпролактинемиянинг ўсма бўлмаган шакллари бўлган PRL генининг rs849872 полиморфизми юқори даражада эканлиги исботланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: Кўкрак беши саратони мавжуд беморларда гиперпролактинемия билан салбий гистологик ва молекуляр субтипларнинг юқори ишончли даражада мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланиши, асосий касалликни даволашда муҳим аҳамиятга эга. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Академик Ё. Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт маркази Жиззах вилоят филиалининг 2023 йил 15 июлдаги 97-сонли буйруғи ва Самарқанд вилоят филиалининг 2023 йил 1 июлдаги 32-У-сонли буйруғи орқали амалиётга тадбиқ этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* куйидагилардан иборат: кўкрак беши саратони мавжуд беморларда гиперпролактинемия билан салбий гистологик ва молекуляр субтипларнинг корреляцион боғлиқликларини ўрганиш асосий касалликни авжланиши ва асоратланиш даражасини баҳолаш, бемор ҳаётига хавф солувчи асоратларни, жумладан хавфли метастазлар, аденокарциномаларнинг олдини олиш, даволаш стратегиясини тўғри танлаш имконини беради. Ушбу чора тадбирларни амалга ошириш уларнинг ҳаёт сифати ҳамда умр кўриш давомийлигига ижобий таъсир кўрсатади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* куйидагилардан иборат: текширув натижалари кўкрак беши саратони мавжуд беморларда гиперпролактинемия билан салбий гистологик ва молекуляр субтипларнинг корреляцион боғлиқликларини ўрганиш ҳамда даволашни мувофиқлаштириш асосий касалликни авжланишини олдини олади ва ногиронликни камайтириб беморларнинг ўртача умр давомийлигини ошириш имконини беради. Усулнинг самарадорлиги бир бемор учун куйидагича ҳисобланди: $Эвр = (D1 - D2) \times (G + E) \times 1 - 0.15 \times K$. Бунда D1- усул тадбиқ этилгунга қадар беморнинг ушбу ҳасталик бўйича меҳнатга лаёқатсизлик кунлари ўртача сони; D2- усул тадбиқ этилгандан сўнг беморнинг ушбу ҳасталик бўйича меҳнатга лаёқатсизлик кунлари ўртача сони; G – бир ишчининг кунлик даромади; E – меҳнатга лаёқатсизлик бўйича бериладиган маблағ, сум/кун; 0.15– самарадорлининг меъёрий коэффиценти; K- ушбу усулни амалиётга тадбиқ этилишида кутилаётган маблағ сарфи. Бир бемор учун ҳисобланганда $Эвр = (15 - 10) \times (200000 + 60000) \times 1 - 0.15 \times 500000 = 1\,225\,000$ сўмни тежаш имконини беради. *Хулоса:* Кўкрак беши саратонининг салбий гистологик ва молекуляр субтиплари билан гиперпролактинемия

орасида боғлиқликни аниқлаш касалликни ташхислаш ва даволашни енгиллаштириш орқали бир бемор учун 1 225 000 сўмни тежаш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: Кўкрак беzi саратони оқибатини ёмонлаштирадиган касаллик инвазив шакллари учраш даражасининг ошишида, HER/neu (67,27%), Ki 67 (52,7%)да гиперпролактинемия аҳамияти асосланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: Илк маротаба PRL ва PRLR генларининг полиморфизмлари (rs 849872 ва rs 147265072) ва кўкрак беzi саратонининг салбий гистологик турлари (инвазив-оқимли, аденокарсинома, медуляр саратон) ҳамда унинг молекуляр кичик турлари (уч маротаба салбий, люминал бўлмаган HER/neu) ўртасида ишончли боғлиқлик мавжудлиги тасдиқланган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Академик Ё. Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт маркази Жиззах вилоят филиалининг 2023 йил 15 июлдаги 97-сонли буйруғи ва Самарқанд вилоят филиалининг 2023 йил 1 июлдаги 32-У-сонли буйруғи орқали амалиётга тадбиқ этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: PRL ва PRLR генларининг полиморфизмлари ва кўкрак беzi саратонининг салбий гистологик турлари ҳамда молекуляр кичик турлари ўртасида ишончли боғлиқлик мавжудлигини аниқлаш ва даволашни оптималлаштириш асосий касалликни авжланишини олдини олган, тўсатдан ўлим ва ногиронликни камайтириб беморларнинг ўртача умр давомийлигини оширган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: беморларда PRL ва PRLR генларининг полиморфизмлари ва кўкрак беzi саратонининг салбий гистологик турлари ҳамда молекуляр кичик турлари ўртасида боғлиқлик мавжудлигини аниқлаш ва даво муолажаларини оптималлаштириш орқали ҳар бир бемор учун ўрта ҳисобда 700.000 сўм миқдорида маблағ тежалади. Шунингдек, беморларнинг шифохонага қайта ётишлар сони камайганлиги сабабли ҳар бир бемордан йил давомида қўшимча 4.400.000 сўм миқдорда пул маблағлари тежаб қилинади. *Хулоса:* Кўкрак беzi саратони аниқланган беморларда генлар полиморфизмини, клинко-генетик, иммуногистокимёвий жиҳатлари ўрганиш натижасига кўра даво муолажаларини оптималлаштириш касалликни даволаш учун кетадиган маблағ ва вақт тежаш имконини беради. Бу маблағ бир бемор учун ўрта ҳисобда 4 млн 400 минг сўмни ташкил этган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, улардан 3 таси халқаро, 3 та республика илмий амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 8 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини нашр этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси ҳорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўрт боб, хулоса, амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан таркиб топган. Диссертация ҳажми 98 саҳифадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти, мақсад ва вазифалари асосланган, ўрганиш объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг аҳамияти очиқ берилган. Тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этиш бўйича маълумотлар келтирилган, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Кўкрак беzi саратонининг замонавий молекуляр генетик, иммуногистокимёвий жиҳатлари ва кўкрак беzi саратони ривожланишида гиперпролактинемиянинг роли (адабиётлар таҳлили)”** деб номланган биринчи бобида адабиётлардаги ушбу муаммога бағишланган маълумотлар кўриб чиқилган. Муаммонинг замонавий ҳолати бўйича маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотлари таҳлил қилинган. Ушбу патологиянинг этиологик ва патогенетик жиҳатлари акс эттирилган, гиперпролактинемия шароитида кўкрак беzi саратони (КБС) ривожланиш механизмлари тавсифланган. ER, PR, HER-2 ва Ki-67 рецепторлари экспрессиясини аниқлаш билан биргаликда гистологик, клиник-гормонал, иммуногистокимёвий жиҳатларга алоҳида эътибор қаратилган, бунда гиперпролактинемия ва пролактиномаларнинг шаклланишига таъсир қилувчи PRL и PRLR генларининг rs849872 ва rs147265072 каби генетик маркерлари аниқланган.

Диссертациянинг **“Клиник материалларнинг хусусиятлари ва қўлланилган тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида ўрганилган аёлларнинг умумий тавсифи берилган. Тадқиқотга 2020 йилдан 2022 йилгача Республика ихтисослаштирилган Онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали (РИОРИАТМТШФ) маммология бўлимларида, шунингдек академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган Эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида (РИЭИАТМ) амбулатор ва стационар даволанишда бўлган гиперпролактинемия билан боғлиқ бўлган 100 нафар КБС билан беморлар киритилди. Ушбу мақсадни амалга ошириш учун барча беморлар 2 гуруҳга бўлинган: I-асосий - гиперпролактинемия билан оғриган 70 аёл, КБС билан боғлиқ ва II таққослаш гуруҳи - нормопрлактинемия билан КБС билан оғриган 30 бемор. Барча беморларда ўсимта тўқималарида ER, PR, HER-2 и Ki-67 рецепторларининг экспрессиясини аниқлаш билан гистологик ҳолат, шунингдек иммуногистокимёвий (ИГК) текширувлар ўрганилган. 1-жадвалда беморларни ушбу тадқиқотга киритиш ва чиқариш мезонлари келтирилган.

Тадқиқотга киритиш ва чиқариш мезонлари

	Тадқиқотга киритиш мезонлари	Тадқиқотдан чиқариш мезонлари
1.	2 марта аниқланганда пролактин даражаси 23,3 нг/мл дан юқори	Биргаликда эндокрин касалликларнинг мавжудлиги: гипотиреоз, тиреотоксикоз, 1- ва 2-тур диабет.
2.	Тасдиқланган кўкрак беzi саратони мавжудлиги.	Тадқиқот бошланишидан камида 2 йил олдин овқатланишни тўхтатиш.
3.	19 ёшдан катта ва 65 ёшдан ёшлар	III даража сурункали буйрак касаллиги, жигар циррози
4.		Тадқиқот бошланишидан бир ой олдин дори воситаларни (дофамин агонистлари, психотроп-фенотиазидлар, бутирофенонлар, имипрамин и бошқалар, гипотензив-метилдопа ва бошқалар, қусишга қарши- метилклопрамид, сульпиридин ва бошқалар, антигистамин- циметидин, меклозин, шунингдек кальций каналлари блокаторлари - верапамил) қабул қилиш.

Диссертация ишининг мақсади билан белгиланадиган муаммоларни ҳал қилиш учун комплекс ташхисот усулларидан фойдаланилган. Барча беморлар клиник текширувлардан, сўраб суриштириш (менархе даври, циклнинг мунтазамлиги, КОКни қабул қилиш, туғилиш ва ҳомиладорлик тенглиги, эмизиш, менопаузанинг ёши ва давомийлигини ҳисобга олган ҳолда), физик текширувдан ва клиник кўринишлардан ўтказилган. Лактация ва ҳосила мавжудлиги учун сут безларини пальпация қилиш, шунингдек сўрғичлар ва ареолаларнинг ҳолатидаги ўзгаришлар, қалинлашиши ёки дағаллашиш, сўрғич секретиясининг мавжудлиги ёки йўқлиги, уларнинг табиати инобатга олинган. Тасвирлаш усуллари қуйидагиларни ўз ичига олган: сут безларини ультратовуш ташхисоти, маммография ва бутун танани магнит-резонанс томографияси (гипофиз аденомаси ва ўсмаларни аниқлаш ва метастазларнинг мавжудлиги). Шикоятларни йиғишда, анамнезда ва объектив текширув пайтида касалликнинг дастлабки шакллари клиник белгиларининг пайдо бўлишига эътибор берилган, масалан, кўкрак беzi тўқималарида ўсма тугунининг мавжудлиги, ўсманинг зич консистенцияси, ҳаракатчанликнинг чекланганлиги ёки унинг тўлиқ йўқлиги, ўсимта томонида битта зич ҳаракатланувчи лимфа тугунининг мавжудлиги, сўрғичдан қонсимон ажралма келиши ва бошқалар. Барча беморлар иммуногистокимёвий (ER, PR, HER-2 и Ki-67 рецепторлари экспрессиясини аниқлаш билан (IPSUM pathology, Ботиралиева Гулрух Камилжановна бошчилигидаги РИЭИАТМ базасида)) ўсманинг биологик хусусиятлари, КБСнинг патоморфологик босқичи, терапевтик патоморфоз даражаси биопсия материални патологоанатомик текширувдан ўтказилган (трепанобиопсияси, шунингдек, аспирацион ва инцизион кўкрак беzi биопсияси).

КБС билан оғриган беморларнинг гормонал ҳолатини, шунингдек пролактиннинг ушбу касаллик ривожланишидаги ролини ўрганиш учун барча беморларда гормонлар спектри ўрганилган (ИХЛА усули билан пролактин, эстрадиол (Е2), лутеинловчи гормони (ЛГ), фолликулани рағбатлантирувчи гормон (ФРГ), прогестерон, тестостерон, қалқонсимон безни рағбатлантирувчи гормон, эркин тироксин даражасини аниқланган). Беморларда гормонал тадқиқотлар иммунохемилюминисцент усули (ИХЛА) билан лаборатория мудирини т.ф.н. С.Х. Саидова раҳбарлигида Академик Ё.Х. Тўракулов номидаги РИЭИАТМ лабораториясида ўтказилган.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш учун барча 100 беморнинг кўрсаткичлари EXCEL электрон жадваллари асосида яратилган “маълумотлар базаси” га киритилган. Олинган натижалар IBM SPSS Statistics (асосий компонентлар таҳлили) стандарт пакетлари билан қайта ишланган. Кузатилган ўзгарувчиларнинг ўзаро боғлиқ бўлмаган чизиқли бирикмаларини ҳосил қилиш учун омилларни ажратиш усулидан фойдаланилган (varimax айланиши ёрдамида асосий компонентларни кайзерни меъёрлаштириш билан таҳлил қилиш).

Молекуляр-генетик тадқиқот усуллари (М. Улуғбек номидаги Ўзбекистон Республикаси миллий университети қошидаги биокимё ва биофизика институти), Геномика лабораторияси мудирини т.ф.н. А.А. Абдурахимова раҳбарлигида) бир неча босқичда ўтказилган:

1) веноз қон лейкоцитларидан ДНКни ажратиш

2) полимераза занжири реакцияси (ПЗР) усули билан пролактин рецепторлари генининг полиморфик вариантларини аниқлаш, эриш эгри чизиқларини таҳлил қилиш билан аниқ вақтда натижаларни аниқлаш.

Кўкрак безларининг ультратовуш текшируви (УТТ) кўкрак касалликларини ташхислаш соҳасидаги шубҳасиз муҳим текширув бўлиб, мунтазам текширувлар учун ҳам, мойил белгилар мавжуд бўлганда юзага келиши мумкин бўлган муаммоларни аниқлаш учун ҳам хавфсиз ва юқори аниқликдаги усулдир. Бу нафақат яхши сифатли дисплазия белгиларини аниқлашда, балки КБСни аниқлашда ҳам юқори самарали бўлиб қолмоқда. Тадқиқотда аъзоларнинг ультратовуш текшируви поликлиникадаги барча беморлар, РИОРИАТМТШФ ультратовуш хонасида (шифокор: Г.Х. Джамалдинова томонидан) амалга оширилган.

Маммография - бу эрта босқичларда юзага келиши мумкин бўлган аномалияларни аниқлаш учун самарали скрининг воситаси бўлиб, муваффақиятли даволаниш имкониятини сезиларли даражада оширади. Тадқиқотда маммографик текширув РИОРИАТМТШФ (шифокор: С.Д. Муфти-Заде) базасида ўтказилган.

Магнит-резонанс томография (МРТ) ядро магнит-резонанс ҳодисасидан фойдаланган ҳолда юмшоқ тўқималар ҳосилаларини аниқлашнинг илғор усули ҳисобланади. Ушбу усул метастазларни – бирламчи ўсмадан бошқа аъзолар ёки тўқималарга тарқаладиган саратон ҳужайраларининг узок жойларини аниқлашга имкон беради. Ушбу усул ёрдамида ўпка, жигар, суяклар, мия ва бошқалар каби турли органларда метастазларни аниқлаш

мумкин, бу касалликнинг табиати ва динамикаси ҳақида маълумот беради, шунингдек жарроҳлик аралашувлар, кимётерапия, радиация терапияси ва бошқа даволаш усуллари режалаштиришда ёрдам беради.

Иммуногистохимёвий (ИГК) таҳлил антиген - антитана иммун реакциясига асосланган гистологик текширувнинг ўзига хос туридир. Антитаналар организмга бегона ўсма элементларини (антигенларни) танийди ва уларни зарарсизлантиради. Иммуногистохимёда маълум ўсма оксилларига этикетли антитаналарни ўз ичига олган реагентлар қўлланилади. Иммун реакциясининг пайдо бўлиши билан патологик агентларнинг мавжудлигини баҳолаш мумкин. ИГК таҳлили Г.К. Ботиралиева бошчилигидаги РИОРИАТМТШФ базасидаги IPSUM pathology да ўтказилган.

Диссертациянинг **“Вазифалар бўйича тадқиқот натижалари”** деб номланган учинчи бобида текширилган барча аёлларнинг клиник-гормонал, генетик, иммуногистохимёвий ва асбобий текширув натижалари таҳлил қилинган.

Тадқиқот объекти сифатида кўкрак беши саратони ва гиперпролактинемия билан боғлиқ бўлган гиперпролактинемия (ГПРЛ) билан касалланган 70 бемор (I асосий гуруҳ) ва гиперпролактинемиясиз кўкрак саратони билан оғриган 30 аёл (II таққослаш гуруҳи) олинган. Биринчи гуруҳдаги 29 ёшдан 65 ёшгача бўлган (асосий гуруҳдаги ўртача ёш $49 \pm 11,7$). II гуруҳда ёши 19 ёшдан 65 ёшгача бўлган (ўртача ёши $45,2 \pm 13,2$ га тенг). I гуруҳ аёлларининг аксарият ҳолатлари 50-59 ёшда (47,14%), II гуруҳ аёллари еса ушбу ёш оралиғида 20% ҳолларда кузатилган, яъни ГПРЛ ва РМЖ билан касалланган аёлларнинг вакили 50 ёшдан 65 ёшгача бўлган даврда юқори бўлган, бу барча ҳолатларнинг 63 %ни ташкил этган. Нормопрولاктинемия билан КБС асосан 49 ёшгача бўлган аёлларда кузатилган (63%). Ўрганилаётган гуруҳларда касалликнинг асосий кўрсаткичларини таҳлил қилиш қуйидагиларни аниқлади: I гуруҳдаги 70 беморда пролактин даражаси мос равишда 96,1 нг/мл дан 532,2 нг/мл гача (целлюляр соҳа $\pm 113,2$) ва 9,4 дан 17,8 нг/мл гача (целлюляр соҳа $\pm 3,66$) ($p < 0,001$).

Хиазмал целлюляр соҳа (ХЦС) МРТ текширувида қуйидаги ўзгаришлар аниқланди: микроаденома 43 беморда (62%), улардан 27 тасида пролактинома (62,7%), 14 тасида гипофиз аденомаси (32,5%), соматотропинома ва кортикотропинома мос равишда 1 та ҳолатда (2,32%). Бўш турк эгари синдроми - 15 (21,4%) ва 12 (17,4%) гипофиз патологиялари аниқланмаган ва неопластик сабабларга кўра ГПРЛ юзага келган.

Ўрганилаётган беморларнинг клиник кўриниши қуйидаги аломатлардан иборат эди: барча кузатувларнинг 100 %да I гуруҳ беморларида кўкракдан ажралма қуйидагича тавсифланган: 22 (31,4%) да сут, 28 (40%) оғиз сути, 10 (14,2%) да қонли ажралма ва 10 (14,2%) беморда аралаш вариант. Оғриқ ёки масталгия муҳим аломатлардан бири бўлиб, касалликнинг кечишини фарқлашга имкон берган. Масалан, КБС ва ГПРЛ билан оғриган аёлларда сут безларида оғриқ 64 беморда (91,4%), таққослаш гуруҳидаги 10 беморда (33,3%) учрайган. Шу билан бирга, оғриқ тарқалган, тўмтоқ характерга эга эди, беморни пальпация қилишда улар алоҳида сезгирликни қайд этмадилар. Аммо нормопрولاктинемия

билан оғриган аёлларда оғриқ 3 баравар кам бўлса-да, улар кескин, ўткир, сўрғичларга ва қўлтиқ ости соҳасига иррадиацияланган. Беморлар кўпинча кўкрагига тегишига йўл қўймадилар. Улар касаллигининг ўзига хос белгиси, шунингдек, қисқа вақт ичида сут безларининг шишиши ва ҳажмининг 1-2 ўлчамга кўпайиши эди, бу эса беморларни бошидан ташвишга солди. Шунинг таъкидлаш керакки, сут безларининг шишиши I гуруҳ аёлларида 64,28% га нисбатан 53,3% (16 ҳолат) устунлик қилган бўлса - да, у ҳар доим ҳам сўрғичнинг тортилиши сифатида КБСнинг “хос” белгилари билан мос келмаган - 32 беморда (22,4%) қарши 19 (63,3%), апельсин пўстлоғи 34 (48,5%) ва 18 (60%), 23 (32,8 %) ва 12 (40%) да кўкрак қизариши каби намоён бўлган. Яъни, клиник кўриниш босқичида аллақачон гиперпролактинемия мавжудлиги касалликнинг йўқ қилинишига ёрдам берди, бу эса эрта, ўз вақтида ташхисни ёмонлаштирди. Ва ниҳоят, қўлтиқ ости лимфа тугунларининг шишиши I ва II гуруҳларда мос равишда 29 (41,4%) ва 12 (40%) да кузатилди. I гуруҳдаги беморларда масталгия сезиларли даражада тез-тез учради, II гуруҳда эса классик КБС белгилари (кўкрак беzi, сўрғич шишиши, апельсин қобиғи ва қизариш) устунлик қилди, яъни уларнинг белгилари аниқ ва ёрқин эди. КБС гиперпролактинемик ассоциациясида бу белгилар текисланди.

Кейинчалик гистологик мансубликни ўрганиб чиқилган, 95% ишонч оралиғи билан коэффициентлар нисбати, шунингдек р-аҳамияти тасвирланган.

КБС гистологик субтипларининг пайдо бўлиш частотасини таҳлил қилиш инвазив канал саратонининг 14%, аденокарцинома, *in situ* лобуляр саратон ва медуллар саратонининг 12% ни аниқлади. Аммо пролактин даражасини ҳисобга олган ҳолда алоҳида таҳлил шунинг кўрсатдики, гиперпролактинемия билан оғриган аёлларда саратоннинг инвазив ва агрессив шакллари энг кўп учрайди - инвазив протокол саратони 18,6% аденокарцинома 15,7% ва медуллар саратони 14,3%, нормопрولاктинемияда эса бу КБС шакллари сезиларли даражада кам учрайди-3,3%, 3,3% ва 6,7% шунга кўра, аммо уларнинг аксарият ҳолатлари нисбатан яхши гистотипларга тўғри келди – *in situ* интрадуктал саратон, *in situ* лобуляр саратон ва папилляр саратон, мос равишда 23,3%, 26,7% ва 23,3%.

Кейинчалик, биз пролактинни ҳисобга олган ҳолда КБС молекуляр мансублигининг тарқалиш хусусиятини таҳлил қилдик. Маҳаллий ва халқаро тавсияларга кўра, кўкрак беzi саратони учун терапияни танлаш ва оқибатни аниқлаш ҳозирда ўсманинг биологик хусусиятлари билан белгиланади ва унинг молекуляр кичик турларини ҳисобга олган ҳолда белгиланади, улар орасида люминал А тури, люминал В тури (Her2 - салбий), люминал В тури (Her2 - мусбат), Her2 - мусбат ва базалга ўхшаш (уч марта салбий) ўсмалар. КБСнинг молекуляр кичик турини аниқлаш учун иммуногистокимёвий усул қўлланилган, унинг ёрдамида асосий ўсма тугунлари ва метастатик ўчоқларда эстроген ва прогестерон рецепторларининг сиртки экспрессияси, эпидермал ўсиш омили Her2/neu рецепторлари ҳолати ва Ki67 хужайра пролиферацияси белгиси баҳоланган.

Тадқиқотнинг I ва II гуруҳларда уч марта салбий саратон тарқалишининг сезиларли фарқи аниқланган, бу мос равишда 32,9% га нисбатан 3,3% ни

ташқил этган. Шунингдек, люминал В HER+ турида жуда катта фарқ кузатилган. Биринчи гуруҳда у 3,3% га нисбатан 20% ни ташқил этган, Нолюминал турга келсак, натижалар I гуруҳда 14,3% ва II гуруҳда 3,3% га тўғри келган. Энг катта фарқ люминал А турида аниқланган. Шундай қилиб, нормопролактинемия шароитида КБСда натижа мос равишда 32% га нисбатан 14,3% ни ташқил этган. Қуйида кўкрак беzi саратонининг молекуляр турларининг пролактин даражаси билан бирикиш жадвали келтирилган.

2-жадвал

Нормо-ва гиперпролактинемияда КБС молекуляр алоқаси

№	Кўрсаткичлар	Гиперпролактинемия (n=70)		Нормопролактинемия (n=30)		Жами n (%)	-R Пирсона -нисбий хавф; 95% ишончлилик оралиғи -p-value
		n	%	n	%		
1.	Уч карра салбий тип	23	32,9	1	3,3	24 (24%)	0,74 13,0 3,3-15,9 <0,001
2	Люминал В her/neu -	13	18,6	5	16,7	17 (17%)	0,33 4,9 1,38-17,8 0,01
3.	Люминал В her/neu +	14	20	1	3,3	15 (15%)	0,5 15,3 3,0-21,1 <0,001
4.	Люминал бўлмаган тип	10	14,3	1	3,3	11 (11%)	0,4 4,0 1,7-12,2 0,003
5.	Люминал А тип	10	14,3	22	73,3	32 (32%)	-0,401 0,1 0,06-0,55 0,002
Жами:		70	100	30	100*	100(100%)	

ПРЛ даражасининг КБС нинг асосий хусусиятлари билан ўзаро боғлиқлигини батафсилроқ тавсифлаш учун молекуляр турни шаклланиш ҳажми, гистологик тури, беморнинг ёши, шунингдек кўкрак беzi саратони босқичлари билан боғлайдиган таҳлил ўтказилган.

Таҳлил натижалари беморларнинг иккала гуруҳида барча тўрт босқичли беморларни тақсимлашда сезиларли фарқ аниқланди. Масалан, биринчи босқичда I гуруҳдаги беморларнинг атиги 5,7 % II гуруҳдаги 23,3 %га ($p<0,001$), II босқичда 7,1 фоизи 73,3 фоизга ($p<0,072$), III босқичда 38,6 фоизи 0 фоизга ($p=0,005$), IV босқичда еса 48,6 фоизи 3,3 фоизга қарши бўлган.% ($p<0,001$). Гиперпролактинемияда касалликнинг кечиши тез ривожланди, яъни

аслида 70 та I гуруҳ беморларидан фақат 9 та аёл (12,8%) касалликнинг дастлабки I ва II босқичларида бўлган. Юқорида айтиб ўтилганидек, ГПРЛ фониди I ва II босқичларда яхши ташхис қўйилмайди ва уларнинг частотаси III ва IV босқичларга эришиш билан кескин ошади, бу мос равишда 38,6% ва 48% ни ташкил қилади. КБСнинг нормопрولاكتинемик вариантлари аксарият ҳолларда (96,6%) касалликнинг I ва II босқичидаги беморлар бўлган.

Аксинча, агар ҳосила ҳажмининг молекуляр кичик тип билан боғлиқлиги кўриб чиқилганда, унда ишончли аҳамиятга бўлмаган бўларди ($p=0,717$), бу эса ҳосила ҳажми КБСнинг молекуляр турига таъсир қилмаслигини кўрсатади.

Бундан ташқари, вазифага мувофиқ, КБСнинг молекуляр кичик типларининг ПРЛ даражасига қараб унинг ўлчамлари билан ўзаро боғлиқлиги таҳлил қилинган. Шу билан бирга, КБС ҳажми TNM AJCC (8-нашр, 2017) таснифига кўра 3 гуруҳга бўлинган: 2 см гача, 2 дан 5 см гача ва 5 см дан ортиқ. ГПРЛ билан оғриган аёлларда кўкрак ўсмаларининг катта ўлчамлари, нормопрولاكتинемияда эса 53% КБС нинг кичикроқ ўлчамлари мавжуд эди.

3-жадвал

Проллактин даражасига қараб молекуляр ва гистологик кичик типларни ҳисобга олган ҳолда КБС билан касалланиш даражаси (n=100)

Ўсма тавсифи	I гуруҳ (n=70) II гуруҳ (n=30)	Люминал A	Люминал B her/neu -	Люминал B her/neu +	Люминал бўлмаган тип	Уч қарра салбий тип	N (%)	p-value
Гистологик тип								<0,001
Инвазив- оқимли рақ	I гуруҳ	4	3	2	0	4	13 (18,6%)	<0,001
	II гуруҳ	1	0	0	0	0	1 (3,3%)	
Апокрин карцинома	I гуруҳ	1	1	2	2	2	8 (11,4%)	<0,001
	II гуруҳ	0	0	0	1	0	1 (3,3%)	
Аденоид- кистоз рақ	I гуруҳ	0	2	4	2	3	11 (15,7%)	<0,001
	II гуруҳ	1	0	0	0	0	1 (3,3%)	
Йўл ичи in situ рақи	I гуруҳ	0	0	1	0	3	4 (5,7%)	<0,001
	II гуруҳ	5	2	0	0	0	7 (23,3%)	
Бўлақли рақ in situ	I гуруҳ	0	1	1	0	2	4 (5,7%)	<0,001
	II гуруҳ	5	2	1	0	0	8 (26,7%)	
Бўлақли рақ	I гуруҳ	0	1	0	2	3	6 (8,6%)	<0,001
	II гуруҳ	1	0	0	0	0	1 (3,3)	
Тубуляр карцинома	I гуруҳ	3	1	0	1	1	6 (8,6%)	<0,001
	II гуруҳ	0	1	0	0	0	1 (3,3%)	
Каллоид рақ	I гуруҳ	1	1	1	2	2	7 (10%)	<0,001
	II гуруҳ	1	0	0	0	0	1 (3,3%)	
Медулляр рақ	I гуруҳ	1	3	3	0	3	10 (14,3%)	<0,001
	II гуруҳ	2	0	0	0	0	2 (6,7%)	
Папилляр рақ	I гуруҳ	0	0	0	1	0	1 (1,4%)	<0,001
	II гуруҳ	6	0	0	0	1	7 (23,3%)	
Жами:	I гуруҳ (%)	10 (14,2%)	13 (18,5%)	14 (20%)	10 (14,2%)	23 (32,8%)	70 (100%)	
	II гуруҳ (%)	22 (73,3%)	5 (16,6%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	30 (100%)	

Маълумки, ўсманинг гистологик кичик тури кўп жиҳатдан нафақат ўсманинг биологик хатти-ҳаракатларини белгилайди, балки у ёки бу турдаги КБС билан оғриган беморларни бошқариш йўлини танлашни ҳам белгилайди. Шу муносабат билан ПРЛ даражасига қараб турли хил КБС гистологик кичик типларининг пайдо бўлиш частотаси таҳлил қилинган.

Ўсманинг гистологик турини ўрганиш 100 беморда ўтказилган (3-жадвал), инвазив-йўл саратоннинг устун частотаси аниқланди-барча турлар орасида 14% (I гуруҳ-92,8%, II-7,14%), 3 гистологик тури бир вақтнинг ўзида иккинчи ўринда туради: медулляр саратон 12% (I гуруҳ-83,3% га нисбатан 16,6%), аденоид-киста саратони 12% ҳаммаси бўлиб (I гуруҳ-91,6%, II-8,3%), лобуляр саратон *in situ* 12% (I гуруҳда 33,3% ва II гуруҳда 66,6%). Шунинг таъкидлаш керакки, папилляр КБС барча гистологик турларнинг 8 %да учрайди ва I гуруҳда мос равишда 12,5 %ни, II гуруҳда эса 87,5 %ни ташкил этди. Бундан келиб чиқадики, энг мақбул оқибатга эга бўлган КБС турлари II таққослаш гуруҳида кўпроқ учрайди ва I асосий гуруҳда гистологик турлар кўпроқ учрайди, бу эса ёмон оқибатга олиб келади ($p < 0,001$).

ГПРЛ билан оғриган беморлардайўл ичи *in situ* саратони билан оғриган беморлар устунлик қилди - 31 бемор (41,89%). Нормопрولاктинемия билан оғриган беморлар гуруҳида КБСнинг маълум бир тури, шунингдек унинг биологик кичик тури устунлик қилмаган.

Шундай қилиб, гиперпрولاктинемия билан боғлиқ КБСнинг асосий намоён бўлиши - бу гиперпрولاктинемик симптомларнинг ёрқинлиги билан фарқ бўлган КБСнинг асосий клиник белгиларининг сезилмаслигидир.

Люминал ўсмаларнинг кичик турлари учун ПРЛ нинг юқори даражаси люминал В HER2-салбий КБСда ўсманинг кичик ўлчамлари билан боғлиқ бўлган. Шунингдек, гиперпрولاктинемия беморларнинг ёшига боғлиқ эди, аммо бу боғлиқлик люминал А субтипи ва люминал В HER2-салбий, уч марта салбий КБС субтиплари учун қарама-қарши бўлган.

Олинган натижалар пролактиннинг КБС ривожланиши ва авж олишидаги муҳим ролини, айниқса люминал В HER2-мусбат КБСда кўрсатади. ПРЛ эҳтимол, онкоген функцияларини бажаради ва люминал В HER2-салбий ва люминал А билан ўсмани бостирувчи ролини ўйнаши мумкин.

Онкологик жиҳатлар контекстида пролактин даражаси ва турли клиник, гормонал, гистологик, молекуляр субтиплар ва иммуногистохимёвий кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион муносабатларни ўрганиш КБС билан боғлиқ биологик механизмлар ва молекуляр патологияларни чуқур тушуниш учун муҳим аҳамиятга эга. Пролактин даражаси ва масталгия ($p=0,71$) ўртасидаги аниқланган ижобий корреляция пролактиннинг юқори даражаси ва беморларда оғриқ белгиларининг пайдо бўлиши ўртасидаги боғлиқликни кўрсатади. Бундан ташқари, Ki-67 ($r=0,6$), HER2/neu ($r=0,7$), метастазлар ($r=0,56$), эстрадиол ($r=0,63$), инвазив протокол саратони ($r=0,6$) ва аденокарцинома ($r=0,5$) билан ижобий корреляциялар пролактиннинг хужайра пролиферацияси ва метастатик жараёнлар бошқарувидаги мойил ролини таъкидлайди. ER (-0,67) ва PR (-0,59) рецепторлари билан салбий корреляция пролактиннинг эстроген ва прогестерон экспрессиясига мумкин бўлган таъсирини кўрсатади, бу КБСдаги

гормонал механизмларни тушуниш учун муҳим бўлиши мумкин. Папилляр саратон ($r=-0.78$), *in situ* лобуляр саратон ($p=-0.69$), *in situ* йўл ичи саратони ($r=-0.65$) билан тескари муносабатлар кўкрак беши саратонининг турли кичик турларида пролактин ролининг аҳамиятини таъкидлайди.

Ушбу тадқиқотнинг юқори даражадаги ишончилиги ($p=0,001$) билан тасдиқланган натижалари аниқланган корреляциялар асосидаги молекуляр механизмларни ва КБСни ташхислаш, башорат қилиш ва даволашда пролактин даражасидан фойдаланиш мумкинлигини тушунтириш учун кейинги тадқиқотлар зарурлигини таъкидлайди.

Шундай қилиб, КБС гиперпролактинемия билан боғлиқ беморлар ташхис қўйилган пайтдан бошлаб диққат билан эътибор беришни талаб қилади.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ПРЛ эрта салбий оқибатларнинг ривожланишига сабаб бўлади. Бундан ташқари, ГПРЛда КБСнинг ноқулай гистотузилмали ва молекуляр кичик типли шакллари тез-тез ривожланиб боради, бу эса ўсманинг ушбу шакллари даволашда эрта ва тажовузкор ёндашувларни талаб қилади. Мазкур тадқиқот шуни кўрсатадики, ГПРЛ шароитида КБСнинг клиник кўринишлари сезилмай қолади ва касалликнинг кеч ташхислашга сабаб бўлади ва шу билан беморларнинг яшовчанлигини камайтиради.

Диссертациянинг **“ГПРЛ билан боғлиқ КБСнинг молекуляр генетик жиҳатлари”** деб номланган тўртинчи бобида гиперпролактинемия билан боғлиқ КБС билан касалланган аёлларда PRL гени rs849872 ва PRLR гени rs147265072 полиморфизмлари бўйича генетик текширув натижалари келтирилган.

Пролактин (PRL) гормонининг барча ҳаракатлари унинг рецепторлари (PRLR) воситачилигида бўлиб, у ПРЛ сигналини узатиш каскадида муҳим роль ўйнайди.

Гипофиздан ташқари тўқималарда PRL мавжудлиги ушбу гормоннинг онкогенездаги мумкин бўлган ролини тасдиқловчи қўшимча маълумотларни тақдим этади. Нормал тўқима ва кўкрак беши ёмон сифатли ўсмаларида жойлашган PRLR пролактин рецепторлари ёмон сифатли тўқималарда аниқроқ намоён бўлади ва ангиогенезга ёрдам беради. Одамларда PRL гени 6-хромосомада жойлашган ва тахминан 10 минг нуклеотидлар кетма-кетлигига, шу жумладан бешта кодлаш экзони эга.

Инсон PRLR гени 5-хромосомада жойлашган ва тахминан 180 минг нуклеотидлар кетма-кетлигига эга. Дастлаб, генда 10 та Эксон борлиги, учинчисидан ўнинчи гача бўлганлиги тасвирланган.

Полшада ўтказилган аҳолини назорат қилиш бўйича тадқиқот натижаларига кўра, аёлларда PRL гени rs849872 полиморфизмининг G аллели нафақат зардобдаги пролактин даражасининг ошиши билан боғлиқ, балки PRL генининг rs849872 постменопаузал даврда тез-тез учраб туриши ҳам маълум бўлди.

SNP PRLR генининг rs147265072 полиморфизми пролактинни яширувчи гипофиз аденомасининг пайдо бўлиши, шунингдек унинг допамин агонистига қаршилиги учун жавобгар.

Шу муносабат билан, ушбу тадқиқотнинг навбатдаги вазифаси КБС бўлган аёлларда PRL генининг SNP rs849872 ва SNP rs147265072 PRLR генини генотиплаш эди.

Қон намуналаридан 100 та беморни – 70 та ГПРЛ ва КБС беморларини ва 30 та НПРЛ ва КБС беморларини ДНК концентрациясини ажратиш учун танланди. Кейинчалик, PRL генининг rs849872 полиморфизмининг GG генотипини ДТ прайм асбоби билан иккита флуоресцент канал орқали аниқланди. Амплификация графиги шуни кўрсатдики, G аллели А аллелининг амплификация графигидан 10 цикл олдин кўтарилади, бу ДНК намунасидаги rs849872 A> G полиморфизми GG генотипига ишора қилади. Бундай ҳолда, А учун ишлаб чиқилган люминесцент зондлар аллеллар, ДНК намунаси билан G учун ишлаб чиқилган зондларга қараганда кечроқ боғланади, шунинг учун кучайтириш жараёни кейинроқ содир бўлди (1-расм).



1-расм. 1 PRL генининг rs849872 полиморфизмининг GG генотипини ДТ прайм асбоби билан иккита флуоресцент канал орқали аниқлаш

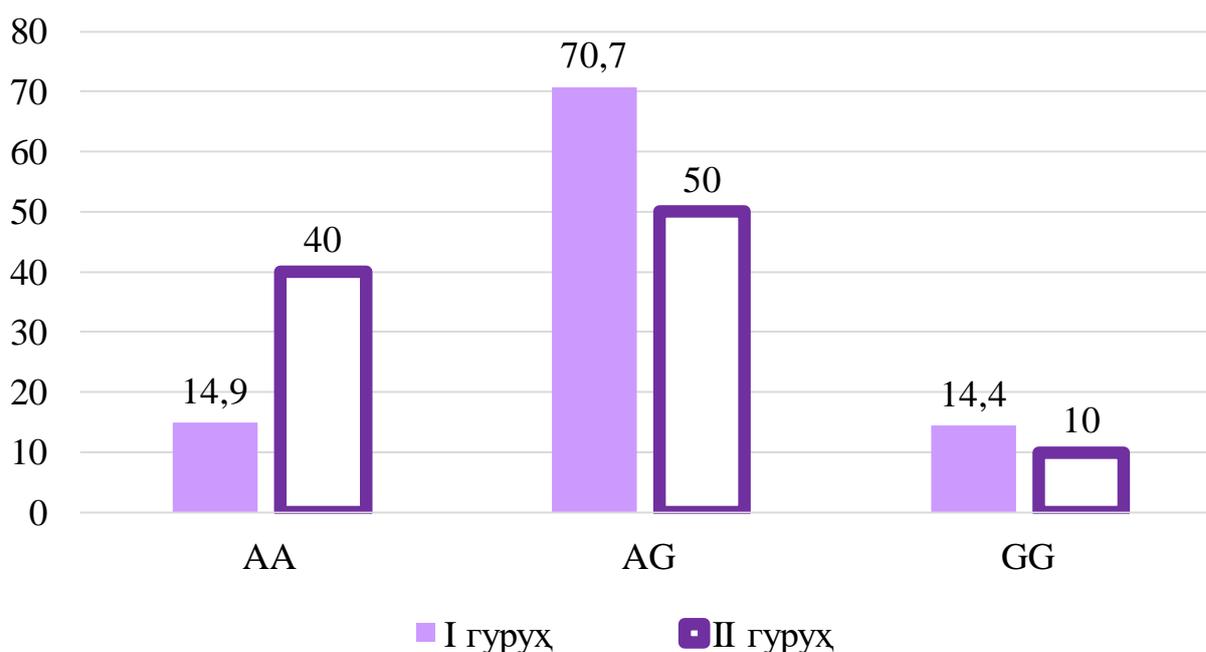
Кейинчалик, гиперпролактинемия ва нормопролактинемия ва КБС билан оғриган беморларда PRL генининг rs849872 полиморфизм аллелларининг ҳамда AA, AG, GG генотиплари тарқалиши ва А ҳамда G аллелларининг пайдо

бўлиши қиёсий таҳлил қилинди (4-жадвал). Гиперпролактинемия билан оғриган беморларда ва таққослаш гуруҳида AA, AG, GG генотипларининг тарқалишини таҳлил қилиш қуйидаги натижаларни аниқлади: AA генотиби 70 дан 11 (14,9), AG генотиби 70 дан 49 (70,7%) ва GG генотиби 70 дан 10(14,4%) ($p<0,001$). Нормопрولاктинемия билан оғриган беморларда тақсимот қуйидагича эди: AA генотиби 30 дан 12 таси (40%), AG генотиби 30 дан 15 таси (50%) ва GG генотиби 10 дан 3 таси (10%).

4-жадвал

Ўрганилган гуруҳларда PRL генининг rs849872 полиморфизм генотипларининг учраш даражаси

Ген номланиши	Ген полиморфизми номланиши	Генотиплар	Гуруҳлар				p-value
			Гиперпро I гуруҳ		Нормопр II гуруҳ		
			n	%	n	%	
PRL	rs849872	AA	11	14,9	12	40,0	<0,001
		AG	49	70,7	15	50,0	
		GG	10	14,4	3	10,0	



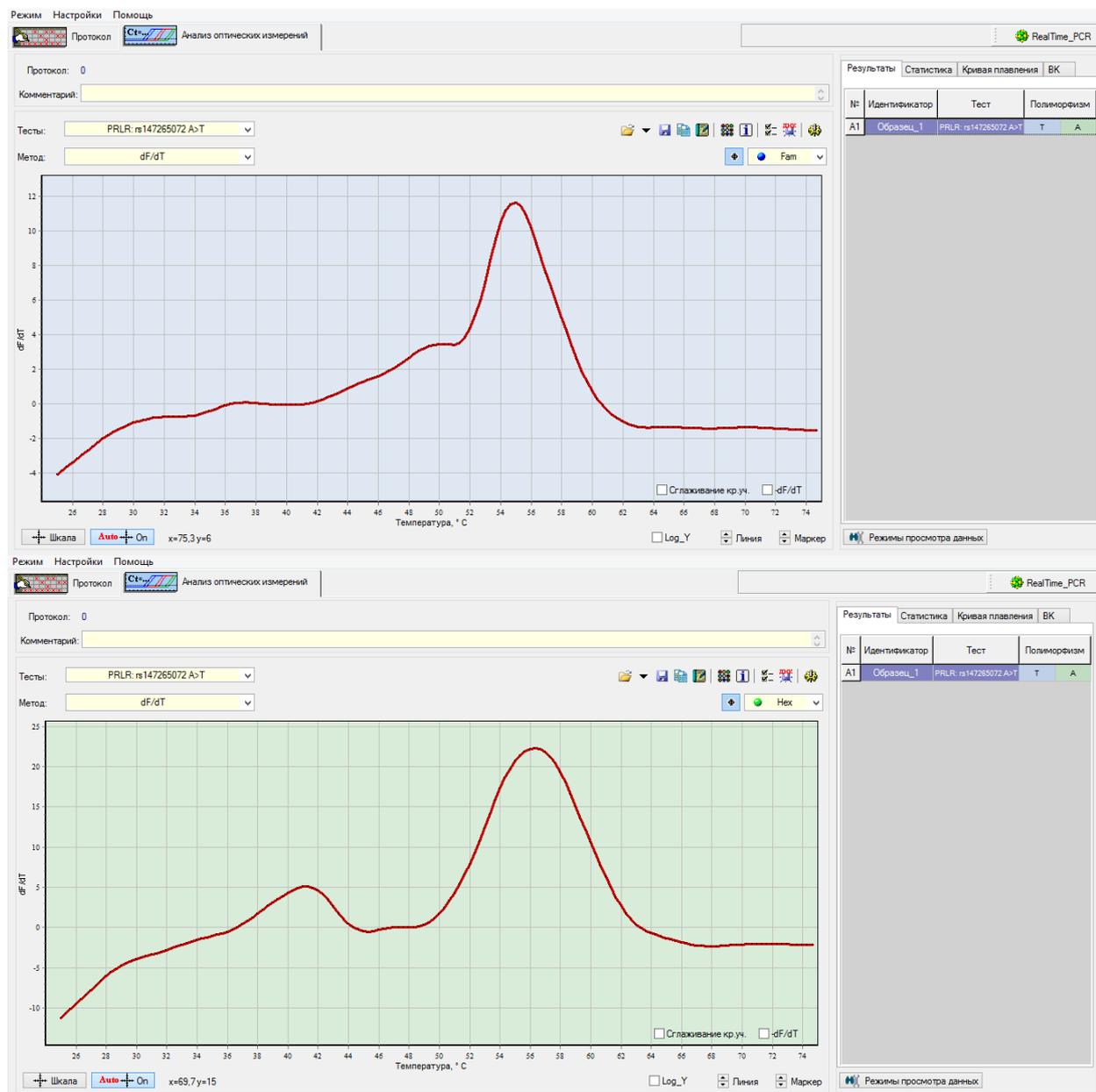
Изох: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$

2-расм. PRL гени rs849872 полиморфизм генотипларининг пайдо бўлиш частотаси

Гистограммада келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики (2-расм), кўпинча гиперпролактинемия билан оғриган беморларда AG генотиби, нормопрولاктинемия билан оғриган беморларда эса AA генотиби аниқланган. Гиперпролактинемия ва AG генотипининг мавжудлиги ўртасидаги боғлиқликни баҳолашда статистик жиҳатдан ишончли боғлиқлик ($p<0,001$) олинган. Яъни, ГПРЛ билан боғлиқ бўлган КБС бўлган аёлларда PRL генининг rs849872 AG полиморфизми генотипининг мавжудлиги ушбу тоифадаги беморларда кўшимча хавф омили мавжудлигини кўрсатади.

Бундан ташқари, текширилган беморларда PRLR генининг rs147265072 полиморфизмининг яна бир вариантнинг тарқалиши таҳлил қилинди.

Ушбу намуна rs147265072 A>T полиморфизми учун гетерозигот генотип бўлганлиги сабабли, А ва Т аллеллари учун ишлаб чиқилган зондлар бир вақтнинг ўзида ДНКга бирлаштирилган ва кучайтириш графиги худди шу циклда қурилган (3-расм).

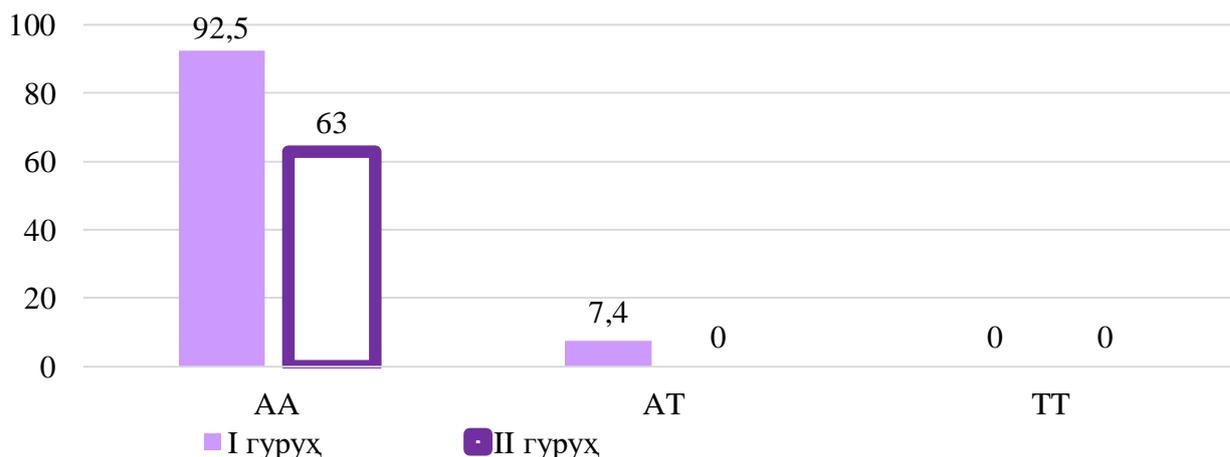


3-расм. PRLR генининг rs147265072 полиморфизми АТ генотипини ДТ прайм асбоби билан иккита флуоресцент канал орқали аниқлаш

Юқорида айтиб ўтилганидек, ГПРЛ ва КБС билан оғриган беморларда пролактин чиқарадиган гипофиз аденомаси мавжуд эди. Шундай қилиб, биз PRLR генининг rs147265072 полиморфизм генотипларининг тарқалиши учун ушбу беморлар алоҳида таҳлил қилинди ва уларни ўсма бўлмаган ГПРЛ билан касалланган беморлар гуруҳи билан таққосланди (5-жадвал).

**Ўрганилган гуруҳларда PRLR генининг rs14726572 полиморфизм
генотипларининг частотаси**

Ген номлан иши	Ген полиморфизми номланиши	Генотип лар	Гуруҳлар				p-value
			Пролактинома		Пролактинома йўқ		
			n	%	n	%	
PRLR	rs147265072 (p.Asn492Ile)	AA	25	92,5	3	100	<0,001
		AT	2	7,4	0	0	
		TT	0	0	0	0	



Изоҳ: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001

**4-расм. PRLR генининг rs 147265072 полиморфизм генотипларининг
пайдо бўлиш частотаси**

Пролактинома (I гуруҳ) ва пролактинома (II гуруҳ) бўлмаган беморларда AA, AT, TT генотипларининг тақсимланишини қиёсий таҳлил қилиш куйидаги статистик аҳамиятга эга фарқларни аниқлади. Пролактиномали беморлар гуруҳида генотипларнинг тарқалиши куйидагича эди: AA генотипи 27 дан 25 (92,5%), AT генотипи 27 дан 2 (7,4%) ва TT генотипи 27 дан 0 (0%). Пролактиномасиз текширилган беморларда тақсимот куйидагича эди: AA генотип – 73 дан 73 (100%), AT генотип – 73 дан 0 (0%) ва TT генотип -0 дан 73(0%) (4-расм). Шундай қилиб, AT генотипининг ташувчиси пролактинома (p<0,001) ривожланиш хавфи ортиши билан боғлиқлиги аниқланди.

Тадқиқот натижалари мос равишда гиперпролактинемия ва пролактинома ҳосил бўлишида PRLR генининг rs849872 ва rs147265072 полиморфизмларининг муҳим ролини кўрсатади. Олинган маълумотлардан ушбу патологияларга мойилликни аниқлаш учун башоратли мезонларни ишлаб чиқиш учун фойдаланиш тавсия этилади.

ХУЛОСАЛАР

1. Гиперпролактинемия (I гуруҳ) билан оғриган аёлларнинг клиник ва гормонал кўрсаткичларини таҳлил қилиш, КБС билан боғлиқ ҳолда, лакторея - дисменорея синдроми фонида масталгия (91,4%), сўргич шишиши (53,3%), кўкрак шишиши (53,3%) нинг ишончли устунлигини аниқлади. II гуруҳда

кўкрак беши саратонининг классик белгилари сезиларли даражада кенг тарқалганлиги кузатилди - кўкракдан қонли ажралма (92%), апельсин пўстлоғи (60%), сут безларининг қизариши (40%) ва лимфа тугунларининг шишиши (40%).

2. Гистологик ва молекуляр субтиплар ва пролактин даражаси ўртасидаги муносабатларни ўрганиш I гуруҳда инвазив канал карциномаси 13 (19%), аденокарцинома 11 (16%) ва медуллар карцинома 10 (14,3%) устунлигини ва интрадуктал *in situ* карциноманинг кўпайиши II гуруҳдаги беморларда 7 (23,3%) ва папилляр саратон *in situ* ($p < 0,001$) мос равишда 5,7%, 5,7% ва 1,4% га нисбатан 8 (26,7%) эканлиги аниқланди.

3. Тадқиқот гуруҳларида кўкрак беши саратони тўқималарида рецепторлари ҳолатининг иммуногистохимёвий хусусиятларини қиёсий ўрганиш HER2/neu (67,2%), Ki-67 (52,7%), (9,9%) га нисбатан сезиларли даражада ошганлигини аниқланди ва (9,6%) мос равишда I ва II гуруҳ беморларида ($p < 0,001$). Эстрадиол (ER) ва прогестерон (PR) рецепторлари II гуруҳдаги аёлларда мос равишда 24,8% ва 19,3% I гуруҳга нисбатан 81,6% ва 59,6% ($p < 0,001$) устунлик қилди. Маълумотлар шуни кўрсатадики, нормопрولاктинемияда КБС паст пролифератив фаоллик ва кам тажовузқорона кечиш билан фарқланади.

4. Пролактин даражаси ва ўсманинг молекуляр кичик турини ҳисобга олган ҳолда кўкрак тўқималарининг рецепторлари ҳолатининг иммуногистохимёвий хусусиятларини ўрганиш шуни кўрсатдики, I гуруҳ беморларида уч марта салбий 32,9% га нисбатан 3,3%, шунингдек, 20% га нисбатан 3,3% люминал бўлмаган типи, II гуруҳ беморларида эса аксарият ҳолатлар люминал А 73,3% га нисбатан 14,3% молекуляр кичик типлар ($p < 0,001$) устунлик қилган.

5. Пролактин даражасини линик, гормонал, гистологик, молекуляр кичик типлар ва иммуногистохимёвий кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион муносабатларни ўрганиш масталгия ($p = 0,71$), Ki-67 ($p = 0,6$), HER2/neu ($r = 0,7$), метастазлар ($p = 0,56$), эстрадиол (0,63), инвазив-йўл раки ($p = 0,6$), аденокарцинома ($p = 0,5$) ўртасида ижобий корреляция ва ER (-0,67) ва PR (-0,59) рецепторлари билан салбий корреляция ($p = 0,69$), *in situ* йўл ичи саратони ($p = 0,65$) $p = 0,001$ ишончлилиқ билан салбий корреляция аниқланди.

6. Гиперпрولاктинемия билан биргалиқдаги КБС билан оғриган аёл беморларда PRL генининг rs849872 ва PRLR генининг rs147265072 полиморфизмларини ўрганиш AA генотиби бўлган пролактиномали беморларда rs147265072 полиморфизмларининг 27 дан 25 тасида (92,5%), AT 27 дан 2 тасида (7,4%) ва TT 0 дан 27 тасида (0%) ($p < 0,001$) rs147265072 полиморфизми учраши устунлик қилди. Айни вақтда гиперпрولاктинемиянинг ўсмасиз шакли билан бўлган аёл беморларда rs849872 полиморфизми AG (70,7%), AA (14,9%) ва GG (14,4%) генотиплар тақсимланиши билан учради ($p < 0,001$).

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

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

ГУМАРОВА АЛИЯ АНВАРБЕКОВНА

**РОЛЬ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ В ТУМОРОГЕНЕЗЕ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ - 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2021/1/PhD/Tib1630.

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

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

Научный руководитель:

Халимова Замира Юсуфовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Наджмутдинова Дилором Камариддиновна
доктор медицинских наук, профессор

Ходжаев Абдувахид Валиевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Андижанский Государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинский центре эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, 56. Тел./Факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: info@endomarkaz.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, 56. Тел./Факс: (+99871) 262-27-02).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2024 год.

(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2024 года)

Ф.Ф. Тураев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

У.А. Мирсаидова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, кандидат медицинских наук

Х.К. Насирова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы в мире наблюдается рост числа случаев рака молочной железы среди онкологических заболеваний. Рак является одной из основных причин смерти в мире, от которой в 2020 году умерло почти 10 миллионов человек. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «... В 2022 году было зарегистрировано около 20 миллионов вновь выявленных случаев рака и 9,7 миллиона смертей, связанных с раком...»¹. Пролактин играет ключевую роль в развитии молока, его роль в развитии рака груди была подчеркнута. Обсуждается, связан ли высокий уровень пролактина с повышенным риском рака груди и его плохими исходами. Помимо нормальных эпителиальных клеток молочной железы, пролактин также вырабатывается эпителиальными клетками молочной железы плохого качества, которые ускоряют рост опухоли. Актуальной задачей является определение уровня пролактина в плазме крови при повышенном риске рака молочной железы в постменопаузальных ER+/PR+.

В 20-летнем проспективном исследовании в мире оценивалось более 2000 случаев рака молочной железы у женщин в пременопаузе, и это был самый значительный риск рака груди ER+ наряду с повреждением лимфатических узлов. Эти исследования были поддержаны Европейским когортным исследованием EPIC с участием 2250 женщин, которое показало значительную связь между высоким уровнем пролактина в сыворотке и инвазивным раком молочной железы у женщин в постменопаузе, получавших заместительную гормональную терапию. Альфа-положительный рецептор эстрогена (ER+) Stat1 - / -секвенирование всего генома спонтанных опухолей молочной железы обнаружило горячую точку мутации mPRLr, что привело к появлению мутантов mPRLr с укороченным с-концом (mPRLrT; идентифицировано в 100% случаев) в последовательных первичных опухолях и 0% в соседних нормативных образцах. Все мутации mPRLrT гетерозиготны на аллельном уровне, и определение места экспрессии mPRLrT в сочетании с длинным mPRLr становится все более важным в онкогенезе.

В нашей стране проводится комплексная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты населения, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваний. В повышении уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень «...внедрение современных методов диагностики и лечения, предоставление высококачественных медицинских услуг, в том числе внедрение и развитие телемедицины...»² определены в качестве важных задач. При реализации этих задач целесообразно предотвращать распространение различных видов рака среди населения, поднимать уровень современных медицинских услуг на

¹ <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

² Постановление Президента Республики Узбекистан от 25 мая 2021 года № ПП-5124 "о дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения"

новый уровень, применять современные технологии, разрабатывать эффективные методы лечения и профилактики.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени соответствует задачам, обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистан на 2022–2026 годы», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и №ПП-102 от 1 января 2022 года «О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической службы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия ткани молочной железы. Как потенциальные риски рассматриваются следующие факторы для развития данной патологии: гиперпролактинемия, ранний возраст менструального цикла, поздний возраст наступления менопаузы, отсутствие родов, наличие аборт, употребление табака, потребление алкоголя, наличие сахарного диабета, избыточный вес или повышенный индекс массы тела, недостаточная физическая активность и другое.

Гиперпролактинемия – стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. В большей мере пролактин синтезируется и секретируется клетками гипофиза – лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию пролактина путем связывания с D2 рецепторами лактотрофов. Пролактин, обладая широким спектром биологического действия в организме человека, является полифункциональным гормоном, участвующим в инициации и поддержании лактации, функционировании желтого тела, продукции прогестерона. В 60% случаев гиперпролактинемия вне лактации вызывается лактотрофными аденомами (пролактиномами), на долю которых приходится около 40 % всех аденом гипофиза.

Исследования авторов (С.С. Творогер, А.Х. Элиассен, С.Е. Хэнкинсон, 2013) предоставляют дополнительные доказательства того, что пролактин участвует в этиологии рака молочной железы, особенно среди женщин в постменопаузе. Более высокий уровень циркулирующего пролактина связан с

повышенным риском рака молочной железы. Связывание пролактина с рецептором пролактина (PRLR) может активировать фактор транскрипции STAT5 (Cassandra A Hathaway, Megan S Rice, 2023). Следует отметить, что, авторы (Minghao Wang, Xiujuan Wu, Fan Chai, Yi Zhang & Jun Jiang, 2016) выявили значительную положительную связь между уровнями пролактина в плазме и риском рака молочной железы, механизмы, лежащие в основе этой связи, остаются совершенно неуловимыми. Многочисленные исследования выявили положительную связь между уровнями пролактина в плазме и риском рака молочной железы как при первичных, так и при инвазивных опухолях. Литературные данные демонстрируют, что пролактин играет незаменимую роль в иницировании и развитии рака молочной железы, индуцируя пролиферацию клеток и ингибируя апоптоз (Jacobson, E. M., Hugo, E. R., Borchering, D. C. & Ben-Jonathan, 2011). Более того, пролактин также усиливает ангиогенез и миграцию клеток, что может вносить значительный вклад в метастазы рака. Действительно, повышенные уровни пролактина в плазме часто обнаруживаются у пациентов с развитыми и поздними стадиями рака.

Стоит отметить, несмотря на то, что на сегодняшний день существует множество исследований по данной патологии, вопрос о лечении рака молочной железы остается сложным. Современные методы лечения не полностью удовлетворяют пациентов и врачей. Одной из важнейших проблем остается высокая заболеваемость населения в основном в трудоспособном возрасте, этиопатогенетические механизмы заболевания до конца не изучены, не разработаны эффективные методы лечения. Учитывая это, возникает необходимость изучения влияния гиперпролактинемии на клинические, гистологические, иммуногистохимические и морфологические особенности рака молочной железы, прогнозирования развития заболевания и разработки лечебно-профилактических мероприятий, а также комплексных и индивидуализированных методов лечения, что обосновывает актуальность темы данной диссертации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии МЗ РУЗ имени академика Ё.Х. Туракулова в рамках прикладного гранта № ПЗ-2020042188 «Разработка новых технологичных методов ранней диагностики и прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений гормонально-активных образований гипофиза» (2021-2023 гг).

Цель исследования. изучить влияние гиперпролактинемии на клинические, гистологические, иммуногистохимические и морфологические характеристики рака молочной железы.

Задачи исследования:

охарактеризовать клинико-гормональные показатели у женщин с гиперпролактинемией, ассоциированной с РМЖ;

проанализировать гистологические и молекулярные подтипы РМЖ у женщин в зависимости от уровня пролактина;

изучить иммуногистохимическую характеристику рецепторного статуса ткани молочной железы с учетом уровня пролактина;

исследовать полиморфизм гена-пролактина PRLR у женщин с гиперпролактинемией, ассоциированной с РМЖ;

оптимизировать ведение пациентов с гиперпролактинемией, ассоциированных с РМЖ с учетом гормональных, генетических и иммуногистохимических показателей.

Объект исследования. Объектами исследования явились 100 пациенток с РМЖ, ассоциированных гиперпролактинемией, находившиеся на амбулаторном и стационарном лечении в отделениях маммологии Ташкентском Городском Филиале Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского центра Онкологии и Радиологии (ТГФРСНПМЦОиР), а также в Республиканском Специализированном Научно-Практическом Медицинском Центре Эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова. Все пациенты были разделены на 2 группы: I-основная-70 женщин с гиперпролактинемией, ассоциированной раком молочной железы и II группа сравнения- 30 пациенток с РМЖ с нормопрولاктинемией.

Предмет и методы исследования: Предметом исследования явились данные клинико-гормональных, инструментальных, гистологических, иммуногистохимических исследований. В диссертационной работе использованы генетические, радиологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

доказана высокая роль полиморфизмов гена PRL и PRLR (rs147265072) в формировании гиперпролактинемии и пролактиномы;

доказана взаимосвязь высокой частоты неблагоприятных гистологических (инвазивно-протокового, аденокарциномы, медулярного рака) и молекулярных подтипов РМЖ с гиперпролактинемией (трижды-негативный, нелюминальный HER/neu);

доказана высокая частота полиморфизма гена PRLR rs rs849872 с доброкачественными формами при гиперпролактинемии и полиморфизма гена PRLR 147265072 у пациентов с пролактиномами;

обосновано значение гиперпролактинемии в HER/neu (67,27%), Ki 67 (52,7%), в повышении частоты встречаемости инвазивных форм заболевания, ухудшающих течение рака молочной железы.

Практические результаты исследования.

Получены новые данные о роли гиперпролактинемии- стертость клинических симптомов, менее выраженных классических проявлений (отёчность молочных желез и соска, апельсиновая корка, покраснение) в комбинации с выраженной масталгией.

Впервые в настоящем исследовании доказана необходимость включить определение пролактина в стандарты диагностики всем пациентам с РМЖ.

Установлено, что у женщин РМЖ и гиперпролактинемии необходимо патогенетическое лечение препаратами агонистами дофамина (Каберголин) согласно стандартам диагностики и лечения (приказ министерства здравоохранения РУз №270 от 29 сентября 2022 года) и ужесточить контроль состояния пациентов.

Подтверждено, что у всех пациентов с агрессивными формами РМЖ (гистологические – апокринная карцинома, инвазивно-протоковый рак, аденокарцинома, дольковый рак, тубулярная карцинома, коллоидный рак, медуллярный рак и молекулярные подтипы такие как трижды негативный, Нелюминальный HER/neu+ и Люминальный В HER/neu+) необходимо мониторировать базальный уровень пролактина.

Достоверность результатов исследования подтверждается результатами объективных клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования; достаточным количеством больных, точность полученных результатов статистических методов исследования и заключения основаны на сравнительном опыте международных и региональных исследований. Полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что полиморфизмы (rs849872 и rs147265072) гена PRL и PRLR играют существенную роль в формировании гиперпролактинемии и развитии пролактиномы. Впервые подтверждена тесная связь между высокой частотой неблагоприятных гистологических типов (инвазивно-протоковый, аденокарцинома, медуллярный рак) и молекулярных подтипов рака молочной железы (трижды-негативный, нелюминальный HER/neu) с наличием гиперпролактинемии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что впервые всем пациентам с РМЖ рекомендовано определение пролактина, а также установлена необходимость патогенетического лечения препаратами агонистами дофамина (Каберголин) согласно стандартам диагностики и лечения (приказ министерства здравоохранения РУз №270 от 29 сентября 2022 года), с ужесточением контроля состояния пациенток. Выявлена необходимость мониторинга базального уровня пролактина у всех пациентов с агрессивными формами РМЖ (гистологические- апокринная карцинома, инвазивно-протоковый рак, аденокарцинома, дольковый рак, тубулярная карцинома, коллоидный рак, медуллярный рак и молекулярные подтипы такие как трижды негативный, Нелюминальный HER/neu+ и Люминальный В HER/neu+).

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты своевременной диагностики пациентов страдающих раком молочной железы и гиперпролактинемией внедрены в практическое здравоохранение:

первая научная новизна: доказана высокая роль полиморфизмов гена PRL и PRLR (rs147265072) в формировании гиперпролактинемии и пролактиномы; *важность научной новизны:* выраженное проявление симптомов гиперпролактинемии приводит к ее позднему выявлению, приводя к незаметности основных клинических признаков рака груди. Гиперпролактинемия может играть роль супрессора опухолей с люминалом В HER2 - отрицательным и люминалом а, выполняя онкогенные функции. Было обнаружено, что уровни пролактина можно использовать для диагностики, прогнозирования и лечения рака груди. *Внедрение научной новизны в практику:* Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. Академика Ё.Х. Туракулова введен в практику приказом Джизакского областного филиала № 97 от 15 июля 2023 года и Самаркандского областного филиала № 32 от 1 июля 2023 года. *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: проверка уровня пролактина в сыворотке крови, наблюдение за гиперпролактинемией помогают дифференциальной диагностике и выявлению рака молочной железы на ранних стадиях. Это позволяет лечить рак груди на ранних стадиях, предотвращать тяжелые формы и продлевать продолжительность жизни пациентов. *Экономическая эффективность научной новизны* заключается в следующем: обнаружение гиперпролактинемии у пациентов может помочь в ранней диагностике рака молочной железы и привести к экономии затрат, необходимых для избыточных лабораторных маркеров, инструментальных тестов и узкоспециализированных обследований, необходимых для дифференциальной диагностики. *Вывод:* обследование гиперпролактинемии у пациентов с подозрением на рак молочной железы, в свою очередь, помогает выявить заболевание на ранних стадиях, тем самым сэкономив в среднем 480.000 сум за одно обследование на счет 1 пациента.

вторая научная новизна: доказана прямая связь между наличием гиперпролактинемии и высокой частотой гистологических типов (инвазивный протоковый, аденокарцинома, медулярный рак) и молекулярных подтипов рака молочной железы (тройной отрицательный, непросвеченный HER/neu). *Важность научной новизны:* установлено, что у женщин с пролактиномами на поздней стадии гиперпролактинемии полиморфизм гена PRLR rs 147265072 совпадает с генотипом AA, а при доброкачественной форме гиперпролактинемии полиморфизм гена PRL rs 849872 преобладает над генотипами AG. *Внедрение научной новизны в практику:* Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. Академика Ё.Х. Туракулова введен в практику приказом Джизакского областного филиала № 97 от 15 июля 2023 года и Самаркандского областного филиала № 32 от 1 июля 2023 года. *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: результаты исследования выявление полиморфизмов гена PRL и PRLR у больных опухолевой и доброкачественной формами гиперпролактинемии позволяют избежать прогрессирования и осложнений заболевания. *Экономическая*

эффективность научной новизны заключается в том, что при своевременном выявлении полиморфизмов гена PRL и PRLR у пациентов с подозрением на рак молочной железы можно добиться следующего экономического эффекта: если один день лечения в больнице на одного пациента в среднем составляет 450000 сум, то за десять дней-4500000 сум, а при 3-х курсах лечения за год - 13500000 сум. Своевременная диагностика и лечение позволяет сэкономить от 4500000 до 9000000 сумов на счете каждого пациента. *Вывод:* обнаружение полиморфизмов гена PRL и PRLR у пациентов с раком молочной железы дает экономический эффект за счет предотвращения обострений и осложнений заболевания, сокращения количества и дней повторных госпитализаций пациентов, а также затрат на лечение.

третья научная новизна: доказано полиморфизм гена PRLR rs 147265072 и полиморфизм гена PRL rs849872 с доброкачественными формами гиперпролактинемии выше у пациентов с пролактиномами. *Важность научной новизны:* выявление положительной корреляционной связи отрицательных гистологических и молекулярных подтипов с гиперпролактинемией у пациентов с раком груди с высокой степенью достоверности имеет важное значение для лечения основного заболевания. *Внедрение научной новизны в практику:* Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. Академика Е. Х. Туракулова введен в практику приказом Джизакского областного филиала № 97 от 15 июля 2023 года и Самаркандского областного филиала № 32 от 1 июля 2023 года. *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: изучение корреляционных связей отрицательных гистологических и молекулярных подтипов с гиперпролактинемией у больных раком молочной железы позволяет оценить степень прогрессирования и осложнения основного заболевания, предотвратить опасные для жизни пациента осложнения, в том числе злокачественные метастазы, аденокарциномы, правильно подобрать стратегию лечения. Реализация этих мер положительно скажется на качестве их жизни, а также на продолжительности жизни. *Экономическая эффективность научной новизны* заключается в следующем: результаты исследования изучение корреляционных связей отрицательных гистологических и молекулярных подтипов с гиперпролактинемией у пациентов с раком молочной железы, а также координация лечения могут предотвратить прогрессирование основного заболевания и увеличить среднюю продолжительность жизни пациентов за счет уменьшения инвалидности. Эффективность метода была рассчитана для одного пациента следующим образом: $Эвр=(D1-D2) \times (Г+E) \times 1-0.15 \times K$. При этом среднее количество дней нетрудоспособности пациента по данному заболеванию до применения метода D1 составляет; D2 – среднее количество дней нетрудоспособности больного по данному заболеванию после применения метода; Г –суточный заработок одного работника; Э – сумма выдачи по нетрудоспособности, сум/сутки; 0,15 - нормативный коэффициент результативности; K - ожидаемый расход средств при внедрении данного

метода в практику. Эвр при расчете на одного пациента = $(15-10) \times (200000+60000) \times 1 - 0.15 \times 500000 =$ позволяет сэкономить 1 225 000 сум. *Вывод:* выявление связи между отрицательными гистологическими и молекулярными подтипами рака груди и гиперпролактинемией позволило сэкономить 1 225 000 сум на пациента, облегчив диагностику и лечение заболевания.

четвертая научная новизна: обосновано значение гиперпролактинемии в HER/neu (67,27%), Ki 67 (52,7%), в повышении частоты встречаемости инвазивных форм заболевания, ухудшающих течение рака молочной железы. *Важность научной новизны:* впервые подтверждено существование надежной связи между полиморфизмом генов PRL и PRLR (rs 849872 и rs 147265072) и отрицательными гистологическими типами рака молочной железы (инвазивно-проточный, аденокарцинома, медулярный рак), а также его молекулярными подтипами (тройной отрицательный, непросвеченный HER / neu). *Внедрение научных инноваций в практику:* Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. Академика Е.Х. Туракулова введен в практику приказом Джизакского областного филиала № 97 от 15 июля 2023 года и Самаркандского областного филиала № 32 от 1 июля 2023 года. *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: выявление и оптимизация лечения полиморфизмов генов PRL и PRLR, а также наличие надежной связи между отрицательными гистологическими типами и молекулярными подтипами рака груди предотвратили прогрессирование основного заболевания, увеличили среднюю продолжительность жизни пациентов за счет снижения внезапной смерти и инвалидности. *Экономическая эффективность научной новизны* заключается в следующем: путем выявления у пациентов связи между полиморфизмами генов PRL и PRLR и наличием отрицательных гистологических типов рака молочной железы, а также молекулярных подтипов и оптимизации лечения экономится в среднем 700 000 сумов на пациента. Кроме того, с каждого пациента в течение года будет дополнительно сэкономлено 4 400 000 сумов в связи с уменьшением количества повторных госпитализаций. *Вывод:* оптимизация лечебных процедур на основе изучения полиморфизма генов, клинико-генетических, иммуногистохимических аспектов у пациентов с выявленным раком молочной железы позволяет сэкономить средства и время, затрачиваемое на лечение заболевания. Эта сумма составила в среднем 4 миллиона 400 тысяч сумов на одного пациента.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 международных и 3 республиканских научно-практических исследованиях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них: 8 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации

основных научных результатов кандидатских диссертаций. Выпущена и внедрена 1 методическая рекомендация.

Структура и объем диссертации. Диссертация напечатана на 98 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литератур.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуется объект и предмет изучения, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные молекулярно-генетические, иммуногистохимические аспекты рака молочной железы и роль гиперпролактинемии в развитии рака молочной железы (обзор литературы)»** диссертации приводится обзор литературы. Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию проблемы. Отражены этиологические и патогенетические аспекты данной патологии, описаны механизмы развития рака молочной железы в условиях гиперпролактинемии. Особое внимание было уделено гистологическим, клинико-гормональным, иммуногистохимическим аспектам, с определением экспрессии рецепторов ER, PR, HER-2 и Ki-67, генетическим маркерам таких как rs849872 и rs147265072 гена PRL и PRLR оказывающие влияние в формирование гиперпролактинемии и пролактиномы.

Во второй главе **«Характеристика клинического материала и примененные методы исследования»** диссертации дана общая характеристика обследованных женщин. В исследование было включено 100 пациенток с РМЖ, ассоциированных гиперпролактинемией, находившиеся на амбулаторном и стационарном лечении в отделениях маммологии ТГФРСНПМЦОиР, а также РСНПМЦЭ имени академика Я.Х. Туракулова с 2020 по 2022гг. Для реализации поставленной цели все пациенты были разделены на 2 группы: I-основная- 70 женщин с гиперпролактинемией, ассоциированная раком молочной железы и II группа сравнения- 30 пациенток с РМЖ с нормопролактинемией. У всех больных исследовался гистологический статус, а также иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, с определением экспрессии рецепторов ER, PR, HER-2 и Ki-67 в опухолевой ткани. В таблице 1 даны критерии включения и исключения больных в данное исследование.

Критерии включения и исключения

	Критерии включения	Критерии исключения
1.	Уровень пролактина выше 23,3 нг/мл при 2-х кратном определении.	Наличие сопутствующих эндокринных заболеваний: гипотиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет 1 и 2 типа.
2.	Наличие подтвержденного рака молочной железы.	Прекращение кормления как минимум, чем за 2 года до начала исследования.
3.	Возраст старше 19 лет и моложе 65 лет.	ХБП III, цирроз печени.
4.		Прием медикаментов (агонистов дофамина, психотропных- фенотиазиды, бутирофеноны, имипрамин и др., гипотензивных- метилдопа и др., противорвотные- метилклопрамид, сульпиридин и др., антигистаминных- циметидин, меклозин, а также препараты группы блокаторов кальциевых каналов- верапамил) за месяц до начала исследования.

Для решения задач, определенных поставленной целью диссертационной работы использованы комплексные методы диагностики. Все пациентки были подвергнуты клиническим обследованиям, сбора анамнеза (с пристальным учетом периода менархе, регулярность цикла, прием КОКов, паритет родов и беременности, кормление грудью, возраст и продолжительность менопаузы), физикального осмотра и клинических проявлений. Пальпация молочных желез на предмет лактации и наличия образования, а также изменения состояния сосков и ареол, утолщение или уплотнение, наличие или отсутствие выделений из сосков, их характер. Визуализационные методы включали: ультразвуковую диагностику молочных желез, маммографию, и магнитно-резонансную томографию всего тела (с целью выявления аденомы гипофиза и новообразований, а также наличие метастазов). При сборе жалоб, анамнеза и во время объективного осмотра обращали внимание на появления клинических симптомов ранних форм заболевания, таких как наличие опухолевого узла в ткани молочной железы, плотная консистенция опухоли, ограниченная подвижность либо полное ее отсутствие, наличие одиночного плотного подвижного лимфатического узла на стороне опухоли, кровянистые выделения из соска и т.д. Всем пациентам выполняли патолого-анатомическое исследование биопсийного материала (с помощью трепан биопсии, а также аспирационная и инцизионная биопсия молочной железы) молочной железы с применением иммуногистохимических (с определением экспрессии рецепторов ER, PR, HER-2 и Ki-67 (IPSUM pathology на базе ТГФРСНМЦОиР под руководством Ботиралиевой Гулрух Камилжановны) методов для определения биологических характеристик опухоли, патоморфологической стадии РМЖ, степень лечебного патоморфоза.

Для изучения гормонального статуса больных РМЖ а также роли пролактина в развитии данного заболевания, мы исследовании спектр гормонов у всех пациентов (методом ИХЛА определяли уровень пролактина, эстрадиола (E2), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ),

прогестерона, тестостерона, тиреотропного гормона, свободного тироксина). Гормональные исследования у больных проводили иммунохемилюминесцентным методом (ИХЛА) в лаборатории РСНПМЦЭ им. акад. Я. Х. Туракулова под руководством заведующей лабораторией к.м.н. С.Х.Саидовой.

Для статистической обработки результатов проведенного исследования показатели всех 100 больных внесены в «базу данных», созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Полученные результаты обработаны стандартными пакетами IBM SPSS Statistics (Анализ главных компонент). Для формирования некоррелированных линейных комбинаций наблюдаемых переменных мы использовали метод выделения факторов- анализ главных компонент с помощью вращения varimax с нормализацией Кайзера).

Молекулярно-генетические методы исследования (институт биохимии и биофизики при национальном Университете им. М. Улугбека, под руководством зав. лаборатории геномики, к.м.н. Абдурахимова А. А.) были проведены в несколько этапов: 1) Выделение ДНК из лейкоцитов венозной крови 2) Выявление полиморфных вариантов гена рецептора пролактина методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени с анализом кривых плавления.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез представляет собой несомненно важное исследование в области диагностики заболеваний молочных желез, предоставляя безопасный и высокоточный метод как для рутинных проверок, так и для выявления потенциальных проблем при наличии соответствующих симптомов. Это остается высокоэффективным в выявлении признаков не только доброкачественных дисплазий, но и обнаружение раковых образований молочных желез. В нашем исследовании УЗИ органов выполнялось всем больным в поликлинике, кабинете УЗИ ТГФРСНМЦОиР (врач: Г. Х. Джамалдинова).

Маммография является эффективным средством скрининга, позволяющим выявлять потенциальные аномалии на ранних стадиях, что существенно повышает шансы успешного лечения. В нашем научном исследовании маммографическое исследование проводилось на базе ТГФРСНМЦОиР (врач: С. Д. Муфти-Заде).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) представляет собой передовой метод образования мягких тканей, использующий явление ядерного магнитного резонанса. Этот метод позволяет выявлять метастазы – удаленные участки раковых клеток, распространяющиеся из первичной опухоли на другие органы или ткани. При использовании этого метода возможно обнаруживать метастазы в различных органах, таких как легкие, печень, кости, мозг и другие, что информирует о характере и динамике заболевания, а также планировать хирургические вмешательства, химиотерапию, лучевую терапию и иные методы лечения.

Иммуногистохимический анализ является особым типом гистологического исследования, основанным на иммунной реакции антиген-антитело. Антитела распознают чужеродные для организма опухолевые элементы (антигены) и нейтрализуют их. При иммуногистохимии используются реактивы, в состав которых входят меченые антитела к определенным опухолевым белкам. По

возникновению иммунной реакции возможно судить о наличии патологических агентов. Наше ИГХ исследование было проведено в IPSUM pathology на базе ТГФРСНМЦОиР под руководством Ботиралиевой Г.К.

В третьей главе «**Результаты исследования по поставленным задачам**» диссертации проанализированы результаты клинико-гормональных, генетических, иммуногистохимических и инструментальных исследований всех обследованных женщин.

Объектом исследования явились 70 больных с ГПРЛ, ассоциированных раком молочной железы и гиперпролактинемии (I основная группа) и 30 женщин, страдающих раком молочной железы без гиперпролактинемии (II группа сравнения). Возраст в первой группе варьировал от 29 лет до 65 лет (средний возраст в основной группе $49 \pm 11,7$). Во II группе возраст составил от 19 лет до 65 (средний возраст соответствовал $45,2 \pm 13,2$). Преобладающее большинство случаев женщин I группы приходилось на 50-59 летний возраст (47,14%), в то время как у женщин II группы в этом возрастном диапазоне их наблюдалось в 20% случаях, т. е. представленность женщин с ГПРЛ и РМЖ была выше в возрастном диапазоне от 50 до 65 лет, что составило 63% всех случаев. А при нормопролактинемии РМЖ большей частью наблюдался у женщин до 49 лет (63%). Анализ основных показателей болезни в исследуемых группах выявил следующее: у 70 пациенток I группы уровень ПРЛ варьировал от 96,1 нг/мл до 532,2 нг/мл ($CO \pm 113,2$) и от 9,4 до 17,8 нг/мл ($CO \pm 3,66$) соответственно ($p < 0,001$).

При магнитно-резонансно-томографическом обследовании ХСО были обнаружены следующие изменения. Микроаденома - у 43 больных (62%) из них пролактинома у 27 (62,7%), неактивная аденома гипофиза у 14 (32,5%), соматотропинома и кортикотропинома по 1 случаю (2,32%) соответственно. Синдром пустого турецкого седла - у 15 (21,4%), и у 12 (17,4%) патологии гипофиза не было выявлено, а ГПРЛ была обусловлена неопухолевыми причинами.

Клиническая картина исследуемых пациентов складывалась из следующих симптомов: выделения из груди у пациенток I группы в 100 % всех наблюдений, характеризовались следующим образом: молоко 28 (40%) молозиво у 22 (31,4%), кровянистые выделения у 10 (14,2%) и смешанные данных вариантов у 10 (14,2%) больных соответственно. Болезненность или масталгия явилась одним из важных симптомов и позволяла дифференцировать течение болезни. Так, у женщин с РМЖ и ГПРЛ боли в молочных железах встречались у 64 больной (91,4%) случаев, против 10 пациенток (33,3%) в группе сравнения. При этом боли были разлитые, тупого характера, при пальпации пациентки особую чувствительность не отмечали. Но у женщин с нормопролактинемией боли хотя и встречались в 3 раза реже, были резкими, острыми, иррадировали в соски и в подмышечную область. Пациентки зачастую не давали дотрагиваться до их грудей. Отличительным признаком их болезни также являлась отечность и увеличение размеров молочных желез за короткий период времени на 1-2 размера, что волновало пациенток по началу. Следует отметить, что отечность молочных желез хотя преобладала у женщин I группы 64,28% против 53,3% (16 случаев), она не всегда сочеталась «типичными» признаками РМЖ как втянутость соска- у 32 больных (22,4%) против 19 (63,3%), апельсиновая корка у

34 (48,5%) и 18 (60%), покраснение молочной железы у 23 (32,8 %) и у 12 (40%). То есть наличие гиперпролактинемии уже на стадии клинических проявлений способствовало стертому течению болезни, что ухудшало раннюю, своевременную диагностику. И наконец, увеличение лимфатических узлов подмышками наблюдалось у 29 (41,4%) и в 12 (40%) соответственно в I и II группах. У больных I группы достоверно значимо часто встречалась масталгия, в то время как классические симптомы РМЖ (отечность молочной железы, соска, апельсиновая корка и покраснение) преобладали во II группе, т.е. их течение было явным и ярким. При гиперпролактинемической ассоциации РМЖ эти проявления были нивелированными.

Далее нами была изучена гистологическая принадлежность, с описанием отношения шансов с 95% доверительным интервалом, а также р-значимостью.

Анализ частоты встречаемости гистологических подтипов РМЖ выявил преобладающую частоту инвазивно-протокового рака 14%, аденокарциному, дольковый рак *in situ* и медулярный рак по 12 % случаев. Но, отдельный анализ с учетом уровня пролактина выявил, что у женщин с гиперпролактинемией наиболее часто встречались инвазивные и агрессивные формы рака- инвазивно-протоковый рак 18,6% аденокарцинома 15,7% и медулярный рак 14,3%, в то время как при нормопролактинемии эти формы РМЖ встречались достоверно реже- 3,3% , 3,3% и 6,7% соответственно, но у них большинство случаев приходилось на относительно доброкачественные гистотипы – внутрипротоковый рак *in situ*, дольковый рак *in situ*, а также папиллярный рак, что составило 23,3 %, 26,7% и 23,3% соответственно.

Далее нами анализирован характер распределения молекулярной принадлежности РМЖ с учетом пролактина. Согласно местным и международным рекомендациям выбор терапии и определение прогноза при раке молочной железы в настоящее время определяется биологическими характеристиками опухоли и назначается с учетом ее молекулярных подтипов, к которым относятся люминальный тип А, люминальный тип В (Her2-отрицательный), люминальный тип В (Her2- положительный), Her2-положительный и базальноподобные (трижды негативные) опухоли (Suaifan G., 2017). Для определения молекулярного подтипа РМЖ используется иммуногистохимический метод, с помощью которого в основном опухолевом узле и метастатических очагах оцениваются поверхностная экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, статус рецептора эпидермального фактора роста Her2/neu, а также маркер клеточной пролиферации Ki67 (Russnes H., 2017).

В нашем исследовании выявилась значительная разница в распределении трижды-негативного рака в I и во II группе, что составило 32,9%против 3,3% соответственно. Также мы наблюдали довольно весомую разницу при Люминальном В HER+ типе. В первой группе она составила 20% против 3,3%, а касательно Нелюминального типа наши результаты соответствовали 14,3% в I группе и 3,3 % во II группе. Самая большая разница выявлялась в Люминальном А типе. Так, при раке молочной железы в условиях нормопролактинемии результат составил 32% против 14,3% соответственно. Ниже приведена таблица сопряженности молекулярных типов рака молочной железы с уровнем пролактина.

Таблица 2

Молекулярная принадлежность РМЖ при нормо- и гиперпролактинемии.

№	Показатели	Гиперпролактинемия (n=70)		Нормопрولاктинемии (n=30)		Всего n(%)	-R Пирсона -ОШ; 95%ДИ -p-value
		n	%	n	%		
1.	Трижды-негативный тип	23	32,9	1	3,3	24 (24%)	0,74 13,0 3,3-15,9 <0,001
2	Люминальный В her/neu -	13	18,6	5	16,7	17 (17%)	0,33 4,9 1,38-17,8 0,01
3.	Люминальный В her/neu +	14	20	1	3,3	15 (15%)	0,5 15,3 3,0-21,1 <0,001
4.	Нелюминальный тип	10	14,3	1	3,3	11 (11%)	0,4 4,0 1,7-12,2 0,003
5.	Люминальный А тип	10	14,3	22	73,3	32 (32%)	-0,401 0,1 0,06-0,55 0,002
Итого:		70	100	30	100*	100(100%)	

Для более подробной характеристики взаимосвязи уровня ПРЛ с основными характеристиками РМЖ нами выполнен анализ, который привязывал молекулярный тип с размером образования, гистологическим типом, возрастом пациентки, а также стадиями рака молочной железы.

Результаты проведенного анализа выявили достоверно значимую разницу в распределении больных всех четырех стадии в обеих группах больных. Так, в первой стадии было всего 5,7% больных I группы против 23,3% во II группе ($p<0,001$), во II стадии 7,1% против 73,3% ($p<0,072$), в III стадии 38,6% против 0% ($p=0,005$), а в IV стадии 48,6% против 3,3% ($p<0,001$). При гиперпролактинемии течение болезни было быстро прогрессирующим, то есть фактически из 70 больных I группы только 9 женщин (12,8%) находились на ранних I и II стадиях болезни. Как было сказано выше на фоне ГПРЛ плохо диагностируется на I и II стадиях, и их частота резко возрастает с достижением III и IV стадии, что составляет 38,6% и 48% соответственно. В то время как нормопрولاктинемические варианты РМЖ в преобладающем большинстве случаев (96,6%) были пациентки I и II стадии болезни.

Напротив, если рассматривать связь размера образования с молекулярным подтипом, то достоверной значимости мы не обнаружили

($p=0,717$), что свидетельствует о том, что размер образования не влияет на молекулярный тип рака молочной железы.

Далее в соответствии с поставленной задачей нами анализирована взаимосвязь молекулярных подтипов РМЖ с ее размерами в зависимости от уровня ПРЛ. При этом размер РМЖ был ранжирован на 3 группы согласно классификации TNM AJCC (8-е издание, 2017 г.) на следующие: до 2 см, от 2х до 5 см и более 5 см. Женщины с ГПРЛ имели тенденции с большим размерам опухолей молочных желез, в то время как при нормопролактинемии большей частью 53% были меньшие размеры РМЖ. Известно, что гистологический подтип опухоли во многом определяет не только биологическое поведение опухоли, но и диктует выбор тактики ведения больных с тем или иным видом РМЖ. В этой связи нами анализирована частота встречаемости различных гистоподтипов РМЖ в зависимости от уровня ПРЛ.

Таблица 3
Частота встречаемости рака молочной железы с учетом молекулярных и гистологических подтипов в зависимости от уровня пролактина (n=100)

Харак-ка опухоли	I группа (n=70) II группа (n=30)	Люминальный А	Люминальный В her/neu -	Люминальный В her/neu +	Нелюминальный тип	Трижды-негативный тип	N (%)	p-value
Гистологический тип								<0,001
Инвазивно-протоковый рак	I группа	4	3	2	0	4	13 (18,6%)	<0,001
	II группа	1	0	0	0	0	1 (3,3%)	
Апокринная карцинома	I группа	1	1	2	2	2	8 (11,4%)	<0,001
	II группа	0	0	0	1	0	1 (3,3%)	
Аденоид-кистозный рак	I группа	0	2	4	2	3	11 (15,7%)	<0,001
	II группа	1	0	0	0	0	1 (3,3%)	
Внутрипроковый рак in situ	I группа	0	0	1	0	3	4 (5,7%)	<0,001
	II группа	5	2	0	0	0	7 (23,3%)	
Дольковый рак in situ	I группа	0	1	1	0	2	4 (5,7%)	<0,001
	II группа	5	2	1	0	0	8 (26,7%)	
Дольковый рак	I группа	0	1	0	2	3	6 (8,6%)	<0,001
	II группа	1	0	0	0	0	1 (3,3%)	
Тубулярная карцинома	I группа	3	1	0	1	1	6 (8,6%)	<0,001
	II группа	0	1	0	0	0	1 (3,3%)	
Каллоидный рак	I группа	1	1	1	2	2	7 (10%)	<0,001
	II группа	1	0	0	0	0	1 (3,3%)	
Медуллярный рак	I группа	1	3	3	0	3	10 (14,3%)	<0,001
	II группа	2	0	0	0	0	2 (6,7%)	
Папиллярный рак	I группа	0	0	0	1	0	1 (1,4%)	<0,001
	II группа	6	0	0	0	1	7 (23,3%)	
Итого:	I группа (%)	10 (14,2%)	13 (18,5%)	14 (20%)	10 (14,2%)	23 (32,8%)	70 (100%)	
	II группа (%)	22 (73,3%)	5 (16,6%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	30 (100%)	

Исследование гистологического типа опухоли было исследовано у 100 пациенток (табл. № 3), выявил преобладающую частоту инвазивно-протокового рака- 14% среди всех видов (I группа-92,8%, II-7,14%), на втором месте расположились сразу 3 гистологического типа: медуллярный рак 12% (I группа-83,3% против 16,6%), аденоид-кистозный рак 12% всего (I группа-91,6%, II-8,3%), дольковый рак *in situ* 12% (33,3% в I группе и 66,6% во II группе соответственно). Стоит отметить, что папиллярный рак молочной железы встречался в 8% всех гистологических типов и составил в I группе 12,5%, а во II группе 87,5% соответственно. Из этого следует, что типы рака молочных желез с наиболее благоприятным прогнозом чаще встречаются во II группе сравнения, а в I основной группе чаще фигурируют гистологические типы, которые влекут за собой неблагоприятный прогноз ($p < 0,001$).

У пациенток с гиперпролактинемией преобладали пациентки с внутрипротоковым раком *in situ*- 31 пациентка (41,89%). В группе пациентов с нормопрولاктинемией не отмечалось какое-либо преобладание определенного типа рака молочной железы, а также его биологического подтипа.

Таким образом, основным проявлением рака молочной железы ассоциированного гиперпролактинемией является стертость течения основных клинических симптомов РМЖ, которые заглушались яркостью гиперпролактинемических симптомов.

Высокие уровни ПРЛ для Люминальных подтипов опухолей ассоциировались с меньшими размерами опухоли при Люминальном В HER2-негативном РМЖ. Также гиперпролактинемия зависела от возраста пациенток, но эта зависимость противоположна для Люминального А подтипа и Люминального В HER2-негативного, трижды негативного подтипов РМЖ.

Полученные результаты указывают на весомую роль пролактина в развитии и прогрессии РМЖ особенно при Люминальном В HER2-позитивном РМЖ. ПРЛ вероятно выполняет функции онкогена, а при Люминальном В HER2-негативном и при Люминальном А может играть роль опухолевого супрессора.

Исследование корреляционных взаимосвязей между уровнем пролактина и различными клиническими, гормональными, гистологическими, молекулярными подтипами и иммуногистохимическими показателями в контексте онкологических аспектов представляет значимость для глубокого понимания биологических механизмов и молекулярных патологий, связанных с раком молочной железы. Обнаруженная положительная корреляция между уровнем пролактина и масталгией ($r=0,71$) свидетельствует о возможной связи между высокими уровнями пролактина и появлением болевых симптомов у пациентов. Кроме того, положительные корреляции с Ki-67 ($r=0,6$), HER2/neu ($r=0,7$), метастазами ($r=0,56$), эстрадиолом ($r=0,63$), инвазивно-протоковым раком ($r=0,6$) и аденокарциномой ($r=0,5$) подчеркивают потенциальную роль пролактина в регуляции клеточной пролиферации и метастатических процессов. Отрицательная корреляция с рецепторами ER ($-0,67$) и PR ($-0,59$) указывает на возможное влияние пролактина на экспрессию эстрогенов и прогестеронов, что может иметь важное значение для понимания гормональных механизмов в раке молочной железы. Особенно интересными являются обратные взаимосвязи с

папиллярным раком ($r=-0,78$), дольковым раком *in situ* ($r=-0,69$), внутритротоковым раком *in situ* ($r=-0,65$), что может подчеркивает значимость роли пролактина в различных подтипах рака молочной железы.

Выводы данного исследования, подкрепленные высокой степенью достоверности ($p=0,001$), подчеркивают необходимость дальнейших исследований для разъяснения молекулярных механизмов, лежащих в основе выявленных корреляций, и возможного использования уровня пролактина в диагностике, прогнозировании и лечении рака молочной железы.

Таким образом, пациенты РМЖ гиперпролактинемией ассоциированные требуют пристального внимания с момента установления диагноза.

Как показывают результаты исследования ПРЛ является триггерным фактором развития ранних неблагоприятных исходов. Более того, при гиперпролактинемии развиваются чаще формы рака молочной железы с неблагоприятной гистоструктурой и молекулярным подтипом, которые требуют ранних и агрессивных подходов в лечении этих форм опухоли. Наши исследования свидетельствуют о том, что в условиях ГПРЛ клинические проявления РМЖ ступенчаты и нивелированы, и способствуют поздней диагностике болезни и тем самым сокращая выживаемость пациентов.

В четвертой главе **«Молекулярно-генетические аспекты РМЖ, ассоциированные ГПРЛ»** приведены данные результатов собственных генетических исследований полиморфизмов rs849872 гена PRL и rs147265072 гена PRLR у женщин с РМЖ ассоциированный с гиперпролактинемией.

Все действия гормона пролактина (ПРЛ) опосредованы его рецептором (ПРЛР), который играет важную роль в каскаде передачи сигнала ПРЛ. Присутствие ПРЛ во внегипофизарной ткани предоставляет дополнительные данные, подтверждающие возможную роль этого гормона в онкогенезе. Рецептор пролактина PRLR, обнаруженный как в нормальной, так и в малигнизированной ткани молочной железы, проявляется более выражено в злокачественной ткани и способствует ангиогенезу. Ген PRL у человека расположен на 6 хромосоме и имеет протяженность около 10 тысяч нуклеотидной последовательности, включающих пять кодирующих экзонов.

Ген PRLR человека расположен на 5 хромосоме и имеет протяженность примерно 180 тысяч нуклеотидной последовательности. Изначально было описано, что у гена есть 10 экзонов, начиная с третьего и заканчивая десятым.

Согласно результатам популяционного исследования случай-контроль в Польше было выявлено что у женщин аллель G полиморфизма rs849872 гена PRL не только коррелировала с повышенными уровнями пролактина в сыворотке, но и было обнаружено, что rs849872 гена PRL чаще встречается в постменопаузе.

Следующий SNP который нас заинтересовал это- rs147265072 гена PRLR отвечающий за появление пролактин-секретирующей аденомы гипофиза, а также за резистентность ее к агонисту дофамина.

В этой связи следующей задачей настоящего исследования явилось генотипирование SNP rs849872 гена PRL и SNP rs147265072 гена PRLR у женщин с РМЖ.

Мы отобрали из образцов крови 100 исследованиях пациенток – 70 больных с ГПРЛ и РМЖ и 30 больных с НПРЛ и РМЖ для выделения концентрации ДНК. Далее нам была проведена детекция генотипа GG полиморфизма rs849872 гена PRL прибором ДТ прайм по двум каналам флуоресценции. График амплификации показал, что аллель G повышается на 10 циклов раньше, чем график амплификации аллели А. Это означает, что полиморфизм rs849872 A> G в этом образце ДНК относится к генотипу GG. В этом случае флуоресцентные зонды, разработанные для аллели А, связываются с образцом ДНК позже, чем зонды, разработанные для G, поэтому процесс амплификации произошел позже (Рис. 1)

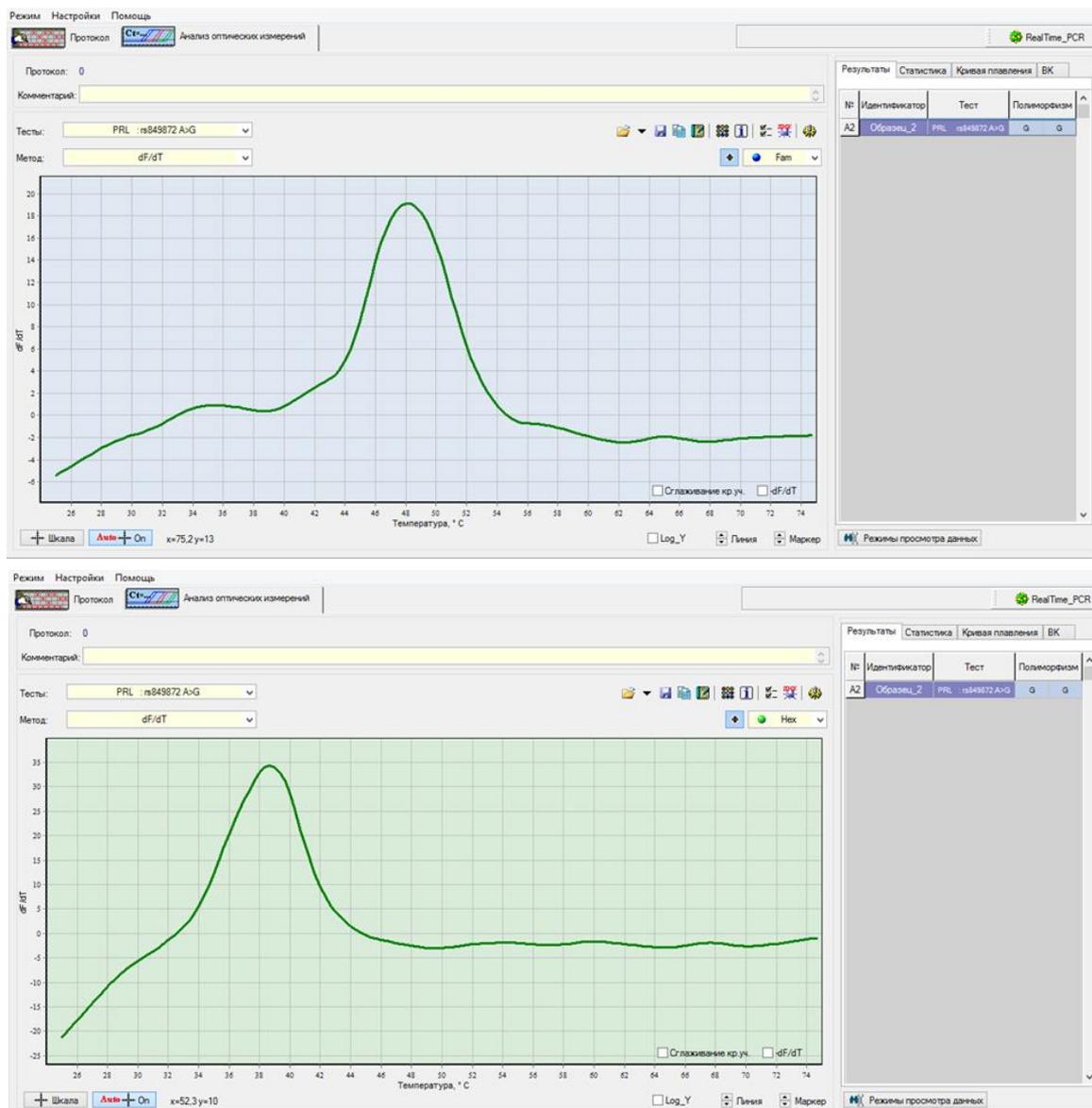


Рис. 1 Детекция генотипа GG полиморфизма rs849872 гена PRL прибором ДТ прайм по двум каналам флуоресценции

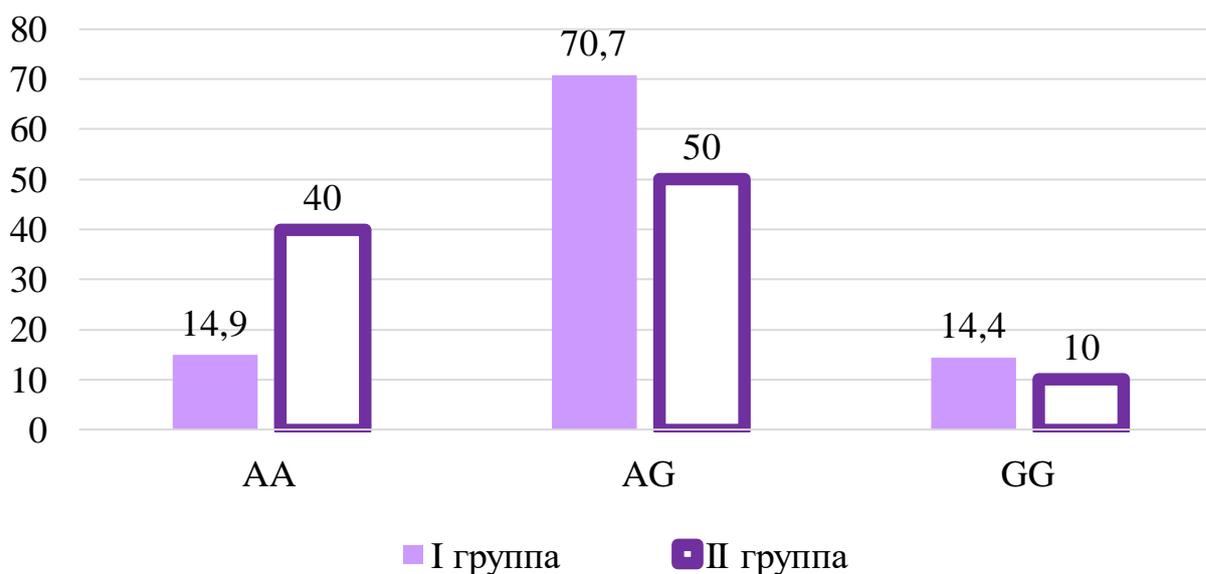
Далее был проведен сравнительный анализ распределения генотипов AA, AG, GG генотипов и встречаемости А и G аллелей полиморфизма rs849872 гена PRL у больных с гиперпролактинемией и с нормопролактинемией и РМЖ

(Табл. 4). Анализ распределения генотипов AA, AG, GG генотипов у больных с гиперпролактинемией и в группе сравнения выявил следующие результаты. AA генотип – 11 из 70 (14,9), AG генотип – 49 из 70 (70,7%) и GG генотип -10 из 70(14,4%) ($p < 0,001$). У обследованных пациентов с нормопролактинемией распределение было следующим: AA генотип – 12 из 30 (40%), AG генотип – 15 из 30 (50%) и GG генотип -3 из 10 (10%).

Таблица 4

Частота генотипов полиморфизма rs849872 гена PRL у исследованных групп.

Название гена	Название полиморфизма гена	Генотипы	Группы				p-value
			Гиперпро I группа		Нормпро II группа		
			n	%	n	%	
PRL	rs849872	AA	11	14,9	12	40,0	<0,001
		AG	49	70,7	15	50,0	
		GG	10	14,4	3	10,0	



Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$

Рис. 2 Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs849872 гена PRL

Как видно из данных, представленных на гистограмме (Рис. 2), наиболее часто у пациентов с гиперпролактинемией был выявлен генотип AG, в то время как у пациентов с нормопролактинемией- генотип AA. При оценке ассоциации между гиперпролактинемией и наличием генотипа AG была получена статистически достоверная связь ($< 0,001$). То есть наличие генотипа AG полиморфизма rs849872 гена PRL у женщин с РМЖ, ассоциированный с ГПРЛ указывает на существование дополнительного фактора риска у этой категории больных.

Дополнительно нами был проведен анализ распространенности еще одного варианта полиморфизма rs147265072 гена PRLR у исследованных пациентов.

Поскольку этот образец представлял собой гетерозиготный генотип по полиморфизму rs147265072 A>T, зонды, разработанные для аллелей А и Т, были интегрированы в ДНК одновременно, и график амплификации был построен в том же цикле (рис. 3).

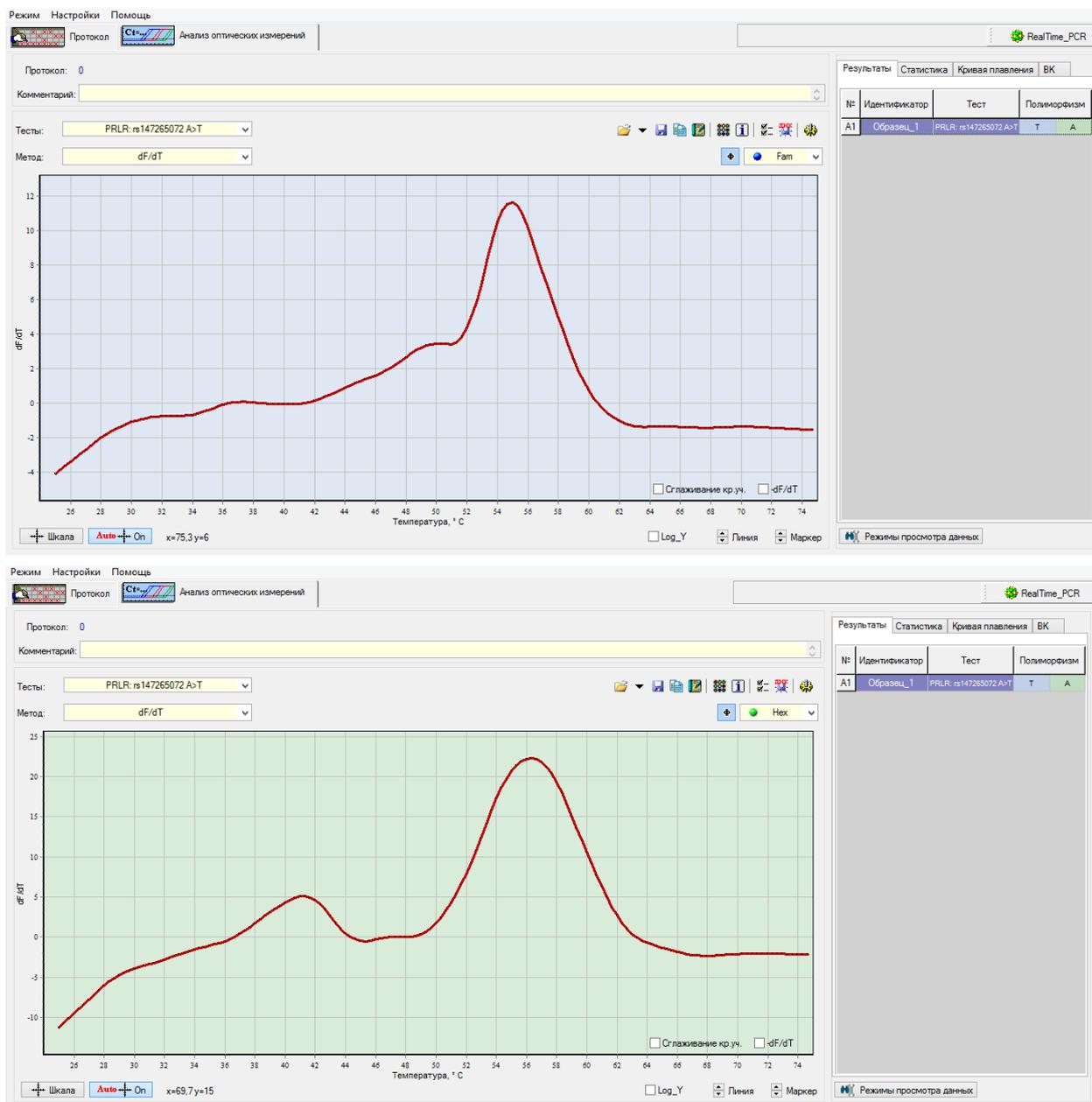
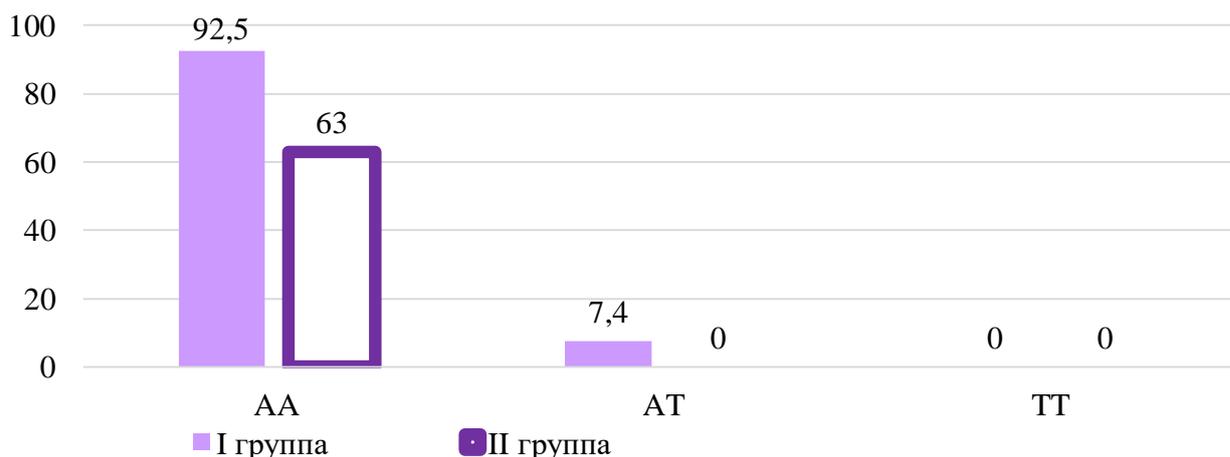


Рис. 3. Детекция генотипа АТ полиморфизма rs147265072 гена PRLR прибором ДТ прайм по двум каналам флуоресценции

Как было указано выше у больных с ГПРЛ и РМЖ имело место наличие пролактин-секретирующей аденомы гипофиза. Так, нами проведен отдельный анализ этих пациенток на предмет распространения генотипов полиморфизма rs147265072 гена PRLR и сравнивали с группой пациенток с неопухолевой ГПРЛ (Табл. 5)

**Частота генотипов полиморфизма rs14726572 гена PRLR у
исследованных групп.**

Название гена	Название полиморфизма гена	Генотипы	Группы				p-value
			Пролактинома		Нет пролактиномы		
			n	%	n	%	
PRLR	rs147265072 (p.Asn492Ile)	AA	25	92,5	63	100	<0,001
		AT	2	7,4	0	0	
		TT	0	0	0	0	



Примечание: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001

Рис. 4. Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs 147265072 гена PRLR

Сравнительный анализ распределения генотипов AA, AT, TT у больных с пролактиномой (I группа) и у пациентов без пролактиномы (II группа) выявил следующие статистически значимые различия. Распределение генотипов в группе больных с пролактиномой было следующим: AA генотип – 25 из 27 (92,5%), AT генотип – 2 из 27 (7,4%) и TT генотип – 0 из 27 (0%). У обследованных пациентов без пролактиномы распределение было следующим: AA генотип – 63 из 63 (100%), AT генотип – 0 из 63 (0%) и TT генотип – 0 из 63 (0%) (Рис.4). Таким образом, было выявлено что носительство генотипа AT ассоциировано с повышенным риском развития пролактиномы (p<0,001).

Результаты исследования свидетельствуют о важной роли полиморфизмов rs849872 и rs147265072 гена PRLR в формировании гиперпролактинемии и пролактиномы соответственно. Полученные данные целесообразно использовать для разработки прогностических критериев с целью выявления предрасположенности к данным патологиям.

ВЫВОДЫ

1. Анализ клиничко- гормональных показателей женщин с гиперпролактинемией (I группа), ассоциированной РМЖ выявил достоверное превалирование масталгии (91,4%), отека соска (53,3%), отека молочной

железы (53,3%) на фоне синдрома лактореи-дисменореи, в то время как во II группе значимо часто встречались классические симптомы рака молочной железы-кровянистые выделения из груди (92%), апельсиновая корка (60%), покраснение молочных желез (40%) и увеличение лимфатических узлов (40%).

2. Исследование взаимосвязи гистологических и молекулярных подтипов с уровнем пролактина выявило преобладание инвазивно-протокового рака 13 (19%), аденокарциномы 11 (16%) и медуллярного рака 10 (14,3%) в I группе, и повышенную частоту внутрипротокового и папиллярного рака *in situ* у 7 (23,3%) и долькового рака *in situ* в 8 (26,7%) во II группе больных против 5,7%, 5,7% и 1,4% при гиперпролактинемии соответственно ($p < 0,001$).

3. Сравнительное изучение иммуногистохимической характеристики рецепторного статуса в ткани рака молочной железы в исследуемых группах выявило достоверное значимое повышение HER2/neu (67,2%), Ki-67 (52,7%), против (9,9%), и (9,6%) соответственно у больных I и II групп ($p < 0,001$). Рецепторы к эстрадиолу (ER) и прогестерону (PR) достоверно преобладали у женщин II группы 81,6% и 59,6%, чем в I группе 24,8% и 19,3% соответственно ($p < 0,001$). Данные свидетельствуют о том, что при нормопролактинемии РМЖ является высокодифференцированным с низкой пролиферативной активностью и минимальным агрессивным течением.

4. Изучение иммуногистохимической характеристики рецепторного статуса ткани молочной железы с учетом уровня пролактина и молекулярного подтипа опухоли выявило, что у пациентов I группы преобладал трижды негативный 32,9% против 3,3%, а также Нелюминальный тип 20% против 3,3%, в то время как у пациентов II группы большинство случаев приходилось на Люминальный А 73,3% против 14,3% молекулярных подтипов ($p < 0,001$).

5. Изучение корреляционной взаимосвязи между уровнем пролактина с клиническими, гормональными, гистологическими, молекулярными подтипами и иммуногистохимическими показателями выявило положительную корреляцию с масталгией ($r=0,71$), Ki-67 ($r=0,6$), HER2/neu ($r=0,7$), метастазами ($r=0,56$), эстрадиолом (0,63), инвазивно-протоковым раком ($r=0,6$), аденокарциномой ($r=0,5$) и отрицательную корреляцию с рецепторами ER (-0,67) и PR (-0,59), также, папиллярным раком ($r=0,78$), дольковым раком *in situ*, внутрипротоковым раком *in situ* ($r=0,69$) и ($r=0,65$) соответственно, с достоверностью $p=0,001$.

6. Изучение полиморфизмов rs849872 гена PRL и rs147265072 гена PRLR у женщин с РМЖ ассоциированный с гиперпролактинемией установило, преимущественную частоту встречаемости полиморфизмов rs147265072 у больных с пролактиномами с генотипом AA у 25 из 27 (92,5%), AT у 2 из 27 (7,4%) и TT 0 из 27 (0%) ($p < 0,001$). В то время как полиморфизм rs849872 обнаружен у женщин с безопухолевыми формами гиперпролактинемии, с распределением генотипов AG (70,7%), AA (14,9%) и GG (14,4%) ($p < 0,001$).

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

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

GUMAROVA ALIYA ANVARBEKOVNA

**THE ROLE OF HYPERPROLACTINEMIA IN THE TUMORIGENESIS
OF BREAST CANCER: CLINICAL, GENETIC AND
IMMUNOHISTOCHEMICAL ASPECTS**

14.00.03 – Endocrinology

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

TASHKENT – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2021/1/PhD/Tib1630.

The dissertation was prepared at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova.

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

Scientific adviser:

Khalimova Zamira Yusufovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Najmutdinova Dilorom Kamariddinovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Khodjaev Abduvahid Valiyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Andijan State Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2024 y., at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02, e-mail: info@endomarkaz.uz).

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

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2024 year.
(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2024 year).

F.F. Turaev

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

U.A. Mirsaidova

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Candidate of Medical Sciences

Kh.K. Nasirova

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

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the study. To study the effect of hyperprolactinemia on the clinical, histological, immunohistochemical and morphological characteristics of breast cancer.

The object of the study. The subjects of the study were 100 patients with breast cancer associated with hyperprolactinemia, who were undergoing outpatient and inpatient treatment in the mammology departments of the Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (TGFRSNPMTSOiR), as well as in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after academician Y.Kh.Turakulova. All patients were divided into 2 groups: I-main group - 70 women with hyperprolactinemia associated with breast cancer and II comparison group - 30 patients with breast cancer with normoprolactinemia.

The scientific novelty of the research is as follows:

The high role of PRL and PRLR gene polymorphisms (rs147265072) in the formation of hyperprolactinemia and prolactinoma has been proven;

The relationship between the high frequency of unfavorable histological (invasive ductal, adenocarcinoma, medullary cancer) and molecular subtypes of breast cancer with hyperprolactinemia (triple-negative, non-luminal HER/neu) has been proven;

A high frequency of PRLR RS849872 gene polymorphism with benign forms in hyperprolactinemia and PRLR 147265072 gene polymorphism in patients with prolactinomas has been proven;

The importance of hyperprolactinemia in HER/NEU (67.27%), Ki 67 (52.7%) in increasing the incidence of invasive forms of the disease that worsen the course of breast cancer is substantiated.

Implementation of research results. The results of timely diagnosis of patients suffering from breast cancer and hyperprolactinemia were introduced into practical healthcare: the methodological recommendation “The influence of hyperprolactinemia on the immunohistochemical and morphological characteristics of breast cancer” was approved. This methodological recommendation is intended for family doctors and endocrinologists working in the primary and secondary levels of the healthcare system. The recommendations have improved the efficiency of early diagnosis and management of patients with breast cancer and hyperprolactinemia; the results of the study on the algorithm for early diagnosis and management of patients with breast cancer and hyperprolactinemia were introduced into healthcare practice, in particular, the clinical practice of the EDI of the Samarkand region by order No. 32-I dated July 1, 2023 and the EED of the Jizakh region by order No. 97 of July 15, 2023 . The implementation of the scientific results of the study made it possible to conduct timely monitoring of the health status of patients with breast cancer and hyperprolactinemia, improve the quality of life by promptly eliminating complications arising from the transient, aggressive growth of malignant breast formation, and thereby reduce the risk of disability and mortality.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the dissertation is 98 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Халимова З.Ю., Гумарова А.А. Роль гиперпролактинемии в туморогенезе рака молочной железы: клиничко-генетические аспекты // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2023. – №4. – С. 149-154. (14.00.00; №8)

2. Халимова З.Ю., Гумарова А.А. Иммуногистохимические аспекты рака молочной железы в условиях гиперпролактинемии // Журнал гуманитарных и естественных наук – Ташкент, 2023. - №6(12). – Vol.1 – С. 187-193. (14.00.00;)

3. Khalimova Z.Yu., Gumarova A.A. Influence of hyperprolactinemia on Immunohistochemical and Morphological Characteristics of Breast Cancer // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA, 2023. - №13(8) – P.1143-1149. (14.00.00; №2)

II бўлим (II часть; II part)

4. Zamira Khalimova, Aliya Gumarova, Mijgona Safarova. Modification of breast in hyperprolactenemic conditions // Endocrine Abstracts May 2019. – Volume 63. 21st European Congress of Endocrinology 2019 18 - 21 May 2019, Lyon, France, P1089.

5. Khalimova Z.Yu., Gumarova A.A. The incidence of hyperprolactinemia in patients with breast cancer // Endocrine Abstracts (2022) V81 EP728 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP728.

6. Гумарова А.А. Гиперпролактинемия и рак молочной железы: клиничко-иммуногистохимические аспекты // II Международный конгресс эндокринологов Узбекистана "Inson qadri uchun" – Ташкент, 2022г. – С.105.

7. Гумарова А.А. Кўкрак беги саратони билан оғриган беморларда гиперпролактинемия билан касалланиш // Научно-практическая конференция молодых ученых посвященная памяти академика Я.Х. Туракулова "Эндокринология Узбекистана: достижения и перспективы". – Ташкент, 2023. – С.156.

8. Халимова З.Ю., Гумарова А.А. Влияние гиперпролактинемии на иммуногистохимическую и морфологическую характеристику рака молочной железы // Методические рекомендации. – Ташкент, 2023. – 24 с.

9. Гумарова А.А. Клинический случай: Пролактин-секретирующая аденома гипофиза и ожирение // Актуальные вопросы ожирения. – Навои, 15 марта 2022 года.

10. Гумарова А.А., Халимова З.Ю., Сафарова М.С. Резистентная пролактин-секретирующая макроаденома гипофиза // Достижения современной эндокринологии и диабетологии. Актуальные вопросы заболеваний надпочечников. – Уфа, Россия. – 7–8 апреля 2023.

11. Гумарова А.А. Роль гиперпролактинемии в туморогенезе рака молочной железы: клиничко-генетические и иммуногистохимические аспекты // Академический форум молодых ученых стран Большой Евразии Континент Науки. – г. Москва, 2023.