

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ БИОФИЗИКА ВА
БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.B.01.13 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ

АВЕЗОВ НОДИРЖОН ШАХРИҚУЛОВИЧ

**ЎЗБЕКИСТОНДА КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИНИНГ
РИВОЖЛАНИШИДА ОНКОСУПРЕССОР TP53 ГЕНИ
ПОЛИМОРФИЗМЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ**

03.00.01 – Биокимё

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

Тошкент - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии(PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Авезов Нодиржон Шахрикулович

Ўзбекистонда кўрак беги саратонининг ривожланишида онкосупрессор TP53 гени полиморфизмларининг аҳамияти.....3

Авезов Нодиржон Шахрикулович

Значение полиморфизмов гена онкосупрессора TP53 в развитии рака молочной железы в Узбекистане.....21

Avezov Nodirjon Shaxrikulovich

The significance of polymorphisms of the oncosuppressor gene TP53 in the development of breast cancer in Uzbekistan.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....43

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ БИОФИЗИКА ВА
БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.B.01.13 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ

АВЕЗОВ НОДИРЖОН ШАХРИҚУЛОВИЧ

**ЎЗБЕКИСТОНДА КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИНИНГ
РИВОЖЛАНИШИДА ОНКОСУПРЕССОР TP53 ГЕНИ
ПОЛИМОРФИЗМЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ**

03.00.01 – Биокимё

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PHD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/B593 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация иши Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-сайтида (www.ibb-pia.uz) ва «ZiyoNet» Аxbорот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Қадирова Дилбар Абдуллаевна
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлари:

Мархамидова Парвиза
биология фанлари доктори, профессор

Мухаммедов Рустам Султонович
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси
институтини

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети Биофизика ва биокимё институтини ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.03/30.12.2019.B.01.13 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «12» январь соат 14⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтди (Манжа:100174, Тошкент шаҳри, Олмасор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси, 174-уй.Тел.: (99871) 246-68-96).

Диссертация билим Ўзбекистон Миллий университети Биофизика ва биокимё институтини Аxbорот-ресурс марказида таъиниш мумкин (№30 рақамли билан рўйхатга олинган). Манжа:100174, Тошкент шаҳри, Олмасор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси, 174-уй. Тел.: (99871) 246-68-96, e-mail: ibb-pia@mail.ru; patimjon2231@mail.ru.

Диссертация автореферати 2021 йил «20» январь куни тарқатилади.
(2021 йил «20» январь даги №1 рақамли реестр баённомаси).



Сабирова Раъшан Захрович
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, б.ф.д., академик

Позилев Маъмуржон Комилжонович
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, б.ф.д.

Садиков Эркин Саидатович
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қўшма
илмий семинар раиси б.б., б.ф.д.

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва муҳимлиги. Ҳозирги кунда дунёда кўкрак беи саратони (КБС) аёллар орасида энг кенг тарқалган хавфли касалликлардан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотиға кўра¹, дунёда 2020 йилнинг ўзида 2,3 млн аёлларға КБС ташхиси қўйилди, шулардан 685 минг нафари вафот этган. КБС аёлларда саратон касалликлари ичида биринчи ўринда туради, яъни дунёда саратон ташхиси қўйилган аёлларнинг тўрттадан биттаси (24,2%) КБСға мос келади. Ўзбекистонда бир йилнинг ўзида рўйхатға олинган саратон касалликларидан, 24,6% аёллар орасида КБСға чалинганлиги қайд этилган. Шу сабабдан, Ўзбекистонда КБСни олдини олиш ва даволашда янги замонавий инновацион технологиялардан фойдаланишни тақозо этади.

Дунёнинг етакчи илмий марказларида одамларда кўплаб соматик мутацияларға ва бир нуклеотидли полиморфизмларға сабаб бўладиган, шу жумладан, КБС ривожланишиға боғлиқ бўлган номзод генларни текшириш борасида кўплаб илмий-тадқиқотлар ўтказилган. Ушбу касалликнинг шаклланиши ва ривожланиш механизмларини ўрганиш масаласи ҳозирги кунда замонавий тиббиётнинг долзарб муаммосидир. КБС бузилишларида алоҳида ўринни онкосупрессор генларнинг, хусусан, ҳужайра жараёнларнинг асосий бошқарувчиси бўлган TP53 генининг зарарланиши эгаллайди. КБСда TP53 фаолияти мутациялар (80% гача ҳолатларда), ирсий бир нуклеотидли полиморфизмлар (SNP) ва гетерозиготаликнинг йўқолиши томонидан сезиларли равишда ўзгариш касб этади.

Мамлакатимизда илмий ва инновацион ютуқларни амалиётға жорий этиш натижасида КБСни клиникагача эрта ташхислаш ва клиник кечишини олдиндан билишнинг самарали усуллари ишлаб чиқилган. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида² «илмий тадқиқот ва инновация фаолиятни рағбатлантириш, илмий ва инновация ютуқларини амалиётға жорий этишнинг самарали механизмларини яратиш» вазифалари белгиланган. Мазкур вазифалардан келиб чиқиб, Ўзбекистонда аёлларни КБС билан даволаш самарадорлигини эрта аниқлаш, самарали прогнослаш ва мониторинг қилиш учун биокимё, молекуляр генетик замонавий усулларида фойдаланиш, TP53 генининг полиморфизмларини аниқлаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 2 августдаги ПҚ-3894-сон «Ўзбекистон Республикасида соғлиқни сақлашни бошқаришнинг инновацион моделини жорий этиш чора-тадбирлари тўғрисидаги» Қарори ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 17 январдаги ПФ-5635-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар стратегиясини «Фаол инвестициялар ва ижтимоий ривожланиш йили»да амалға оширишға оид

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

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» Фармони

давлат дастури тўғрисида»ги Фармониға мувофиқ онкологик касалликларни эрта аниқлаш бўйича махсус скрининг дастурини қабул қилиш ва аёлларда КБСни эрта аниқлаш учун махсус скрининг дастурини тасдиқлаш, КБС «канцеррегистри»ни шакллантириш, тиббиёт муассасаларини саратонга қарши дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан узлуксиз таъминлаш каби чора-тадбирлар ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларнинг ижросини таъминлашда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда дунёнинг кўплаб етакчи илмий-тадқиқот марказларида КБС ривожланиши, уни олдиндан билиш ва даволаш самарадорлигини оширишда TP53 гени полиморфизмларининг аҳамиятини аниқлаш бўйича жуда кўп илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Онкосупрессор TP53 гени rs1042522 полиморфизмнинг КБС патогенези ривожланишидаги ролини текшириш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда (Leu E. 2011, Hossein Pour Feiz MA. 2012, Alsbeih G. 2013, Sheikhpour R. 2014, Gohari-Lasaki S. 2015, Nihal Üren, 2016, Moradinasab M. 2017, Afzaljavan F. 2018, Akhter N. 2019, Icen-Taskin. 2020). КБС ривожланишида TP53 гени rs1800371 полиморфизмнинг ролини баҳолаш бўйича ҳам кўплаб илмий тадқиқотлар ишлари олиб борилмоқда (Alawadi S. 2011, Al-Qasem A. 2012, Sharma S. 2014, Murphy M. E 2017).

МДХ давлатларида ҳам КБС ривожланиши ва жадаллашишида онкосупрессор TP53 гени полиморфизмларининг аҳамиятини аниқлаш тўғрисида кўплаб илмий тадқиқотлар ўтказилмоқда. Жумладан, Россия тиббиёт академиясининг Сибир филиалида КБСда TP53 генининг мутацион ўзгарувчанлиги ва rs1042522 полиморфизми тўғрисида батафсил ёритилган (Денисов Е. 2010). Шунингдек, Россия Федерациясининг Грозний шаҳрида олиб борилган тадқиқотда ҳам КБС ривожланишида ўсимта супрессор TP53 гени rs17884159 полиморфизмининг роли ва боғлиқлигига баҳо берилган (Мусхаджиева Л. 2017, Bisultanova Z. 2020). Қирғиз аёлларида КБСнинг ривожланишида TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг ассоциацияси бор эканлигига баҳо берилган (Isakova J. 2017). Ушбу олиб борилаётган тадқиқотларда КБС ривожланишида молекуляр-генетик омилларининг аҳамияти ўрганилмоқда. Ушбу тадқиқотларнинг олинган натижаларга ва ютуқларга қарамасдан, TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs17884159 полиморфизмининг КБС ривожланишида ушбу генетик маркёрлардан касалликни эрта ташхислаш ва самарали баҳолашда фойдаланиш имкониятларига оид саволлар камроқ ўрганилган.

Республикамизда КБСнинг ривожланишида онкосупрессор TP53 гени полиморфизмларининг аҳамиятини аниқлаш бўйича биринчи марта Биофизика ва биокимё институтида илмий тадқиқот олиб борилди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институтининг илмий тадқиқот ишлари режасининг ФА-А10-Т176 «Онкологик касалликлар эрта ташхиси ва мониторингида хужайрадан ташқари ДНК биомаркёр сифатида» мавзусидаги (2013-2015), Биофизика ва биокимё институтининг илмий тадқиқот ишлари режасининг ПЗ-20170930146 «Дори препаратларига сезувчанлик потенциал молекуляр-генетик маркёрларининг панелини ишлаб чиқиш» (2017-2020) мавзусидаги илмий лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Ўзбекистонда кўкрак беи саратонининг ривожланиши ва жадаллашишида TP53 гени полиморфизмларининг аҳамиятини баҳолаш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

КБС ташхиси тасдиқланган беморлар ва шартли соғлом аёлларининг қон лейкоцитларидан ДНК ажратиш, агарозали гелдаги эекторофореи ва NanoDrop 2000 спектрофотометрлари ёрдамида текшириш;

иммуногистокимёвий (ИГК) текширув натижалари ўтказилган КБС аёлларида, TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs17884159 полиморфизмларининг генотипик частоталари ва ИГК маркёрлари орасидаги боғлиқлигини баҳолаш;

ўзбек аёлларида КБС ривожланишини TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs17884159 полиморфизмларининг популяцион-генетик тарқалиш хусусиятларини текшириш;

КБС беморлари ва шартли соғлом ўзбек аёлларининг ДНК намуналарида TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs17884159 полиморфизмларининг аллел ва генотиплари учраш частотасини ва ассоциацияларини аниқлаш;

ўрганилаётган наъмуналарда TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs17884159 полиморфизмларининг турли хил гаплотиплари частотасини таҳлил қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 207 нафар ўзбек аёллари олинди, шулардан, 100 нафар КБС билан оғриган беморлар ва 107 нафар шартли соғлом аёлларнинг веноз қон намуналари олинган.

Тадқиқотнинг предмети нормал ва патологик ҳолдаги хужайраларда TP53 гени нусхалари миқдорини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда биокимёвий, молекуляр-биологик (ДНК ажратиш, горизонтал гел-электрореи, спектрофотометрия, полимераза занжирли реакцияси), статистик таҳлил усулларидаи фойдаланилган. КБСни ташхислаш маммография, гистология, иммуногистокимё ва бемор аёлларнинг намуналаридаги биокимёвий кўрсаткичларини текшириш усулларида аниқланган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тадқиқотда асосий гуруҳ иммуногистокимёвий текширув натижалари ўтказилган КБС аёлларида, TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs17884159

полиморфизмларининг генотипик частоталари ва иммуногистокимё маркёрлари орасидаги боғлиқлиги аниқланган;

ўзбек аёлларида КБС ривожланишида TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs17884159 полиморфизмларининг бошқа худудий популяцияларда учраш частотаси исботланган;

ўзбек аёлларида TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs17884159 полиморфизмларининг КБС ривожланишидаги ассоциациялари ҳамда прогнозтик хусусиятлари исботланган;

тадқиқотдаги КБС ва шартли соғлом гуруҳлари намуналарида TP53 генининг rs1042522, rs1800371 ва rs17884159 полиморфизмларининг турли хил гаплотиплар частотаси аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқотда КБС иммуногистокимё текшируви ўтказилган бемор аёлларида, TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs17884159 полиморфизмларининг генотипик частоталарини, ИГК билан боғлиқлиги ва уларнинг Her2/neu, Ki67 маркёрлари билан юқори частотада ассоциацияси бор эканлиги исботланган;

ўзбек аёлларида TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг С аллели ва G/C, C/C генотиплари ўртасида, rs1800371 полиморфизмининг Т аллели ва C/T генотипи, шунингдек, rs17884159 полиморфизмининг Т аллели ва C/T, T/T генотиплари билан КБС хавфи ривожланиши ва клиник кечишини самарали прогнозлаш ўртасида боғлиқлик мавжудлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган илмий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, ўрганилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқ қилишда ва прогнозлаш муолажасида p53 гени аҳамияти ва уларни прогнозлаш бўйича олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққослангани, шунингдек, статистик таҳлил усуллари билан асосланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижасининг илмий аҳамияти онкосупрессор TP53 гени rs1042522 ва rs1800371 полиморфизмларининг аллел ва генотиплар тарқалиш частотаси Осиё халқларининг частотасига мос келади. TP53 гени rs17884159 полиморфизмининг аллел ва генотиплар частотасининг тарқалиши Европа халқларининг частотасига мос келади. ИГК текширувлари ўтказилган беморларда TP53 гени тадқиқотда ўрганилган полиморфизмларнинг генотипик частотаси тарқалиши ва статистик таҳлил натижаларида Her2/neu, Ki67 маркёрлари билан юқори частотада ассоциацияси бор эканлиги аниқланди, демак, ушбу натижалар КБС хавфи ривожланишини олдиндан баҳолаш, самарали прогнозлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs17884159 полиморфизмлари КБС хавфи ривожланишини олдиндан баҳолашда, прогнозлашда, касалликнинг олдини

олишда ва молекуляр-генетик текшириш учун полимераза занжирли реакцияси тўпламларини чиқариш учун асос бўлади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. КБС хавфи ривожланишида TP53 гени полиморфизмларини тавсифлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

TP53 гени rs1800371 маркёрининг КБС баҳолашидаги олинган аҳамиятли натижалардан «The project of Medical Center at Training & Research Institute - Jeramba Ilmu Sukses» лойиҳасида КБСни эрта ташхислаш ва даволаш самардорлиги маркёри сифатида фойдаланилган (Индонезия ўқув ва илмий-тадқиқот институти тиббиёт маркази, 2021 йил 10 июндаги маълумотномаси). Натижада мазкур TP53 гени rs1800371 полиморфизмни молекуляр генетик жиҳатдан генотиплашнинг қўлланилиши саратон ривожланиши хавфини аниқлашда махсус генетик маркёр деб ҳисоблаш имконини берган;

TP53 гени Arg72Pro маркёрнинг КБСнинг ривожланишдаги ролини баҳолаш тўғрисида олинган натижаларидан «Quaid-I-Azam University of faculty of Biological Sciences, department of Biochemistry» илмий лабораториясида фойдаланилган (Покистон Quaid-I-Azam university, 2021 йил 18 майдаги маълумотномаси). Мазкур TP53 гени Arg72Pro полиморфизмни биокимёвий ва молекуляр генетик қўлланилиши натижасида саратон хавфини аниқлашда ва прогнозлашда ўзига хос генетик полиморфизм бўлиши мумкинлиги имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 14 та республика илмий амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 26 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**TP53 ўсимта супрессор гени (p53 оксили), ўсимта ривожланишининг биокимёвий механизмлари**» деб номланган биринчи бобида TP53 гени тузилиши, функцияси, ген структурасининг бузилиши, ўзгаришларининг КБСнинг шаклланиши, ривожланиши ва биокимёвий механизмлари билан боғлиқлиги батафсил ёритилган бўлиб, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили кўрсатилган. TP53 генининг полиморф тузилишининг умумий характеристикаси берилган, TP53 нинг тузилиши ва вазифалари ёритиб берилган, TP53 генида гетерозиготалиликни йўқотишнинг аҳамияти ва кўкрак саратонидаги биокимёвий таъсирлар ҳақида маълумот берилган. TP53 генининг полиморф вариантларининг предикатив ва прогностик аҳамияти келтирилган.

Диссертациянинг «**Кўкрак беги саратони ривожланишидаги биокимёвий, генетик омиллар ролини баҳолашнинг замонавий методологияси ва материаллар**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотларни олиб бориш босқичлари, уларнинг бажарилишида фойдаланилган материаллар ва тадқиқот усуллар тақдим этилган. Хусусан, тадқиқотда, Ўзбекистонда яшовчи 207 нафар аёлларнинг, жумладан, ўртача $52,2 \pm 1,7$ ёшдаги 100 нафар КБС бемор аёллари асосий гуруҳни ва ушбу касаллик қайд этилмаган ўртача $51,4 \pm 1,4$ ёшдаги 107 нафар назорат гуруҳидаги шартли соғлом аёллар ташкил этган. КБСни ташхислашни Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослашган Онкология ва Радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали маммология бўлимида маммография ва гистология текшируви натижалари асосида аниқланган. Ушбу тадқиқотнинг молекуляр генетик текширувлари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий маркази, молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялар бўлимида амалга оширилган. Тадқиқот иши ихтиёрийлик ва махфийлик тамойилларига риоя қилинган ҳолда олиб борилди. Тадқиқот давомида TP53 генининг 3 та полиморф варианты ўрганилди.

Биокимёвий тадқиқот услублари. Намунадаги биокимёвий кўрсаткичларни аниқлаш учун қоннинг биокимёвий таҳлили ва гистологик текширув ўтказилди. КБСга чалинган беморлар, шартли соғлом аёлларнинг веноз қонидан стандарт фенол-хлороформ усули ёрдамида ДНК ажратиб олинди ва ажратилган ДНК сифати ва миқдори 1,5% агароза гелида электрофорез усули билан текширилди. Умумий биокимёвий кўрсаткичлар қон зардобиди «Human» тест тўплами билан аниқланди. Тўқима намуналарининг гистологик текшируви Thermo Fisher Scientific (TFS, АҚШ) компаниясининг STP 120 карусел асбобида ўтказилган.

Молекуляр-генетик тадқиқот услублари. Одамнинг веноз қонидан геном ДНКни «АмплиПрайм Рибо-преп» (ООО «Некст Био», Россия) ва DiatomTM DNA Prep 100 (Лаборатория Изоген, Россия) тўплamlари ёрдамида ишлаб чиқарувчилар кўрсатмасига мувофиқ ажратилди. Ажратилган ДНК сифати ва миқдори NanoDrop-2000 (NanoDrop Technologies, АҚШ)

спектрофотометр жиҳозида аниқланди. Ўрганилаётган геннинг полиморфизмлари Литех (01338-100 ООО НПФ “Литех” Россия) ва Синтол (Россия) фирмаларининг ПЗР тест-тўплами ёрдамида ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмаларига мувофиқ Rotor-Gene Q (QIAGEN Hilden, Germany) амплификаторида текширилди.

Статистик таҳлиллар учун «WINPEPI 2016, Version 11.65» ва «Doctor Stat 2013, Version 1.9», «EpiCalc 2000 Version 1.02». дастурларидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Кўкрак беи саратони ривожланиши, прогрессияси ва даволашда TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs1788415 маркёрларининг аҳамияти**» деб номланган учинчи бобида Ўзбекистонда TP53 гени rs1042522, rs1800371 ва rs1788415 полиморфизмларининг тарқалиш частоталари ва КБС ривожланиши, прогнозлашда ва уларнинг КБС билан боғлиқлигининг популяцион-генетик хусусиятлари натижалари келтирилган. TP53 генининг ўрганилган полиморф вариантларининг биокимёвий кўрсаткичлар билан боғлиқлиги аниқланган.

КБС ривожланишининг биокимёвий механизмлари. Гомеостазнинг ўзгариши касалликнинг клиник кўринишидан анча олдин содир бўлади, шунинг учун бир қатор лаборатория текширувлари нуқтаи назаридан КБС ривожланишида клиникадан олдин умумий қон таҳлили ва қоннинг биокимёвий таҳлил кўрсаткичларининг ўзгаришини баҳолаш аниқланди. Шунингдек, КБС беморларида TP53 ген rs1042522, rs1800371, rs17884159 SNPларнинг биокимёвий кўрсаткичлари билан боғлиқлик таҳлили ўтказилди. Бунда, TP53 гени ушбу SNPлари генотиплари орасида умумий билурубин, креатин, умумий оксил, гемоглобин, ранг кўрсаткичи, лейкоцит ва эритроцитларнинг чўкиш тезлиги кўрсаткичларининг фарқлари аниқланди.

TP53 гени полиморфизмлари билан генотипланган КБС беморларининг ИГК кўрсаткичлари орасида қиёсий таққослаш. Бунда, 42 нафар КБС беморларини ИГК, яъни эстроген рецепторлари (ER), прогестерон рецепторлари (PR), одамнинг эпидермал ўсиш фактори рецепторлари 2 (Her2/neu) ва зарарли хужайраларнинг бўлиниш тезлигини белгилайдиган (Ki67) маркёрларининг, TP53 гени rs1042522, rs1800371, rs17884159 SNP билан боғлиқлик аҳамиятининг таҳлили ўтказилди (1 - 3-жадвалга қаранг).

1 – жадвал

ИГК текшируви ўтказилган КБС беморлари билан TP53 гени rs1042522 полиморфизмнинг генотипик боғлиқлиги

rs1042522		ER- ҳолати		PR- ҳолати		Her2/neu- ҳолати		Ki 67- ҳолати	
Генотиплар	n	+	-	+	-	+	-	+	-
G/G	29	18	11	17	12	18	11	26	3
G/C	10	7	3	6	4	2	8	8	2
C/C	3	2	1	2	1	1	2	2	1
Жами	42	27	15	25	17	21	21	36	6

Изоҳ: (+) – ижобий ёки мусбат; (-) – салбий ёки манфий.

1-жадвалга кўра, TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг норма G/G генотиби 29 нафарни ташкил этди ва ушбу генотипнинг ижобий намуналари билан ассоциацияси кўпроқ учраганлиги аниқланди. Шулардан бири, Her2/neu рецептори ижобий бўлган 18 нафар (62,0%) беморда терапия самарали ва қолган 11 нафар (38,0%) салбий кўрсаткич аниқланган беморларда самарасиз ўтиши белгиланди. Ушбу жадвалда ИГК усули ёрдамида текширилган беморлар гуруҳида функционал жихатдан, хавфли ва хавфсиз генотипларни салбий ва ижобий гуруҳларда учраш частоталари таҳлил қилинганда, статистик жихатдан аҳамиятли фарқлари фақатгина Her2/neu маркёрида аниқланди. Жумладан, норма G/G генотип (мос равишда 38,0% ва 62,0%, $\chi^2=4$; $p=0,04$; RR=0,5; 95% CI: 0,28-0,85; OR=0,2; 95% CI: 0,04-0,81), гетерозигота G/C генотип (мос равишда 80,0% ва 20,0%, $\chi^2=3,3$; $p=0,07$; RR=2,0; 95% CI: 1,17-3,31; OR=5,8; 95% CI: 1,06-32,08), мутант C/C генотип эса (мос равишда 66,7% ва 33,3%, $\chi^2=0,3$; $p=0,5$; RR=1,3; 95% CI: 0,57-3,24; OR=2,1; 95% CI: 0,17-25,17) ташкил этиши аниқланди. Шундай қилиб, G/C гетерозиготали генотипни ташувчи манфий гуруҳга кирувчи беморларда КБС нинг кимёвий даволашдаги барқарорлигининг нисбий хавфини 2 марта ва эҳтимоллик нисбатини 5,8 мартага ошириши аниқланди.

Демак, ИГК текширувлари ўтказилган КБС аёлларида, TP53 гени rs1042522 полиморфизми ва ИГК маркёрлари билан боғлиқлиги аниқланди. Биз ушбу TP53 гени rs1042522 полиморфизмини, ИГК текширувлари ўтказилган КБС касаллигини прогнозлашда генетик маркёр сифатида қўллаш мумкин деб ҳисоблаймиз.

2-жадвалда ИГК текшируви ўтказилган КБС бемор аёллари билан TP53 гени rs1800371 локусининг генотипик боғлиқлиги орасида қиёсий таққослаш ўтказилди. Ушбу 2-жадвалга кўра, TP53 гени rs1800371 полиморфизмининг норма C/C генотиби 40 нафарни ташкил этди ва ушбу генотипнинг ижобий намуналари билан ассоциацияси кўпроқ учраганлиги аниқланди. Шулардан бири, Ki67 рецептори ижобий бўлган 35 нафар (87,5%) беморда терапия самарали ва қолган 5 нафар (12,5%) салбий кўрсаткичли беморда самарасиз ўтиши аниқланди (2-жадвалга қаранг).

2–жадвал

ИГК текшируви ўтказилган КБС беморлари билан TP53 гени rs1800371 полиморфизмининг генотипик боғлиқлиги

rs1800371		ER- ҳолати		PR- ҳолати		Her2/neu- ҳолати		Ki 67- ҳолати	
Генотиплар	n	+	-	+	-	+	-	+	-
C/C	40	25	15	24	16	18	22	35	5
C/T	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Жами	42	26	16	25	17	19	23	36	6

Изоҳ: (+) – ижобий ёки мусбат; (-) – салбий ёки манфий; TT - генотип учрамади.

Ушбу жадвалда ИГК маркёрлари ёрдамида текширилган беморлар гуруҳида функционал жихатдан, хавфли ва хавфсиз генотипларини салбий ва ижобий гуруҳларида учраш частоталари таҳлил қилинганда, статистик жихатдан аҳамиятли фарқлари фақатгина Ki67 маркёрида аниқланди.

Жумладан, гетерозигота С/Т генотиби (мос равишда 50,0% ва 50,0%, $\chi^2=2,1$; $p=0,1$; $RR=6$; 95% CI: 0,43-83,53; $OR=7$; 95% CI: 0,37-130,5). Аксинча, КБС хавфидан ҳимояловчи С/С генотибли беморларда статистик фарқлар чегараси аҳамиятли даражага етиши кузатилди ($\chi^2=2,1$; $p=0,1$; $RR=0,8$; 95% CI: 0,59-1,23; $OR=0,1$; 95% CI: 0,007-2,67). Шундай қилиб, С/Т генотипни ташувчи манфий гуруҳга кирувчи беморларда КБСнинг кимёвий даволашдаги барқарорлигининг нисбий хавфини 6 марта ва эҳтимоллик нисбатини 7 мартага ошириши аниқланди. Демак, ИГК ўтказилган КБС аёлларида TP53 гени rs1800371 полиморфизми ва ИГК маркёрлари билан боғлиқлиги борлиги аниқланди. Биз ушбу TP53 гени rs1800371 полиморфизмини ИГК текширувлари ўтказилган КБС беморларини прогнозлашда генетик маркёр сифатида қўллаш мумкинлиги аниқланди.

3-жадвалда тадқиқотда ИГК текширувлар ўтказилган КБС бемор билан TP53 гени rs17884159 полиморфизмнинг генотипик боғлиқлиги орасида қиёсий таққослаш ўтказилди (3-жадвалга қаранг). Ушбу жадвалга кўра, TP53 гени rs17884159 полиморфизмининг норма С/С генотиби 17 нафарни ташкил этди ва ушбу генотипнинг ижобий намуналари билан ассоциацияси кўпроқ учраганлиги аниқланди. Шулардан бири, Ki67 рецептори ижобий бўлган 16 нафар (94,1%) беморда терапия самарали ва 1 нафар (5,9%) салбий кўрсаткичли беморларда самарасиз ўтиши аниқланди. Шунингдек, ушбу жадвалда ИГК усули ёрдамида текширилган беморлар гуруҳида функционал жиҳатдан, хавфли ва хавфсиз генотипларини салбий ва ижобий гуруҳларида учраш частоталари таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлари фақатгина Ki67 маркёрида аниқланди. Жумладан, норма С/С генотип (мос равишда 5,9% ва 94,1%, $\chi^2=1,6$; $p=0,2$; $RR=0,3$; 95% CI: 0,06-2,33; $OR=0,2$; 95% CI: 0,02-2,36), гетерозигота С/Т генотип (мос равишда 15,8% ва 84,2%, $\chi^2=0,06$; $p=0,8$; $RR=1,1$; 95% CI: 0,46-2,71; $OR=1,2$; 95% CI: 0,22-7,05), мутант Т/Т генотип эса (мос равишда 33,3% ва 66,7%, $\chi^2=2,1$; $p=0,1$; $RR=3$; 95% CI: 0,69-12,93; $OR=4$; 95% CI: 0,54-29,27) ташкил этиши аниқланди. Шундай қилиб, Т/Т рецессив гомозиготали генотипни ташувчи манфий гуруҳга кирувчи беморларда КБСнинг кимёвий даволашдаги барқарорлигининг нисбий хавфини 3 марта ва эҳтимоллик нисбатини 4 мартага ошириши аниқланди.

3 - жадвал

ИГК текшируви ўтказилган КБС беморлари билан TP53 гени rs17884159 полиморфизмнинг генотипик боғлиқлиги

rs17884159		ER- ҳолати		PR- ҳолати		Her2/neu- ҳолати		Ki 67- ҳолати	
Генотиплар	n	+	-	+	-	+	-	+	-
С/С	17	12	5	12	5	7	10	16	1
С/Т	19	13	6	12	7	9	10	16	3
Т/Т	6	2	4	2	4	4	2	4	2
Жами	42	27	15	26	16	20	22	36	6

Изоҳ: (+) – ижобий ёки мусбат; (-) – салбий ёки манфий.

ИГК текширувлар ўтказилган КБС бемор аёлларида, TP53 гени rs17884159 полиморфизми ва ИГК маркерлари билан боғлиқлиги аниқланди. Биз ушбу TP53 гени rs17884159 полиморфизмини, ИГК ўтказилган КБС касаллигини прогнозлашда генетик маркер сифатида қўлланиши мумкин.

Ўзбекистонда КБСнинг ривожланишида TP53 гени полиморфизмларининг популяциявий таҳлили. TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг минор С аллели учраши 16,8 фоизни ташкил этган ва бу кўрсаткич осиеликлар орасидаги тарқалишга мос келади. Шунингдек, назорат ва асосий гуруҳларда генотипларнинг тақсимланиши Харди-Вайнберг мувозанатига мос келди. Популяция гуруҳида TP53 генининг rs1042522 полиморфизмига нисбатан хилма-хиллиги паст кўрсаткичга эга эканлиги аниқланди, бунда кутилаётган гетерозиготалик даражаси ($H_{exp}=0,282$) қийматга тенг бўлиб, бу қиймат $0,2 < H_{exp} < 0,3$ ораликка мос келди. Текширилаётган полиморфизмининг кутилаётган гетерозиготаликдан оғиш коэффиценти (D^*), $D^* = -0,007$ манфий қиймат билан чиқиши гетерозиготалар танқислигининг оптимал даражаси эканлигини кўрсатади.

TP53 гени rs1800371 полиморфизмининг минор Т аллели учраши 0,5 фоизни ташкил этади, бу кўрсаткич осиеликлар орасидаги тарқалиш частотасига мос келган. Назорат ва асосий гуруҳларда генотипларнинг тақсимланиши ҳам Харди-Вайнберг мувозанатидан оғиш кузатилмаган. Популяция гуруҳида TP53 гени rs1800371 полиморфизмининг хилма-хиллиги нисбатан паст кўрсаткичга эгаллиги аниқланган, бунда кутилаётган гетерозиготалик даражаси ($H_{exp}=0,009$) қийматга тенг эканлиги аниқланди. Кузатилаётган гетерозиготаликнинг кутилаётганига нисбатан оғиш коэффиценти $D^* = -0,11$ ни ташкил этди, бу эса бизнинг популяцияда ушбу генотипнинг селектив устунлигини кўрсатмади.

TP53 гени rs17884159 полиморфизмининг Т аллели 21,3 фоизни ташкил этган, бу кўрсаткич европаликлар орасидаги тарқалиш частотасига мос келди. Назорат ва асосий гуруҳларда генотипларнинг тақсимланиши Харди-Вайнберг мувозанатидан оғиш кузатилмади. Популяция гуруҳида TP53 генининг rs1042522 полиморфизмига нисбатан хилма-хиллиги ўртача кўрсаткичга эга эканлиги аниқланди, бунда кутилаётган гетерозиготалик даражаси ($H_{exp}=0,337$) қийматга тенг бўлиб, бу қиймат $0,3 < H_{exp} < 0,4$ ораликка мос келди, бу эса популяциядаги эҳтимол - ушбу генотипнинг ўртача даражадаги селектив устунлигини кўрсатди. Ўрганилаётган полиморфизмининг кузатилаётган гетерозиготаликнинг кутилаётганига нисбатан оғиш коэффиценти $D^* = -0,003$ қийматга тенг эканлиги аниқланди.

TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг КБС ривожланишидаги ассоциациялари. TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг функционал жиҳатдан хавфли *С аллел беморлар ва назорат гуруҳидаги учраш частотаси таҳлил этилганда статистик жиҳатдан ассоциация аниқланди ($\chi^2=2,1$; $p=0,1$; $RR=1,3$; 95% CI: 0,90-1,98; $OR=1,4$; 95% CI: 0,88-2,34). Аксинча, КБС хавфидан ҳимояловчи G аллели, статистик фарқлар чегараси аҳамиятли даражага етиши аниқланди ($\chi^2=2,1$; $p=0,1$; $RR=0,9$; 95% CI: 0,84-1,02;

OR=0,7; 95% CI: 0,42-1,13). Шундай қилиб, хавфли С аллелли КБС ривожланиш нисбий хавфини 1,3 марта ва эҳтимоллигини 1,4 мартага ошириши аниқланди. TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг норма G/G генотип асосий ва назорат гуруҳидаги учраш частотаси таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан боғлиқлик ($\chi^2=1,9$; $p=0,1$; RR=0,8; 95% CI: 0,71-1,06; OR=0,6; 95% CI: 0,37-1,18) аҳамиятли даражага етиши исботланди (4-жадвалга қаранг).

4 -жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларда TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг аллел ва генотипларини тарқалиш частоталари ва статистик фарқлари

Аллел ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Асосий гурух		Назорат гурух							
	n	%	n	%						
G	155	77,5	178	83,2	2,1	0,1	1,3	0,90 – 1,98	1,4	0,88 – 2,34
C	45	22,5	36	16,8						
G/G	60	60,0	74	69,0	1,9	0,1	0,8	0,71 – 1,06	0,6	0,37 – 1,18
G/C	35	35,0	30	28,0	1,2	0,3	1,2	0,83 – 1,87	1,4	0,76 – 2,49
C/C	5	5,0	3	3,0	0,7	0,4	1,8	0,43 – 7,27	1,8	0,42 – 7,84
G/C+ C/C	40	40,0	33	31,0	1,9	0,1	1,3	0,89 – 1,88	1,5	0,84 – 2,65

Изоҳ:– G: $\chi^2=2,1$; $p=0,1$; RR=0,9; 95% CI: 0,84-1,02; OR=0,7; 95% CI: 0,42-1,13

* – фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли

Функционал жиҳатдан хавфли G/C генотипи асосий ва назорат гуруҳларида учраш частоталари таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан аҳамиятсиз эканлиги аниқланди ($\chi^2=1,2$; $p=0,3$; RR=1,2; 95% CI: 0,83-1,87; OR=1,4; 95% CI: 0,76-2,49). Хавфли мутант C/C генотип асосий ва назорат гуруҳидаги учраш частотаси таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан боғлиқлиги йўқ эканлиги исботланди ($\chi^2=0,7$; $p=0,4$; RR=1,8; 95% CI: 0,43-7,27; OR=1,8; 95% CI: 0,42-7,84). Функционал жиҳатдан хавфли умумий *G/C+C/C генотип асосий ва назорат гуруҳидаги учраш частотаси таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан боғлиқлик аниқланди ($\chi^2=1,9$; $p=0,1$; RR=1,3; 95% CI: 0,89-1,88; OR=1,5; 95% CI: 0,84-2,65). Шундай қилиб, ушбу хавфли умумий G/C+C/C генотипларни ташувчи аёлларида, хавфсиз G/G генотипга нисбатан, ушбу касалликка мойилликнинг нисбий хавфи 1,3 марта ва эҳтимоллик нисбати 1,5 мартага ошириши аниқланди. Шунингдек, rs1042522 локуснинг функционал жиҳатдан хавфли *C аллели табиий равишда соғлом донор аёлларга нисбатан, КБСнинг пременапаузали кичик гуруҳли аёлларида статистик жиҳатдан сезиларли даражада устун келди (мос равишда 16,8% ва 27,8%, $\chi^2=3,4$; $p=0,06$; OR=1,9; 95% CI: 0,95-3,81; RR=1,6; 95% CI: 0,98-2,78). Демак, хавфли *C аллел КБС билан касалланиш эҳтимоллигини 1,9 марта ва нисбий хавфни 1,6 марта ошириши аниқланди. Шундай қилиб, TP53 гени rs1042522 полиморфизми тадқиқотда ўрганилган гуруҳлар *C аллели ва *G/C+C/C генотиплар бирлашмаларининг нисбий хавфи (RR) ҳамда эҳтимоллик нисбати (OR) кўрсаткичига мувофиқ КБС

билан статистик жиҳатдан аҳамиятли ассоциациялар аниқланди. Ушбу полиморфизмнинг G аллели ва шу локуснинг G/G генотиби ушбу патологиянинг ривожланишига нисбатан ишончли ҳимоялаш белгиси эканлиги аниқланди. TP53 генининг rs1042522 полиморфизми КБС ривожланишини прогнозда генетик маркёрлардан бири сифатида қўллаш мумкинлиги аниқланди.

TP53 гени rs1800371 полиморфизмининг КБС ривожланишидаги ассоциациялари. TP53 гени rs1800371 функционал жиҳатдан хавфли *Т аллели беморлар ва назорат гуруҳи частоталари таҳлил қилинганда статистик жиҳатдан сезиларли фарқ аниқланди ($\chi^2=8,2$; $p=0,005$; $RR=10,7$; 95% CI: 1,38-82,82; $OR=11,2$; 95% CI: 1,42-88,38). Аксинча, КБСдан ҳимояловчи С аллели, статистик фарқлар чегараси аҳамиятли даражага етиши аниқланди ($\chi^2=8,2$; $p=0,005$; $RR=0,9$; 95% CI: 0,92-0,98; $OR=0,09$; 95% CI: 0,01-0,70). Шундай қилиб, хавфли *Т аллелли КБС билан касалланиш эҳтимоллигини 11,2 мартага ва нисбий хавфини 10,7 мартага ошириши исботланди. TP53 гени rs1800371 полиморфизмининг функционал жиҳатдан норма С/С генотиби асосий ва назорат гуруҳидаги учраш частотаси таҳлил қилинганда, статистик фарқлар чегараси аҳамиятли даражага етиши исботланди ($\chi^2=8,4$; $p=0,004$; $RR=0,1$; 95% CI: 0,85-0,97; $OR=0,08$; 95% CI: 0,01-0,67). Функционал жиҳатдан хавфли *С/Т генотипининг асосий ва назорат гуруҳидаги учраш частотаси таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан ассоциация аниқланди ($\chi^2=8,4$; $p=0,004$; $RR=10,7$; 95% CI: 1,39-82,07; $OR=11,8$; 95% CI: 1,48-93,77). Шундай қилиб, ушбу С/Т генотипни ташиш билан КБС ривожланиш хавфи, ушбу генотипга эга бўлмаган аёлларга қараганда, касалликнинг нисбий хавфини 10,7 марта ва эҳтимоллик нисбатини 11,8 мартага ошириши аниқланди. Ушбу тадқиқотнинг асосий ва назорат гуруҳларида Т/Т генотиби учрамаслиги аниқланди (5-жадвалга қаранг).

5-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларда TP53 гени rs1800371 полиморфизмининг аллел ва генотипларини тарқалиш частоталари ва статистик фарқлари

Аллел ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳ							
	n	%	n	%						
С	190	95,0	213	99,5	8,2	0,005	10,7	1,38 – 82,82	11,2	1,42 – 88,38
Т	10	5,0	1	0,5						
С/С	90	90,0	106	99,0	8,4	0,004	0,1	0,85 – 0,97	0,08	0,01 – 0,67
С/Т	10	10,0	1	1,0	8,4	0,004	10,7	1,39 – 82,07	11,8	1,48 – 93,77
Т/Т	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Изоҳ:–С: $\chi^2=8,2$; $p=0,005$; $OR=0,09$; 95% CI: 0,01-0,70; $RR=0,9$; 95% CI: 0,92-0,98

* – фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли Т/Т-генотип учрамаслиги аниқланди.

Шундай қилиб, олинган натижалар ўзбек аёлларида TP53 генининг rs1800371 полиморфизми КБС ривожланиш механизмида муҳим аҳамиятга эга эканлиги тасдиқланди. TP53 гени rs1800371 полиморфизмининг Т аллели ва С/Т генотиби КБС хавфини оширувчи, С аллели ва С/С генотипик варианты ушбу патологиянинг ривожланишига нисбатан ишончли ҳимоя вазифасини ўташлиги тасдиқланди. Демак, TP53 ген rs1800371 локуси КБС касаллиги ривожланиш эҳтимоллигини аниқлашда муҳим генетик маркёр сифатида қўллаш мумкин деб ҳисоблаймиз.

КБС ривожланишида TP53 гени rs17884159 полиморфизмининг ассоциациялари. TP53 гени rs17884159 функционал жиҳатдан хавфли *Т аллел беморлар ва назорат гуруҳида учраш частоталари таҳлил қилинганда статистик жиҳатдан сезиларли боғлиқлик аниқланди ($\chi^2=1,4$; $p=0,2$; $RR=1,2$; 95% CI: 0,87-1,74; $OR=1,3$; 95% CI:0,83-2,07). Шундай қилиб, хавфли *Т аллелли КБС ривожланиш нисбий хавфини 1,2 марта ва эҳтимоллигини 1,3 марта ошириши аниқланди (6-жадвалга қаранг).

6-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларда TP53 гени rs17884159 полиморфизмининг аллел ва генотипларини тарқалиш частоталари ва статистик фарқлари

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳ							
	n	%	n	%						
С	147	73,5	168	78,5	1,4	0,2	1,2	0,87 – 1,74	1,3	0,83 – 2,07
Т	53	26,5	46	21,5						
С/С	54	54,0	66	61,7	1,2	0,2	0,8	0,69 – 1,11	0,7	0,42 – 1,27
С/Т	39	39,0	36	33,6	0,6	0,4	1,2	0,81 – 1,66	1,3	0,71 – 2,22
Т/Т	7	7,0	5	4,7	0,5	0,4	1,5	0,49 – 4,56	1,5	0,47 – 5,00
С/С+Т/Т	46	46,0	41	38,3	1,2	0,2	1,2	0,87 – 1,65	1,4	0,78 – 2,38

Изоҳ: – С: $\chi^2=1,4$; $p=0,2$; $RR=0,9$; 95% CI: 0,84-1,04; $OR=0,7$; 95% CI:0,48-1,19

* – фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли

Аксинча, КБСдан ҳимояловчи С аллел назорат ва асосий гуруҳда учраш частоталари таҳлил қилинганда ($\chi^2=1,4$; $p=0,2$; $RR=0,9$; 95% CI: 0,84-1,04; $OR=0,7$; 95% CI:0,48-1,19) статистик фарқлар чегараси аҳамиятлилиги аниқланди. TP53 ген rs17884159 локусининг функционал жиҳатдан нормадаги С/С генотиби назорат ва асосий гуруҳда учраш частоталари таҳлил қилинганда, статистик фарқлар чегараси аҳамиятли даражага етиши аниқланди ($\chi^2=1,2$; $p=0,2$; $RR=0,8$; 95% CI: 0,69-1,11; $OR=0,7$; 95% CI: 0,42-1,27). Хавфли С/Т генотиби асосий ва назорат гуруҳидаги учраш частотаси таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан боғлиқлик йўқ эканлиги аниқланди ($\chi^2=0,6$; $p=0,4$; $RR=1,2$; 95% CI: 0,81-1,66; $OR=1,3$; 95% CI: 0,71-2,22). Хавфли Т/Т генотип асосий ва назорат гуруҳларида учраш частотаси таҳлил

этилганда, статистик жиҳатдан сезиларли ассоциатив боғликлиги йўқлиги исботланди ($\chi^2=0,5$; $p=0,4$; $RR=1,5$; 95% CI: 0,49-4,56; $OR=1,5$; 95% CI: 0,47-5,00). Функционал жиҳатдан хавфли умумий C/T+T/T генотиби асосий ва назорат гуруҳидаги учраш частотаси таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан боғлиқлик йўқ эканлиги ($\chi^2=1,2$; $p=0,2$; $RR=1,2$; 95% CI: 0,87-1,65; $OR=1,4$; 95% CI: 0,78-2,38) аниқланди. Шунингдек, rs17884159 локуснинг функционал жиҳатдан хавфли *T аллели анъанавий равишда соғлом донор аёлларга нисбатан, КБСнинг метастазали кичик гуруҳли аёлларида статистик жиҳатдан сезиларли даражада устун келди (мос равишда, 21,5% ва 30,0%, $\chi^2=3,3$; $p=0,07$; $OR=1,5$; 95% CI: 0,96-2,54; $RR=1,4$; 95% CI: 0,97-2,00). Демак, хавфли *T аллелли КБС билан касалланиш эҳтимоллилигини 1,5 марта ва нисбий хавфини 1,4 марта ошириши аниқланди. Шундай қилиб, TP53 гени rs17884159 полиморфизми ўрганилган гуруҳлар *T аллели бирлашмаларининг нисбий хавфи ҳамда эҳтимоллик нисбати кўрсаткичларига мувофиқ КБС билан статистик жиҳатдан аҳамиятли ассоциациялар аниқланди. Бироқ C/T, T/T, C/C+T/T генотиплари билан статистик жиҳатдан аҳамиятли натижалар йўқлиги исботланди.

Ўрганилаётган намуналарда TP53 гени rs1042522, rs1800371, rs17884159 полиморфизмларининг турли хил гаплотиплари частотасининг таҳлили. Бунда, асосий ва популяция намуналарида учта генотип комбинациясининг учта ноёб ҳолатлари аниқланди. Бундай ноёб ҳолатлардан бири, ўрганилган TP53 гени полиморфизмларининг битталиқ хавфли генотипик варианты ҳисобланди. Ушбу хавфли генотипнинг асосий ва назорат гуруҳидаги учраш частотаси таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан аҳамиятсиз боғлиқлик аниқланди (мос равишда 45,0% ва 37,4%, $\chi^2=1,2$; $p=0,2$; $RR=1,2$; 95% CI: 0,85-1,63; $OR=1,3$; 95% CI: 0,78-2,39). Полиморфик иккиталиқ хавфли генотипларининг асосий ва назорат гуруҳидаги учраш частотаси таҳлил қилинганда, КБС билан сезиларли ассоциатив боғликлиги йўқ эканлиги исботланди ($\chi^2=0,7$; $p=0,3$; $RR=1,4$; 95% CI: 0,62-3,21; $OR=1,5$; 95% CI: 0,59-3,69). TP53 гени полиморфизларини уч хил генотипнинг турли хил комбинацияларини бир вақтнинг ўзида ташиш, беморлар гуруҳини ва назорат намуналари билан таққосланганда, табиий равишда хавфсиз генотиплар асосий гуруҳга нисбатан назорат гуруҳида кўпроқ учраши аниқланди (мос равишда 34,0% ва 53,3%, $\chi^2=7,8$; $p=0,006$; $RR=0,6$; 95% CI: 0,46-0,88; $OR=0,4$; 95% CI: 0,26-0,79). Аксинча, хавфли учталиқ генотип КБСнинг асосий гуруҳида, назорат гуруҳига нисбатан 10 баробар кўпроқ учраши аниқланди (мос равишда 9,0% ва 0,9%, $\chi^2=7,3$; $p=0,007$; $RR=9,6$; 95% CI: 1,24-74,65; $OR=10,5$; 95% CI: 1,30-84,33). Демак, ушбу хавфли учталиқ генотипни ташувчи аёлларда, ушбу генотипга эга бўлмаган аёлларга нисбатан, КБС ривожланиш нисбий хавфи 9,6 марта ва эҳтимоллий мойиллик нисбатини 10,5 мартага ошириши аниқланди. Шундай қилиб, ушбу тадқиқот КБС ривожланиши бошқаришда иштирок этадиган TP53 генининг ўрганилган полиморфизлари ўртасидаги ўзаро таъсирлари ишончли тарзда аниқланди.

КБС ривожланишида ўрганилган генетик маркёрларнинг прогностик кўрсаткичлари. Тадқиқ қилинган полиморфизмларнинг мустақил генетик маркёрлар сифатида ўзбек популяциясида КБС хавфини олдиндан билиш учун прогностик аҳамиятини ўрганишда қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: сезувчанлик - Se, ўзига хослиги -Sp ва маркёр - AUCнинг прогностик самарадорлиги. Биринчи босқичда тадқиқ қилинган rs1042522, rs1800371, rs17884159 локуснинг прогностик самарадорлиги ўрганилди (7-жадвалга қаранг). Прогностик самарадорлик (AUC-классификатор) стандарт формула билан аниқланди: $AUC=(Se+Sp)/2$; бу ерда Se ва Sp генетик маркёрнинг сезгирлиги ва ўзига хослиги.

TP53 гени rs1042522 полиморфизми SE ва SP кўрсаткичлари 0,40/0,69, AUC самарадорлиги эса мос равишда 0,55 тенг эканлиги аниқланди. TP53 гени rs1800371 генетик маркёрнинг SE ва SP кўрсаткичлари 0,1/0,99, AUC самарадорлиги эса мос равишда 0,55 га тенг эканлиги исботланди. TP53 гени rs17884159 полиморфизми SE ва SP кўрсаткичлари 0,46/0,62, AUC самарадорлиги эса мос равишда 0,54 тенг эканлиги аниқланди. Бироқ AUC кўрсаткичи 0,55 дан ошмади. Олинган бу кўрсаткичлар шуни изоҳлайдики, КБС хавфи ривожланишида биз текширган геннинг бошқа полиморфизмлари ҳамда бошқа номзод генлари билан боғлиқлигидан дарак беради.

7 - жадвал

Ўрганилаётган генетик маркёрларнинг прогностик самарадорлиги

N	Генетик маркёр	SE	SP	AUC	OR (95%CI)	*p	χ^2
1	rs1042522	0,40	0,69	0,55	1,4 (0,881-2,339)	0,14	2,1
2	rs1800371	0,1	0,99	0,55	11,2 (1,422-88,38)	0,005	8,2
3	rs17884159	0,46	0,62	0,54	1,3 (0,837- 2,071)	0,23	1,4

Изоҳ: SE – сезгирлик; SP – ўзига хослик; AUC – прогностик самарадорлик, *p – Фишерни аниқ синови.

Ушбу бобнинг муҳокамасида, КБС ривожланиш хавфи билан боғлиқ бўлган биокимёвий, иммуногистокимёвий ва генетик маркёрларининг адабий таҳлили ўтказилди. Ушбу адабиёт маълумотлари асосида минор аллелларнинг дунёда учраш частотаси қиёсий таҳлили ўтаказилиб, КБС тарқалишидаги хавф муҳокама қилинди. Шунингдек, ўрганилган TP53 гени полиморфизмни КБС хавфи билан боғлиқлигини тадқиқ қилишнинг муҳим томонлари кўриб чиқилган. КБС ривожланишини олдини олиш ва уни даволаш бўйича келажакдаги тадқиқотларнинг истиқболлари белгиланган.

Замонавий технологияларни тиббиёт амалиётига кириб келиши касаликлар патогенезини тушунишга имкон беради. Бу эса касалликларни тўғри ташхислашда ва самарали даволашда ҳамда клиник кечишини прогнослашда муҳим ҳисобланади. Шу нуқтаи назардан, биокимёвий ва молекуляр генетик усуллар билан КБС номзод генлар тармоғини текшириш асосида ушбу касалликка қанчалик даражада мойиллик борлигини аниқлаш мумкин. Ушбу тадқиқотда, КБС ривожланишида TP53 гени rs1042522, rs1800371, rs17884159 полиморфизмларини Ўзбекистонда тарқалиши ва КБС хавфи ривожланишида аҳамияти текширилган. Касалликнинг нисбий хавфи

RR ҳамда эҳтимоллик нисбати OR кўрсаткичларига мувофиқ, TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг C аллели ва G/C, C/C генотиплари, rs1800371 полиморфизмининг T аллели ва C/T генотипи, rs17884159 полиморфизмининг T аллели ва C/T ва T/T генотиплари билан КБС хавфини ривожланиши орасидаги боғлиқликлари аниқланган. Шундай қилиб, текширилган онкосупрессор TP53 генининг rs1042522, rs17884159, rs1800371 полиморфизмлари билан КБС ривожланиши орасидаги корреляциялар нисбати ва хавф даражалари аниқланган. Олинган натижалар асосида TP53 гени rs1042522, rs17884159, rs1800371 полиморфизмлари КБС касаллигининг ривожланиш эҳтимоллигини аниқлашда, клиник кечиши ва даволаш самарадорлигини олдиндан билишда муҳим генетикавий маркёр сифатида қўлланилиши мумкин деган хулосага келиш мумкин.

ХУЛОСАЛАР

1. Кўкрак беи саратони ўсма хужайраларининг ривожланиш патогенетик механизмида иммуногистокимёвий текширувининг Her2/neu, Ki67 маркёрлари ва онкосупрессор TP53 генининг ўрганилган полиморфизмлари орасида ассоциатив боғлиқлик аниқланди.

2. Онкосупрессор TP53 гени rs1800371 локусининг C/T генотипик варианты кўкрак беи ўсма хужайраларининг шаклланишида мустақил предиктор сифатида аҳамиятга эга эканлиги тасдиқланди ($p < 0.05$). Ушбу генотипик вариантни ташувчи аёлларда кўкрак беи саратони ривожланиши эҳтимоли 11,8 маротабага аҳамиятли ортиши мумкин ($OR = 11.8$). Шу билан бирга, TP53 гени rs1800371 локусининг C/C генотипик варианты кўкрак беи саратони патогенетик механизмида ижобий аҳамиятга (ҳимояловчи вазифаси) эга эканлиги тасдиқланди.

3. TP53 онкосупрессор гени rs1042522 ва rs17884159 полиморфизмлари аллель ва генотипик вариантларининг кўкрак беи саратонини кичик пременапаузали ва метастазали гуруҳларида кўкрак беи ўсма хужайраларнинг шаклланишидаги роли ва кўкрак беи саратони патогенезида индивидуал ассоциатив боғлиқлиги аниқланди.

4. TP53 онкосупрессор гени rs1042522, rs1800371 ва rs17884159 локусларнинг биргаликдаги ўзаро (аддитив) таъсири ва кўкрак беи саратони ривожланиши ўртасида аҳамиятли ассоциатив боғлиқлик мавжудлиги аниқланди ($\chi^2 = 7.3$; $p = 0.007$).

5. Кўкрак беи саратони ривожланиши ва клиник кечишининг самарали прогностик мезонлари такомиллаштирилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2019.B.01.13 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИОФИЗИКИ И
БИОХИМИИ ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ
УЗБЕКИСТАНА**

ИНСТИТУТ БИОФИЗИКИ И БИОХИМИИ

АВЕЗОВ НОДИРЖОН ШАХРИКУЛОВИЧ

**ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ОНКОСУПРЕССОРА TP53 В
РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УЗБЕКИСТАНЕ**

03.00.01 – Биохимия

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

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан под номером B2021.2.PhD/B593.

Диссертационная работа выполнена в Национальном университете Узбекистана.

Аннотация диссертации на трех языках (узбекском, русском и английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.ibb-puu.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Кадирова Дилбар Абдуллаевна доктор биологических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Мирхамидова Париза доктор биологических наук, профессор Мухаммедов Руслан Султонович доктор биологических наук, профессор
Ведущая организация:	Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Защита диссертации состоится «12» «ноября» 2021 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного Совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 по присуждению ученых степеней при Институте биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана. (Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел. 246-68-96.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана (зарегистрированной за № 30). Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел: (99871) 246-68-96. e-mail: ibb-puu@mail.ru; matmufjon2281@mail.ru.

Аннотация диссертации разослана: «20» «ноября» 2021 года.
(реестр протокола рассылки № «1» от 20.12.2021 года).



Сабиров Равшан Закирович
Председатель Научного совета
по присуждению ученых степеней, д.б.н., академик

Позиллов Маъмуржон Кемилжонович
Ученый секретарь Научного совета
по присуждению ученых степеней, д.б.н.

Садиков Эркин Саидатович
И.о., председателя Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, к.б.н.

Введение (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и значимость темы диссертации. В мире в настоящее время рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных опасных заболеваний среди женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения¹, в 2020 году в мире у 2,3 миллиона женщин был диагностирован РМЖ, из которых 685 тысяч с летальным исходом. РМЖ занимает первое место по заболеваемости раком у женщин, а это означает, что каждая четвертая (24,2%) женщина в мире болеет РМЖ. В Узбекистане среди женщин отмечается 24,6% случаев РМЖ, зарегистрированных за один год. По этой причине в Узбекистане требуется использование новых современных инновационных технологий в профилактике и лечении РМЖ.

В ведущих научных центрах мира было проведено множество исследований по изучению генов-кандидатов, вызывающих у человека большое количество соматических мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе связанных с развитием РМЖ. Вопрос изучения механизмов формирования и прогрессии данного заболевания в настоящее время является актуальной проблемой современной медицины. Особое место в картине нарушений при РМЖ занимают повреждения генов-онкосупрессоров, в частности гена TP53, являющегося ключевым регулятором клеточных процессов. Активность TP53 в РМЖ значительно изменяется в результате мутаций (до 80% случаев), наследственных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и потери гетерозиготности.

В нашей стране в результате внедрения научных и инновационных достижений в практику разработаны эффективные методы ранней диагностики и прогнозирования клинического течения РМЖ. В стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан² определены задачи по «Созданию эффективных механизмов поощрения инновационной и научно-исследовательской деятельности, внедрению инновационных и научно-исследовательских достижений в практику» и «Совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты населения». Исходя из этих задач, на основе использования современных методов биохимии и молекулярной генетики определение полиморфизмов гена TP53 для ранней доклинической диагностики, прогнозирования и мониторинга эффективности лечения рака молочной железы у женщин Узбекистана, играет важную роль.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени, служит выполнению задач, предусмотренных в соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» от 2 августа 2018 года, В соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан «О государственной программе по реализации

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

² Указ Президента Республики Узбекистан 7 февраля 2017 г. УП-4947-сон «О стратегии действий по дальнейшему развитию Узбекистана»

стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы «Год активных инвестиций и социального развития»» ПФ-5635 в январе 2019 года, формирование «канцеррегистра» РМЖ, принятие специальной программы по раннему выявлению онкологических заболеваний, обеспечению реализации таких мер, как постоянное обеспечение медицинских учреждений противораковыми препаратами и изделиями медицинского назначения, а также других нормативно-правовых документах принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и техники республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время многие ведущие исследовательские центры по всему миру проводят много исследований по развитию РМЖ и определению важности полиморфизмов гена TP53 в прогнозировании и повышении эффективности лечения. В настоящее время проводятся исследования по изучению роли полиморфизма rs1042522 гена онкосупрессора TP53 в развитии патогенеза РМЖ (Leu E. 2011, Hassenin poor Feiz MA. 2012, Alsbeih G. 2013, Sheikhpour R. 2014, Gohari-Lasaki S. 2015, Nihal Uren, 2016, Moradinasab M. 2017, F. 2018, Akhter N. 2019, Icen-Reassure. 2020). Многие научные исследования проводятся по оценке роли полиморфизма rs1800371 гена TP53 в развитии РМЖ (Alawadi S. 2011, Al-Qasem A. 2012, Sharma S. 2014, Murphy M. E 2017).

В странах СНГ проводится много научных исследований по определению значения полиморфизмов гена онкосупрессора TP53 в развитии и прогрессировании РМЖ. В частности, в Сибирском филиале Российской медицинской академии была получена подробная информация о мутационной изменчивости гена TP53 и полиморфизма rs1042522 в РМЖ (Денисов Е. 2010). Также в исследовании, проведенном в городе Грозном Российской Федерации, была оценена роль и связь полиморфизма rs17884159 гена-супрессора опухоли TP53 в развитии РМЖ (Мусхаджиева Л. 2017, Бисултанова З. 2020). Подсчитано, что у женщин Киргизии существует ассоциация полиморфизма rs1042522 гена TP53 в развитии РМЖ (Isakova J. 2017). В данном исследовании изучается важность молекулярно-генетических факторов в развитии РМЖ. Несмотря на достижения в этой области, вопросы о возможности использования полиморфизмов rs1042522, rs1800371 и rs1788415 гена TP53 в ранней диагностике и эффективной оценке заболевания по этим генетическим маркерам при развитии РМЖ остаются малоизученными.

Впервые в Институте биофизики и биохимии были проведены научные исследования по изучению значения полиморфизмов гена - онкосупрессора TP53 в развитии РМЖ в нашей Республике.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование

выполнено в рамках научных проектов плана научно-исследовательских работ Института биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан ФА-А10-Т176 «Внеклеточная ДНК в качестве биомаркера ранней диагностики и мониторинга онкологических заболеваний» (2013-2015 гг.) Института биофизики и биохимии ПЗ-20170930146 «Разработка панели потенциальных молекулярно-генетических маркеров чувствительности к лекарственным препаратам» (2017-2020 гг.)

Целью исследования является оценка значимости полиморфизмов гена TP53 в развитии и прогрессировании рака молочной железы в Узбекистане.

Задачи исследования:

выделение ДНК из лейкоцитов крови условно здоровых женщин и пациентов, у которых был подтвержден диагноз РМЖ, проведение анализа с помощью электрофореза в агарозном геле и спектрофотометра NanoDrop 2000;

оценить зависимость между генотипическими частотами полиморфизмов rs1042522, rs1800371 и rs17884159 гена TP53 и маркерами ИГХ женщин при РМЖ с результатами иммуногистохимического анализа;

исследовать особенности популяционно-генетического распространения полиморфизмов rs1042522, rs1800371 и rs17884159 гена TP53 при развитии РМЖ у женщин Узбекистана;

определить частоту встречаемости и ассоциаций аллелей и генотипов полиморфизмов rs1042522, rs1800371 и rs17884159 гена TP53 в образцах ДНК больных РМЖ и условно здоровых узбекских женщин;

провести анализ различных гаплотипов полиморфизмов rs1042522, rs1800371 и rs17884159 гена TP53 в изученных образцах.

В качестве **объекта исследования** были взяты образцы венозной крови 207 узбекских женщин, из них 100 пациенток с РМЖ и 107 условно здоровых женщин.

Предметом исследования является определение количества копий гена TP53 в нормальных и патологических клетках.

Методы исследования. В исследовании использованы биохимические, молекулярно-биологические (выделение ДНК, горизонтальный гелевый электрофорез, спектрофотометрия, полимеразная цепная реакция, статистические методы анализа). Диагноз РМЖ определяли с помощью маммографии, гистологии, иммуногистохимии и методами исследования биохимических показателей в крови больных женщин.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определена зависимость между генотипическими частотами полиморфизмов rs1042522, rs1800371 и rs17884159 гена TP53 и иммуногистохимическими маркерами у женщин с РМЖ,

доказана частота встречаемости полиморфизмов rs1042522, rs1800371 и rs17884159 гена TP53 при развитии РМЖ у узбекских женщин и в других региональных популяциях;

доказаны ассоциации и особенности прогнозирования полиморфизмов rs1042522, rs1800371 и rs17884159 гена TP53 при развитии РМЖ у узбекских женщин;

определена частота различных гаплотипов полиморфизмов rs1042522, rs1800371 и rs17884159 гена TP53 в образцах с РМЖ и условно здоровых группах.

Практические результаты исследования:

в исследовании было доказано, что у пациенток с РМЖ при иммуногистохимическом исследовании ген TP53 коррелирует с генотипическими частотами полиморфизмов rs1042522, rs1800371 и rs17884159, ИГХ и их высокочастотной ассоциацией с маркерами Her2/neu, Ki67;

обнаружено, что между С аллелем и генотипами G/C C/C полиморфизма rs1042522, а также аллелем Т и генотипами C/T полиморфизма rs1800371, аллелем Т и генотипами C/T и T/T полиморфизма rs17884159 гена TP53 существует зависимость между риском развития и эффективного прогнозирования клинического течения РМЖ у узбекских женщин.

Достоверность результатов исследования. Научный подход и методы, использованные в исследовании, были основаны на методологической точности проведенных исследований, адекватности количества обследованных пациентов, важности гена TP53 в исследованиях и процедуре прогнозирования, сравнении порядка их прогнозирования с международными и местными исследованиями, а также методами статистического анализа.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость исследования заключается в том, что частота распределения аллелей и генотипов полиморфизмов rs1042522 и rs1800371 гена онкосупрессора TP53 соответствует частоте азиатских народов. Частота аллелей и генотипов полиморфизмов rs17884159 гена TP53 соответствует частоте европейских народов. У пациентов с анализом ИГХ было обнаружено, что ген TP53 имеет ассоциацию с маркерами Her2/neu, Ki67 в результатах генотипического распределения частот и статистического анализа полиморфизмов, изученных в исследовании. Полученные результаты объясняются предварительной оценкой риска развития и эффективным прогнозом РМЖ.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что полиморфизмы rs1042522, rs1800371 и rs17884159 гена TP53 являются основой для прогнозирования риска развития РМЖ, профилактики заболевания и обеспечения возможности набора для полимеразной цепной реакции с целью молекулярно-генетического тестирования.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов полиморфизмов гена TP53 в развитии и прогрессировании РМЖ:

Значимые результаты, полученные при оценке РМЖ маркером rs1800371 гена TP53 были использованы в проекте «Theectect Медицинского

центра при Учебно - исследовательском институте-Jeramba Ilmu Sukses» (Индонезийский учебно-исследовательский институт Исследовательского центра) для ранней диагностики и эффективности терапии РМЖ. (Справка от 10 июня 2021 года). Полиморфизм rs1800371 гена TP53, который применялся при молекулярном генотипировании можно считать специфическим генетическим маркером развития рака;

результаты, полученные при оценке роли маркера гена TP53 Arg72Pro в развитии РМЖ, использовались в научной лаборатории факультета биологических наук, кафедры биохимии университета QUAID-I-AZAM". (Справка Университета QUAID-I-AZAM Пакистана от 18 мая 2021 года). Полиморфизм гена TP53 Arg72Pro может быть специфическим генетическим маркером выявления и прогнозирования риска развития рака в результате биохимического и молекулярно-генетического тестирования.

Апробация результатов исследования. Результаты данных исследований были доложены на 4 Международных и 14 республиканских научно- практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 26 печатных работ, из них 8 научных статей, в том числе 7 – в республиканских и 1 – в зарубежном журнале, рекомендованном Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 119 печатных страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цели и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, указаны сведения о внедрении результатов в практику.

В первой главе диссертации **«Ген-супрессор опухоли TP53 (белок p53), биохимические механизмы развития опухоли»** Представлен обзор зарубежной и отечественной литературы по данной теме. Проанализированы современные представления о роли и значении гена TP53 в формировании и прогрессировании РМЖ. Дана общая характеристика полиморфной структуры гена TP53, освещены структура и функции TP53, Приведены сведения о значении потери гетерозиготности в гене TP53 и биохимических эффектах при РМЖ. Представлено предиктивное и прогностическое значение полиморфных вариантов гена TP53.

Во второй главе диссертации **«Современные методы и материалы для оценки роли биохимических и генетических факторов в развитии рака молочной железы»** представлены этапы исследований, материалы и методы,

используемые при проведении исследования. В частности, в исследование была включена основная группа из 207 женщин, проживающих в Узбекистане, в том числе 100 женщин пациентов с РМЖ в возрасте в среднем $52,2 \pm 1,7$ года и 107 здоровых женщин в контрольной группе в возрасте в среднем $51,4 \pm 1,4$ года, у которых не было зарегистрировано данное заболевание. Диагноз РМЖ определяли на основании результатов маммографии и гистологического исследования в Отделении маммологии Ташкентского городского филиала Республиканского Специализированного Онкологического Научно-практического Медицинского Центра Минздрава РУз. Молекулярно-генетические исследования проводились в Отделе молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского Специализированного Гематологического Научно-практического центра Минздрава РУз. Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности. При проведении исследований были изучены 3 полиморфных варианта гена TP53.

Биохимические методы исследования. Для определения биохимических показателей в образцах проведен биохимический анализ и гистологическое исследование крови. ДНК из венозной крови больных РМЖ и условно здоровых доноров выделяли стандартным фенол-хлороформным методом, нативность и чистоту выделенной ДНК проверяли методом электрофореза в 1,5% агарозном геле. Общие биохимические показатели определяли в сыворотке крови с помощью тест-набора «Human». Гистологическое исследование образцов тканей проводили на приборе карусель STP 120 фирмы Thermo Fisher Scientific (TFS, США).

Методы молекулярно-генетического исследования. Геномную ДНК выделяли из венозной крови с использованием наборов «АмплиПрайм Рибон-преп» (ООО «Некст Био», Россия) и DiatomTM DNA Prep 100 (Лаборатория Изоген, Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Качество и количество выделенной ДНК определяли в блоке спектрофотометра NanoDrop-2000 (NanoDrop Technologies, США). Полиморфизмы исследуемого гена исследовали в усилителе Rotor-Gene Q (QIAGEN Hilden, Germany) в соответствии с инструкциями производителей с использованием тест-набора ПЦР фирм Литех (01338-100 ООО НПФ "Литекс" Россия) и Синтол (Россия).

Для статистического анализа использовали программы «WINPEPI 2016, Version 11.65» и «Doctor Stat 2013, Version 1.9», «EpiCalc 2000 Version 1.02».

В третьей главе диссертации **«Значение маркеров rs1042522, rs1800371 и rs1788415 гена TP53 в развитии, прогрессировании и терапии рака молочной железы»** приведены результаты популяционно-генетических характеристик частот распределения полиморфизмов rs1042522, rs1800371, rs17884159 гена TP53 в Узбекистане и их корреляции с развитием, прогнозом и прогрессированием РМЖ. Установлена ассоциация изученных полиморфных вариантов гена TP53 с биохимическими показателями.

Биохимические механизмы развития РМЖ. Изменение гомеостаза происходит значительно раньше, чем клиническая картина заболевания, поэтому при развитии РМЖ исходя из лабораторных исследований была проведена оценка изменения параметров общего и биохимического анализа крови больных при РМЖ. У пациентов с РМЖ был проведен корреляционный анализ биохимических показателей с полиморфизмом rs1042522, rs1800371, rs17884159 гена TP53. Определены различия в общем билирубине, креатине, общем белке, гемоглобине, цветовом индексе, показателях скорости оседания лейкоцитов и эритроцитов среди генотипов этих полиморфизмов гена TP53.

Сравнительная характеристика показателей ИГХ у генотипированных пациентов с полиморфизмами гена TP53 с РМЖ. Проведен анализ значимости ассоциации результатов ИГХ с полиморфизмами гена TP53 у 42 пациентов с РМЖ. Показана взаимосвязь рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и эпидермального гормона роста человека (Her2/neu) и маркеров, определяющих скорость деления вредных клеток (Ki67) с полиморфизмами rs1042522, rs1800371, rs17884159 гена TP53 (см. таблицу 3.1.).

Таблица 1

Генотипическая ассоциация полиморфизма rs1042522 гена TP53 у пациентов с РМЖ, прошедших ИГХ анализ

rs1042522		Статус ER		Статус PR-		Статус Her2/neu-		Статус Ki 67-	
Генотипы	n	+	-	+	-	+	-	+	-
G/G	29	18	11	17	12	18	11	26	3
G/C	10	7	3	6	4	2	8	8	2
C/C	3	2	1	2	1	1	2	2	1
Всего	42	27	15	25	17	21	21	36	6

Примечание: (+) – положительно или плюс; (-) – отрицательно или минус.

Согласно таблице 1, у пациентов, имеющих генотип G/G полиморфизма rs1042522 гена TP53 в норме, у 29 человек, установлена ассоциация этого генотипа с положительными образцами. В одном из них было установлено, что терапия была эффективной у 18 (62,0%) пациентов с положительными показателями HER2/neu, а у остальных 11 (38,0%) пациентов с отрицательными показателями терапия была неэффективна. Из этой таблицы также видно, что анализ частот функциональных, рискованных и безопасных генотипов в отрицательных и положительных группах пациентов, обследованных методом ИГХ, показал статистически значимые различия только по маркеру Her2/neu. Включительно, генотип нормы G/G (соответственно 38,0% и 62,0%, $\chi^2=4$; $p=0,04$; RR=0,5; 95% CI: 0,28-0,85; OR=0,2; 95% CI: 0,04-0,81), гетерозиготный генотип G/C (соответственно 80,0% и 20,0%, $\chi^2=3,3$; $p=0,07$; RR=2,0; 95% CI 1,17-3,31; OR=5,8; 95% CI: -32,08), в то время как мутантный генотип C/C (соответственно 66,7% и 33,3%, $\chi^2=0,3$; $p=0,5$; RR=1,3; 95% CI: 0,57-3,24; OR=2,1; 95% CI: 0,17-25,17). Таким образом, было установлено, что относительный риск стабильности

РМЖ при химиотерапии у пациентов, входящих в отрицательную группу, несущих гетерозиготный генотип G/C, увеличился в 2 раза, а коэффициент вероятности-в 5,8 раза. Так, у женщин с РМЖ, у которых были проведены анализы ИГХ, обнаружено, что ген TP53 связан с полиморфизмом rs1042522 и маркерами ИГХ. На основании полученных результатов, можно считать, что полиморфизм rs1042522 гена TP53 может быть использован в качестве генетического маркера для прогнозирования, заболевания РМЖ, при котором были проведены исследования ИГХ.

В таблице 2 приведены сравнительные показатели генотипических корреляций локуса rs1800371 гена TP53 с женщинами-пациентками при РМЖ, которые прошли анализ ИГХ. Согласно таблице 2, нормальный C/C генотип полиморфизма rs1800371 гена TP53 выявлен у 40 человек, и установлено, что у этих больных наблюдалась ассоциация этого генотипа с положительными образцами. В одном из них было установлено, что терапия была эффективной у 35 (87,5%) пациентов с положительными показателями Ki67, а у остальных 5 (12,5%) пациентов с отрицательными показателями было неэффективное лечение.

Таблица 2

Генотипическая ассоциация полиморфизма rs1800371 гена TP53 у пациентов с РМЖ, прошедших ИГХ анализ

rs1800371		Статус ER		Статус PR-		Статус Her2/neu-		Статус Ki 67-	
Генотипы	n	+	-	+	-	+	-	+	-
C/C	40	25	15	24	16	18	22	35	5
C/T	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Всего	42	26	16	25	17	19	23	36	6

Примечание: (+) – положительно или плюс; (-) – отрицательно или минус; TT - генотип не встречается.

В данной таблице при анализе частоты встречаемости различных генотипов в группе обследованных пациентов с использованием маркеров ИГХ в отрицательной и положительной группах были обнаружены статистически значимые различия только по маркеру Ki67. Гетерозиготный генотип C/T (соответственно 50,0% и 50,0%, $\chi^2=2,1$; $p=0,1$; RR=6; 95% CI: 0,43-83,53; OR=7; 95% CI: 0,37-130,5). В отличие от этого, у пациенток с генотипом C/C, который защищает от риска развития РМЖ, отмечено, что предел статистических различий достигает значимого уровня ($\chi^2=2,1$; $p=0,1$; RR=0,8; 95% CI: 0,59-1,23; OR=0,1; 95% CI: 0,007-2,67). Таким образом, было установлено, что относительный риск стабильности РМЖ при химиотерапии у пациентов, входящих в отрицательную группу, с генотипом C/T, увеличился в 6 раз, а коэффициент вероятности-в 7 раз. Таким образом, оказалось, что у женщин с проведенным ИГХ, перенесших РМЖ, ген TP53 имеет связь с полиморфизмом rs1800371 и маркерами ИГХ. Установлено, что полиморфизм rs1800371 гена TP53 может быть использован в качестве генетического маркера при прогнозировании пациентов с РМЖ с на основе анализов ИГХ.

В таблице 3 приведено сравнение генотипических корреляций полиморфизма rs17884159 гена TP53 пациентов с РМЖ, у которых проводились исследования ИГХ. Согласно этой таблице, нормальный С/С генотип полиморфизма rs17884159 гена TP53 составил 17 человек, и было установлено, что наблюдалась ассоциация этого генотипа с положительными образцами, терапия была эффективной у 16 (94,1%) пациентов с положительными показателями Ki67, а у одного пациента (5,9%) с отрицательным показателем терапия была неэффективной. Также в этой таблице при анализе частот функциональных, рискованных и безопасных генотипов в отрицательных и положительных группах у пациентов, обследованных методом ИГХ, статистически значимые различия были обнаружены только по маркеру Ki67. В частности, генотип нормы С/С (соответственно 5,9% и 94,1%, $\chi^2=1,6$; $p=0,2$; $RR=0,3$; 95% CI: 0,06-2,33; $OR=0,2$; 95% CI: 0,02-2,36), гетерозиготный генотип С/Т (соответственно 15,8% и 84,2%, $\chi^2=0,06$; $p=0,8$; $RR=1,1$; 95% CI: 0,46-2,71; $OR=1,2$; 95% CI: 0,22-7,05), и мутантный генотип Т/Т (соответственно 33,3% и 66,7%, $\chi^2=2,1$; $P=0,1$; $RR=3$; 95% CI: 0,69-12,93; $OR=4$; 95% CI: 0,54-29,27).

Таким образом, было установлено, что относительный риск стабильности РМЖ при химиотерапии у пациентов, входящих в отрицательную группу, имеющих рецессивный гомозиготный генотип Т/Т риск заболевания РМЖ, увеличился в 3 раза, а коэффициент вероятности-в 4 раза.

Таблица 3

Генотипическая ассоциация полиморфизма rs17884159 гена TP53 у пациентов с РМЖ, прошедших ИГХ анализ

rs17884159		Статус ER		Статус PR-		Статус Her2/neu-		Статус Ki 67-	
Генотипы	n	+	-	+	-	+	-	+	-
С/С	17	12	5	12	5	7	10	16	1
С/Т	19	13	6	12	7	9	10	16	3
Т/Т	6	2	4	2	4	4	2	4	2
Всего	42	27	15	26	16	20	22	36	6

Примечание: (+) – положительно или плюс; (-) – отрицательно или минус.

У пациенток с РМЖ, прошедших обследование ИГХ, было обнаружено, что полиморфизм гена TP53 rs17884159 коррелирует с маркерами ИГХ. Полиморфизм rs17884159 гена TP53 может быть использован в качестве генетического маркера при прогнозировании РМЖ.

Популяционный анализ полиморфизмов гена TP53 в развитии РМЖ в Узбекистане. Встречаемость минорного аллеля С полиморфизма rs1042522 гена TP53 составило 16,8 процента, что соответствует распространенности среди азиатов. Также контроль и распределение генотипов в основных группах соответствовали распределению по Харди-Вайнбергу. В группе населения было обнаружено, что ген TP53 имеет низкую корреляцию с полиморфизмом rs1042522, в котором ожидаемый уровень гетерозиготности ($H_{exp}=0,282$) равен значению, соответствующему диапазону $0,2 < H_{exp} < 0,3$.

Исследуемый полиморфизм вышел с ожидаемым коэффициентом гетерозиготного отклонения (D^*), $D^* = -0,007$ отрицательного значения, что указывает на оптимальный уровень гетерозиготного дефицита.

Полиморфизм rs1800371 гена TP53 является минорным вариантом Т-аллеля полиморфизма, что соответствует 0,5 процентам частоты распространения между азиатами. Контроль и распределение генотипов в основных группах также не отличались от распределения по Харди-Вайнбергу. В группе населения было обнаружено, что разнообразие полиморфизма rs1800371 гена TP53 имеет относительно низкое значение, в котором ожидаемый уровень гетерозиготности ($H_{\text{exp}} = 0,009$) оказался равным по значению. Коэффициент отклонения по сравнению с ожидаемой частотой наблюдаемой гетерозиготности составил $D^* = -0,11$, что не указывало на избирательность этого генотипа в нашей популяции.

Аллель полиморфизма rs17884159 Т гена TP53 составил 21,3%, что соответствует частоте распространения среди европейцев. Контроль и распределение генотипов в основных группах не отличались от распределения по Харди-Вайнбергу. В группе населения было обнаружено, что ген TP53 имеет среднюю вариацию по отношению к полиморфизму rs1042522, в котором ожидаемый уровень гетерозиготности ($H_{\text{exp}} = 0,337$) равен значению, которое соответствует диапазону $0,3 < H_{\text{exp}} < 0,4$, что указывает на то, что популяция, вероятно, имеет среднее селективное преобладание этого генотипа. Установлено, что коэффициент отклонения равен значению $D^* = -0,003$ по отношению к ожидаемому возникновению наблюдаемой гетерозиготности исследуемого полиморфизма.

Ассоциации полиморфизмов rs1042522 гена онкосупрессора TP53 в развитии риска РМЖ. При анализе полиморфизма rs1042522 гена TP53 у пациентов с функционально опасным *С аллелем и частоты встречаемости в контрольной группе была выявлена статистически значимая ассоциация ($\chi^2=2,1$; $p=0,1$; $RR=1,3$; 95% CI: 0,90-1,98; $OR=1,4$; 95% CI: 0,88-2,34;). И наоборот, при показателях G аллеля, защищающего от риска развития РМЖ, обнаружено, что предел статистических различий достигает значимого уровня ($\chi^2=2,1$; $p=0,1$; $RR=0,9$; 95% CI: 0,84-1,02; $OR=0,7$; 95% CI: 0,42-1,13). Таким образом, было установлено, что риск развития С аллеля увеличивает относительный риск РМЖ в 1,3 раза и вероятность в 1,4 раза. При анализе полиморфизма rs1042522 гена TP53 G/G генотипа в норме по частоте встречаемости в основной и контрольной группах было доказано, что статистическая корреляция ($\chi^2=1,9$; $p=0,1$; $RR=0,8$; 95% CI: 0,71-1,06; $OR=0,6$; 95% CI: 0,37-1,18) достигла значимого уровня (таблица 4).

Таблица 4

Частота распространения аллелей и генотипов полиморфизма rs1042522 гена TP53 в основных и контрольных группах

Аллели и генотипы	Изученные аллели и генотипы				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа		Контроль-ная группа							
n	%	n	%							
G	155	77,5	178	83,2	2,1	0,1	1,3	0,90 – 1,98	1,4	0,88 – 2,34
C	45	22,5	36	16,8						
G/G	60	60,0	74	69,0	1,9	0,1	0,8	0,71 – 1,06	0,6	0,37 – 1,18
G/C	35	35,0	30	28,0	1,2	0,3	1,2	0,83 – 1,87	1,4	0,76 – 2,49
C/C	5	5,0	3	3,0	0,7	0,4	1,8	0,43 – 7,27	1,8	0,42 – 7,84
G/C+ C/C	40	40,0	33	31,0	1,9	0,1	1,3	0,89 – 1,88	1,5	0,84 – 2,65

Примечание:– G: $\chi^2=2,1$; p=0,1; RR=0,9; 95% CI: 0,84-1,02; OR=0,7; 95% CI: 0,42-1,13
 * – статистически значимая разница

При анализе частоты встречаемости функционально опасного генотипа G/C в основной и контрольной группах установлено, что они статистически незначимы ($\chi^2=1,2$; p=0,3; RR=1,2; 95% CI: 0,83-1,87; OR=1,4; 95% CI: 0,76-2,49). При анализе частоты встречаемости мутантного C/C генотипа в основной и контрольной группах доказано, что статистически значимая корреляция отсутствует ($\chi^2=0,7$; p=0,4; RR=1,8; 95% CI: 0,43-7,27; OR=1,8; 95% CI: 0,42-7,84). При анализе частоты встречаемости функционально опасного общего генотипа *G/C+C/C в основной и контрольной группах определяли статистическую корреляцию ($\chi^2=1,9$; p=0,1; RR=1,3; 95% CI: 0,89-1,88; OR=1,5; 95% CI: 0,84-2,65).

Таким образом, установлено, что у женщин, которые несут эти опасные общие генотипы G/C+C/C, по сравнению с безопасным генотипом C/C, относительный риск предрасположенности к этому заболеванию увеличивается в 1,3 раза, а отношение вероятности - в 1,5 раза. Кроме того, функционально опасный *C аллель локуса rs1042522 был статистически значимо выше у женщин в небольших группах с РМЖ в пременопаузе по сравнению с естественно здоровыми женщинами-донорами (16,8 % и 27,8 % соответственно, $\chi^2=3,4$; p=0,06; OR=1,9; 95 % CI: 0,95-3,81; RR=1,6; 95 % CI: 0,98-2,78). Следовательно, было установлено, что *C аллель повышает вероятность заболеваемости РМЖ в 1,9 раза, а относительный риск - в 1,6 раза. Таким образом, при полиморфизме rs1042522 гена TP53 в ходе исследования были выявлены статистически значимые ассоциации между *C аллелем и ассоциациями *G/C+C/C генотипа с РМЖ в соответствии с показателями относительного риска (RR) и отношения вероятностей (OR) (p>0,05). Установлено, что G аллель данного полиморфизма и G/G генотип данного локуса являются надежным защитным признаком развития данной патологии. Установлено, что, полиморфизм rs1042522 гена TP53 является одним из генетических маркеров в прогнозировании развития РМЖ.

Ассоциации полиморфизма rs1800371 гена TP53 в развитии РМЖ. Обнаружена статистически значимая разница при анализе частоты встречаемости функционально опасного *Т аллеля у пациентов и в контроле полиморфизма rs1800371 TP53 ($\chi^2=8,2$; $p=0,005$; $RR=10,7$; 95% CI: 1,38-82,82; $OR=11,2$; 95% CI: 1,42-88,38). Напротив, установлено, что предел статистических различий по аллелю С, защищающего от РМЖ, достигает значимого уровня ($\chi^2=8,2$; $p=0,005$; $RR=0,9$; 95% CI: 0,92-0,98; $OR=0,09$; 95% CI: 0,01-0,70). Таким образом, было доказано, что опасный *Т аллель увеличивает вероятность заболеваемости РМЖ в 11,2 раза, а относительного риска - в 10,7 раза. При анализе частоты встречаемости полиморфизма rs1800371 гена TP53 в основной и контрольной группах нормального С/С генотипа в функциональном отношении статистически значимыми оказались различия в пределе ($\chi^2=8,4$; $p=0,004$; $RR=0,1$; 95% CI: 0,85-0,97; $OR=0,08$; 95% CI: 0,01-0,67). При анализе частоты встречаемости функционально опасного *С/Т генотипа в основной и контрольной группах статистически определялась ассоциация ($\chi^2=8,4$; $p=0,004$; $RR=10,7$; 95% CI: 1,39-82,07; $OR=11,8$; 95% CI: 1,48-93,77). Таким образом, при носительстве С/Т генотипа было обнаружено, что относительный риск развития РМЖ увеличивается в 10,7 раза и вероятность соотношения в 11,8 раза по сравнению с женщинами, у которых не было этого генотипа. Установлено, что генотип Т/Т не наблюдался в основной и контрольной группах данного исследования (таблица 5).

Таблица 5

Частота распространения и статистические разницы аллелей и генотипов полиморфизма rs1800371 гена TP53 в основных и контрольных группах

Алле ли и генот ипы	Изученные аллели и генотипы				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа		Контроль- ная группа							
	n	%	n	%						
C	190	95,0	213	99,5	8,2	0,005	10,7	1,38 – 82,82	11,2	1,42 – 88,38
T	10	5,0	1	0,5						
C/C	90	90,0	106	99,0	8,4	0,004	0,1	0,85 – 0,97	0,08	0,01 – 0,67
C/T	10	10,0	1	1,0	8,4	0,004	10,7	1,39 – 82,07	11,8	1,48 – 93,77
T/T	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Примечание: –С: $\chi^2=8,2$; $p=0,005$; $OR=0,09$; 95% CI: 0,01-0,70; $RR=0,9$; 95% CI: 0,92-0,98

* – статистически значимая разница Т/Т генотип – не встречается.

Таким образом, полученные результаты подтвердили, что полиморфизм rs1800371 гена TP53 играет важную роль в развитии РМЖ у узбекских женщин. Подтверждено, что Т аллель и С/Т генотип полиморфизма rs1800371 гена TP53 повышают риск РМЖ, С аллель и С/С генотипический вариант полиморфизма rs1800371 гена TP53 выполняют относительно защитную функцию в развитии данной патологии. Таким образом, локус

rs1800371 гена TP53 считается важным генетическим маркером при определении вероятности развития заболевания РМЖ.

Ассоциации полиморфизма rs17884159 гена TP53 в развитии РМЖ. При анализе частоты встречаемости функционально опасного *Т аллеля полиморфизма rs17884159 гена TP53 у пациентов и в контрольной группе определена статистически значимая корреляция ($\chi^2=1,4$; $p=0,2$; $RR=1,2$; 95% *CI*: 0,87-1,74; $OR=1,3$; 95% *CI*: 0,83-2,07). Таким образом, установлено, что *Т аллель увеличивает относительный риск развития РМЖ в 1,2 раза и вероятность в 1,3 раза (таблица 6).

Таблица 6

Частота распространения аллелей и генотипов полиморфизма rs17884159 гена TP53 в основных и контрольных группах

Аллели и генотипы	Изученные аллели и генотипы				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа		Контроль-ная группа							
	n	%	n	%						
С	147	73,5	168	78,5	1,4	0,2	1,2	0,87 – 1,74	1,3	0,83 – 2,07
Т	53	26,5	46	21,5						
С/С	54	54,0	66	61,7	1,2	0,2	0,8	0,69 – 1,11	0,7	0,42 – 1,27
С/Т	39	39,0	36	33,6	0,6	0,4	1,2	0,81 – 1,66	1,3	0,71 – 2,22
Т/Т	7	7,0	5	4,7	0,5	0,4	1,5	0,49 – 4,56	1,5	0,47 – 5,00
С/С+Т/Т	46	46,0	41	38,3	1,2	0,2	1,2	0,87 – 1,65	1,4	0,78 – 2,38

Примечание: – С: $\chi^2=1,4$; $p=0,2$; $RR=0,9$; 95% *CI*: 0,84-1,04; $OR=0,7$; 95% *CI*: 0,48-1,19

* – статистически значимая разница

Напротив, при анализе частоты встречаемости С аллеля, защищающего от РМЖ, в контрольной и основной группах была определена предельная значимость статистических различий ($\chi^2=1,4$; $p=0,2$; $RR=0,9$; 95% *CI*: 0,84-1,04; $OR=0,7$; 95% *CI*: 0,48-1,19). При анализе частоты встречаемости функционально нормального С/С генотипа полиморфизма rs17884159 гена TP53 в контрольной и основной группе обнаружены статистически значимые различия ($\chi^2=1,2$; $p=0,2$; $RR=0,8$; 95% *CI*: 0,69-1,11; $OR=0,7$; 95% *CI*: 0,42-1,27). При анализе частоты встречаемости опасного генотипа С/Т в основной и контрольной группах было обнаружено отсутствие статистически значимой корреляции ($\chi^2=0,6$; $p=0,4$; $RR=1,2$; 95% *CI*: 0,81-1,66; $OR=1,3$; 95% *CI*: 0,71-2,22). При анализе частоты встречаемости опасного генотипа Т/Т в основной и контрольной группах было доказано отсутствие статистически значимой ассоциативной зависимости ($\chi^2=0,5$; $p=0,4$; $RR=1,5$; 95% *CI*: 0,49-4,56; $OR=1,5$; 95% *CI*: 0,47-5,00). При анализе частоты встречаемости функционально опасного общего генотипа С/Т+Т/Т в основной и контрольной группах было обнаружено отсутствие статистически значимой корреляции ($\chi^2=1,2$; $p=0,2$; $RR=1,2$; 95% *CI*: 0,87-1,65; $OR=1,4$; 95% *CI*: 0,78-

2,38). Также функционально опасный аллель *Т локуса rs17884159 был статистически значимо выше у женщин с небольшой группой метастазов РМЖ по сравнению с традиционно здоровыми женщинами-донорами (соответственно 21,5 % и 30,0 %, $\chi^2=3,3$; $p=0,07$; OR=1,5; 95 % CI: 0,96-2,54; RR=1,4; 95 % CI: 0,97-2,00). Так оказалось, что опасный аллель *Т увеличивает вероятность заболеваемости РМЖ в 1,5 раза и относительный риск в 1,4 раза. Таким образом, в соответствии с показателями относительного риска и соотношения вероятностей групп *Т аллельных ассоциаций, в которых изучался полиморфизм rs17884159 гена TP53 были определены статистически значимые ассоциации с РМЖ. Однако было доказано, что не было статистически значимых результатов с генотипами C/T, T/T, C/C+T / T.

Анализ частоты различных гаплотипов полиморфизмов rs1042522, rs1800371, rs17884159 гена TP53 в исследуемых образцах. В первичных и популяционных образцах были выявлены три уникальных случая трех комбинаций генотипов. Один из таких уникальных случаев, когда изучаемый ген TP53 считался одинарным опасным генотипическим вариантом полиморфизмов. При анализе частоты встречаемости этого опасного генотипа в основной и контрольной группах были обнаружены статистически незначимые корреляции (45,0% и 37,4%, $\chi^2=1,2$; $p=0,2$; RR=1,2; 95% CI: 0,85-1,63; OR=1,3; 95% CI: 0,78-2,39). При анализе частоты встречаемости полиморфных генотипов двойного риска в основной и контрольной группах было доказано отсутствие значимой ассоциативной корреляции с РМЖ ($\chi^2=0,7$; $p=0,3$; RR=1,4; 95% CI: 0,62-3,21; OR=1,5; 95% CI: 0,59-3,69). Одновременное носительство полиморфизмов гена TP53 различных комбинаций трех разных генотипов, по сравнению с группой пациентов и контрольными образцами, естественно более безопасные генотипы были обнаружены чаще в контрольной группе, чем в основной группе (соответственно 34,0% и 53,3%, $\chi^2=7,8$; $p=0,006$; RR=0,6; 95% CI: 0,46-0,88; OR=0,4; 95% CI: 0,26-0,79). Напротив, в основной группе злокачественного тройного генотипа РМЖ было выявлено в 10 раз больше, чем в контрольной группе (соответственно 9,0% и 0,9%, $\chi^2=7,3$; $p=0,007$; RR=9,6; 95% CI: 1,24-74,65; OR=10,5; 95% CI: 1,30-84,33). Так, у женщин, которые несут этот опасный тройной генотип, по сравнению с женщинами, у которых этого генотипа нет, было обнаружено, что относительный риск развития РМЖ увеличивается в 9,6 раза, а коэффициент вероятности-в 10,5 раза. Таким образом, данное исследование достоверно определило взаимодействие между полиморфизмами изучаемого гена TP53, участвующим в управлении развития и прогрессирования РМЖ.

Прогностические показатели генетических маркеров, изученных при развитии РМЖ. Для изучения прогностической значимости исследуемых полиморфизмов в качестве самостоятельных генетических маркеров для прогнозирования риска РМЖ в узбекской популяции были определены следующие показатели: чувствительность - Se, специфичность - Sp и

прогностическая эффективность маркера - AUC. На первом этапе изучалась прогностическая эффективность изученных нами локусов (см. Таблицу 7). Прогностическая эффективность (AUC-классификатор) определялась стандартной формулой: $AUC = (Se + Sp) / 2$; где Se и Sp – чувствительность и специфичность генетического маркера, соответственно. Полиморфизм rs1042522 гена TP53 показал, что параметры SE и SP были равны 0,40/0,69, в то время как эффективность AUC была равна 0,55 соответственно. Доказано, что показатели SE и SP генетического маркера rs1800371 гена TP53 равны 0,1/0,99, а эффективность AUC равна 0,55 соответственно. Полиморфизм rs17884159 гена TP53 показал, что параметры SE и SP составили 0,46/0,62, в то время как эффективность AUC была равна 0,54 соответственно. Но показатель AUC не превышает 0,55. Таким образом, эти показатели объясняют, что в развитии риска РМЖ имеется зависимость других полиморфизмов изученного нами гена также других генов-кандидатов.

Таблица 7

Прогностическая эффективность изучаемых генетических маркеров

N	Генетический маркер	SE	SP	AUC	OR (95%CI)	*p	χ^2
1	rs1042522	0,40	0,69	0,55	1,4 (0,881-2,339)	0,14	2,1
2	rs1800371	0,1	0,99	0,55	11,2 (1,422-88,38)	0,005	8,2
3	rs17884159	0,46	0,62	0,54	1,3 (0,837- 2,071)	0,23	1,4

Примечание: SE – чувствительность; SP – специфичность; AUC – прогностическая эффективность, *p – коэффициент Фишера.

В обсуждении данной главы был проведен анализ литературы по биохимическим, иммуногистохимическим и генетическим маркерам, связанным с риском развития РМЖ. На основе данных литературы был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости в мире минорных аллелей и обсуждался риск распространенности РМЖ. В данной главе были рассмотрены важные аспекты исследования, согласно которым полиморфные варианты гена TP53 коррелируют с риском развития РМЖ. Определены перспективы дальнейших исследований патогенеза и профилактики РМЖ.

Внедрение современных технологий в медицинскую практику позволяет понять патогенез заболеваний. Это важно для правильной диагностики и эффективного лечения заболеваний, а также прогнозирования клинического течения. С этой точки зрения биохимическими и молекулярно-генетическими методами можно определить, в какой степени существует предрасположенность к этому заболеванию, на основе изучения сети генов-кандидатов РМЖ. В данной работе была исследована значимость полиморфизмов rs1042522, rs1800371, rs17884159 гена TP53 в развитии РМЖ в Узбекистане. В соответствии с показателями относительного риска заболевания RR и отношением вероятности OR с аллелем и генотипами G/C C/C полиморфизма rs1042522, аллелем T и генотипами C/T полиморфизма rs1800371, аллелем T и генотипами C/T и T/T полиморфизма rs17884159 гена TP53 определена зависимость между риском развития и прогрессирования

РМЖ. Определены соотношение корреляции и степени риска между полиморфизмами rs1042522, rs17884159, rs1800371 гена онкосупрессора TP53 и развитием РМЖ. На основании полученных результатов можно прийти к выводу, что полиморфизмы rs1042522, rs17884159, rs1800371 гена TP53 могут быть использованы в качестве важных генетических маркеров при определении вероятности развития заболевания РМЖ, прогноза клинического течения и эффективности терапии

ВЫВОДЫ

1. Определена ассоциативная связь между иммуногистохимическими маркерами Her2/neu, Ki67 и изученными полиморфизмами гена онкосупрессора TP53 в патогенетическом механизме развития рака молочной железы.

2. Подтверждено, что генотипический вариант С/Т локуса rs1800371 гена онкосупрессора TP53 имеет значение в качестве независимого предиктора образования опухолевых клеток в молочной железе ($p < 0,05$). У женщин, носителей этого генотипического варианта вероятность развития рака молочной железы может экспоненциально увеличиваться в 11,8 раза ($OR = 11,8$). Также подтверждено, что генотипический вариант С/С локуса rs1800371 гена TP53 имеет положительное значение (защитной функцией) в патогенетическом механизме рака молочной железы.

3. Определено, что в малых предменопаузальных и метастазирующих группах больных полиморфизмы аллелей и генотипических вариантов rs1042522 и rs17884159 гена онкосупрессора TP53 играют важную роль в формировании опухолевых клеток рака молочной железы и имеют индивидуальную ассоциативную связь в патогенезе рака молочной железы.

4. Определено наличие ассоциативной зависимости между совместным (аддитивным) взаимодействием локусов rs 1042522, rs1800371 и rs 17884159 и развитием рака молочной железы ($\chi^2 = 7,3$; $p = 0,007$).

5. Усовершенствованы эффективные прогностические критерии развитие и и клинического течения рака молочной железы.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc03/30.12.2019.B.01.13 AT THE INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND
BIOCHEMISTRY OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**
INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND BIOCHEMISTRY

AVEZOV NODIRJON SHAXRIKULOVICH

**THE SIGNIFICANCE OF POLYMORPHISMS OF THE
ONCOSUPPRESSOR GENE TP53 IN THE DEVELOPMENT OF BREAST
CANCER IN UZBEKISTAN**

03.00.01 – Biochemistry

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
OF BIOLOGICAL SCIENCES**

Tashkent – 2021

The title of the dissertation of PhD has been registered with number B2021.2.PhD/B593 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been prepared at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation in three (Uzbek, Russian and English (Resume)) languages has been placed on the website of the Scientific Council (www.ibb-nua.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziyo.net).

Scientific supervisor:

Kadirova Dilba Abdullaevna
doctor of biological sciences, professor

Official opponents:

Mirxamidova Parida
doctor of biological sciences, professor

Muxammedov Rustam Sultonovich
doctor of biological sciences, professor

Leading organization:

Institute of immunology and human genomics

The dissertation will be defended on 12 August 2021 year 19⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.03/30.12.2019.B.01.13 at the Institute of Biophysics and Biochemistry, at the National University of Uzbekistan at the following address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Student's town, University st., 174. Phone: (99871) 262-68-96.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Institute of Biophysics and biochemistry, National University of Uzbekistan (registration number № 30). Address: 100174, Tashkent city, Olmazor district, Student's town, University st., 174. Phone: (99871) 262-68-96. e-mail: ibb-nua@mail.ru.

The abstract of the dissertation has been distributed on «20» September 2021.
(Protocol at the register № 1 dated «20» September 2021).



Sabirov Ravshan Zairovich
Chairman of the Scientific Council Awarding
Scientific Degrees, D.B.Sc., academician

Pozilov Mamsurjon Komiljonovich
Scientific secretary the Scientific Council Awarding
Scientific Degrees, D.B.Sc.

Sadikov Erkin Saadatovich
Acting Vice-Chairman of the academic seminar under the
Scientific Council Awarding Scientific Degrees, PhD

INTRODUCTION (PhD thesis abstract)

The aim of the research work To evaluate the importance of TP53 gene polymorphisms in the development of breast cancer in Uzbekistan.

The object of the research work as an object, 207 Uzbek women were taken, including 100 breast cancer patients and 107 conditionally healthy women received blood samples.

The scientific novelty of the research is as follows:

in the study, the results of the main group immunohistochemical examination were found to be correlated between genotypic frequencies and immunohistochemical markers of TP53 gene rs1042522, rs1800371 and rs17884159 polymorphisms in breast cancer women with whom the results were obtained;

in the development of breast cancer in Uzbek women, the frequency of occurrence of TP53 gene rs1042522, rs1800371 and rs17884159 polymorphisms in other regional populations has been proven;

for the first time in Uzbek women, the TP53 gene rs1042522, rs1800371 and rs17884159 polymorphisms in the development of breast cancer, as well as its predictive properties have been proven;

in the study, the frequency of different genotypes of the TP53 gene rs1042522, rs1800371 and rs17884159 polymorphisms was determined in the samples of breast cancer and conditionally healthy groups.

Implementation of research results. based on the scientific results obtained on the description of polymorphisms of the TP53 gene in the development of breast cancer risk:

Significant results obtained in assessing the role of rs1800371 marker of the TP53 gene in the development of breast cancer in the project "The effect of the Medical Center at the Jeramba Ilmu Sukses Educational and Research Institute", which was used as a marker of early diagnosis and effectiveness of breast cancer therapy (Indonesian Educational and Research Institute of the Research Center, June 10, 2021). The polymorphism rs1800371 of the TP53 gene, which was used in molecular genotyping, can be considered a specific genetic marker of cancer development;

The results obtained in assessing the role of the marker of the TP53 Arg72Pro gene in the development of breast cancer were used in the scientific laboratory of the Faculty of Biological Sciences, Department of Biochemistry of QUAID-I-AZAM University" (reference of Quaid-I-Azam University of Pakistan, May 18, 2021). The TP53 Arg72Pro gene allowed the polymorphism to be a specific genetic polymorphism in the detection and prediction of cancer risk as a result of biochemical and molecular genetic applications.

The structure and volume of the thesis. The composition of the dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of used literature. The size of the dissertation was 120 pages

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Авезов Н.Ш., Кадырова Д.А. Частота встречаемости генотипа лекарственной устойчивости онкологических больных при раке молочной железы и Неходжкинской лимфоме // Журнал теоретической и клинической медицины.- 2013.- №. Спецвыпуск. - Б 94-96. (03.00.00, № 4).

2. Кадырова Д.А., Авезов Н.Ш., Пулатов Д.А. Роль полиморфизмов гена MDR1 в формировании устойчивости к химиотерапии при раке молочной железы и Неходжкинской лимфоме // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2014. - №.1- Б 35-39. (03.00.00; №7).

3. Кадырова Д.А., Абдугафурова Д.Г., Зиямухамедова С.А., Авезов Н.Ш. Определение последовательностей генов-супрессоров P53 и RAR8 во внеклеточной ДНК плазмы крови онкологических больных // Журнал теоретической и клинической медицины.- 2014. - №.3- Б 155-157. (03.00.00, № 4).

4. Кадырова Д.А., Зиямухамедова С.А., Авезов Н.Ш., Пулатов Д.А. Роль метилирования промоторной области гена RASSF1A у больных раком молочной железы // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2014.- №.3- Б 158-161. (03.00.00, № 4).

5. Кадырова Д.А., Авезов Н.Ш., Пулатов Д.А. Эпигенетические изменения при раке молочной железы: гипо-и гиперметилирование гена-супрессора RARB2 // Журнал теоретической и клинической медицины.- 2015.- №.4- Б 209-212. (03.00.00, № 4).

6. Авезов Н.Ш., Қодирова Д.А., Бобоев К.Т., Шертаев М.М., Каримов А.К., Максудова А.Н. КБС ривожланишида ўсма оксили р53 гени Pro47Ser полиморфизмининг роли // Инфекция, иммунитет ва фармакология.- 2020.- №6. – Б. 18-28. (03.00.00; №7).

7. Avezov N.Sh., Kodirova D.A., Khakimov G.A., Karimov A. K., Maqsudova A. N., Shertayev M.M., Boboev K.T. The role of TP53 gene Pro47Ser polymorphism in susceptibility for breast cancer // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research.– 2020.- P. 64-73. (SJIF IF – 5.286).

8. Кадырова Д.А., Авезов Н.Ш., Алимхаджаева Л.Т. Значение метилирования гена – супрессора RARB2 в ранней диагностике и эффективности лечения рака молочной железы // Журнал теоретической и клинической медицины.- 2021. - №.4- Б 138-141. (03.00.00, № 4).

II бўлим (II часть, part II)

9. Кадырова Д.А., Абдугафурова Д.Г., Пулатов Д.А., Авезов Н.Ш. Выделение и характеристика внеклеточной ДНК плазмы крови женщин при

раке молочной железы // Вопросы онкологии научно-практический журнал Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов Том1. - Санкт- Петербург.- 2013. – С. 69.

10. Кадырова Д.А., Аvezов Н.Ш., Пулатов Д.А. Изучение влияния генотипа больного на содержание внеклеточной ДНК в процессе лечения рака молочной железы и Неходжкинской лимфомы // Петровские чтения-2014 Тезисы 10-й конференции по фундаментальной онкологии. - Санкт-Петербург. - 2014. – С. 42.

11. Кадырова Д.А., Аvezов Н.Ш., Абдугафурова Д.Г., Зиямухамедова С.А. Метилирование гена множественной лекарственной устойчивости при раке молочной железы - маркер эффективности лечения // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии» . - Ташкент.– 2016. – С. 16-17.

12. Кадырова Д.А., Аvezов Н.Ш., Зиямухамедова С.А. Прогностическая значимость р-гликопротеина у больных при раке молочной железы // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». – Ташкент. – 2016.- С. 18-20.

13. Кадырова Д.А., Аvezов Н.Ш., Исанбаева Л.М. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего р-гликопротеин для индивидуализации химиотерапии при раке молочной железы // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - Ташкент – 2017. – С. 35-36.

14. Қодирова Д.А., Аvezов Н.Ш., Бобоев К.Т., Усмонова Ш.Т., Ибрагимов З.З. КБС ривожланишида TP53 генининг Pro47Ser полиморфизмининг аҳамиятини аниқлаш // «Генетика, геномика ва биотехнологиянинг замонавий муаммолари» илмий конференция материаллари. - Ташкент. – 2019.- Б. 87-89.

15. Аvezов Н.Ш., Қодирова Д.А., Бобоев К.Т., Усмонова Ш.Т., Ибрагимов З.З. КБС ривожланишида TP53 гени Pro47Ser полиморфизмининг ролини баҳолаш // Ёш олимларнинг I илмий-амалий конференцияси «Биофизика ва биокимёнинг ютуқлари ва истикболлари». – Тошкент. – 2019.- Б. 14-17.

16. Аvezов Н.Ш., Ибрагимов З.З., Қодирова Д.А., Бобоев К.Т., Усмонова Ш.Т. TP53 генига тегишли rs1800371 полиморфизмини КБСда ривожланишидаги ролини баҳолаш // Илғор технологиялар маркази “Фан ва инновация” мавзусидаги Халқаро конференция. - Ташкент – 2019.- Б. 123-124.

17. Аvezов Н.Ш., Сабитова З.А., Каримов А.К., Мақудова А.Н., Нишонов Т.Ш. КБС ривожланишида TP53 гени полиморфизмларини ўрганиш // Сборник научных трудов II научно-практической видеоконференции студентов-медиков и молодых ученых с Международным участием «Инновации в медицине».- Андижан. – 2019.- Б. 37-38.

18. Кодирова Д.А., Аvezов Н.Ш., Бобоев К.Т., Усмонова Ш.Т., Шертаев М.М., Максудова А.Н., Халикова М.К., Ибрагимов З.З. TP53 гени rs1800371

полиморфизмининг популяцион генетик хусусияти // Биофизика ва биокимё муаммолари-2019 илмий конференция материаллари. –Тошкент – 2019.- Б. 91-92.

19. Kodirova D. A., Avezov N. Sh., Ibragimov Z. Z., Khakimov G. A., Usmonova Sh. T., Alimov T. R., Shertayev M. M., Maqsudova A.N., Boboev K. T. TP53 Oncosupressor Gene Pro47Ser Polymorphism in the Development of Breast Cancer // Journal of Medical Research and Case Reports. - Америка - 2020 Volume 2(3).

20. Авезов Н.Ш., Қодирова Д.А., Бобоев К.Т., Хакимов Г.А., Каримов А.К., Усмонова Ш.Т., Максудова А.Н. КБС беморларининг TNM тоифаларини баҳолашда TP53 гени Pro47Ser полиморфизмининг статистик таҳлили // "Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар" мавзусида Халқаро илмий-амалий анжуман. - Тошкент – 2020.– Б. 402-403.

21. Авезов Н.Ш., Қодирова Д.А., Максудова А.Н., Бобоев К.Т. Assessment of the role of oncosupressor TP53 gene P47S polymorphism in breast cancer // «Актуальные вопросы развития научных исследований» сборник статей Международной научно-практической конференции.-УФА.-2020.- С. 152-155.

22. Авезов Н.Ш., Қодирова Д.А., Максудова А.Н., Бобоев К.Т. Определение вклада полиморфизма Pro47Ser гена TP53 в развитие рака молочной железы // «Концепции устойчивого развития науки в современных условиях» сборник статей Международной научно-практической конференции.- Таганрог.- 2021.- С. 254-256.

23. Авезов Н.Ш., Қодирова Д.А., Ибрагимов З.З., Алимов Т.Р., Усманова Ш.Т., Максудова А.Н., Каримов А.К., Шертаев М.М., Бобоев К.Т. КБС ривожланишида TP53 гени Arg72Pro полиморфизмининг роли // «Генетика, геномика ва биотехнологиянинг замонавий муаммолари» илмий конференция материаллари. – Ташкент – 2021.-С. 10-12.

24. Қодирова Д.А., Авезов Н.Ш., Ибрагимов А.А. Значение потери гетерозиготности в гене TP53 при развитии и прогрессии рака молочной железы // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - Ташкент – 2021.- С. 65-67.

25. Авезов Н.Ш., Қодирова Д.А., Ибрагимов З.З., Шертаев М.М., Максудова А.Н., Бобоев К.Т. КБС ривожланишида онкосупрессор TP53 гени rs17884159 полиморфизмининг аҳамияти // Биофизика ва биокимё муаммолари-2021 илмий конференция материаллари. –Тошкент – 2021.– Б. 31-32.

26. Kadirova D. A., Ibragimov A. A., Avezov N. Sh., Alimkhodzhaeva L. T. Mutant status of the TP53 gene in the formation and progression of breast cancer // Биофизика ва биокимё муаммолари-2021 илмий конференция материаллари. – Тошкент – 2021.- Б. 11-12.

Автореферат «Ўзбекистон биология журналы» журналы тахририятида
тахрирдан ўтказилди (11.10.2021 й.)