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

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

ХОЛОВА ДИЛОРОМ ШАРИФОВНА

ГИПОФИЗ НОФАОЛ АДЕНОМАЛАРИНИ (ГНА) ДАВОЛАШДА Д$_2$ РЕЦЕПТОРЛАРИ АГОНИСТЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ

14.00.03 – Эндокринология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

УДК: 616.432-006.55-085

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Холова Дилором Шарифовна
Гипофиз нофаол аденомаларини (ГНА) даволашда
$Д_2$ - рецепторлари агонистларининг аҳамиятини баҳолаш……………….. 3

Холова Дилором Шарифовна
Оценка роли агонистов $Д_2$ – рецепторов в терапии
неактивной аденомы гипофиза (НАГ)………………………………………. 21

Kholova Dilorom Sharifovna
Assessment of a role of agonist of D_2- receptors in therapy inactive
adenomas of a hypophysis 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of pulished works 43

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

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

ХОЛОВА ДИЛОРОМ ШАРИФОВНА

ГИПОФИЗ НОФАОЛ АДЕНОМАЛАРИНИ (ГНА) ДАВОЛАШДА Д$_2$ РЕЦЕПТОРЛАРИ АГОНИСТЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ

14.00.03 – Эндокринология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.PhD/Tib193 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	**Халимова Замира Юсуфовна** тиббиёт фанлар доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	**Нажмутдинова Дилором Қамардиновна** тиббиёт фанлар доктори, профессор
	Махкамов Козим Эргашевич тиббиёт фанлар доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	**Тошкент врачлар малакасини ошириш институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc. 27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___»_____________ соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@ mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2018 йил «__» ______________да тарқатилди.
(2018 йил «___» _____________даги ____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г.Гадаев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д, профессор

Б.Х.Шагазатова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби,т.ф.д, профессор

С.И.Исмаилов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Гипофиз нофаол аденомаси (ГНА)нинг патогенези, эрта клиниколди ташхисоти, башоратлаш ва даволаш масалалари замонавий эндокринологияда ўз ечимини кутаётган муаммолардан ҳисобланади. Гипофизнинг нофаол аденомаси кўп ҳолларда микропролактинемияли беморларда учрайди ва умумий популяцияда 0,1–0,2% ни ташкил этиб[1], томографик текширишларда барча соғлом инсонларнинг 10% ида гипофиз аденомаси аниқланган.[2] Бош мия ўсмалари таркибида аденогипофизнинг хавфсиз ўсмалари 15% ни ташкил қилади. Гипофизнинг нофаол аденомаси ташхиси эса барча гипофиз ўсмаларининг 25–30% ида аниқланади. Умумий популяцияда ГНА учраши 1 млн аҳолига нисбатан 50 ҳолатни ташкил этиб, ҳозирги кунда «замонавий технологиялар касаллиги» номини олган, гипофиз инциденталомаларига эга беморлар сони 5–17 ҳолатни ташкил қилади.[3]

Жаҳонда гипофиз нофаол аденомаларини даволашда $Д_2$ рецепторлари агонистларининг аҳамиятини баҳолаш ҳамда даволашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш, эрта ташхислаш усулларини такомиллаштириш, шунингдек, эндокрин касалликларни эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида беморларни скрининг тизимига жалб қилиш; гипофизнинг нофаол аденомаси мавжуд беморларни даволашда оптимал даволаш тизимини танлаш; гипофиз аденомаси мавжуд беморларни эрта аниқлаш сабабларини ва хусусиятларини асослаш, эндокрин тизими касалликларини даволашнинг патогенетик механизмларини ишлаб чиқиш, касалликнинг турли асоратларини аниқлаш ва уларни олдини олишга қаратилган ташхислаш ва даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш, аҳоли орасида нофаол гипофиз аденомаси келиб чиқиши ва ҳаёт сифатини яхшилашга йўналтирилган кенг миқёсли тадқиқот ишлари амалга оширилмоқда.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими тубдан янгиланди. Эрта ташхислашга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирларнинг амалга оширилиши натижасида аҳоли орасида эндокрин касалликларни ўз вақтида аниқлаш, даволашнинг самарали усулларини татбиқ этиш, аҳоли орасида нофаол гипофиз аденомасини барвақт аниқлаш, замонавий даволаш тартибини ишлаб чиқиш ва оғир асоратларнинг олдини олиш бўйича муайян натижаларга эришилди. Амалга оширилган чора-тадбирларга қарамасдан бугунги кунда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш бўйича муайян муаммолар мавжуд. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги

[1]Кадашев Б. А., 2007; Лапшина А. М., Абросимов А. Ю., Марова Е. И., 2008.
[2]Губина Е. В., Шипилов А. А., 2008; Yuen Y. P., Lai J. P., Au K. M. et al., 2013.
[3] Glezer A., D.,' Alva C. B., Salgado L. R., Clinically nonfunctioning pituitary adenoma growth after radiosurgery, 2012.

босқичга кўтаришда «...турли ўсма касалликлар профилактикаси ва ташхислаш, замонавий стратегияларни қўллашни кенгайтириш, юқори малакали ва сифатли тиббий хизмат кўрсатиш»[4] бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш билан бир қаторда гипофиз аденомасини ташхислаш ва даволаш бўйича чуқур илмий изланишлар олиб бориш тақоза этилади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси», 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Замонавий мамлакатимиз ва хорижий адабиётларни таҳлил қилиш шундан далолат берадики, бу мавзу бўйича чоп этилаётган мақолаларнинг доимий равишда ортишига қарамасдан, тасодифан гипофиз ўсмалари аниқланиши эндокринология, нейроэндокринологиянинг ва нейрохирургиянинг етарлича ўрганилмаган муаммоси ҳисобланади. Гипофиз нофаол аденомаси кўп ҳолларда микропролактинемияли беморларда учраб, бу қатор муаллифлар маълумотларида келтирилган (Губина Е.В., Шипилов А.А., 2008; Yuen Y.P., Lai J.P., Au K.M. et al., 2013). Бунда МП мавжуд соғлом инсонларнинг 10% ида томографик текширишларда гипофиз аденомаси аниқланади (Дедов И.И., Мельниченко С.А., Романцева Т.И., 2004; Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Воронцов А.В., 2008; Glezer A.D., Alva C.B., Salgado L.R., 2012). Гипофиз билан боғлиқ бўлмаган касалликлар сабабли оламдан ўтган беморлар аутопсиясида гипофиз аденомалари 10–20% ҳолатларда топилади. ГНА ташхиси эса барча гипофиз ўсмаларининг 25–30% ида аниқланади (Дзеранова Л.К., Гончаров Н.П., Добрачева А.Д. ва бошқ., 2008).

Гипофиз инциденталомаларига эга беморларда касалликнинг учраш тезлиги 1 млн аҳолига нисбатан 5–17 ҳолатни ташкил қилади (Anagnostis P., Adamidou F., Polyzos S. A, Efstathiadou Z., Panagiotou A., Kita M., 2011). Тасодифан гипофиз ўсмалари аниқланган, лекин маълум бир клиник бузилишлари бўлмаган бу шахслар 5 йилгача муддат ичида динамик кузатув остига олиниши лозим, чунки уларда ҳам гормонал фаол, ҳам гормонал

[4] 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси.

нофаол ўсмалар бошланиш ҳолатлари бўлиши мумкин (Melmed S., 2011).

Бундай беморларни кузатиш ва даволаш тактикалари, касаллик этиологияси, клиник кўринишлари ҳақидаги ягона тасаввурлар ҳозирги вақтда мавжуд эмас. Тавсия қилинган терминларнинг турли-туманлиги («белгисиз», «яширин», «гормонал нофаол», «фаолиятсиз»), касалликнинг келишилган мезонлари ва стандарт аниқланиши йўқлиги касаллик тарқалганлигига баҳо беришга қийинчилик туғдиради, ташхислаш ва даволашнинг умумлаштирилган алгоритмларини ишлаб чиқишга тўсқинлик қилади.

Республикамизда ҳозирги кунгача ушбу патологияни мақсадли ўрганиш амалга оширилмаган, бу патологияга эга беморларни текшириш ва кузатиш алгоритмлари қабул қилинмаган. Соғлиқни сақлаш тизимининг бозор иқтисодиётига ўтиши муносабати билан иқтисодий харажатларни ҳисобга олган ҳолда янги масалалар тиббиёт олдида юзага келди. ГНА бор беморларни эрта аниқлаш, дифференциаллашган ҳолда даволаш ва буларни таъминлаш борасида харажатларни минималлаштириш йўлларини излаб топишга йўналтирилган ҳаракатлар дастурига эга бўлиш лозим.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти ФДСС 12.8 «Гипофизнинг нофаол аденомаси мавжуд беморлар организмида нейроэндокрин ва паракрин тизимлари фаолиятини бошқаришнинг молекуляр-генетик механизмлари» фундаментал лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ўсмалар ўсишини таъминловчи омилларни ҳамда уларни даволашда ишлатиладиган $Д_2$ рецепторлари агонистларининг самарадорлигини баҳолаш орқали гипофиз нофаол аденомалари ривожланишининг клиник, гормонал ва визуализацион хусусиятларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЎзРда гипофиз аденомалари структурасида ГНА учраш тезлигини ўрганиш, ГНАнинг гендер, ёшга оид, гормонал, визуализацион хусусиятларини аниқлаш;

ўсма ўлчамларини инобатга олган ҳолда ангиогенез ва апоптоз кўрсаткичларни ўрганиш;

$Д_2$ рецепторлари агонистларининг ГНА мавжуд беморларда ўсма ўлчамлари ва клиник кўрсаткичларга коррекцияловчи фаоллигини баҳолаш;

ГНА клиник кечиши ва оқибатларига $Д_2$ рецепторлари агонистлари турли миқдорларининг таъсирини ўрганиш;

ГНА мавжуд беморларни даволашда $Д_2$ рецепторлари агонистларидан фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлигини асослаш ва ГНАни ташхислаш, даволаш алгоритмини амалиётга жорий қилиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида гипофизнинг нофаол аденомаси мавжуд 18 ёшдан 60 ёшгача бўлган 127 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб ГНА ривожланишида апоптоз – ФНО-α, p53, bcl-2 ҳамда ангиогенез омиллари – VEGF ва унинг рецептори – VEGFR –

2 ролини баҳолаш мақсадида веноз қон ва қон зардоби, текширилган беморлар гипоталамо-гипофизар соҳасининг МРТ расмлари, СД дисклари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда умумклиник, биокимёвий, гормонал, ижтимоий-генеалогик, ИФА, визуализацион, статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

гипофиз нофаол аденомалари ривожланишида полиморф апоптоз маркёрлари – ФНО-α, p53, bcl-2 ҳамда ангиогенез маркёрлари – VEGF ва унинг рецептори – VEGFR – 2 нинг хусусиятлари очиб берилган;

гипофиз нофаол аденомаларини даволашда $Д_2$ рецепторлари агонистлари, яъни каберголиннинг касаллик клиник кечиши, ўсма ўлчамлари ҳамда апоптоз ва ангиогенез кўрсаткичларига таъсир механизми исботланган;

гипофиз нофаол аденомаларини даволашда $Д_2$ рецепторлари агонистларидан фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлиги ҳамда клиник амалиётда самарали тартибда даволаш тизимининг тартиби ишлаб чиқилган;

касалликни ташхислашда магнитли резонанс томографик текширув натижалари клиник ва гормонал кўрсаткичлар ҳамда апоптоз ва ангиогенез омилларини баҳолаш орқали гипофиз нофаол аденомалари даволаш тартибининг натижалари исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

маълумотлар базаси компьютер дастури кўринишида «Гипофизнинг нофаол аденомаси мавжуд беморларни истиқболли кузатиш регистри» яратилган ва BGU00334 рақам билан рўйхатдан ўтказилган;

тадқиқот натижалари гипофиз нофаол аденомаларининг келиб чиқиш хусусиятини клиник, гормонал ва генетик жиҳатдан фикрлаш доирасини кенгайтиришга олиб келган;

ишлаб чиқилган «Гипофиз нофаол аденомалари мавжуд беморларни ташхислаш, даволаш ва назорат қилиш алгоритми» гипофиз нофаол аденомалари мавжуд беморларни келгусида олиб бориш ва намоён бўлиши бўйича ташхислаш қадамлари ҳамда кўплаб режали муолажаларни сезиларли қисқартириш имконини беради;

тадқиқот натижалари ўсма ривожланишининг патогенези тўғрисида апоптоз ва ангиогенез омилларининг аҳамияти тўғрисидаги билимларининг ошишига имкон яратган;

жарроҳлик усулига альтернатив сифатида $Д_2$ рецепторлари агонистларини қўллаш эндокринолог шифокорлар ҳамда нейрожарроҳлар учун медикаментоз давони қўллаш учун қўшимча имконият туғдиради ва бу беморларни кузатиш тактикасини такомиллаштириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, биокимёвий, гормонал, ижтимоий-генеалогик, ИФА, визуализацион текширув усулларига асосланилганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларни илмий аҳамияти касаллик ривожланиши хавфига сабаб бўладиган гипофиз нофаол аденомалари ривожланишидаги полиморф маркёрлар–ФНО-α, p53, bcl-2, VGFE ва унинг рецептори VGFER – 2 аниқланилиши, касаллик кечишини башоратлаш усулларини ишлаб чиқиш учун асос яратади. Генетик тадқиқотлар натижалари гипофиз нофаол аденомаси профилактикасига доир тадбирларни ишлаб чиқиш, олиб бориладиган даволаш тадбирларини яхшилаш, касаллик зўрайишининг олдини олиш ва шу орқали беморларда асоратлар ҳамда ногиронлик кўрсаткичларининг камайиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гипофиз нофаол аденомаси мавжуд беморларни ташхислаш, даволаш ва назорат қилиш гипофиз нофаол аденомалари мавжуд беморларни келгусида олиб бориш ва намоён бўлиши бўйича ташхислаш қадамлари ҳамда кўплаб режали муолажаларни сезиларли қисқартириш имконини беради. Олинган натижалар беморларни назорат қилиш ва ўз вақтида адекват даволаш тизимини яратишда умумий амалиёт шифокорлари, эндокринологлар, нейрожарроҳлар ва радиологларга ташхислаш муолажалар тактикасини тўғри танлаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гипофиз нофаол аденомаларини (ГНА) даволашда $Д_2$ рецепторлари агонистларининг аҳамиятини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

маълумотлар базаси компьютер дастури кўринишида «Гипофизнинг нофаол аденомаси мавжуд беморларни истиқболли кузатиш регистри» ишлаб чиқилган (BGU 00334-сон гувоҳнома) ҳамда 2016 йилда 1 июнда рўйхатдан ўтказилган;

«Гипофиз нофаол аденомаларни кузатиш, ташхислаш ва даволаш тартиби» услубий қўлланмаси соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 15 декабрдаги 8н–р\184-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма гипофиз нофаол аденомалари билан хасталанган беморларни эрта ташхислашда нейроэндокрин ва генетик хусусиятларни исботлаш ҳамда касалликнинг даволаш тартибини амалга ошириш имконини берган;

гипофиз нофаол аденомаларини даволашда $Д_2$ рецепторлари агонистларининг аҳамиятини баҳолаш ва касаллик асоратларини камайтириш бўйича олинган илмий натижалар Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология тиббий маркази, Бухоро ва Самарқанд вилоятлари эндокринология диспасерларида татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 15 декабрдаги 8Н–з\56-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий этилиши даволаш самарадорлигини ошириб, касалликнинг тарқалишини камайтирган, касаллик туфайли ногиронликнинг олдини олиш ва беморлар ҳаёт сифати яхшиланишини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан, 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **«Гипофиз нофаол аденомасини даволашнинг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида муаммонинг замонавий ҳолати таҳлил этилган. ГНАлар эпидемиологияси, тарқалганлик даражаси масалалари ёритилган. Шунингдек, ГНАлар ривожланишидаги энг аҳамиятли патогенетик омилларнинг ўрганилганлик даражаси таҳлил қилинган. Гипофиз аденомаси ривожланишида генетик омиллар роли алоҳида таъкидланган, асосли тиббиёт нуқтаи назаридан терапия масалалари ёритилган. ГНАлар ривожланишида полиморф маркёрлар (ФНО-α, p53, bcl-2, VEGF ва унинг рецептори VEGFR – 2)нинг ўрни ўрганилган. ГНАларни даволаш исботли тиббиёт нуқтаи назаридан батафсил ёритилган, замонавий ёндашувлар акс эттирилган, мавзунинг долзарблиги ва ўрганилишининг зарурати асослаб берилган.

Диссертациянинг **«Гипофиз нофаол аденомасини ташхислаш ҳамда даволаш самарадорлигини баҳолашнинг материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи боби клиник материал умумий тавсифи, тадқиқотнинг лаборатор-функционал, генетик ва статистик усулларини ўз ичига олган.

Гормонал текширувлар беморлар қон зардобида лютеинловчи гормон (ЛГ), фолликулстимулловчи гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ), соматотроп гормон (СТГ), адренокортикотроп гормон (АКТГ) базал концентрациясини барча беморларда радиоиммун таҳлил услуби билан «Immunotech» фирмаси

(Чехия) реактивларини қўллаган ҳолда «Gamma – 12» ва «Strantg 300» ҳисоблагичларида Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази РИА лабораториясида амалга оширилди.

ИФА текширувлари Тошкент тиббиёт академиясининг марказий илмий-тадқиқот лабораториясида бажарилган. Ўсма некрози альфа омили (ФНО-α), p53, Bcl-2, VEGF ва VEGFR – 2 рецептори қаттиқ фазали иммунофермент анализатори AT – 858 да (LTD, Хитой) «Цитокин» (СПб.), «Bender Med Systems» (Австрия) ва «Вектор Бест» (Новосибирск) фирмалари тўплами қўлланилган ҳолда текширилди. Ўлчов бирлиги – пкг/мл.

Маълумотларни статистик таҳлил қилишда STATISTICA – 6,0 статистик дастурларидан фойдаланилди.

Диссертациянинг **«Гипофиз нофаол аденомасининг гендер, клиник-гормонал ҳамда визуализацион тавсифи»** деб номланган учинчи боби икки қисмдан иборат бўлиб, биринчи қисмида регистрга киритилган беморлар тўғрисидаги гендер, ёшга оид, клиник, гормонал ва визуализацион маълумотлар; иккинчи қисмида тадқиқотларнинг асосий гуруҳлари гендер, ёшга оид, клиник, гормонал ва визуализацион маълумотлари келтирилган. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, макро- ва микроаденомали беморларда гендерли, ёшга оид маълумотларда фарқ кузатилмади. Аммо касаллик кечишининг клиник кўриниши, гормонал ва визуализацион кўрсаткичлар бўйича макроаденомали беморларнинг ўзига хос хусусиятлари мавжуд. Макроадемали беморларда касаллик белгилари яққол намоён бўлади. 1- ва 2-гуруҳдаги макроаденомали беморларда ўртамиёна гиперпролактинемия аниқланади, бу, адабиёт манбаларида келтирилганидек, ўсаётган ўсма сабабли аортал қон томирларнинг компрессияси шароитида дофаминергик бошқариш бузилиши билан боғлиқ. Периферик қондаги тропли гормонлар – ФСГ, ЛГ, ПРЛ, СТГ, АКТГ концентрациялари даражаси ўсманинг ўлчами 10 мм дан катта бўлганида, микроаденомали 1- ва 2-гуруҳдаги беморларга солиштирганда, ифодаланган фарққа эга. Бу ушбу беморларни ташхислаш тартибига киритиш ва дифференциал ташхислаш имкониятини кенгайтириш, шу билан бирга бундай беморларни даволаш тактикасини оптималлаштириш имконини беради.

Ташхис қўйилган вақтга келиб ГНАнинг клиник манзараси, асосан, эндокрин, нейроофталмологик ва неврологик симптомлар мажмуидан иборат бўлиб, бу ҳолат касалликни анча эрта аниқлаш (яққол асоратлар йўқ бўлган босқичда), ташхисни белгилаш ва шундан келиб чиққан ҳолда адекват даволаш услубини танлаш масаласининг ечимини топиш борасида ушбу касаллик хусусиятлари ҳақида билимнинг турли ихтисосликдаги шифокорлардан талаб этади.

Диссертациянинг **«Гипофиз нофаол аденомаси патогенезида ўсиш омилларининг аҳамиятини баҳолаш»** деб номланган тўртинчи бобида апоптоз (ФНО-α, bcl-2, p53) ва ангиогенез (VEGF, VEGFR – 2) жараёнлари ҳолатини тавсифловчи кўрсаткичлар фаоллиги ўрганилган ва бу ГНА мавжуд беморларда хавф гуруҳини аниқлаш учун қўшимча омил сифатида хизмат қилади. ГНА ташхиси аниқланишида апоптоз (ФНО-α, bcl – 2, p53) ва ангиогенез (VEGF, VEGFR – 2) жараёнлар ҳолатини тавсифловчи кўрсаткичлар фаоллиги мавжудлиги касалликнинг оғирлик даражасини баҳолаш мезони сифатида ҳамда олиб борилаётган терапия самарадорлиги тактикасини аниқлашга хизмат қилиши мумкин. ГНАнинг клиник кечиши оғирлиги хусусиятлари билан генетик маркёрларнинг боғлиқлигини белгилаш касалликни башоратлаш ва оқибатини баҳолаш имконини беради. Соғлиқни сақлаш амалиётига ГНА касаллигини ташхислаш, башоратлаш ва ГНА мавжуд беморларни даволаш алгоритмини жорий қилиш муаммонинг ечимини топишда дифференциал ёндашиш, даволаш самарадорлигини ошириш, касаллик кучайиши жараёнларини барқарорлаштириш имконини юзага келтиради.

Иккала гуруҳдаги ГНА мавжуд беморлар қонида проапоптик жараёнларни тавсифловчи кўрсаткичларни ўрганишда уларнинг жиддий тарзда ортиши, кўпроқ даражада макроаденомали беморларда қайд этилди. Микроаденома мавжуд ГНА мавжуд беморларда қон зардобида эрийдиган апоптоз маркерлари миқдори даволашгача бўлган вақтда назорат гуруҳидаги ўхшаш кўрсаткичлардан юқори бўлди: 1- ва 2-гуруҳларда p53, Bcl-2 ва ФНО-α, VEGF, VEGFR – 2 мидорлари ўртача 25,4%, 26,0% ва 38,3% га ($p<0{,}01$), макроаденомали беморларда эса 43,1%, 47,2% ва 59,5% га ($p<0{,}001$). Яъни макроаденомали беморларда p53, Bcl-2 ва ФНО-α каби апоптоз омиллари миқдори микроаденомали ГНА беморлар қони зардобидаги апоптоз омилларига солиштирганда жиддий равишда 17,7%, 21,0% ва 21,2% га юқори бўлди ($p<0{,}05$). Бу ҳам микроаденомали, ҳам макро-аденомали ГНА мавжуд беморларда проапоптик механизм изга тушганлигидан далолат беради. Микроаденомали беморларга солиштирганда макроаденомали ГНА мавжуд беморларда апоптознинг ушбу механизми анча ифодаланган. Эҳтимол, проапоптик жараён бошланиши рецептор йўл бўйича амалга ошади, бу ҳақида ўзаро боғланган ядроли, митохондриал ва ядросиз проапоптик омилларнинг мобилизацияси маълумотлари далолат беради. Шубҳасиз, бу жараёнда муҳим омил ўрнини ФНО-α эгаллайди, у фаоллашганда ҳужайраларда p53 фосфорланиш жараёнини кучайтиришга олиб келадиган кислороднинг фаол шакллари кўпаяди, шунингдек, p53 нинг фаол шакллари ҳосил бўлишини кучайтирувчи циклинга боғлиқ киназалар тўпланишига олиб келади. p53 кўпайишига жавобан ҳужайраларда ўз навбатида оқсиллар кўпаяди, шу жумладан, bcl-2 ҳам. Бу жараёнлар ўзаро боғлиқлигини тасдиқлаш учун ушбу кўрсаткичлар орасида корреляцион таҳлил ўтказилди. ФНО-α параметри катталашиши p53 ($r=0{,}73$; $P<0{,}01$) ва bcl-2 ($r=0{,}75$; $P<0{,}01$) кўрсаткичлари ошиши билан боғлиқлиги аниқланди, p53 билан bcl-2 нинг боғлиқлиги эса яна ҳам кўпроқ намоён бўлди – $r=0{,}86$ ($p<0{,}001$). Демак, олинган натижаларлар ГНА мавжуд беморларда транскрипцион омилларнинг ДНК билан боғланиши бузилишга олиб келувчи ушбу жараёнларнинг ўзаро боғлиқлигини кўрсатди.

ГНА мавжуд беморларга каберголин узоқ вақт давомида тавсия қилиниши текширилаётган апоптоз омилларининг ифодаланган пасайишига олиб келди. Микроаденомали 1- ва 2-гуруҳ беморларда апоптоз кўрсаткичлари – p53 ва bcl-2 даволашнинг 6–12 ой муддатига келиб назорат доирасида бўлди ва бундай ҳолатда терапиянинг 18 ой муддатигача ушлаб турилди, ФНО-α эса фақат каберголинли терапиянинг 18 ойига келибгина назорат кўрсаткичларига етиб келди. Шу билан бирга макроаденомали беморларда апоптоз кўрсаткичлари даражасининг тикланиши тайинланган каберголин дозасига боғлиқ бўлди. Каберголиннинг катта дозалари ишлатилган 2-гуруҳда апоптоз кўрсаткичлари – p53, bcl-2 ва ФНО-α миқдори даволашнинг 18 ҳафтасидан кейин тикланди, препаратнинг кичик дозалари қўлланилган 1-гуруҳ беморларида пасайишга бўлган мойиллик бўлишига қарамасдан даволашнинг 18 ойига келиб ҳам назорат кўрсаткичларидан статистик ишонарли тарзда мос равишда 18,5% ($p<0,05$), 14,5% ($p<0,05$) ва 22,5% ($p<0,05$)га юқори бўлиб қолди. Демак, $Д_2$ рецепторлар стимулятори каберголин ГНА мавжуд беморлар организмида апоптоз жараёнларига таъсир қилади, p53, bcl-2 ва ФНО-α экспрессияси камайишига таъсири бунинг ўзига хос хусусияти бўлиб ҳисобланади.

Каберголиннинг катта ва кичик дозалари таъсири остида апоптоз кўрсаткичларининг бир йўналишда пасайиши, препаратнинг микро- ва макроа-деномали ГНА мавжуд беморларда ҳам катта, ҳам кичик дозаларининг узоқ вақт таъсири натижасида p53, bcl-2 ва ФНО-α экспрессиясининг ифодаланган камайиши апоптоз жараёнининг ГНА патогенезида муҳим ўрин тутиши ҳамда препарат дозаси ва қабул қилиш давомийлигини танлаш тактикасига боғлиқ ҳолда апоптоз жараёнини бошқариш имконини берган.

Ҳам кам, ҳам кўп миқдорда кабергалин ФНО-α нинг ПРЛ, шунингдек, p53 ва bcl-2 билан боғлиқлилигига таъсир қилмади, бунда дори воситаси апоптоз жараёнини тўхтатмайди, аммо бу жараёнга микро- ва макроаденомали ГНА мавжуд беморларда юзага келувчи антипролифератив самарага эга бошқа механизмлар орқали таъсир қилади. Микро- ва макроаденомали ГНА мавжуд беморларда даволашгача ва даволаш динамикасида қондаги апоптоз омилларининг аниқланган ўзгаришлари нафақат уларнинг касаллик птаогенези билан боғлиқлигини, балки уларни касалликни дифференциал ташхислаш, башоратлаш, олиб борилаётган даволаш самарадорлигини баҳолаш имкони борлигидан далолат беради.

Тадқиқот жараёнида аниқландики, ангиогенез омиллар – VEGF, VEGFR – 2 фаоллиги даражаси кўп ҳолларда тизимли қон айланишида апоптоз омиллар – ФНО-α, bcl-2 ва p53 нинг фаоллиги ва концентрациялари билан белгиланади (1- жадвал).

Шу билан бирга ГНА мавжуд беморлардаги ўсма ўлчамлари билан ангиогенез ва апоптоз маркерлари фаоллиги даражаси ўзгариши орасида аниқ қонуният аниқланмади. ГНАнинг клиник кечиш кўрсаткичлари билан ангиогенез ва апоптоз омиллар ошиши орасида аниқ корреляция аниқланди. Кузатишлар борасида аниқландики, микроаденомали 1- ва 2-гуруҳ беморларида VEGF нинг 11,6% га ($p>0,05$), VEGFR – 2 нинг 7,6% га ($p>0,05$), p53 нинг 4,2% га ошиши ($p>0,1$) касалликнинг жинсий бузилишлар, бош

1-жадвал

Макро- ва микроаденомали ГНА мавжуд беморларда каберголин кичик ва катта дозалари билан даволашнинг турли мудатларидан кейин қон зардобида апоптоз маркёрлари динамикаси, M±m

	Макроаденома		
	1-гурух, n=31		
	6 ой	12 ой	18 ой
P53	0,90±0,013	0,87±0,014	0,77±0,012
Bcl-2	6,61±0,066	6,10±0,062	5,63±0,065
ФНОα	46,7±0,92	40,6±1,03	37,5±1,31
VEGF	158,5±2,23	152,6±2,22	146,7±2,24
VEGFR2	3,21±0,047	3,16±0,043	3,04±0,055
	2-гурух, n=31		
	6 ой	12 ой	18 ой
P53	0,91±0,015	0,80±0,013**	0,67±0,016***
Bcl-2	6,25±0,048***	5,81±0,052**	5,20±0,054***
ФНОα	44,2±1,18	35,6±0,96**	31,8±1,08**
VEGF	155,4±2,75	148,7±2,74	138,5±2,65*
VEGFR2	3,19±0,065	3,11±0,063	2,88±0,056*
	Микроаденома		
	1-гуруҳ n=34		
	6 ой	12 ой	18 ой
P53	0,77+0,0091	0,70+0,010	0,69+0,0094
Bcl2	5,92+0,053	5,51+0,052	4,96+0,032
ФНОα	41,3+0,76	38,1+1,43	36,4+1,05
VEGF	149,3+2,75	144,8+2,88	139,6+2,05
VEGFR2	3,08+0,049	2,98+0,036	2,91+0,031
	2-гуруҳ n=31		
	6 ой	12 ой	18 ой
P53	0,72+0,012**	0,69+0,014	0,68+0,014
Bcl2	5,59+0,066**	4,93+0,033***	4,84+0,073
ФНОα	40,8+1,16	37,2+1,29	32,1+1,37*
VEGF	147,5+3,19	141,7+1,92	136,8+2,53
VEGFR2	3,03+0,035	2,94+0,025	2,87+0,054

*Изоҳ: * – фарқлар 1-гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*– p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).*

оғриқлари, вегетатив кризлар каби клиник белгилари билан корреляция қилди. ГНА мавжуд беморларда ўсма ўлчамларининг 10 мм дан кўпроқ ортишида ушбу корреляция катталашди. Макроаденомали 3 нафар беморда (>10 мм) ангиогенез ва апоптоз маркерлари бузилган бўлишига қарамасдан ГНАнинг клиник симптоматикаси намоён бўлмади. Микроаденомали беморлардаги текширувларда аниқландики, апоптоз жараёнларини тавсифловчи кўрсаткичлар – ФНО-α, bcl-2, антиапоптик оқсил p53 миқдори назорат қийматларидан бирмунча юқори бўлди, мос равишда 7,5, 5,9 ва 4,6% га ($p>0,5$). Шу билан бирга ангиогенез параметрлари VEGF, VEGFR – 2 ҳам назорат кўрсаткичларидан статистик жиҳатдан мос равишда 15,1 ва 14,6% га баланд бўлди ($p<0,05$). Бир вақтнинг ўзида макроаденомали беморларда апоптоз жараёнларини тавсифловчи кўрсаткичлар – ФНО-α, bcl-2 ва антиапоптик p53 оқсил миқдори микроаденомали беморлар кўрсаткичларидан бирмунча, мос равишда 8,8, 6,9 ва 5,6% га юқори бўлиши ($p>0,5$) аниқланди. Ангиогенез параметрлари – VEGF, VEGFR – 2 ҳам мос равишда 23,0 ва 14,8% га юқори бўлди ($p<0,05$).

Таъкидлаш жоизки, аниқланган апоптоз ва ангиогенез кўрсаткичлари мос ёшдаги (31,6±4,2 йил) ва жинсдаги назорат гуруҳидаги 20 нафар (10 та аёл ва 10 та эркак жинсидаги) соғлом шахсларнинг шунга ўхшаш маълумотларидан жиддий фарқ қилди.

Тадқиқотлар натижаларига кўра назорат маълумотлари билан солиштирганда ГНА мавжуд беморларда қон зардобида апоптоз жараёнини бошқарувчи омилларнинг аҳамиятли ошиши қайд қилинди – проапоптик p53 оқсили 87,5% га катталашиши ($p<0,001$), ангиогенез жараёнларни бошқарувчи омиллар – томирлар эндотелийси ўсиш омили (VEGF) ва унинг эрувчан VEGFR – 2 рецептори реакциясининг йўқлиги амалда назорат гуруҳи қийматларидан фарқ қилмади – 3,8 ва 4,6% ($p>0,05$). Бир вақтнинг ўзида бизлар VEGF ва VEGFR – 2 кўрсаткичларининг p53 (0,87; $p<0,001$ ва 0,80; $p<0,001$), VEGFR – 2 кўрсаткичининг ФНО-α билан кучли боғлиқлиги (0,77; $p<0,001$) аниқланди.

Шундай қилиб, ГНА мавжуд беморларда апоптоз ва ангиогенез омиллари бошқарилиши бузилиши қайд қилинади. Шу билан бирга ГНА мавжуд беморларда проапоптик p53 омили ошиши VEGF нинг p53 билан юқори корреляцияси сақланган шароитда содир бўлади, бу, эҳтимол, ГНА мавжуд беморларда ўсма жараёнининг кучайишини секинлаштиради.

Диссертациянинг **«ГНА даволашда Д$_2$ рецепторлари агонистларини қўллашнинг самарадорлигини баҳолаш»** деб номланган бешинчи бобида ГНА мавжуд беморларда Д$_2$ рецепторлари агонистларининг кам ва кўп миқдорларда қабул қилгандаги самарадорлигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган, бўлиб, медикаментоз даволаш тартиби оптималлаштирилган. Иккала гуруҳдаги беморларда каберголин билан даволаш ҳар 72 соатда кечқурун овқат вақтида 0,25 мг миқдорда бошланиб, биринчи гуруҳ беморлари учун ҳар бир 72 соат мобайнида 2 ҳафтадан кейин 0,5–1 мг гача, иккинчи гуруҳ беморлари учун дори воситаси миқдори 1,5–3,0 г гача кўпайтирилди. Даволаш давомийлиги 18 ой давом этди ва 6, 12 ҳамда

18 ойларда амбулатор шароитда динамик кузатувлар олиб борилди. Динамик кузатувлар вақтида беморнинг умумий аҳволи, шикоятлари, дори воситасининг ножўя таъсири баҳоланди, беморни объектив кўрикдан ўтказиш амалга оширилди, шунингдек, гормонал, биокимёвий таҳлиллар ва ҳар бир бемор қонида ўсиш омилларини текшириш амалга оширилди. Кўриш ўткирлиги, кўз туби ва кўрув майдонини баҳолаш орқали нейроофтальмолог маслаҳати барча беморларда терапия бошланишигача ва кўрув майдони бузилишлари мавжуд беморларда 6, 12 ва 18 ойларда бажарилди. Даволанишгача ўсманинг ўртача ҳажми микроаденомали 1- ва 2-гуруҳ беморларида мос равишда 920±0,047 мм^3 ва 1008±0,021 мм^3 ни, макроаденомали 1- ва 2-гуруҳ беморларида мос равишда 1644±0,143 мм^3 ва 2630±0,061 мм^3 ни ташкил қилди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, даволанишгача микро- ҳамда макроаденомали ГНА мавжуд беморларни каберголиннинг кичик (1-гуруҳ) ҳамда катта (2-гуруҳ) миқдорда даволашнинг 6, 12 ва 18 ойларидан кейин қон гормонлари: ФСГ, ЛГ, ТТГ, АКТГ ва СТГ даражалари назорат билан бир даражада бўлиши сақлаган.

Шунга ўхшаш ўзгаришлар макроаденомали беморларда даволаш курсига кичик ва кўп миқдордаги каберголин ёрдамида гипофиз гормонларини ўрганишда фойдаланилган. Таъкидлаш жоизки, макроаденомали иккала гуруҳдаги беморларнинг қони зардобидаги пролактин миқдорини назорат маълумотларидан 26,4 ва 26,9% га юқори бўлди ($p<0{,}05$). Каберголиннинг юқори дозаси (1,5–3,0 мг/ҳафта) билан бажарилган терапиянинг 12 ойидан кейин макроаденомали ГНА мавжуд беморлар қони зардобида ПРЛ даражасининг назорат даражасигача тикланишига сабаб бўлди. Каберголиннинг кичик дозаси (0,5–1,0 мг/ҳафта) тайинланганда тадқиқотнинг шундай муддатида макроаденомали ГНА мавжуд беморлар қон зардобида ПРЛ даражаси назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 16,1% га ($p<0{,}05$) баланд бўлиши аниқланди ва фақатгина даволашнинг 18 ойига келиб тикланиши қайд этилди. Макроаденомали ГНА мавжуд беморларни 12 ой мобайнида каберголин билан даволашдан кейин 1- ва 2-гуруҳ беморлари қони зардобида ПРЛ даражаси ўзгаришларидаги жиддий фарқларга қарамасдан даволашнинг 18 ойидан кейин ўрганилаётган гормон даражасида статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади. Бу, эҳтимол, терапиянинг 18 ойидан кейин макроаденомали ГНА мавжуд 1-гуруҳ беморларининг 5 нафарида (16,1%) ва 2-гуруҳдаги 3 нафар (9,7%) беморда ПРЛнинг юқори даражалари сақланиб қолди ва назорат гуруҳидан мос равишда 6,6% ва 12,8% га юқори бўлди ($p<0{,}05$), бу, табиийки, таққосланаётган ГНА мавжуд беморлар гуруҳларидаги статистик кўрсаткичларига таъсир қилди (2- жадвал).

Ўсма ўлчамининг бевосита камайиши ва нормал гипофизнинг қолдиқ тўқимаси қисқариши орасида дифференциация қилиш имконияти йўқлиги сабабли ўсма ҳажмининг 25% дан кам миқдорда камайиши унча аҳамиятли бўлмаган самара ҳисобланади. Шунинг учун ўсма ҳажмининг 25–30% дан ортиққа камайиши мезони энг ўринли ҳисобланади.

2-жадвал

Каберголиннинг кичик (суратда) ва катта (махражда) миқдорлари билан даволашнинг турли муддатларида микро- ва макроаденомали ГНА мавжуд беморларнинг қон зардобида гипофиз гормонлари динамикаси, M±m

Гормон лар	Микроаденомалар, n=65				Назорат МЕД/л
	Даволашгача	6 ойдан кейин	12 ойдан кейин	18 ойдан кейин	
ФСГ	13,1±0,69	11,4±0,63	11,0±0,66	11,3±0,65	12,6±0,71
	12,9±0,71	11,5±0,60	11,1±0,68	11,4±0,63	
ЛГ	5,1±0,26	4,2±0,25	3,9±0,26	4,1±0,23	7,8±0,27
	4,9±0,28	4,1±0,29	4,0±0,27	3,9±0,26	
ПРЛ	8,1±4,33	7,2±4,29	6,6±4,10	6,4±4,52	18,6±50,8
	9,5±1,70	7,8±3,80	7,1±4,61	6,3±4,92	
ТТГ	2,3±0,14	2,2±0,11	2,3±0,13	2,1±0,13	2,2±0,14
	2,4±0,13	2,3±0,12	2,5±0,12	2,3±0,14	
АКТГ	37,4±2,31	38,1±2,26	38,3±2,30	38,1±2,34	38,1±2,82
	37,9±2,40	38,0±2,28	38,2±2,19	38,3±2,21	
СТГ	8,1±0,43	8,2±0,40	8,1±0,44	8,3±0,42	8,3±0,45
	8,2±0,42	8,2±0,36	8,3±0,41	8,2±0,39	

Гормон лар	Макроаденомалар, n=62				Назорат
	Даволашгача	6 ойдан кейин	12 ойдан кейин	18 ойдан кейин	
ФСГ	9,8±0,78	9,9±0,64	10,4±0,66	10,5±0.63	12,6±0,71
	8,7±0,74	9,6±0,60	10,6±0,63	10,9±0,71	
ЛГ	3,2±0,30	3,6±0,28	3,9±0,25	3,6±0,26	7,8±0,27
	3,0±0,26	4,6±0,30	5,6±0.27	5,7±0,27	
ПРЛ	30,8±6,89*^	30,3±5,43*^	30,3±1,85*^	17,6±3,77□	18,6±50,8
	31,5±6,03*^	16,1±1,12*^	5,9±52,36□^	5,5±0,41□	
ТТГ	2,4±0,13	2,3±0,15	2,3±0,13	2,2±0,14	2,2±0,14
	2,3±0,15	2,2±0,14	2,4±0,11	2.2±0,13	
АКТГ	37,6±2,.26	37,9±2,23	38,2±2,12	38,1±2,25	38,1±2,82
	36,3±2,36	36,5±2,91	37,2±2,15	37,6±2,29	
СТГ	4,3±0,40	4,7±0,38	4,8±0,41	2,8±0,40	8,3±0,45
	5,1±0,44	5,5±0,35	5,9±0,39	8,8±0,41	

*Изоҳ: * – фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001)*

Визуализацион кўрсаткичлар терапиянинг 6 ойидан кейин микроаденомали 1-гуруҳ беморларда ўсма ўлчамларининг 9% га камайганлигини қайд этди, 2-гуруҳда бу кўрсаткич юқори бўлди ва ўлчамлар камайиши дастлабкига нисбатан 12% ни ташкил қилди. Микроаденомали 1-гуруҳ беморларида ўсманинг ўртача ҳажми даволашгача 920±0,047 мм^3 ни, 6 ойлик даволашдан кейин 856±0,054 мм^3 ни ($p<0,03$), 2-гуруҳда бу кўрсаткичлар мос равишда 1008±0,021 мм^3 ва 826±0,051 мм^3 ни ташкил этди ($p<0,03$).

Макроаденомали 1-гуруҳ беморларида ўсма ўлчамлари камайиши 6 ойдан кейин ҳам кузатилмади, лекин жараён барқарорлашиши 31 нафар бемордан 28 нафарида юзага келди. Афсуски, 3 нафар беморда МРТда ўсманинг ўсиши давом этаётганлиги қайд этилди, уларга даволашнинг 6 ойидан кейин гипофизнинг трансфеноидал-трансназал аденомэктомияси таклиф этилди. Лекин бу беморлар оператив даволашдан воз кечишди ва уларга препарат дозасини ошириш орқали медикаментоз даво давом эттирилиши тавсия қилинди.

Макроаденомали 2-гуруҳ беморларида ўсма ўлчамларининг камайиши 12,5% га тенг бўлди. Макроаденомали 1-гуруҳ беморларида ўсманинг ўртача ҳажми даволашгача 1644±0,143 мм^3 ни, 6 ойлик даволашдан кейин 1694± 0,184 мм^3 ни ташкил қилди (сабаби 3 нафар беморда манфий динамика юзага келди), 2-гуруҳ беморларида ўсма ўлчамлари даволашгача 2630±0,061 мм^3, даволашнинг 6 ойидан кейин 2485±0,104 мм^3 ни ташкил этди ($p<0,002$).

Даволашнинг 12 ойидан кейин ўсма ўлчамлари камайиши микроаденомали 1-гуруҳ беморларида 12% ни, 2-гуруҳ беморларида эса 25% ни ташкил қилди. Даволашдан кейин ўсманинг ўртача ҳажми мос равишда 816±0,044 мм^3 ($p<0,03$) ва 615±0,061 мм^3 ($p<0,002$)ни ташкил этди.

Макроаденомали 1-гуруҳ беморларида ўсма ўлчамларининг жузъий (9,3% га) камайиши кузатилди, 2-гуруҳда эса ўлчамлар камайиши дастлабки ўлчамларга солиштирганда 25% га тенг бўлди, шунингдек, ушбу гуруҳда 2 нафар беморда ўсманинг йўқолиши қайд этилди. Бу гуруҳдаги ўсмалар ўлчамлари даволашдан кейин мос равишда 1684±0,064 мм^3 ($p<0,01$) ва 1974±0,128 мм^3 ($p<0,01$)ни ташкил қилди.

Каберголин препаратининг кичик миқдорларни қабул қилган макроаденомали 1-гуруҳ беморларида аденома ўлчамларининг аҳамиятли камайиши бўлмади. 6 ой давомида даволанишнинг самараси бўлмаган беморларда 12 ойдан кейин жараённинг барқарорлашиши қайд этилди.

Таҳлил натижаларига кўра каберголин билан даволашнинг 18 ойидан кейин макроаденомали 1-гуруҳ беморларида ўсма ўлчамининг дастлабки ўлчамларига солиштирганда 12,5% га камайиши аниқланди. Макроаденомали 2-гуруҳ беморларида ўсма ўлчамларининг статистик аҳамиятли бўлган 25% дан кўпроққа камайиши кузатилди. Ушбу гуруҳдаги беморларда ўсманинг ўртача ҳажми даволашдан кейин мос равишда 741±0,057 мм^3($p<0,03$) ва 502±0,052 мм^3 ни ташкил қилди ($p<0,002$).

Микроаденомали 2-гуруҳнинг 3 нафар беморларида дори воситасини юқори миқдорда билан даволаш шароитида ўсманинг тўлиқ йўқ бўлиб кетиши (2 нафарида 12 ой даволанишдан кейин, 1 нафарида эса 18 ой даволашдан сўнг) қайд этилди.

1-гуруҳдаги беморларда ўсма ўлчами 10 мм дан катта бўлган, каберголиннинг кичик миқдорларда қабул қилиниши беморларда аҳамиятли натижалар бермади, яъни 31 нафар беморларда ўсма ҳажмининг дастлабки ўлчамларга нисбатан 25% га камайиши қайд қилинмади. Ушбу гуруҳда ўсма ҳажми 12,5% дан кам кичрайган, ўсманинг ўртача максимал ўлчами даволашгача 1644±0,143 мм^3 бўлди, даволашдан кейин эса – 1571±0,172 мм^3 ($p<0,002$).

Каберголинни юқори миқдорда қабул қилган беморлар гуруҳида (2-гуруҳ) ўсма ҳажми кўрсаткичи деярли 2 мартага камайди. Бу гуруҳда ўсма ўлчамларининг камайиши 33,9% ҳолатда қайд этилди, яъни даволашгача бўлган ўлчамлар (2630±0,061 $мм^3$) даволашдан кейин деярли 2 маротаба камайди (1618±0,011 $мм^3$) (p<0,01).

ХУЛОСА

1. Регистр маълумотларига асосан республикамиз бўйича 18 дан 70 ёшгача (ўртача ёши 44,5±3,85) бўлган 325 нафар беморлар ГНА ташхиси билан рўйхатга олинган, уларнинг аксариятини аёллар ташкил қилди (эркаклар 44,6%, аёллар – 55,4%). Улардан нофаол микроаденомали беморлар – 42,2%, нофаол макро-аденомали беморлар – 33,2% ва нофаол гигант аденомали беморлар – 24,6% ни ташкил қилди. Касалликнинг 53,8% ида эндокрин, 82,7% ида неврологик, 56,1% ида кўриш ва 63,5% ида носпецифик умумсоматик бузилишлар кузатилди. Бунда касаллик клиник белгилари нофаол макро- ва гигант аденомали беморларда кўпроқ учрайди.

2. Апоптоз – ФНО-α, bcl-2, p53 ва ангиогенез – VEGF, VEGFR – 2 омилларининг ГНАга мойиллик гуруҳларини аниқлашда қўшимча омиллар сифатида хизмат қилиши аниқланди, улар касаллик кечиши оғирлигини баҳолаши ва даволаш тактикасини танлаб бериши мумкин. Апоптоз маркёрларини ГНА ўлчамларига қараб таққосий баҳолаш уларнинг макро-аденомали беморларда микроаденомали беморларга нисбатан анчагина (p53 – 43,1%га, bcl-2 – 47,2% га ва ФНО-α – 59,9% га микроаденомаларнинг 25,4%, 26,0% ва 38,3% га қарши) (p<0,001) юқори бўлишини аниқлади, бу макроаденомали беморларда кучли ифодаланган проапоптик жараённинг ишга тушишидан далолат беради.

3. Олинган натижалар асосида ГНА давосида $Д_2$ рецепторлар агонистлари миқдорга хос таъсирга эга бўлиб, бунда нофаол биринчи гуруҳдаги микроаденомали беморларда клиник белгиларнинг яхшиланиши (даволанишгача – 78,5%, 6 ойдан кейин – 75,1%, 12 ойдан кейин – 55,6%, 18 ойдан кейин – 38,5% беморларда) жараёнларнинг стабилланиши 12 ойлик даволанишдан кейин кузатилди. Нофаол аденомали беморларда ҳам кичик, ҳам катта миқдор $Д_2$ рецепторлари агонистлари қабул қилинганда клиник белгилар яхшиланиши фақатгина иккинчи гуруҳ беморларида 18 ойлик даволанишдан кейин қайд этилди.

4. $Д_2$ рецепторлари агонистлари билан даволаганда гипофиз ўсмалари ўлчамларининг ўзгаришини баҳолаш натижаларига кўра 1-гуруҳ беморларида 12 ойдан кейин аденома ўлчамларининг 17,6% (25,8% га даводан кейин) (p<0,001) кичрайиши кузатилди ва бу даволаниш самарадорлигининг юқорилиги иккинчи гуруҳ беморларида кўпроқ кузатилганлиги билан намоён бўлди, яъни уларда ижобий ўзгариш даволанишнинг олтинчи ойидан кейин қайд этилди.

5. $Д_2$ рецепторлари агонистлари билан даволаш апоптоз (P53, Bcl-2, ФНО-α) ва ангиогенез (VEGF, VEGFR – 2) омиллари кўрсаткичларининг статистик ишончлилигига олиб келиб, бу ҳолат дорининг миқдорига эмас, балки ундан фойдаланиш давомийлиги билан боғлиқ бўлиб, 18 ойдан кейин

апоптоз омиллари кўрсаткичларини (Р53 – 18,5% га ($p<0,05$), Bcl-2 – 14,5% га ($p<0,05$) ва ФНО-α – 22,5%га ($p<0,05$), шунингдек, ангиогенез омилларининг VEGF – 15,4% га ва VEGFR – 2 – 19,3% га пасайишидан далолат берди.

6. $Д_2$ рецепторлари агонистлари нофаол микроаденомали ва супраселляр ўсмаган макроаденомали беморларда клиник белгиларнинг 44,6%, неврологик – 55,2%, кўриш фаолиятининг 26,8% га яхшиланишига, дори воситасини узоқ муддат қабул қилганда ўсма ўлчамларининг 32,5 дан 45,8% гача қисқаришига олиб келади. Бундан ташқари каберголин бир вақтнинг ўзида ГНА мавжуд беморлар организмида апоптоз ва ангиогенез омилларини р53, Bcl-2, ФНО-α, VEGF ва VEGFR – 2 пасайиштириш қобилиятига эга бўлиб, бу унинг ГНАни даволашда мақсадга мувофиқлигини исботлайди.

7. Текширилган 7,1% (n=9) 2 нафар микроаденомали ва 7 нафар макроаденомали беморларда $Д_2$ рецепторлар агонистларига нисбатан чидамлилиги кузатилди.

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

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ХОЛОВА ДИЛОРОМ ШАРИФОВНА

ОЦЕНКА РОЛИ АГОНИСТОВ Д$_2$-РЕЦЕПТОРОВ В ТЕРАПИИ НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА (НАГ)

14.00.03 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.2.PhD/Tib193.

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-сайте по адресу www.tma.uz и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyonet.uz.

Научный руководитель:	**Халимова Замира Юсуфовна** доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	**Нажмутдинова Дилором Камардиновна** доктор медицинских наук, профессор
	Махкамов Козим Эргашевич доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	**Ташкентский институт усовершенствования врачей**

Защита диссертации состоится «____» _____________ 2018 г. в ____часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

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

Автореферат диссертации разослан «___» ______________________________2018 года
(реестр протокола рассылки №_____ от __________________________________2018 г.)

А.Г. Гадаев
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Б.Х. Шагазатова
Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

С.И. Исмаилов
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В современной эндокринологии одной из нерешённых проблем остаётся патогенез, ранняя доклиническая диагностика, прогнозирование и лечение неактивной аденомы гипофиза (НАГ). Распространённость НАГ чаще встречается у больных с микропролактинемией (МП), которая составляет в общей популяции 0,1-0,2%[1] При этом у 10% здоровых людей с МП томографически определяются аденомы гипофиза[2]. Доброкачественные опухоли аденомы гипофиза составляют 15% всех внутричерепных новообразований. А диагноз НАГ верифицируется у 25-30% всех опухолей гипофиза. В общей популяции частота НАГ составляет 50 случаев на 1 млн населения. Более того, на сегодняшний день появились больные с инциденталомами гипофиза, которых еще называют «болезнью современных технологий», встречаются с частотой 5-17 случаев на 1 млн. населения[3].

Во всём мире проводятся ряд широкомасштабных исследовательских работ, направленных на совершенствование методов ранней диагностики, оценке роли агонистов $Д_2$-рецепторов в лечении неактивных аденом гипофиза и разработке современных методов терапии, в том числе особое значение отводится проведению скрининга в целях ранней диагностики и повышения эффективности проводимых лечебных мероприятий; разрабатываются оптимальные методы лечения; раннее выявление и особенности течения данной патологии, патогенетические механизмы лечения заболеваний эндокринной системы, алгоритмы диагностики лечения, направленные на профилактику и выявление осложнений, а также совершенствование мероприятий по улучшению качества жизни населения.

За период независимости в нашей стране произошли коренные преобразования в системе здравоохранения, особое внимание уделено своевременному выявлению заболеваний, использованию эффективных методов лечения, раннее выявление неактивных аденом гипофиза среди населения и предупреждение развития тяжёлых осложнений. Тем не менее, многие вопросы, связанные с улучшением качества оказываемой медицинской помощи населению остаются недостаточно выясненными. Согласно Стратегии действий, направленной на развитие Республики Узбекистан на 2017–2021 годы установлены важные задачи по «……профилактике и диагностике различных опухолевых заболеваний, расширению использования современных стратегий, оказанию качественной и высококвалифицированной медицинской помощи населению»[4]. Исходя из этого, требуется проведение более глубоких научных исследований, направленных на улучшение диагностических мероприятий и

---

[1] Кадашев Б.А., 2007; Лапшина А.М., Абросимов А.Ю., Марова Е.И., 2008
[2] Губина Е.В., Шипилов А.А., 2008; Yuen Y.P., Lai J.P., Au K.M. et al., 2013
[3] Glezer A.D.,; Alva C.B., Salgado L.R. Clinically nonfunctioning pituitary adenoma growth after radiosurgery, 2012.
[4] Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 07 февраля 2017 г.

усовершенствованию методов лечения аденом гипофиза.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 07 февраля 2017 г., и в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 г., № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» на 2017-2021 годы от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Настоящее диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями науки и технологии Республики Узбекистан: V. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что, несмотря на постоянно увеличивающееся число публикаций по этой тематике, случайно обнаруживаемые опухоли гипофиза являются недостаточно изученной проблемой эндокринологии, нейроэндокринологии и нейрохирургии. Неактивные аденомы гипофиза чаще встречаются у больных с микропролактинемией (МП), которая отмечена данными ряда авторов (Губина Е.В., Шипилов А.А., 2008; Yuen Y.P., Lai J.P., Au K.M. et al., 2013). При этом у 10% здоровых людей с МП томографически определяются аденомы гипофиза (Дедов И.И., Мельниченко С.А., Романцева Т.И., 2014; Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Воронцов А.В., 2008; Glezer A.D., Alva C.B., Salgado L.R., 2012). На аутопсии аденомы гипофиза обнаруживается у 10-20% умерших от несвязанных с поражением гипофиза болезней. А диагноз НАГ верифицируется у 25–30% всех опухолей гипофиза (Дзеранова Л.К., Гончаров Н.П., Добрачева А.Д. и др., 2008).

На сегодняшний день появились больные с инциденталомами гипофиза, которых еще называют «болезнью современных технологий» с частотой 5–17 случаев на 1 млн. (Anagnostis P., Adamidou F., Polyzos S.A., Efstathiadou Z., Panagiotou A., Kita M., 2011). Это лица со случайно обнаруженными образованиями гипофиза, которые не имеют определенные клинические нарушения, но нуждаются в динамическом наблюдении до 5 лет, т. к. они могут быть родоначальниками, как гормонально-активных, так и неактивных образований (Melmed S., 2011).

Единого представления об этиологии, клинических проявлениях, тактике ведения и лечения таких пациентов в настоящее время не существует. Разнообразие предложенных терминов («бессимптомные», «немые», «гормонально-неактивные», «нефункционирующие»), отсутствие стандартного определения и согласованных критериев включения затрудняют оценку распространённости, препятствуют разработке унифицированных алгоритмов диагностики, введения больных и их лечения.

В условиях нашей Республики до настоящего времени нацеленного изучения данной патологии не проводилось, не принят алгоритм обследования и ведения пациентов с данной патологией. Учитывая переход системы здравоохранения на рыночные отношения, перед медициной появляются новые задачи, с учётом экономических затрат. Необходимо иметь программу действий, направленных на раннее выявление больных с НАГ, дифференцированное лечение, и поиска путей минимизации затрат на её обеспечение.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках фундаментального гранта ФДСС № 12-8: «Молекулярно-генетические механизмы регуляции функций нейроэндокринной и паракринной систем в организме больных с неактивной аденомой гипофиза (НАГ)».

Целью исследования является изучение клинических, гормональных, визуализационных аспектов развития НАГ с оценкой эффективности агонистов $Д_2$-рецепторов и показателей факторов роста опухоли.

Задачи исследования:

изучить частоту встречаемости НАГ в структуре аденом гипофиза по Республике Узбекистан, характеризовать гендерные, возрастные, гормональные, визуализационные особенности НАГ;

изучить показатели ангиогенеза и апоптоза у больных с НАГ в зависимости от размеров образования;

оценить корригирующую активность агонистов $Д_2$-рецепторов на динамику размеров и клинические показатели у больных с НАГ;

изучить влияние различных доз агонистов $Д_2$-рецепторов (каберголина) на клиническое течение и исходы НАГ;

обосновать целесообразность включения стимуляторов $Д_2$-рецепторов при лечении больных с НАГ и внедрить в клиническую практику алгоритм диагностики и лечения НАГ.

Объектом исследования являются 127 больных с неактивной аденомой гипофиза в возрасте от 18 до 60 лет.

Предмет исследования: венозная кровь и сыворотка крови для оценки роли маркеров апоптоза – ФНО-α, p53, bcl-2, ангиогенеза – VEGF и рецептора – VEGFR-2 в развитии НАГ; МРТ-плёнки и СД-диски с изображениями гипоталамо-гипофизарной области обследованных больных.

Методы исследований. В диссертации применены общеклинические, биохимические, гормональные, визуализационные методы исследования, метод ИФА и статистические методики.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

изучена роль полиморфных маркеров апоптоза – ФНО-α, p53, bcl-2 и ангиогенеза – VEGF и его рецептора – VEGFR-2 в развитии НАГ;

проведена комплексная оценка эффективности стимуляторов $Д_2$-рецепторов – каберголина на клиническое течение, показатели ангиогенеза и апоптоза, размеры и исходы НАГ;

обоснована целесообразность включения стимуляторов Д$_2$-рецепторов при лечении больных с НАГ и внедрён в клиническую практику алгоритм их диагностики и лечения;

на основании клинических, гормональных, визуализационных показателей и оценке факторов ангиогенеза и апоптоза разработан алгоритм диагностики, лечения НАГ.

Практические результаты исследования:

создан «Регистр проспективного наблюдения за больными с неактивными аденомами гипофиза (НАГ)» в виде компьютерной программы базы данных и зарегистрирована за № BGU00334;

полученные результаты по клиническим, гормональным и генетическим аспектам будут способствовать глубокому пониманию природы неактивной аденомы гипофиза;

разработанный «Алгоритм диагностики, лечения и ведения больных с НАГ» позволит значительному сокращению многоплановых диагностических процедур и диагностических шагов по выявлению и дальнейшему ведению больных с неактивными аденомами гипофиза;

результаты исследования способствуют повышению знаний врачей по дополнительным данным патогенеза опухолеобразования, роли факторов апоптоза и ангиогенеза;

применение агонистов Д$_2$ – рецепторов, как альтернатива существующему хирургическому лечению, откроет дополнительные возможности медикаментозной терапии, как врачам эндокринологам, так и нейрохирургам, что позволит оптимизировать тактику ведения данной категории больных.

Достоверность результатов исследования подтверждается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточным объёмом выборки больных с НАГ, применением современных статистических методов, полученных клинических, биохимических, диагностических, генетических и визуализационных методов; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения и полученные результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования состоит в том, что выявление полиморфных маркеров-генов-кандидатов (ФНО-α, p53, bcl-2, VGFE и рецептора – VGFER-2) в развитии НАГ, обуславливающие повышенный риск развития заболевания, создают базу для разработки диагностических методов прогнозирования течения заболевания. Результаты генетического исследования позволяют разработать мероприятия по профилактике НАГ, улучшить проводимые лечебные мероприятия, предотвратить прогрессирование заболевания и тем самым способствовать уменьшению показателей осложнений и инвалидизации больных.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что разработанный «Алгоритм диагностики, лечения и ведения больных с НАГ» позволит значительному сокращению многоплановых диагностических процедур и диагностических шагов по выявлению и дальнейшему ведению больных с НАГ. Поможет врачам общей практики, эндокринологам, нейрохирургам и радиологам в принятии решения по тактике диагностических процедур, ведению и своевременному назначению адекватного лечения данной категории больных.

Внедрение результатов исследования. По результатам оценки роли агонистов Д2-рецепторов внедрены следующее:

разработан «Регистр проспективного наблюдения за больными с неактивными аденомами гипофиза (НАГ)» в виде компьютерной программы базы данных (регистрационный номер № BGU00334 от 01.07.2016);

совершенствование методов диагностики, лечения и ведения больных с неактивными аденомами гипофиза утверждена в виде методической рекомендации на тему «Алгоритм диагностики, лечения и ведения больных с неактивными аденомами гипофиза» (Заключение отдела координации научно-исследовательской деятельности Минздрава РУз от 15.12.2017 года, № 8н-р/184). Разработка данной методической рекомендации послужило улучшению диагностики, лечения и ведения больных с неактивными аденомами гипофиза с применением генетического исследования факторов апоптоза и ангиогенеза, индивидуализированного подхода в медикаментозном лечении различных размеров аденомы, внедрению алгоритмов диагностики и лечения больных с неактивными аденомами гипофиза;

полученные научные результаты внедрены в клиническую практику поликлиники Республиканского центра эндокринологии, Бухарского эндокринологического диспансера и Самаркандского эндокринологического диспансера (Заключение отдела координации научно-исследовательской деятельности Минздрава РУз от 15.12.2017 года, № 8 Н-д/56). Внедрение результатов исследования позволили улучшить диагностику, правильно выбрать тактику лечения больных с неактивными аденомами гипофиза, что способствовало повышению эффективности лечения, уменьшению частоты рецидивов, удлинению сроков ремиссии, имело низкие социально-экономические затраты и тем самым привело к улучшению качества жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 20 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов докторских диссертаций, в том числе 4 статьи в местных журналах и 1 статья в зарубежной печати.

Объём и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитированной литературы. Работа изложена на 105 страницах компьютерного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В ведении обосновывается актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные взгляды на терапию неактивной аденомы гипофиза»** приводится обзор литературы, с обоснованием актуальности и востребованности диссертации, соответствия исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, а также обзор международных научных исследований по теме диссертации.

Проанализирована степень изученности наиболее значимых патогенетических факторов развития НАГ. Особо подчёркнута роль ростовых факторов в развитии аденом гипофиза, освящены вопросы терапии с позиции доказательной медицины.

В данной главе также освещаются вопросы изученности проблемы, связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполняются исследования. А также цель и задачи данной научной работы.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы оценки эффективности лечения и диагностики неактивной аденомы гипофиза»** включает в себя общую характеристику клинического материала, лабораторно-функциональных, ИФА-метода и статистических методов исследования.

Гормональные исследования включали определение базальных сывороточных концентраций лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Т), пролактина (ПРЛ), соматотропного (СТГ), адренокортикотропного (АКТГ) у всех больных, методом радиоиммунного анализа на счётчиках «Gamma-12» и «Strantg 300» с применением реактивов фирмы «Beckman Coulter» Чехия в РИА-лаборатории РСНПМЦ эндокринологии.

ИФА-исследования ростовых факторов проведены в ЦНИИЛ ТМА (заведующий лабораторией А.С.Комарин). Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), p53, Bcl-2, VEGF и рецептора – VEGFR-2 определяли на твердофазном иммуноферментном анализаторе – AT-858 (LTD, Китай) с использованием наборов фирмы «Цитокин» (Петербург) и «VektorBest» (Новосибирск), единица измерения нг/мл. Статистические расчёты проведены в программной среде STATISTICA – 6.0.

Третья глава «**Гендерная, клинико-гормональная, визуализационная характеристика НАГ»** представлена 2 подглавами: в первой подглаве представлена гендерная, возрастная и клиническая характеристика 325 больных НАГ по регистру; во второй подглаве приведена характеристика гендерных, возрастных и клинических данных основных исследуемых групп. Было отмечено, что у больных с макро- и микроаденомами имеются особенности, как по гендерными возрастным данным, так и по степени тяжести клинического течения заболевания. Выявлено, что у больных с макроаденомой 1-й и 2-й группы умеренная гиперпролактинемия, как отмечено в литературных источниках обусловлена нарушением дофаминергической регуляции в условиях компрессии аортальных сосудов растущей опухолью. Уровень концентрации тропных гормонов крови: ФСГ, ЛГ, ПРЛ, СТГ, АКТГ при размере опухоли более 10 мм выражено, различимы, по сравнению с больными с микроаденомами из 1-й и 2-й группы, что позволяет введения этих данных в алгоритм диагностики и расширить возможности дифференциальной диагностики, тем самым оптимизировать тактику лечения у данных больных;

Клиническая картина НАГ на момент установления диагноза складывается в основном из нейроофтальмологических, эндокринных и неврологических симптомокомплексов, что требует знания особенностей данного заболевания врачами разных специальностей для более раннего (на стадии отсутствия выраженных осложнений) выявления болезни, установления диагноза и тем самым решения вопроса выбора об адекватном методе лечения.

В четвёртой главе **«Оценка роли ростовых факторов в патогенезе НАГ»** изучена активность показателей характеризующие состояние процессов апоптоза (ФНО-α, bcl-2, p53) и ангиогенеза (VEGF, VEGFR-2), которая служит дополнительным фактором установления группы риска больных с НАГ. Наличие активности показателей характеризующие состояние процессов апоптоза (ФНО-α, bcl-2, p53) и ангиогенеза (VEGF, VEGFR-2) при установлении диагноза НАГ могут служить дополнительным критерием оценки тяжести заболевания и определить тактику эффективности проводимого лечения. Установление связи генетических маркеров с особенностью тяжести клинического течения НАГ позволяет оценить прогноз и исход заболевания. Внедрение в практику здравоохранения алгоритма диагностики, прогноза и лечения больных с НАГ позволяет дифференцированно подойти к решению проблемы повышения эффективности лечения, стабилизировать процессы прогрессирования заболевания.

При изучении показателей, характеризирующих проапоптические процессы в крови в обеих группах больных НАГ установлено их существенное увеличение, но в большей степени у больных с макроаденомой.

У больных НАГ с микроаденомой до лечения содержание растворимых в сыворотке крови маркеров апоптоза превышали аналогичные показатели в контроле: p53, Bcl-2 и ФНО-α, VEGF, VEGFR-2 в 1-й и 2-й группах в среднем на 25,4%, 26,0% и 38,3% ($P<0,01$), а у больных с макроаденомой на 43,1%, 47,2% и 59,5% ($P<0,001$) соответственно (табл. 1). То есть у больных с макроаденомой содержание факторов апоптоза p53, Bcl-2 и ФНО-α было значительно выше, чем в сыворотке крови у больных НАГ с микроаденомой на 17,7%, 21,0% и 21,2% ($P<0,05$) соответственно. Это свидетельствует, что у больных НАГ микроаденомой и с макроаденомой запущен проапоптический механизм. У больных НАГ с макроаденомой этот механизм апоптоза более выражен, чем у больных с микроаденомой. Возможно, запуск проапоптического процесса происходит по рецепторному пути, о чем свидетельствуют данные мобилизации всех трех связанных между собой ядерных, митохондриальных и неядерных проапоптических факторов. Очевидно, важным фактором в этом процессе является ФНО-α, которая при активации увеличивает в клетках активные формы кислорода, ведущих к усилению процесса фосфорилирования p53, а также накоплению циклинзависимых киназ, которые обеспечивают интенсификацию образования активной формы p53. В ответ на увеличение p53, в клетках опосредовано увеличиваются белки, в том числе Bcl-2. Чтобы подтвердить, что эти процессы взаимосвязаны, нами проведен корреляционный анализ между этими показателями. Установлено, что увеличение параметра ФНО-α было связано с увеличением показателя p53 ($r=0,73$; $P<0,01$) и Bcl-2 ($r=0,75$; $P<0,01$), а p53 с Bcl-2 были еще больше связаны – $r=0,86$ ($P<0,001$). Следовательно, полученные нами данные показывают о взаимосвязанности этих процессов, обеспечивающих нарушение взаимодействия транскрипционных факторов с ДНК у больных НАГ.

Длительное назначение больным НАГ каберголина способствовало выраженному снижению всех исследуемых факторов апоптоза. У больных 1-й и 2-й группы с микроаденомой показатели апоптоза p53 и Bcl-2 были в основном в пределах контроля уже через 6–12 месяцев лечения и удерживались в таком состоянии вплоть до 18 месяцев терапии, а ФНО-α, только к 18 месяцу терапии каберголином. Вместе с тем у больных с макроаденомой восстановление уровня показателей апоптоза зависело от дозы назначаемого каберголина. Во 2-й группе, с большой дозой каберголина, показатели апоптоза p53, Bcl-2 и ФНО-α восстановились через 18 недель лечения, а у больных 1 группы с малой дозой препарата, несмотря на явно выраженную тенденцию к снижению, они всё еще после 18 месяцев лечения статистически достоверно находились выше данных контроля на 18,5% ($P<0,05$), 14,5% ($P<0,05$) и 22,5% ($P<0,05$) соответственно. Следовательно, стимулятор $Д_2$-рецепторов каберголин одновременно оказывает влияние на процессы апоптоза в организме больных НАГ, характерной особенностью которого является его влияние на снижение экспрессии p53, Bcl-2 и ФНО-α. Однонаправленное снижение показателей апоптоза при действии больших и малых доз каберголина и более выраженное уменьшение экспрессии p53, Bcl-2 и ФНО-α при длительном действии как и малых, так и больших доз препарата у больных НАГ с микро- и макроаденомой свидетельствуют о важности процесса апоптоза в патогенезе НАГ и возможность его регулирования в зависимости от тактики выбора дозы препарата и длительности его приёма.

Следует подчеркнуть, что в группах больных НАГ с макроаденомой, по данным МРТ-исследований, при длительном назначении малых доз (18 месяцев) и больших доз каберголина в течение 12 месяцев отмечается снижение размеров опухоли на 0,2±0,001 мм^3 (P<0,05) по сравнению с данными до лечения. Это свидетельствует о снижении пролиферативных процессов в опухолевой ткани гипофиза. Чтобы обосновать взаимосвязь процессов апоптоза с гормональным профилем у больных НАГ нами проведена корреляционная связь параметров апоптоза до лечения p53, Bcl-2 и ФНО-α с уровнем ПРЛ крови. У больных с микроаденомой несмотря на то, что ПРЛ был в пределах контроля показатель корреляции (r) Пирсона с белком p53 и Bcl-2 составил r=0,25 и r=0,23 (P>0,1), а с ФНО-α r=0,64 (P<0,05). Нами также выявлены корреляции у больных НАГ с макроаденомой между увеличенным показателем ПРЛ и p53 (r=0,16; P>0,1), ПРЛ и Bcl-2 (r=0,14; P>0,1), но вместе с тем существенное различие с ФНО-α (r=0,73; P<0,05). После 18 месяцев лечения, несмотря на отсутствие различий между опытными группами больных НАГ с макроаденомой при назначении больших и малых доз каберголина сохраняется четкая прямая корреляция между параметром ПРЛ и показателями апоптоза – ФНО-α (r=0,78 и 0,80; P<0,01 и P<0,001), и ее отсутствие с параметром проапоптоза p53 (r=0,15 и 0,28; P>0,1) и антиапоптоза Bcl-2 (r=0,19 и 0,23; P>0,1). Сохранение корреляции между параметром ПРЛ и фактором апоптоза – ФНО-α и отсутствием связи с p53 и Bcl-2 у больных НАГ с макроаденомой даже после 18 месяцев лечения большими и малыми дозами каберголина свидетельствует о недостаточном защитном эффекте каберголина от апоптоза и возможно, имеет принципиальное значение в отдельных случаях для прогрессирования процесса и определяет необходимость продолжения поиска более эффективных средств коррекции выявленных функционально-метаболических нарушений у больных НАГ.

Таким образом, у больных НАГ как малые, так и большие дозы каберголина оказывают существенный позитивный эффект, направленный на снижение пролиферативных процессов в гипофизе. Можно полагать, что это достигается за счет снижения всех изучаемых показателей апоптоза – p53, Bcl-2 и ФНО-α. Возможно, что увеличение Bcl-2 у больных НАГ является мощным механизмом сдерживания роста p53 и ФНО-α, что определяет характер проапоптических процессов, прогрессирования заболевания. Возможно, именно с этим механизмом связано восстановление до контрольных значений показателей p53 и ФНО-α у больных НАГ через 12 месяцев назначения каберголина больным с микроаденомой и больших доз через 18 месяцев – с макроаденомой. Значительное место в опухолевой трансформации в тканях гипофиза, по-видимому, занимает ФНО-α. У больных НАГ иммунореактивность индуктора апоптоза ФНО-α проявляется наличием статистически значимой корреляционной связи с p53 и Bcl-2, гормоном гипофиза ПРЛ как с микро- так и с макроаденомой. Проапоптический белок Bcl-2 такую связь с ПРЛ не имели. Каберголин (как малая, так и большая доза) не влиял (в конце 18 месяцев терапии) на связь ФНО-α с ПРЛ, а также с p53 и Bcl-2, что в большей степени свидетельствует, что этот препарат не блокирует процесс апоптоза, а действует на этот процесс через другие механизмы оказывающие антипролиферативный эффект у больных НАГ с микро- и макроаденомой. Выявленные сдвиги в крови факторов апоптоза до и в динамике лечения больных НАГ с микро- и макроаденомой указывают не только на их связь в патогенезе заболевания, но и на возможность использования их для дифференцированной диагностики и прогнозирования заболевания, оценки эффективности проводимой терапии больных НАГ.

Нашими исследованиями установлено, что уровень активности факторов ангиогенеза – VEGF, VEGFR-2 во многом определяется степенью активности, онцентрацией в системном кровотоке факторов апоптоза – ФНО-α, bcl-2 и p53. Вместе с тем, не выявлена чёткая закономерность связи между изменениями уровня активности маркёров ангиогенеза и апоптоза с размерами опухолевого процесса у больных с НАГ. Выявлена чёткая зависимость нарастания факторов ангиогенеза и апоптоза с показателями клинического течения НАГ. Наблюдениями установлено, что повышение VEGF на 11,6% ($p>0,05$), VEGFR-2 на 7,6% ($p>0,05$), p53 на 4,2% ($p>0,1$) у больных с микроаденомой в 1-й и 2-й группе коррелировали с такими симптомами заболевания, как половые нарушения, головные боли, вегетативные кризы. С увеличением размеров опухоли более 10 мм у больных с НАГ это связь увеличилась. У 3 пациентов с макроаденомами (>10 мм) несмотря на то, что показатели маркёров ангиогенеза и апоптоза были нарушенными, клиническая симптоматика НАГ не проявлялась.

В исследованиях на больных с микроаденомой установлено, что показатели, характеризирующие процессы апоптоза – ФНО-α, bcl-2, содержание антиапоптического белка p53 были несколько выше контрольных значений на 7,5; 5,9 и 4,6% ($P>0,5$). Вместе с тем, параметры ангиогенеза VEGF, VEGFR-2 также превышали контроль статистически значимо на 15,1 и 14,6% ($P<0,05$) соответственно. Одновременно установлено, что у больных с макроаденомой показатели, характеризирующие процессы апоптоза-ФНО-α, bcl-2 и содержание антиапоптического белка p53 были несколько выше показателей больных с микроаденомой на 8,8; 6,9 и 5,6% ($p>0,5$) соответственно. Параметры ангиогенеза – VEGF, VEGFR-2 также превышали статистически значимо на 23,0 и 14,8% ($P<0,05$) соответственно (таблица 1).

Следует отметить, что выявленные показатели апоптоза и ангиогенеза были существенно отличимыми от таковых значений по сравнению с контрольными данными 20 здоровых лиц сопоставимого возраста и пола (10 женщин и 10 мужчин) 31,6±4,2 года.

Таблица 1

Динамика маркёров апоптоза в сыворотке крови у больных НАГ с макроаденомой после различных сроков лечения малыми и большими дозами каберголина M±m

	Макроаденома		
	1 группа – малые дозы каберголина		
	6 мес.	12 мес.	18 мес.
P53	0,90±0,013	0,87±0,014	0,77±0,012
Bcl2	6,61±0,066	6,10±0,062	5,63±0,065
ФНОα	46,7±0,92	40,6±1,03	37,5±1,31
VEGF	158,5±2,23	152,6±2,22	146,7±2,24
VEGFR2	3,21±0,047	3,16±0,043	3,04±0,055
	2 группа – большие дозы каберголина		
P53	0,91±0,015	0,80±0,013***	0,67±0,016***
Bcl2	6,25±0,048***	5,81±0,052***	5,20±0,054***
ФНОα	44,2±1,18	35,6±0,96***	31,8±1,08**
VEGF	155,4±2,75	148,7±2,74	138,5±2,65*
VEGFR2	3,19±0,065	3,11±0,063	2,88±0,056*
	Микроаденома		
	1 группа – малые дозы каберголина		
	6 мес.	12 мес.	18 мес.
P53	0,77±0,0091	0,70±0,010	0,69±0,0094
Bcl2	5,92±0,053	5,51±0,052	4,96±0,032
ФНОα	41,3±0,76	38,1±1,43	36,4±1,05
VEGF	149,3±2,75	144,8±2,88	139,6±2,05
VEGFR2	3,08±0,049	2,98±0,036	2,91±0,031
	2 группа – большие дозы каберголина		
P53	0,72±0,012**	0,69±0,014	0,68±0,014
Bcl2	5,59±0,066***	4,93±0,033***	4,84±0,073
ФНОα	40,8±1,16	37,2±1,29	32,1±1,37*
VEGF	147,5±3,19	141,7±1,92	136,8±2,53
VEGFR2	3,03±0,035	2,94±0,025	2,87±0,054

Примечание: * – различия относительно данных 1 группы значимы (*– P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001)

Проведённые исследования показали, что у больных НАГ по сравнению с данными в контроле отмечается значимое повышение в плазме крови факторов регуляции процесса апоптоза – увеличение уровня проапоптического белка p53 на 87,5% ($P<0,001$), отсутствия реакции факторов регуляции процессов ангиогенеза – фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его растворимого рецептора – VEGFR-2, которые практически не отличались от таковых значений в контроле- 3,8 и 4,6% ($p>0,05$). Одновременно, нами выявлена сильная связь между уровнем VEGF и показателями VEGFR-2 с P53 (0,87; $P<0,001$ и 0,80; $p<0,001$), показателем VEGFR-2 с ФНО-α (0,77; $P<0,001$).

Таким образом, можно заключить, что у больных НАГ отмечается дизрегуляция факторов апоптоза и ангиогенеза. Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что у больных НАГ повышение проапоптического фактора p53 происходит на фоне сохранения высокой корреляционной связи VEGF с p53 который тормозит, по-видимому, прогрессирование опухолевого процесса у больных НАГ.

В пятой главе **«Эффективность применения агонистов Д$_2$-рецепторов в терапии НАГ»** освящены результаты исследований по изучению эффективности малых и больших доз стимуляторов Д$_2$-рецепторов при лечении больных с НАГ, проведена комплексная оценка эффективности агонистов Д$_2$-рецепторов на клиническое течение, показатели ангиогенеза и апоптоза, размеры и исходы НАГ.

У больных обеих групп лечение каберголином начиналось с дозы 0,25 мг каждые 72 часа в вечернее время с приемом пищи и увеличивалось до 0,5-1 мг каждые 72 часа через 2 недели для больных 1-й группы, а для больных 2-й группы доза препарата увеличивалось до 1,5-3,0 гр. Лечение продолжалось 18 месяцев с динамическим наблюдением больных в амбулаторных условиях через 6, 12 и 18 месяцев. Во время динамических визитов оценивались общее состояние, жалобы, побочные эффекты препарата, производился объективный осмотр пациента, также проводились гормональные, биохимические анализы и исследования ростовых факторов в крови каждого больного. Консультация нейроофтальмолога с оценкой остроты зрения, глазного дна и полей зрения проводились у всех пациентов до начала терапии и через 6,12 и 18 месяцев. Средний объем опухоли до лечения составил у больных с микроаденомой 1-й и 2-й группы – 920±0,047мм^3 и 1008±0,021мм^{3}соответственно; у больных с макроаденомой 1-й и 2-й группы – 1644±0,143 мм^3 и 2630±0,061мм^{3}соответственно.

Проведённые исследования показали, что до проводимой терапии и даже после 6, 12 и 18 месяцев лечения с малыми (1-группа) и большими (2-группа) дозами каберголина у больных НАГ с микро- и макроаденомой сохраняется, практически, на одном уровне с контролем уровень гормонов крови: ФСГ, ЛГ, ТТГ, АКТГ и СТГ. Аналогичные изменения нами отмечены при изучении гормонов гипофиза у больных с макроаденомой при назначении в курс лечения больших и малых доз каберголина. В то же время следует отметить, что у больных обеих группах с макроаденомой уровень пролактина в сыворотке крови превышал до лечения контрольные данные на 26,4 и 26,9% (P<0,05).

Таблица 2

Динамика гормонов гипофиза в сыворотке крови у больных НАГ с микро- и макроаденомой после различных сроков лечения малыми (в числителе) и большими (в знаменателе) дозами каберголина M±m.

Гормоны,	Микроаденома, n=65				Контроль
	до лечения	через 6 мес.	через 12 мес.	через 18 мес	
ФСГ	13,1±0,69	11,4±0,63	11,0±0,66	11,3±0,65	12,6±0,71
	12,9±0,71	11,5±0,60	11,1±0,68	11,4±0,63	
ЛГ	5,1±0,26	4,2±0,25	3,9±0,26	4,1±0,23	7,8±0,27
	4,9±0,28	4,1±0,29	4,0±0,27	3,9±0,26	
ПРЛ	8,1±4,33	7,2±4,29	6,6±4,10	6,4±4,52	18,6±50,8
	9,5±1,70	7,8±3,80	7,1±4,61	6,3±4,92	
ТТГ	2,3±0,14	2,2±0,11	2,3±0,13	2,1±0,13	2,2±0,14
	2,4±0,13	2,3±0,12	2,5±0,12	2,3±0,14	
АКТГ	37,4±2,31	38,1±2,26	38,3±2,30	38,1±2,34	38,1±2,82
	37,9±2,40	38,0±2,28	38,2±2,19	38,3±2,21	
СТГ	8,1±0,43	8,2±0,40	8,1±0,44	8,3±0,42	8,3±0,45
	8,2±0,42	8,2±0,36	8,3±0,41	8,2±0,39	

	Макроаденомы, n=62				Контроль
	до лечения	через 6 мес.	через 12 мес.	через 18 мес	
ФСГ	9,8±0,78	9,9±0,64	10,4±0,66	10,5±0.63	12,6±0,71
	8,7±0,74	9,6±0,60	10,6±0,63	10,9±0,71	
ЛГ	3,2±0,30	3,6±0,28	3,9±0,25	3,6±0,26	7,8±0,27
	3,0±0,26	4,6±0,30	5,6±0.27	5,7±0,27	
ПРЛ	30,8±6,89*^	30,3±5,43*^	30,3±1,85*^	17,6±3,77□	18,6±50,8
	31,5±6,03*^	16,1±1,12*^	5,9±52,36□^	5,5±0,41□	
ТТГ	2,4±0,13	2,3±0,15	2,3±0,13	2,2±0,14	2,2±0,14
	2,3±0,15	2,2±0,14	2,4±0,11	2.2±0,13	
АКТГ	37,6±2,.26	37,9±2,23	38,2±2,12	38,1±2,25	38,1±2,82
	36,3±2,36	36,5±2,91	37,2±2,15	37,6±2,29	
СТГ	4,3±0,40	4,7±0,38	4,8±0,41	2,8±0,40	8,3±0,45
	5,1±0,44	5,5±0,35	5,9±0,39	8,8±0,41	

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (* – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001)

Высокая доза каберголина (1,5-3,0 мг/нед.) после 12 мес. терапии способствовала восстановлению до уровня контроля ПРЛ у больных НАГ с макроаденомой. Тогда как при назначении малой (0,5-1,0 мг/нед.) дозы каберголина на этот срок исследования уровень ПРЛ в сыворотке крови больных НАГ с макроаденомой все ещё превышал контрольные данные на

16,1% (P<0,05) и восстановился лишь только через 18 месяцев лечения. Несмотря на существенную разницу в изменении уровня ПРЛ в сыворотке крови больных НАГ с макроаденомой после 12 месяцев терапии каберголином между 1-й и 2-й группой после 18 месяцев лечения не выявлено статистически значимых различий изучаемого гормона. Это, по-видимому, обусловлено тем, что после 18 месяцев терапии в 1-й группе у 5 (16,1%) пациентов и во 2-й группе у 3 (9,7%) больных НАГ с макроаденомой ещё сохранялся высокий уровень ПРЛ, превышающий контрольные значения на 16,6% и 12,8% (P<0,05) соответственно, что естественно влияло на статистические показатели в этих сравниваемых группах больных НАГ (таблица 2).

Известно, что размеры аденомы являются чувствительными критериями эффективности терапии у больных НАГ. Ввиду этого, нами проводилась оценка размеров образования у 127 больных НАГ в 0, 6, 12 и 18 месяцев. Для расчета объема опухоли гипофиза использовалась формула Di Chiro-Nelson, которая отмечена в статье P.I.Lukyanyonok, A.V.Doubrovin, I.V.Kologrivova: V (мм^3) = 0,5x H (вертикальный(высота) X W (поперечный(ширина)) x L (сагитальный (длина)). Уменьшение размеров опухоли более чем на 25% от исходного считалось значительным. Считается, что уменьшение объема опухоли менее чем на 25% является незначительным эффектом, ввиду отсутствия возможности дифференцирования в данном случае между непосредственно уменьшением размера опухоли и сокращением остаточной ткани нормального гипофиза. Поэтому критерий уменьшения объема опухоли более чем на 25–30% является наиболее оправданным. При исследованиях визуализационных показателей 1- и 2- гр. нами выявлено следующее: через 6 месяцев терапии у больных с микроаденомой 1-й группы отмечено уменьшение размеров опухоли на 9%, во 2-й группе этот показатель был выше и уменьшение размеров составил 12% от исходного. Средний объем опухоли у пациентов с микроаденомой 1-й группы до лечения составлял 920±0,047 мм^3 и после 6 месяцев лечения составил – 856±0,054 мм^3(P<0,03), 2-й группы 1008±0,021 мм^3 и 826±0,051 мм^3(p<0,03) соответственно.

У больных с макроаденомой в 1-й группе уменьшения размеров опухоли через 6 месяцев лечения не было, но было стабилизация процесса у 28 больных из 31 (%). К сожалению, у 9 больных отмечался продолженный рост опухоли на МРТ, которым после 6 месячного лечения была предложена трансфеноидальная-трансназальная аденомэктомия гипофиза. Но эти больные отказались от оперативного лечения и им было предложено продолжение медикаментозного лечения с увеличением доз препарата.

У больных 2-й группы с макроаденомой уменьшение размеров опухоли было на 12,5%. Средний объём у больных с макроаденомой до лечения в 1-й группе составил – 1644±0,143 мм^3, а после 6 месяцев лечения – 1694±0,184 мм^3 (так как было отрицательная динамика у 3 больных), а у 2-й группы больных размеры до лечения составляли – 2630±0,061мм^3, а после 6 месяцев лечения – 2485±0,104 мм^3 (P<0,002).

После 12 месяцев лечения уменьшение размеров опухоли отмечалось у больных с микроаденомой 1-й группы на 12%, а у больных 2-й группы уменьшение размеров было на 25%. После лечения средний объём опухоли составил – 816±0,044 мм^3(P<0,03) и 615±0,061 мм^3 (p<0,002) соответственно.

У больных с макроаденомой в 1-й группе отмечалось незначительное уменьшение размеров опухоли – на 9,3%, во 2-й группе уменьшение размеров было – на 25% от исходного. Размеры опухоли данной группы после лечения составили – 1684±0,064мм^3 и 1974±0,128мм^3 соответственно (P<0,002).

У больных с макроаденомой 1-й группы, которые принимали малые дозы «Каберголина» не было значимого уменьшения размеров аденомы. Больные, у которых после 6 месячного лечения не было эффекта от терапии, после 12 месяцев терапии отмечалось стабилизация процесса.

При анализе установлено, что через 18 месяцев терапии каберголином у больных с макроаденомой из 1-й группы отмечено уменьшение размеров опухоли на 12,5% от исходного. А у больных с макроаденомой 2-й группы отмечено статистически достоверное уменьшение более чем на 25%. Средний объем опухоли у пациентов этой группы после лечения составил – 741±0,057 мм^3(P<0,03) и 502±0,052 мм^3 (p<0,002) соответственно.

У больных с размером опухоли более 10 мм в 1-группе, которые получали малые дозы «Каберголина» не было значимого результата, т.е. среди 31 больного уменьшение объёма опухоли на 25% от исходного не отмечалось. Т.е. в данной группе объём опухоли уменьшился менее чем на 12,5% средний максимальный размер опухоли до лечения был 1644±0,143мм^3, после лечения – 1571±0,172 мм^3 (P<0,002).

Показатель объёма опухоли уменьшился почти в 2 раза в группе больных, которые принимали каберголин в больших дозах (2-я группа) В данной группе уменьшение размеров опухоли отмечалось в 33,9%, т.е. размеры, которые были до лечения (2630±0,061мм^3) уменьшились после лечения почти в 2 раза (1618±0,011мм^3) (P<0,01).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы «Оценка роли агонистов Д$_2$-рецепторов в терапии неактивной аденомы гипофиза (НАГ)» на соискание учёной степени доктора философии по медицинским наукам (PhD) можно сделать следующие заключения:

1. По данным регистра НАГ по Республике Узбекистан состоят на учёте 325 больных, с преобладанием заболевания у лиц мужского пола (мужчин – 55,4%, женщин – 44,6%) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст 44,5±3,85). Из них с неактивными микроаденомами – 42,2%, с неактивными макроаденомами – 33,2% и с гигантскими аденомами – 24,6% больных. Манифестация болезни при этом характеризуется эндокринными растройствами – 53,8%, неврологическими – 82,7%, зрительными – 56,1% и неспецифическими общесоматическими проявлениями – 63,5% случаев; при этом клинические проявления с высокой частотой встречались у больных с макро- и гигантскими НАГ;

2. Установлено, что показатели апоптоза – ФНО-α, bcl-2, p53 и ангиогенеза – VEGF, VEGFR-2 служат дополнительным фактором установления групп риска у больных с НАГ, которые могут служить критерием оценки тяжести заболевания и определить тактику проводимого лечения. Сопоставление уровней маркёров апоптоза в зависимости от размеров НАГ выявило их значительное повышение при макроаденомах (p53 на 43,1%, bcl-2 на 47,2% и ФНО-α на 59,9% против 25,4%, 26,0% и 38,3% у больных с микроаденомами ($P<0,001$), что свидетельствует о запуске проапоптических механизмов в обеих группах, более выраженной при макроаденомах;

3. Исследование показало, что агонисты $Д_2$-рецепторов в терапии НАГ имеют дозазависимый эффект. Так, у больных 1-й группы с неактивными микроаденомами достоверное улучшение клинических показателей с последующей стабилизацией состояния больных наблюдалось на 12-месяц лечения (до – 78,5%, через 6 мес – 75,1%, через 12 мес – 55,6%, через 18 мес – 38,5% больных). У больных неактивными макроаденомами как при малых, так и при больших дозах агонистов $Д_2$-рецепторов динамика эндокринных нарушений была стёртой и значимо улучшение наблюдалось только у больных 2-й группы через 18 мес ($P<0,001$);

4. Оценка динамики размеров образования гипофиза на фоне терапии агонистами $Д_2$-рецепторов показала, что у 17,6% больных 1-й группы отмечается значимое уменьшение объёма аденомы через 12 мес (на 25,8% после лечения) ($P<0,001$), с преобладанием его эффективности у больных 2-й группы, у которых наблюдалась положительная динамика уже через 6 мес лечения;

5. Выявлено, что терапия НАГ агонистами $Д_2$-рецепторов способствует статистически значимому улучшению факторов апоптоза (p53, Bcl-2, ФНО-α) и ангиогенеза (VEGF, VEGFR-2), которые не зависит от дозы препарата при его длительном применении, о чём свидетельствует снижение их уровней: факторов апоптоза (p53 на 18,5% ($P<0,05$), Bcl-2 14,5% ($P<0,05$) и ФНО-α 22,5% ($P<0,05$), а также факторов ангиогенеза: VEGF на 15,4% и VEGFR-2 на 19,3% через 18 месяцев лечения;

6. Установлено, что агонисты $Д_2$-рецепторов у больных с неактивными микро- и макроаденомами без супраселлярного роста способствуют не только клиническому улучшению эндокринных функций на 44,6%, неврологических на 55,2%, зрительных на 26,8%, но и приводит к визулизационному значимому сокращению объёма образования от 32,5% до 45,8% при длительном приёме больших доз препарата. Более того, каберголин одновременно оказывает статистически значимое влияние на процессы апоптоза и ангиогенеза в организме больных НАГ, характерный особенностью которого является его влияние на снижение факторов p53, Bcl-2, ФНО-α, VEGF и VEGFR-2, что обосновывает целесообразность их включения в лечение НАГ;

7. Следует отметить, что у 7,1% (n=9) больных (2 больных с микроаденомой и 7 больных с макроаденомой) была отмечена резистентность к терапии агонистами $Д_2$-рецепторов.

SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.02 AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY ON AWARD OF THE SCIENTIFIC DEGREES OF DOCTOR OF SCIENCES

REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY

KHOLOVA DILOROM SHARIFOVNA

ASSESSMENT OF THE ROLE OF AGONISTS OF D_2- RECEPTORS IN THE THERAPY OF INACTIVE PITUITARY ADENOMAS (IPA)

14.00.03 - Endocrinology

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

TASHKENT – 2018

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with number B2017.2.PhD/Tib193.

The dissertation was prepared at Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Endocrinology.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian and English (resume)) languages on the website of the Scientific council (www.tma.uz) and Information educational portal «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Scientific director:	**Khalimova Zamira Yusupovna** Doctor of medical sciences, professor
Official Opponents:	**Nazhmutdinova Dilorom Kamardinovna** Doctor of medical sciences, professor
	Mahkamov Kozim Ergashevich Doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	**Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education**

The defense of the dissertation will take place on «___»___________ 2018, at ___:___ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi street, 2. Tel/fax: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@ mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Academy of Medicine. (registered No. ___), (Address: 100109, Tashkent, Farabi street, 2. Tel/fax: (+99871) 150-78-25).

Abstract of the dissertation sent out on «___» ____________ 2018 year.
(mailing report №.____ on «___» _____________ 2018 year).

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

B.H. Shagazatova
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

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

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The urgency and relevance of the topic dissertation work. Pathogenesis, early preclinical diagnosis, prognosis and treatment of inactive pituitary adenoma (IPA) remains one of the unsolved problems in modern endocrinology. The prevalence of IPA is more common in patients with micropropactinemia, which, according to a number of authors, is 0.1-0.2% in the general population. At the same time, 10% of healthy people with MR imaging cally determine adenomas of the pituitary gland. Benign tumors of adenohypophysis account for 15% of all intracranial neoplasms. And the diagnosis of IPA is verified in 25-30% of all pituitary tumors. In the general population, the frequency of IPA is 50 cases per 1 million of the population. Moreover, today there are patients with incidents of pituitary incidents, which are also called "disease of modern technology", occur with a frequency of 5-17 cases per 1 million population.

The aim of the study: to study the clinical, hormonal, visualization aspects of the development of inactive pituitary adenoma with an evaluation of tumor growth factors, to develop and implement an algorithm for diagnosis, treatment.

The tasks of the research:

to study the frequency of occurrence of IPA in the adenoma of the pituitary gland in Uzbekistan, to characterize the gender, age, hormonal, visualization features of IPA;

to study the indices of angiogenesis and apoptosis in patients with IPA, depending on the size of the formation;

to evaluate the corrective activity of D_2-receptors agonists on the dynamics of sizes and clinical indices in patients with IPA;

to study the effect of various doses of D_2-receptors agonists (cabergoline) on the clinical course and outcomes of IPA;

to substantiate the expediency of including of D_2- receptors agonists in the treatment of patients with IPA and to introduce into the clinical practice the algorithm for diagnosis and treatment of IPA.

The object of the research work were 127 patients with inactive pituitary adenoma aged 18 to 60 years.

The scientific novelty of the research work is the followings:

the role of polymorphic markers of apoptosis - TNF-α, p53, bcl-2 and angiogenesis of VEGF and its receptor - VEGFR-2 in the development of inactive adenomas of the pituitary; a complex evaluation of the efficacy of D2-receptors agonists - cabergoline on the clinical course, angiogenesis and apoptosis indices, sizes and outcomes of inactive adenomas of the pituitary; the expediency of including of D2- receptors agonists in the treatment of patients with inactive adenomas of the pituitary gland is proved, and an algorithm for their diagnosis and treatment is introduced into clinical practice; on the basis of clinical, hormonal, visualization indicators and evaluation of angiogenesis and apoptosis factors, an algorithm for the diagnosis, treatment of inactive adenomas of the pituitary gland has been developed.

Introduction of research results. Based on the evaluation of the role of D2-receptors agonists, the following are introduced:

a «Register of Prospective Patient Monitoring with Inactive Pituitary Adenomas (IPA)» was developed in the computer program database (registration number BGU00334 from 01.07.2016);

perfection of methods of diagnostics, treatment and management of patients with inactive adenomas of the pituitary gland is approved in the form of a methodical recommendation on the topic "Algorithm for diagnosis, treatment and management of patients with inactive adenomas of the pituitary gland" (Conclusion of the Coordination of Research Activities of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of December 15, 2017, №8n-r/184). Development of this methodical recommendation has served to improve the diagnosis, treatment and management of patients with inactive adenomas of the pituitary gland using genetic research of apoptosis and angiogenesis factors, an individualized approach in drug treatment of various adenoma sizes, the introduction of algorithms for diagnosis and treatment of patients with inactive pituitary adenomas;

the obtained scientific results were introduced into the clinical practice of the polyclinic of the Republican Endocrinology Center, the Bukhara Endocrinology Dispensary and the Samarkand Endocrinology Dispensary (Conclusion of the Coordination Department of the Scientific Research Activity of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of December 15, 2017, No. №8N-d/56). The introduction of the results of the study made it possible to improve diagnostics, to choose the right tactics for treating patients with inactive pituitary adenomas, which increased the effectiveness of treatment, reduced the frequency of relapses, prolonged the remission period, had low socioeconomic costs, and thus improved the quality of life of patients.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction, five chapters, conclusion, list of used literature and appendixes. The volume of the thesis is 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Исмаилов С. И., Халимова З. Ю., Холова Д. Ш., Урманова Ю. М., Файзуллаев Р. Б., Алиева Д. А., Алимухамедова Г. А., Насырова Х. К., Сафарова Ш. М. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и прогнозирования неактивных аденом гипофиза (НАГ) // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2012. - №6. – С. 126-132 (14.00.00; №3).
2. Халимова З. Ю., Холова Д. Ш., Хамедова Ф. С. Влияние различных доз каберголина в динамике длительного лечения на уровень гипофизарных гормонов и растворимых в сыворотке крови маркеров апоптоза у больных с неактивной аденомой гипофиза (НАГ) // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2012. - №6. – С. 147-152 (14.00.00; №3).
3. Халимова З. Ю., Холова Д. Ш., Алиева Д. А., Сафарова Ш. М., Алимухамедова Г. А., Каримова М. М. Влияние ростовых факторов на развитие неактивных аденом гипофиза (НАГ) // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. - №6. – С. 193-196 (14.00.00; №3).
4. Халимова З. Ю., Холова Д. Ш., Алиева Д. А., Сафарова Ш. М., Каримова М. М., Алимухамедова Г. А. Неактивные аденомы гипофиза (НАГ): вопросы патогенеза, диагностики и прогнозирования // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. - №6. – С.189-192. (14.00.00; №3).
5. Khalimova Z. Yu., Kholova D. Sh., Urmanova Y. M., Alieva D. A., Alimukhamedova G. A., Nasirova Kh. K. Reproductive Function in Patients with Non-functioning Pituitary Adenoma According to the Register of the Republic of Uzbekistan //International Journal of Biomedicine. – 2016. - №6 (2). – C. 133-135. (14.00.00; (5) Global impact factor, (0,67))

II бўлим (II часть; II part)

6. Халимова З. Ю., Урманова Ю. М., Холова Д. Ш., Файзуллаев Р. Б., Алиева Д. А., Алимухамедова Г. А., Сафарова Ш.М., Каримова М.М. Современные направления в патогенезе, диагностике и прогнозировании неактивных аденом гипофиза // Международный эндокринологический журнал. – 2013. - №3 (51). С. 58-64.
7. Исмаилов С. И., Халимова З. Ю., Холова Д. Ш. Роль сочетанного применения витаминов-антиоксидантов с каберголином в нормализации про- и антиоксидантной системы у больных с неактивной аденомой гипофиза // Международный эндокринологический журнал. – 2011. - №7 (39). - С. 19-23.
8. Исмаилов С. И., Халимова З. Ю., Холова Д. Ш. Влияние различных доз каберголина на процессы свободнорадикального окисления и содержание маркёров апоптоза в крови больных с неактивной аденомой гипофиза (НАГ). // Международный эндокринологический журнал. – Украина, 2012. - №4 (44). С. 20-24

9. Исмаилов С. И., Халимова З. Ю., Холова Д. Ш. Оценка влияния каберголина на процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной системы в крови больных неактивными аденомами гипофиза // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Алмазовские чтения» - СПб., 2011. – С. 104-105.

10. Исмаилов С. И., Халимова З. Ю., Холова Д. Ш. Оценка уровней интенсивности процессов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной системы в крови больных неактивными аденомами гипофиза (НАГ) // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Алмазовские чтения». – СПб., 2011. – С. 16-117.

11. Исмаилов С. И., Халимова З. Ю., Холова Д. Ш. Cabergoline influence on antioxidative protection enzymes activity in complex therapy in patients with non-functioning pituitary adenoma (NFPA) // Endocrine abstracts ENEA, г. Роттердам. – Нидерланды, 2011. - Vol.26. - P189

12. Халимова З. Ю., Холова Д. Ш. Influence of various doses of Cabergoline in dynamics of long-term treatment on the level of blood soluble apoptosis markers in patients with inactive pituitary adenomas // Журнал Endocrine abstracts ENEA, г. Флоренция. – Италия, - Vol.29. - P1089.

13. Исмаилов С. И., Хамедова Ф. С., Холова Д. Ш. Влияние различных доз каберголина в динамике длительного течения на уровень растворимых в сыворотке крови маркеров апоптоза у больных с неактивной аденомой гипофиза (НАГ) // Сборник тезисов Всероссийского конгресса эндокринологов. – Москва, 2012. – С. 442-443.

14. 14. Холова Д. Ш. Assesment of efficiency of cabergoline in treatment of inactive pituitary adenomas // Abstract-ID. – СПб., 7-9.09.2017. - P03-01. – С. 42.

15. 15. Холова Д. Ш., Халимова З. Ю. Assessment of visualization indicators of patients with the inactive adenoma of a hypophysis (IAH) against treatment the cabergoliny ENEA-2016 // Журнал «Endocrine abstracts» Abstract-ID: - 2016. - P01-30. С. 85.

16. 16. Холова Д. Ш., Халимова З. Ю. Study of the influence of markers of candidate genes for the development of inactive pituitary adenomas (IPA) ENEA – 2014 // Журнал «Endocrine abstracts». - Sofia, 2014. - №193. – С. 2.

17. Холова Д. Ш., Халимова З. Ю. Studying of a condition of sexual system and gonadotropny function of a hypophysis at patients at patients with the inactive adenoma of a hypophysis (IAH) ENEA-2016 // Журнал «Endocrine abstracts» Милан. Abstract-ID: - 2016. - P01-08. – С. 62.

18. Холова Д. Ш., Халимова З. Ю. MRI-characteristics of inactive adenomas of a hypophysis (IAH) ENEA-2016 // Журнал «Endocrine abstracts» Милан. Abstract-ID: - 2016. - P01-07. – С. 61.

19. Холова Д. Ш., Халимова З. Ю. Изучение влияния маркеров генов-кандидатов на развитие неактивной аденомы гипофиза // Поленовские чтения. – СПб., 13-15 апреля 2016. – С. 163.

20. Халимова З. Ю., Холова Д. Ш. Алгоритм диагностики, лечения и ведения больных с неактивными аденомами гипофиза // Методические рекомендации, Ташкент, 2017. – С. 1-52.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (06.02.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 08.02.2018 йил.
Бичими 60x44 $^{1}/_{16}$, «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 2,9. Адади: 80. Буюртма: № 32.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.