И.К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН САЛАМАТТЫК САКТОО МИНИСТРЛИГИ
УЛУТТУК ОНКОЛОГИЯ ЖАНА ГЕМАТОЛОГИЯ БОРБОРУ

Д 14.19.604 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда
УДК: 618.19 – 006.6 (575.2) (043.3)

Семетей кызы Айгул

КЫРГЫЗ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА ЭМЧЕК БЕЗИНИН РАГЫНДАГЫ XRCC1, PALB2, HMMR, TNF ГЕНДЕРИНИН ПОЛИМОРФИЗМДЕРИ

14.01.12. – онкология

Медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын
Автореферата

Бишкек - 2021

Диссертациялык иш Б.Н.Ельцин атындагы Кыргызстан-Россия Славян университетинин онкология жана нур терапия кафедрасында аткарылган.

Илимий жетекчи: **Макимбетов Эмил Кожошевич -** медицина илимдеринин доктору, Б. Н. Ельцин атындагы Кыргызстан-Россия Славян университетинин онкология жана нур терапия кафедранын профессору

Расмий оппоненттер: **Сатылганов Ишенбек Жусуевич -** медицина илимдеринин доктору, профессор, И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиянын патологиялык анатомия кафедрасынын башчысы

Паизова Зарипа Мамазакировна - медицина илимдеринин кандидаты, Ош шаарынын аймактар аралык онкология борборунун директорунун орун басары

Жетектөөчү мекеме: Казак онкология жана радиология илимий-изилдөө институту (050000, Казакстан Республикасы, Алмата шаары, Абай проспектиси, 91)

Диссертацияны коргоо 2022-жылдын 03-мартта саат 14:00 медицина илимдеринин доктору (кандидаты) окумуштуулук даражасын коргоо боюнча Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борбору жана И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясына караштуу Д 14.19.604 диссертациялык кеңешинин отурумунда өткөрүлөт, дареги: 720020, Кыргыз Республикасы, Бишкек ш., Ахунбаев көч. 92, 2 этаж, кичи конференц-залы, видеоконференциянын жеткиликтүү ссылкасы: https://vc1.vak.kg/b/141-o08-3rm-y3z

Диссертация менен Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун (720010, Кыргыз Республикасы, Бишкек ш., Ахунбаев көч, 92а) жана И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын (720020, Кыргыз Республикасы, Бишкек ш., Ахунбаев көч, 92) китепканаларынан таанышууга болот жана www.nco.kg сайтында.

Автореферат 2022-жылдын 31 январында жөнөтүлдү.

Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы,
медицина илимдеринин кандидаты: **Тургунбаев У.А.**

ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Диссертациялык иштин актуалдуулугу. Жыл сайын дүйнө жүзүндө эмчек безинин рагынын (ЭБР) 1,7 млн. жаңы учурлары катталууда. 2020-жыл ичинде Кыргызстанда 5377 залал шишиктүү пайда болуулардын же 100000 калкка 81,7 жаңы учурлар табылды. Мында 2020-жыл ичинде Улуттук онкология жана гемотология борборунун маалыматтары боюнча ЭБР оорусу 100000 калкка 18,5ти түздү. Кыргызстанда аялдардын онкологиялык ооруларынын түзүмүндө эмчек безинин рагы бир гана жыл эмес биринчи орунда кармалып турууда.

Кыргызстандагы ЭБРнын өнүгүшүнүн ушундай тынымсыз өсүү тенденциясы бул ооруну эртерээк алдын алуу аныктоонун жаңы ыкмаларынын зарылчылыгын издөөгө алып барууда. Бүгүнкү күндө болгон бул шишиктин кыйла гетерогендүүлүгүнөн улам лабораторддук жана аспаптык дартты аныктоонун ыкмалары ЭБРын эрте табууга толук натыйжалуу болбой жатат. Бүгүнкү күндө дартты аныктоодо жана дарылоодо көптөн көп үмүттөндүргөн багыт катары бул оорунун молекулалык-генетикалык өзгөчөлүктөрүн изилдөө болуп эсептелүүдө. Дал ушул молекулалык-генетикалык мүнөздөмөлөр «шишиктин портрети» деп аталуучу жекече картинаны аныктайт деп эсептелинет (Лаптиев С.А. и др., 2017).

Азыркы мезгилде молекулалык биологиянын ыкмалары дүйнөнүн бардык өлкөлөрүндө клиникалык онкологияга көбүрөөк жайылтылып жана онкологиялык жардамдын бардык этаптарында алдын алууда, дартты аныктоодо, дарылоодо жана бейтаптардын мониторингинде колдонулуп жатат. Көрүнөп турган ийгиликтердин көбүрөөгү онкологиялык тобокелдиктин топторун табуунун ыкмаларынын өнүгүшүндө, жаңы пайда болуулардын дартты аныктоочулук жана божомолдоочу маркерлерин изилдөөдө, химиялык дарылоого негизделген патогенетикалык иштеп чыгууларда, башкача айтканда жеке жарандык дарылоодо, ошондой эле рактын генотерапиясынын өнүгүшүндө белгиленет (Имянитов Е.Н., 2004). Молекулярдык-генетикалык тестирлөө бара-бара ЭБРын алдын алуу боюнча скриннингдик программаларга киргизилүүдө, ал эми кээ бир өлкөлөрдө күнүмдүк (рутиналык) практика болуп эсептелет (NCCN clinical practice guidelines, 2009).

ЭБР – өзүнүн морфологиялык, биологиялык жана генетикалык касиеттери боюнча ажыратылган өтө эле гетерогендүү шишик. Эмчек безинин залалдуу шишиктеринин 5-10% ында BRCA1 и BRCA2, Palb2, TP53, XRCC1 сыяктуу шишиктүү ген-супрессорлорунда мутациялар аныкталат (ESMO, 2010 Клиникалык сунуштамалар). Бул гендерде мутациялар болгондо, канцерогенездин күчү болуп эсептелүүчү ДНК нын репарация процессинин бузулушу пайда болот. Palb2 (англ.- partner and localizer for BRCA2) гениндеги мутациялар нормалдуу клеткалык жооптун, ДНКнын гомологиялык рекомбинация процессинин бузулушуна алып келет жана бузулган ДНКны калыбына келтирүү рекомбинациянын гомологиялык эмес жолу – генетикалык жаңылыштуу жолу боюнча болот. Бул жол жаңылышууларга дуушар болот жана клетканын пластикалык эмес трансформациясынын тобокелин жогорулатат (Wu S. et al., 2020).

XRCC1 гени (англ.-X-ray cross complementing 1 gene) ошондой эле ДНКнын репарация системасынын маанилүү компоненти болуп эсептелет. XRCC1 гени менен азыктануучу белок негиздеринин эксцизиондук репарациясынын процессине жооптуу болот (Li Q et al., 2018). HMMR гени жылышуучулук гилурон ортомчул рецепторун коддоштурат (RHAMM, англ. – receptor for hyaluronan-mediated motility), ал клеткалык өсүшүн жана бөлүнүп кетүүсүн көзөмөлдөйт. Кээ бир популяцияларда HMMRдин экспрессиясынын жогорулашы шишиктин жогору пролиферативдүү активдүүлүгү жана жагымсыз божомолдоосу менен ассоциацияланган (He Z. et al., 2020). Ушуга байланыштуу клиникалык жактан маанилүү божомолдоочу жана дартты аныктоочу маркер каралышы мүмкүн (Zhou Q. et al., 2021). Шишиктин некрозунун фактору катары (TNF-a, англ.-tumor necrosis factor-a) апоптоз процессине катышкан цитокин эсептелет. Бул гендин кээ бир полиморфизмдери өзүнчө популяциядагы эмчек безинин рагынын өнүгүшүнүн жогору тобокели менен белгиленет. Тактап айтканда, TNF-α-308G>A полиморфизми кавказдык жана азиялык популяцияларда ЭБРынын өнүгүү тобокелин бир кыйла жогорулатат (Farbod M., Karimi M.Z. et al, 2019).

Азыркы мезгилде ЭБРынын өнүгүшү менен байланыштуу 30 дан ашуун ген белгилүү болууда. Кыргызстанда анын кээ бирлери, анын ичинен 399Gln аллели жана XRCC1 генинин Arg399Gln гетерозиготалык генотиби, ошондой эле XRCC1/TP53 гендеринин Arg399Gln/Arg72Pro гетерозиготалык генотиптеринин комбинациялары, XRCC1/MDM2 гендеринин Arg399Gln/T309G жана XRCC1/TP53/MDM2 гендеринин Arg399Gln/Arg72Pro/T309G идентификацияланган (Исакова Ж.Т., Макиева К.Б., 2016). Андыктан шишиктин толук молекулалык-генетикалык «портретин» түзүүгө Кыргызстанда ЭБРынын өнүгүшү менен байланыштуу болгон гендердин бардык спектрлерин андан ары изилдөө зарыл.

Диссертациялык иштин темасынын ири илимий программалар (долбоорлор) жана негизги илимий-изилдөө иштер менен байланышы. Тема демилгелүү.

Изилдөөнүн максаты: кыргыз популяциясында эмчек безинин рагы пайда болгондо XRCC1 генинин p.Arg194Trp, Palb2 генинин p.38444T>G, HMMR генинин p.Val353Ala, TNF генинин p.aG308A полиморфизмдеринин ролун изилдөө.

Изилдөөнүн маселелери:

1. Кыргыз этникалык топтогу ЭБРы менен ооругандарда XRCC1 генинин p.Arg194Trp, Palb2 генинин p.38444T>G, p.Val353Ala HMMR генинин p.Val353Ala,TNF генинин p.aG308A аллейлеринин көбүрөөк кездешкендигин жана полифорфтук локустардын генотиптерин аныктоо.
2. Генотиптердин бөлүштүрүлүшүнүн жана божомолдоонун кээ бир клиникалык жана морфологиялык факторлорунун ортосундагы байланышты, анын ичинен эмчек безинин рагынын верификациясынын жашын, этек киринин токтошун (менопауза), дененин салмагынын индексин, гистологиялык түзүмүн, шишиктин дифференцировкасынын

даражасын, шишиктин баштапкы өлчөмүн, оорунун өөрчүү баскычын изилдеп чыгуу.

3. Кыргыз этникалык топтогу ЭБРынын өөрчүү тобокелине таасирин тийгизүүчү генотиптерди аныктоо.

Алынган жыйынтыктардын илимий жаңычылдыгы:

1. Кыргызстанда биринчи жолу ЭБРинин генезинде p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), p.aG308A (TNFa) полиморфизмдеринин ролу аныкталды. Шишиктин кээ бир клиника-морфологиялык белгилери менен изилденип жаткан полиморфизмдердин байланышы мүнөздөлүп берилди.
2. Кыргыз этникалык тобунда ЭБРынын өөрчүшүнө белгиленген генотиптердин таасири аныкталып, натыйжасында ооруну алдын алууда жана эрте дартын аныктоодо колдонулушу мүмкүн.

Алынган жыйынтыктардын практикалык баалуулугу: Изилдөөнүн алынган жыйынтыктары Кыргыз Республикасында ЭБРын комплекстүү дартты аныктоодо изилдөөнүн молекулалык-генетикалык ыкмаларын киргизүү үчүн негиз болушу мүмкүн. Бул ыкма ЭБРынын өөрчүшүнүн жогору тобокелине ээ болгон, кылдаттык менен байкоого муктаж болгон аялдарды табууга мүмкүндүк берет.

Изилдөөнүн алынган жыйынтыктары Б.Н.Ельцин атындагы Кыргызстан-Россия Славян университетинин онкология жана нур терапия кафедранын жана Эл аралык жогорку медициналык мектеп атайын хирургиялык дисциплиналар кафедранын окуу процессине ишке ашырылган.

Коргоого коюлуучу диссертациянын негизги жоболору:

1. p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), p.aG308A (TNFa) полиморфизмдеринин эмчек рагы менен ооруган жана дени сак аялдардын генотиптерин бөлүштүрүүдө олуттуу айырмачылыктар бар.
2. Кээ бир клиникалык жана морфологиялык прогностикалык факторлорго жараша генотиптердин пайда болуу жыштыгында өзгөчөлүктөр бар, мисалы, эмчек рагын өнүктүрүү жашы, менопауза статусу, дене массасынын индекси, шишиктин баштапкы өлчөмү.
3. p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), p.aG308A (TNFa) полиморфизмдеринин айрым генотиптери Кыргызстандын калкында эмчек рагын өнүктүрүүнүн коркунучтуу же коргоочу факторлору болуп саналат.

Изденүүчүнүн жеке салымы. Молекулярдык-генетикалык изилдөөлөрдү өткөрүү үчүн көк кан тамырдан кан алуу, бейтаптын баяндары, амбулатордук карталары киргизилген маалыматтарды чогултууну жана иштелип чыгууларды камтыйт. Алынган маалыматтардын статистикалык иштелип чыгуусу жана талдоосу, ошондой эле илимий макалаларды жарыялоо жеке автор тарабынан жүргүзүлдү.

Диссертациянын жыйынтыктарын апробациялоо. Диссертациялык иштин негизги жыйынтыктары «21-кылымда фундаменталдык жана клиникалык медицинанын көйгөйлөрү жана чакырыктары» (Бишкек, 2018-ж.) республикалык

илимий конференциясында, КМШ өлкөлөрүнүн онкологдордун жана радиологдордун сьездинде (Сочи, 2018-ж.), эмчек безинин рагына арналган эл аралык конференциясында (Сан-Антонио, 2018-ж.), эмчек безинин рагын эрте алдын алуу, аныктоо, жана дарылоо боюнча эл аралык конференциясында (16th St. Gallen International Breast Cancer Conference, Австрия, 2019-ж.), Онкологдордун Европалык Медициналык коомунун эмчек безинин рагына арналган конференциясында (ESMO breast congress 2020) көрсөтүлдү. Ошондой эле Б.Н.Ельцин атындагы Кыргызстан-Россия Славян Университетинин онкология жана нур терапия кафедрасынын, И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академиясынын онкология кафедрасынын, 2019-жылдын 14-мартындагы Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо Министрлигинин Улуттук Онкология жана Гематология Борборунун клиникалык бөлүмдөрүнүн биргелешкен отурумунда көрсөтүлдү.

Диссертациялык иштин жыйынтыгынын басылмаларда толук чагылдырылышы. Илимий изилдөөнүн жыйынтыктары боюнча 9 илимий макала, анын ичинен 5 КРнын ЖАКы сунуштаган жакынкы жана алыскы чет өлкөлөрдө басылып чыкты.

Диссертациялык иштин көлөмү жана түзүмү. Иш Times New Roman шрифти менен (шрифттин өлчөмү 14, интервалы 1,5) 106 бетте орус тилинде чагылдырылды жана киришүүдөн, пайдаланылган адабияттардан (адабияттардын серебинен), изилдөөнүн ыкмаларынан, үч баптан – жеке изилдөөлөрдүн жыйынтыктарынан, корутундудан, тыянактардан, практикалык сунуштамалардан турат. Пайдаланылган адабияттардын тизмеси 122 булакты камтыйт, анын ичинен 24 орус тилинде жана 98 чет тилдерде. Диссертациялык иш 28 таблица жана 17 сүрөт менен иллюстрацияланган.

ДИССЕРТАЦИЯЛЫК ИШТИН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Киришүүдө диссертациялык иштин темасынын актуалдуулугу, анын максаттары жана маселелери, илимий жаңычылдыгы, практикалык баалуулугу, коргоого коюлуучу диссертациянын негизги жоболору көрсөтүлдү.

«Адабияттардын сереби» диссертациянын биринчи бөлүмүндө эмчек безинин рагынын этиологиясынын азыркы маалыматтарынын, классификациясынан жана генетикалык ар түрдүүлүгү тууралуу сереби көрсөтүлгөн эки бөлүмчөдөн, ошондой эле эмчек безинин рагындагы гендердин полиморфизмдеринин негизги мүнөздөмөсүнөн турат. Маалыматтардын адабий сереби Pubmed, Medscape базасын колдонуу менен өткөрүлгөн жана негизинен акыркы 10 жылдагы адабий булактарды камтыйт.

Экинчи бөлүмдө обьектинин мүнөздөмөсү жана изилдөөнүн предмети, ошондой эле изилдөөнүн негизги ыкмалары көрсөтүлдү.

Изилдөөнүн обьектиси: изилдөө кокусунан-текшерүү тиби боюнча жүргүзүлдү жана кыргыз улутундагы 201 аялды, анын ичинен УОжГБунда жана Кафмедборборунда (негизги топ) стационардык дарылоо алган морфологиялык жактан верификацияланган эмчек безинин рагы менен 99 аялды жана жекече анамнездеги (салыштыруу тобу) онкологиялык патологиясы жок 102 аялды

камтыйт. Изилденүүчү топтогу оорулуулардын орточо жашы 48±9,8, текшерүүчү топто - 45,8±8,7.

Изилдөөнүн предмети: клиникалык мүнөздөмөлөр (курак, менопауза, дененин массасынын индекси), морфологиялык мүнөздөмөлөр (шишиктин гистологиялык түзүмү, дифференцировканын даражасы, шишиктин баштапкы өлчөмүпервичный), молекулярдык-генетикалык мүнөздөмөлөр (XRCC1, Palb2, HMMR, TNF гендеринин полиморфизмдеринин генотиптери).

Оорулуулардын (пациенттердин) негизги клиника-морфологиялык маалыматтары 3-таблицада көрсөтүлдү. Оорунун стадиялар (өтүшү) боюнча бөлүштүрүлүшү AJCC (American Joint Commmittee on Cancer, 2018) – рак боюнча бириккен уюмунун классификациясына ылайык өткөрүлдү (1-табл.).

1-Таблица - Текшерүүдөн өткөн ЭБРы менен ооруган бейтаптардын (пациенттердин) негизги клиника-морфологиялык мүнөздөмөсү

Көрсөткүч	**Бейтаптардын саны (n=99)**
Курак (жашы) (орточо, мин., макс.)	48 (24-74)
Оордошкон тукум куучулук (анамнез) (n, %)	64 (62,7%).
Менопауза (анамнез) (n, %)	33 (32%)
Дененин массасынын индекси (орточо, мин., макс.)	26 (25,1- 27,1)
Гистологиялык подтиби (n, %) - Түтүктүү инфильтрациялык - Бөлүктүү инфильтрациялык - Башка подтиптер	 57 (57,6%) 35 (35,3%) 7 (7,07%)
Дифференцировканын даражасы (n, %) - G1 - G2 - G3 - Gx	 1 (1%) 87 (88%) 4 (4%) 7 (7%)
Стадия (n, %) T1N0Mo T2NoMo T2N1Mo T3NoMo T2N2Mo T3N1M0 T3N2Mo T4N2Mo T4N3Mo T3N3M1 T2NoM1	 1 (1%) 48 (48,4%) 20 (20,2%) 4 (4,04%) 7 (7,07%) 6 (6,06%) 2 (2,06%) 4 (4,04%) 4 (4,04%) 1 (1%) 1 (1%)

T4N2M1	1 (1%)

Изилдөөнүн методдору.

Гендердин полиморфизмдерин изилдөө акад.М.М.Миррахимов атындагы УКжТБнын алдындагы Молекулалык биология жана медицинанын ИИИсинде м.и.д. Ж.Т.Исакованын жетекчилигинде молекулалык дартты аныктоо лабораториясында өткөрүлдү. Текшерүүдөн өтүп жаткан бардык бейтаптарга түшүндүрүү иштеринен кийин жана өз каалоосу менен молекулярдык-генетикалык изилдөөлөрдү өткөрүү үчүн веналык канынын 5 мл алынды. ДНКны фенолдук-хлороформдук экстракциянын стандарттуу эки этаптуу ыкмасы менен бөлүп чыгарышты. TNFα (rs1800629) HMMR (rs299290), PALB2 (rs45516100), XRCC1 (rs1799782) полиморфтук локустарынын генотибинин идентификациясын (ПЦР-ПДРФ) рестрикциондук фрагменттеринин узундугунун полиморфизминин ыкмасы менен өткөрдүк. Изилденген бирнуклеотиддүү полиморфизмдердин (БНП) кыскача мүнөздөмөсү 2-таблицада берилди.

2-Таблица - Изилденген БНПдердин кыскача мүнөздөмөсү

Ген	**Хромосома**	**Генде локалдашуусу**	**БНП**	**Аминокислоталык алмаштыруу**
TNFα	6p21.1-21.3	промотор	rs1800629 (g.4682G>A)[1]	-
HMMR	5q34	экзон 11	rs299290	p.Val353Ala
PALB2	16p12.2	экзон 12	rs45516100 (g.38444T>G)[3]	p.Thr1100=
XRCC1	19q13.2	экзон 6	rs1799782	p.Arg194Trp

Анализденип жаткан БНП үчүн олигонуклеотиддик ырааттуулуктар, ошондой эле рестрикциянын колдонулуп жаткан эндонуклезы тууралуу маалымат 3-таблицада берилди.

3-Таблица - TP53, XRCC1, TNFα, HMMR, MDM2 жана Palb2 полиморфтук локустарынын фрагменттерин амплификациялоо үчүн праймерлердин түзүмү

Полиморфизм (ген)	**Олигонуклеотиддердин ырааттуулугу 5’>3’**	**Рестрикциянын эндонуклеазасы**
g.4682G>A (TNFα)	F: 5’-GGAGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3’ R: 5’-CTGTCTCGGTTTCTTCTCCATGGCG-3’	NcoI
p.Val353Ala	F: 5’-ACCTCACAATGCCATTCCAA-3’	MseI

(HMMR)	R: 5’-TTGCTTGACCAGCCTTTCAG-3’	
g.38444T>G (PALB2)	F: 5’-TGTCCCACCCATAGAGTAGCA-3’ R: 5’-CTCAACAGTTCCTAGACGGCA-3’	HinfI
p.Arg194trp (XRCC1)	F: 5’-GCCCCGtCCCAGGtA-3’ R: 5’-AGCCCCAAGACCCtttCACt-3’	Mspl

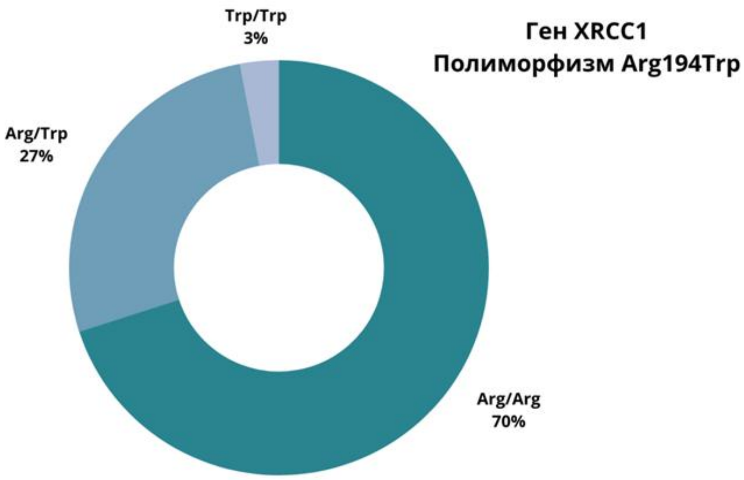
Изилденген полиморфтук сайттардын амплификациясын реакциялык 20 мкл аралашмасында өткөрдүк. Реакциялык аралашманын составына:SynTaq-полимеразынын (ООО «Синтол», РФ); ПЦРдин 10унда-буфер (100 мМ Трис-HCl, 500 мМ KCl, 0,8% Nonidet P40, pH=8,8), 50 мМ MgCl2 эритмеси (иондордун акыркы концентрациясы Mg2+ – 3,0 мМ); 2,0 мМ эритмесинин дНТФтин аралашмасы; 5,0 мкМ концентрациясындагы түз жана карама-каршы праймерлеринин аралашмасы кирди.

Маалыматтардын статистикалык иштеп чыгууларын SPSS 16.0 программасын колдонуу менен өткөрдүк. Генотиптердин жана клиника-морфологиялык мүнөздөмөлөрдүн ортосундагы байланыштын болушу χ2ни колдонуу жана төртталаалуу таблицаны түзүүнүн жардамы менен аныкталды. Генотиптин жана ЭБРынын өөрчүү тобокелинин ортосундагы ассоциацияны табуу үчүн өзүнчө болгон ар бир генотип жана генотиптердин бардык мүмкүн болгон комбинацияларынын ишеничтүү 95% интервалы менен шарттарынын мамилесин эсептеп чыктык. Статистикалык баалуулугу $p<0.05$де анык болуп эсептелди.

Үчүнчү бөлүмдө «Эмчек безинин рагындагы гендердин полиморфизми» кыргыз этникалык топтогу эмчек безинин рагы менен ооругандардын XRCC1, Palb2, HMMR, TNF гендерин бөлүштүрүүнүн өзгөчөлүктөрү берилди.

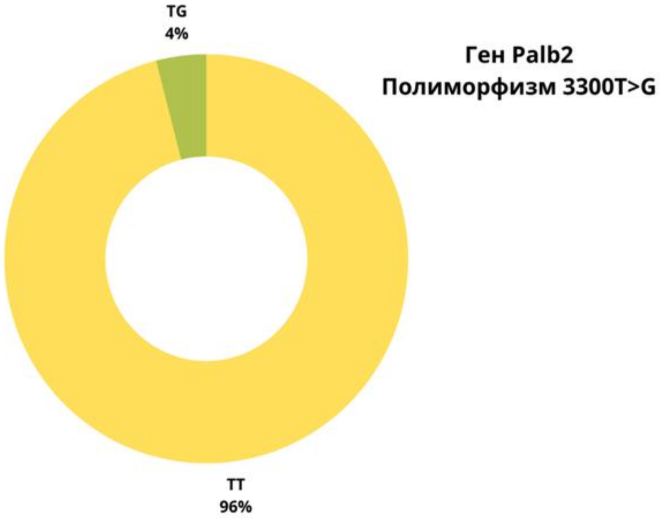
Биздин изилдөөбүздө p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR) g.4682G>A (TNFa) төрт полиморфизмдин анализи өткөрүлдү. Изилденген полиморфизмдин ар бири шишикке каршы коргоонун механизминде маанилүү ролду ойнойт.

Бул иште биз XRCC1 (XRCC1, англ.- X-ray cross complementing gene 1) - p.Arg194Trp генинин сайттарынын бирин изилдедик, ага полипептиддик чынжырчанын 194 участогундагы Arg/Trp полиморфизми дал келет. Бул полиморфизм менен коддолгон белоктор ДНКнын репарациясына катышат. Биздин изилдөөбүздө полиморфизм представлен Arg/Arg (69,6%, n=69) гомозиготалык генотиби, Arg/Trp (27,2%, n=27) гетерозиготалык генотиби жана Trp/Trp (3%, n=3) сейрек гомозиготалык генотиби менен белгиленген (1-сүр.).



1- Сүрөт - Arg194Trp (XRCC1) полиморфизминин генотиптери

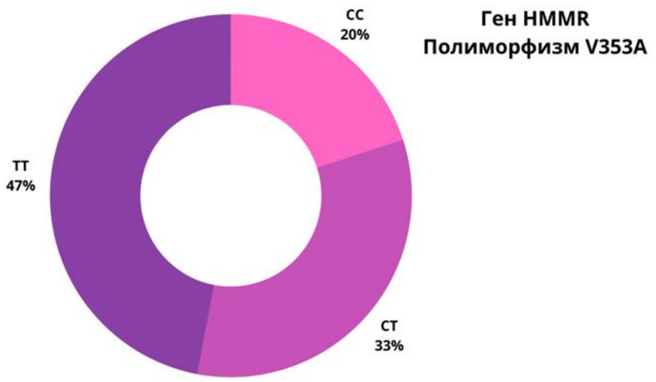
Palb2 (Palb2, англ. – partner and localizer of BRCA2) гени BRCA2 (англ.- breast cancer 2) гени менен өз ара аракеттешүү менен бирге бузулган ДНКны калыбына келтирүү процессине да катышат. Palb2 гени бир нече полиморфтук сайттарга ээ болуп, алардын ичинен T1100>G (g.38444T>G) полиморфизми ЭБРынын өөрчүшүндө өтө маанилүү болуп эсептелет. Биздин изилдөөбүздө ал эки генотип менен берилген да, 96% ын TT (n=95) гомозиготалык генотип жана 4% - TG (n=4) гетерозиготалык генотип ээлейт. Биздин изилдөөбүздө GG сейрек гомозиготалык генотип кездешкен жок (2- сүр.).



2- Сүрөт - T1100>G (Palb2) полиморфизмдеринин генотиптери

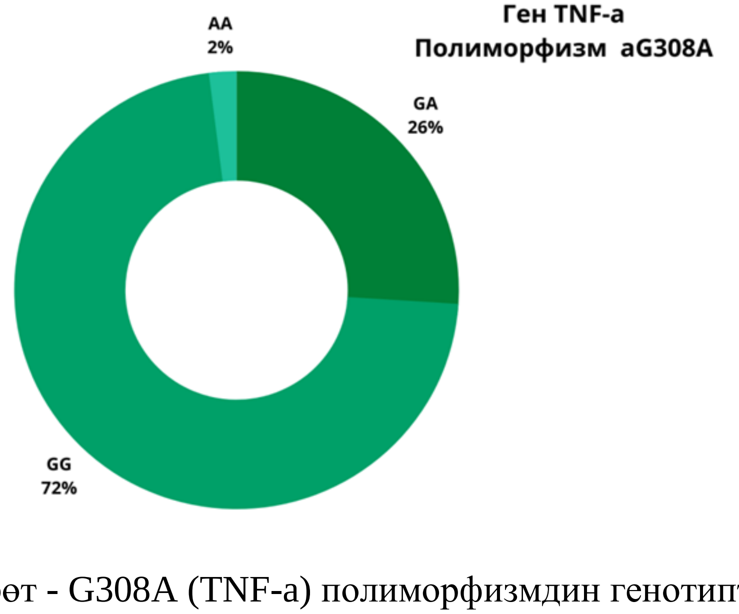
HMMR гени (англ. –hyaluronan-mediated motility receptor) (RHAMM) жылышып туруучу гиалуронан-ортомчулдук кылган рецепторун коддоштурат. Бул рецептор митотикалык ийигинин жана клеткалардын бөлүнүшүнүн пайда болушуна жоол берет. Анын гиперэкспрессиясында апикобазалдык поляризациясынын бузулушу байкалат, ал эмчек безинин эпителийинин клеткаларынын шишиктүү трансформациясына алып келет. Ген 50гө жакын

бирнуклеотиддик полиморфизмдерге ээ, анын p.Val353Ala локусун бул иште изилдедедик. Генотиптердин көбүрөөк бөлүгүн TT (47,4%, n=47) гомозиготалыгы ээлейт, 32,3% ын CT (n=32) гетерозиготалык генотиби түзөт, 20,2% ын CC (n=20) сейрек генотиби түзөт (3-сүр.).



3 - Сүрөт - Val353Ala (HMMR) полиморфизмдердин генотиптери

Шишиктин некрозунун фактору болуп шишик клеткаларынын пролиферациясын басандаткан жөндөмгө ээ болуучу цитокин эсептелет. TNF-a (TNF-a, англ.-tumor necrosis factor-a) гени 6-хромасомада (6p21.3) орун алган жана 43 полиморфтук участогуна ээ. Клиникалык жактан алганда кандын сывороткасындагы транскрипциянын ылдамдыгына жана TNF-a деңгээлинин өзгөрүшүнө таасир берүүчү g.4682G>A полиморфизми өтө маанилүүрөөк болуп эсептелет. Биздин изилдөөдөгү бул полиморфизм GG (71,7%, n=71) генотиби, GA (26,2%, n=26) гетерозиготалык генотиби жана AA (2%, n=2) сейрек гомозиготалык генотиби менен берилген (4-сүр).



4-Сүрөт - G308A (TNF-a) полиморфизмдин генотиптери

Бир сайттын чегиндеги тигил же бул аллелдин болушуна жараша репарациялык, апоптотикалык жана регулятордук активдүүлүгүнүн ар кандай

даражага ээ болгон полипептиддердин пайда болушу байкалат. Клиникалык баалуулугу болуп ЭБРынын кабылдагычтыгына бул пептиддерди түзүүгө жөндөмдүүлүгү, оорунун өтүшүнө таасир бериши, ошондой эле химиятерапияга жана нур менен дарылоого сезгичтигин аныктоо эсептелет.

Төртүнчү бөлүмдө «Эмчек безинин кээ бир клиника-морфологиялык мүнөздөмөлөрү менен генотиптердин байланышын аныктоо» ооругандардын клиникалык мүнөздөмөлөрү менен изилденип жаткан генотиптердин байланышы, башкача айтканда диагнозунун (дартынын атынын) верификациясынын курагы, менопауза, дененин массасынын индекси, ошондой эле морфологиялык мүнөздөмөлөрү – гистологиялык түзүмдөрү, дифференцировканын даражасы, шишиктин баштапкы өлчөмү жана оорунун стадиясы менен көрсөтүлгөн.

ЭБРынын курагы менен генотиптештирүүнүн жыйынтыктарынын байланышы. Изилдөөнүн коюлган маселелеринин бири болуп кээ бир клиника-морфологиялык мүнөздөмөлөрүнө жараша генотиптердин бөлүштүрүлүшүн, анын ичинен ЭБРынын верификациясынын курагынын, гистологиялык түзүмүн, дифференцировканын даражасын, шишиктин баштапкы өлчөмүн, оорунун стадиясын, бейтаптардын денесинин массасынын маанисин, менопаузасын аныктоо болду. Бул ЭБРынын жекече көрүнүшүн түзүүгө изилденип жаткан полиморфизмдердин салымын аныктоого мүмкүндүк берет. Биринчиден, биз ЭБРынын башталыш курагын эске алып, ооруну божомолдоонун клиникалык фактору болуп эсептелерин, ооругандардын жашына жараша генотиптерди бөлүштүрүүнүн айырмаланышын аныктоого аракет кылдык. Бул үчүн биз ANOVA бирфакторлуу дисперсиондук анализинин ыкмасын колдондук. 194Trp аллели менен бейтаптардын ЭБРынын верификациясынын орточо курагы 51 жашты (48-55) түзөт, ал эми Arg194Arg генотибиндеги оорулардын орточо курагы 46 жашты (44-49) (p=0,017) түзөт. Демек Arg194Arg генотиби ЭБРынын башталышы эрте курак менен ассоциацияланат (50 жашка чейин), анда 194Trp аллели 50 жаштан кийин ЭБРинин өөрчүшүнүн тобокелин жогорулатат. (4-табл.).

4 - Таблица - Диагноздун верификациясынын курагына жараша p.Arg194Trp (XRCC1) полиморфтук локусунун генотиптерин бөлүштүрүү

Генотип	**Орточо курак**	**95% ДИ**	**Медиана**	**Станд. четтеп кетүү**	**Мин. мааниси**	**Макс. мааниси**
Arg/Arg	46,78	[44-49]	47	10,038	24	67
Arg/Trp Trp/Trp	51,87	[48-55]	50	8,464	39	74

Менопауза менен генотиптешкен жыйынтыктардын байланышы. Белгилүү болгондой менопаузанын кеч башталышы (55 жаштан өйдө) эмчек безинин рагынын жана энелик безинин өөрчүшүнүн тобокелин жогорулатат

(*Surakasula A. et al., 2014)*. Биздин изилдөөбүздө ЭБРы менен ооругандардын менопаузасынын башталышынын орточо курагы 43 жашты түздү. Пременопаузалык жана постменопаузалык бейтаптардын генотиптерин бөлүштүрүүнүн ортосундагы айырмачылыктардын болушун аныктоо биз үчүн кызыктуу деп эсептедик. Биздин изилдөөбүздө репродуктивдүү курактагы бейтаптарга караганда менопаузалык курактагы бейтаптардын мамилеси 1/3тү түздү. Arg194Trp полиморфизми боюнча статистикалык жактан маанилүү айырмачылыктар табылды. Arg/Arg генотиби менопаузадан кийинки бейтаптарда 52% ылдамдык менен жана менопауза өөрчүгөнгө чейинки бейтаптарда 79% ылдамдык менен кездешүүдө (p=0,005) (5-табл.). Ошондуктан менопаузанын башталышына чейинки аялдарда Arg/Arg генотибинин табылышы кыргыз популяциясындагы аялдардын ичинен ЭБРынын тобокелин жогорулатат. Изилденип жаткан генотиптердин башкалары үчүн статистикалык маанилүү айырмачылыктар табылган жок (p>0,05).

5-Таблица - Пременопаузалык жана постменопаузалык бейтаптарда p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNFa) полиморфтук сайттардын генотиптерин бөлүштүрүү

Полиморфизм	**Генотип**	**Постменопауза**	**Пременопауза**	**Бардыгы**	**P маанилүүлүгү**
p.Arg194Trp (XRCC1)	Arg/Arg Arg/Trp//Trp/Trp	17 (17,1%) 16 (16,1%)	52 (52,5%) 14 (14,1%)	69 30	p=0,005
p.38444T>G (Palb2)	TT TG	30 (30,3%) 3 (3,03%)	65 (65,6%) 1 (1%)	95 4	p=0,071
p.Val353Ala (HMMR)	TT CT CC	15 (15,1%) 9 (9,09%) 9 (9,09%)	31 (31,3%) 24 (24,2%) 11 (11,1%)	46 33 20	p=0,410
g.4682G>A (TNFa)	AA//GA GG	9 (9,09%) 24 (24,2%)	19 (19,1%) 47 (47,4%)	28 71	p=0,875

Гистологиялык түзүмү, шишиктин дифференцировкасынын даражасы жана оорунун стадиясы менен генотиптешүүнүн жыйынтыктарынын байланышы. Белгилүү болгондой, гистологиялык түзүм жана дифференцировканын даражасы божомолдоонун морфологиялык факторлору, ал эми оорунун стадиясы - клиникалык болуп эсептелет. Изилденип жаткан

полиморфизмдердин, белгилүү гистологиялык подтиптеги шишиктердин өөрчүшүнүн жана дифференцировканын белгилүү даражасынын ортосунда маанилүү байланыштын болгондугун аныктоону аракет кылдык. Бирок, анык айырмачылыктарды тапкан жокпуз.

Шишиктин баштапкы өлчөмү менен генотиптешүүнүн жыйынтыктарынын байланышы. Шишиктин баштапкы өлчөмү божомолдоонун клиникалык да фактору болуп эсептелет жана метастазирдешүүнүн тобокели менен өз ара байланышат. Биз бейтаптарда шишиктин баштапкы өлчөмүнүн 5см ге чейин жана 5см ден көбүрөөк TT жана TG генотиптеринин p.38444T>G (Palb2) полиморфизмдеринин кездешүүсүндөгү статистикалык жактан маанилүү айырмачылыктарды таптык. Мында TT генотиби шишиктин баштапкы өлчөмү 2 ден 5см ге чейинки (T2) бейтаптардын 76,5%нын ылдамдыгы жана шишиктин баштапкы өлчөмүнүн 5 см ден көбүрөөк (T3-T4) бейтаптардын 23,4%нын ылдамдыгы менен кездешет, анда TG генотиби бейтаптардын T3-T4 (75%) жана бейтаптардын T2 (p=0,016, z-ratio=2,318) 25%нын ылдамдыгы менен көбүрөөк кездешет. Демек, TG генотиби p.38444T>G (Palb2) полиморфизминин баштапкы өлчөмү 5 см ден ашык болгон шишиктин өөрчүшү менен ассоциацияланган. Ошондуктан TG генотибинин болушу ЭБРынын көп таралган формаларынын өөрчүшүнүн тобокелин жогорулатат. (6-табл.). Полиморфизмдердин башка түрлөрү боюнча айырмачылыктар анык болбой калды.

6 - Таблица - Шишиктин баштапкы өлчөмүнө жараша p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNFa) изилденип жаткан полиморфизмдердин генотиптеринин бөлүштүрүлүшү

Полиморфизм	**Генотип**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**Бардыгы**	**P маанилүүлүгү**
p.Arg194Trp (XRCC1)	Arg/Arg	1 (1%)	49 (50%)	13 (13,2%)	5 (5,1%)	68	p=0,875
	Arg/Trp// Trp/Trp	0	22 (22,2%)	5 (5,1%)	3 (3,1%)	30	
p.38444 T>G (Palb2)	TT	1 (1%)	70 (70,7%)	17 (17,1%)	6 (6%)	95	p=0,016
	TG	0	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	4	
p.Val353Ala (HMMR)	TT	1 (1%)	31 (31,6%)	9 (9,1%)	5 (5,1%)	46	
	CT	0	24 (24,4%)	7 (7,1%)	1 (1%)	32	p=0,679
	CC	0	16 (16,3%)	2 (2,1%)	2 (2,1%)	20	

g.4682G >A (TNFa)	AA//GA GG	1 (1%) 0	22 (22,4%) 49 (50%)	3 (3,1%) 15 (15,3%)	2 (2,1%) 6 (6,1%)	28 70	p=0,261

Дененин массасынын индексинин мааниси менен генотиптештирүүнүн жыйынтыктарынын байланышы. Бейтаптардын клиникалык мүнөздөмөлөрү менен генотиптештирүүнүн жыйынтыктарын салыштырууда дененин ашыкча массасы жана семирүү сыяктуу тобокелдин ушундай факторуна көңүл бурдук да, белгилүү болгондой бул нерселер гиперэстрогенияга алып келет. По данным Е.А.Трошинанын жана анын авторлошторунун маалыматтары боюнча постменопаузадагы ЭБРынын 20% семирүү менен ассоциацияланган. Бейтаптын семирүүсүнүн болушу лимфогендик жана алыстаган метастаздардын ылдамдыгын жогорулатат, баштапкы шишиктин чоң өлчөмү менен, ошондой эле ЭБРынын өзгөчө гормондорго көз каранды болгон формалардын өөрчүшү менен ассоциацияланат. Биздин изилдөөбүздө дененин массасынын индексинин (ДМИ) орточо мааниси 26,19 [19,3-32] ду түздү. ДМИинин эсеби бейтаптардын стационарга келишинде өткөрүлдү жана Салмак (кг) / Бой2(м) төмөнкү формула боюнча эсептелди.
Биз бейтаптарды шарттуу бөлүштүрүүдө 2 топто өткөрдүк:

1. ДМИ (ДМИ=19-25): n=15 нормалдуу мааниси менен бейтаптар

2. (ДМИ>25): n=29 жогорку мааниси менен бейтаптар

194Trp г аллелинин XRCC1гени дененин массасынын жогорку индексиндеги бейтаптарда (р=0,003) көбүрөөк кездешет (25-табл.). Ошондуктан 194Trp аллелин дененин массасынын жогорку индексиндеги аялдарда эмчек безинин рагынын күчөтүлгөн тобокелинин маркери деп атоого (р=0,003) (7-табл.).

7 - Таблица - ДМИинин нормалдуу жана жогорку маанилери менен ЭБР менен ооруган бейтаптардын p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNFa) полиморфтук сайттарынын генотиптерин бөлүштүрүү

Полиморфизм	**Генотип**	**ДМИ (19-25)**	**ДМИ (>25)**	**Бардыгы**	**Р маанилүүлүгү**

p.Arg194Trp (XRCC1)	Arg/Arg Arg/Trp//Trp/Trp	14 (31,8%) 1 (2,2%)	14 (31,8%) 15 (34%)	28 16	p=0,003
p.38444T>G (Palb2)	TT TG	14 (31,8%) 1 (2,2%)	29 (65,9%) 0	43 1	p=0,160
p.Val353Ala (HMMR)	TT CT CC	8 (18,1%) 5 (11,3%) 2 (2,02%)	12 (27,2%) 14 (31,8%) 3 (6,8%)	20 19 5	p=0,638
g.4682G>A (TNFa)	AA//GA GG	6 (13,6%) 9 (20,4%)	6 (13,6%) 23 (52,2%)	12 32	p=0,173

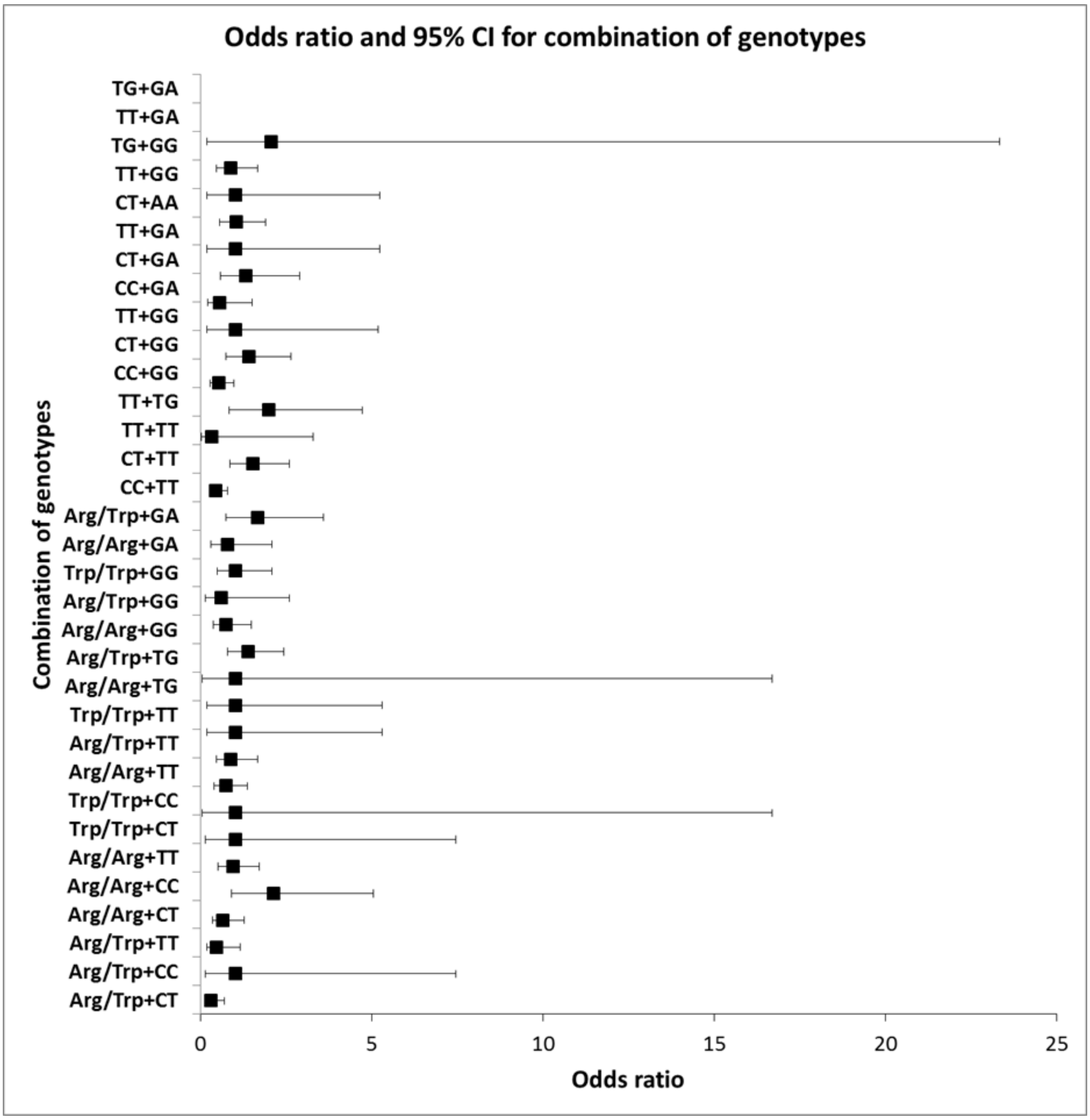
5-бөлүмдө кыргыз популяциясында эмчек безинин өөрчүшүнүн тобокелине изилденип жаткан генотиптердин таасири көрсөтүлгөн.

Изилдөөнүн коюлган маселелеринин бири кыргыз популяциясындагы ЭБРынын өөрчүшүнө таасирин тийгизген полиморфизмдерди аныктоо болду. Башкача айтканда, изилденген полиморфизмдердин тобокелинин факторунун белгилүү генотиби же тескерисинче, ЭБРынын өөрчүшүн эскерте турган фактору болуп эсептелеби. Бул үчүн биз изилденип жаткан жана контролдук топтордо генотиптердин кездешүү ылдамдыгын салыштырдык, ошондой эле ар бир генотип үчүн мүмкүндүктөрдүн катышын (МК) эсептеп чыктык. Белгилүү болгондой МКынын дал өзү ушул учурда ЭБРынын, белгилүү натыйжасынын өөрчүшүнө генотиптин белгилүү факторунун таасирин көрсөтөт. МКнын мааниси жогору болгон сайын дал ушул фактор бул натыйжанын өнүгүшүнө алып келди. Андыктан, МКнын мааниси бирдиктен азыраак болсо, ал эми ишенич интервал 95% бирдикке чейинки чегинде болот да, бул фактор тескерисинче, натыйжанын өнүгүшү коргоочу жана эскерткич болуп эсептелет. Чындыгында, СТ генотиби p.V353A (HMMR гени) полиморфизминин изилденип жаткан жана контролдук топторунда ар кндай ылдамдык менен кездешет (МК=0,481; 95% ДИ = 0,27 – 0,85). Бирок ал тобокелдин фактору эмес, тескерисинче тобокелди басаңдаткан (p=0,011) «коргоочу» фактору болуп эсептелет (8-табл.).

8-Таблица - p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNF-a) полиморфтук сайттарынын генотиптери үчүн мүмкүндүктүн катышынын эсеби

Полиморфизм	Генотип	Изилденип жаткан топто кездешүүчүлүктүн ылдамдыгы % (n)	Контролдук топто кездешүүчүлүктүн ылдамдыгы % (n)	МК	95% ДИ	Р маанилүүлүгү
p.Arg194Trp (XRCC1)	Arg/Arg	69,6% (69)	61,7% (63)	1,424	0,793 – 2,558	0,236
	Arg/Trp	27,2% (27)	33,3% (34)	0,750	0,410 – 1,372	0,350
	Trp/Trp	3% (3)	4,9% (5)	0,744	0,141 – 2,608	0,497
p.38444T>G (Palb2)	TT	95,9% (95)	97,05%(99)	0,720	0,157– 3,301	0,720
	TG	4% (4)	2,9% (3)	1,389	0,303 – 6, 373	0,671
p.Val353Ala (HMMR)	CC	20.2% (20)	11,7% (12)	1,899	0,873 – 4, 129	0,102
	CT	33,3% (33)	50,9% (52)	0,481	0,272-0,850	0,011
	TT	46,4% (46)	37,2% (38)	1,462	0,832- 2,567	0,186
p.aG308A (TNFa)	GG	71,7% (71)	70,5% (72)	1,057	0,574– 1,945	0,860
	GA	26,2% (26)	27,4% (28)	0,941	0,504– 1,757	0,850
	AA	2,02% (2)	1,96% (2)	1,031	0,142– 7,465	0,976

Андан ары генотиптер өз алдынча эмес изилденип жаткан сайттардын башка генотиптери менен айкалышарын же болбосо тобокелдин факторлору болорун же тескерисинче, коргогуч факторлору болорун божомолдодук. Биз бардык генотиптердин комбинациялары үчүн мүмкүндүктөрдүн катышын эсептек чыктык жана төмөндөгүдөй жыйынтыктарды алдык: Arg/Trp (ген XRCC1, p. Arg194Trp)/CT (ген HMMR,p.V353A) (ОШ=0,302, 95%ДИ 0,128-0,713), CT (ген HMMR,p.V353A) +TT (ген Palb2, g.3844T>G) (ОШ=0,459, 95% ДИ 0,259-0,814), CT (ген HMMR,p.V353A) +GG (ген TNF, p.aG3080A) (ОШ=0,546, 95%ДИ 0,298-0,999) генотиптердин айкалыштары коргогуч факторлорунун ролунда болот жана кыргыз популяциясында ЭБРынын өөрчүшүн эскертет (9-табл., 5-сүр.).



5-Сүрөт- ЭБРынын тобокелине генотиптердин айкалышынын таасирин көрсөткөн «форест-плот» графиги.

9 - Таблица - p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), g.4682G>A (TNF-a) полиморфтук сайттарынын генотиптеринин комбинациялары үчүн мүмкүндүктөрдүн катышы

Полиморфизм	Генотип	МК	95% ДИ	Р мааниси
p.Arg194Trp (XRCC1)// p.Val353Ala (HMMR)	Arg/Trp+CT Arg/Trp+CC Arg/Trp+TT Arg/Arg+CT	0,302 1,031 0,473 0,669	0,128-0,713 0,141-7,465 0,192-1,160 0,347-1,289	0,005 0,984 0,870 0,229

	Arg/Arg+CC Arg/Arg+TT Trp/Trp+CT Trp/Trp+CC	2,142 0,951 1,031 1,031	0,906-5,067 0,523-1,731 0,142-7,465 0,064-16,708	0,078 0,097 0,984 0,984
p.Arg194Trp (XRCC1)// p.38444T>G (Palb2)	Arg/Arg+TT Arg/Trp+TT Trp/Trp+TT Arg/Arg+TG Arg/Trp+TG	0,757 0,893 1,031 1,031 1,031	0,414-1,383 0,476-1,673 0,203-5,326 0,203-5,326 0,064-16,708	0,365 0,724 0,984 0,984 0,984
p.Arg194Trp (XRCC1)// p.aG3080A (TNFa)	Arg/Arg+GG Arg/Trp+GG Trp/Trp+GG Arg/Arg+GA Arg/Trp+GA	1,400 0,763 0,606 1,030 0,809	0,803-2,443 0,383-1,522 0,141-2,608 0,507-2,094 0,305-2,142	0,236 0,443 0,498 0,984 0,669
p.Val353Ala (HMMR)// p.38444T>G (Palb2)	CC+TT CT+TT TT+TT TT+TG	1,667 0,459 1,529 0,337	0,757-3,671 0,259-0,814 0,867-2,693 0,034-3,293	0,202 0,007 0,143 0,328
p.Val353Ala (HMMR)// p.aG3080A(TNFa)	CC+GG CT+GG TT+GG CC+GA CT+GA TT+GA CT+AA	1,992 0,546 1,413 1,031 0,571 1,320 1,031	0,836-4,748 0,298-0,999 0,755-2,645 0,203-5,236 0,215-1,515 0,599-2,910 0,203-5,236	0,167 0,048 0,279 0,984 0,065 0,832 0,984
p.38444T>G (Palb2)// p.aG3080A (TNFa)	TT+GG TG+GG TT+GA TG+GA	1,051 1,031 0,889 2,082	0,578-1,914 0,203-5,236 0,470-1,679 0,186-23,340	0,870 0,984 0,717 0,544

ТЫЯНАКТАР:

1. Arg/Arg генотиби ЭБРынын эрте куракта башталышы менен ассоциацияланат (50 жашка чейин), анда 194Trp аллели 50 жаштан кийин ЭБРынын өөрчүшүнүн тобокелин жогорулатат.
2. Arg/Arg генотиби пременопаузалык аялдарда ЭБРынын өөрчүшүнүн жогору тобокели менен ассоциацияланат.
3. 194Trp аллели жогорку дене массасынын индекси менен эмчек рагын өнүктүрүү рискин жогорулатат.
4. TG генотиби p.38444T>G (Palb2) полиморфтук сайтынын көп таралган ЭБРынын жогору тобокели менен байланыштуу болот.
5. CT генотиби p.Val353Ala (HMMR) полиморфтук локусунун, ошондой эле а также сочетание аллеля 194Trp (p.Arg194Trp (XRCC1) аллели менен

айкалышуусу жана CT (p.Val353Ala (HMMR) генотибинин, CT (p.Val353Ala (HMMR)//TT (p.38444T>G (Palb2) генотиптеринин, CT (p.Val353Ala (HMMR)//GG (p.aG308A (TNFa) генотиптеринин коргогуч факторлору болуп эсептелет жана кыргыз популяциясындагы ЭБРынын өөрчүшүнүн өтө төмөн тобокели менен ассоциацияланган.

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАМАЛАР

1. Изилдөөнүн алынган жыйынтыктары Кыргыз Республикасында эмчек безинин рагын комплекстүү дартын аныктоодо изилдөөнүн молекулалык-генетикалык ыкмасын киргизүүгө негиз болуп калат. Метод онкологиялык коркунучтун жогорку топторун аныктоого, бул топтордо алдын алуу иш-чараларды жүргүзүүгө жана ошентип, ооруну олуттуу түрдө кыскартууга жардам берет.
2. Иштин алынган жыйынтыктары кыргыз популяциясындагы эмчек безинин рагынын «генетикалык картасын» түзүүгө жана шишиктин молекулалык-генетикалык ар түрдүүлүгүн андан ары изилдөөгө мүмкүндүк берет, анткени эмчек безинин рагына жакын гендердин 50 дөн ашыгы саналууда. Алардын кээ бирлери дарылоо үчүн колдонулушу мүмкүн.

Диссертациялык иштин темасы боюнча басылып чыккан эмгектердин тизмеси

1. **Семетей к. А.** Тройной негативный рак молочной железы / Э. К Макимбетов // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – Бишкек,-2017.–Т.5.-№.-1.С.74-76. https://elibrary.ru/item.asp?id=28865655
2. **Семетей к. А.** Экспрессия генов BRCA1/2 при раке молочной железы / Э. К. Макимбетов // Вестник КРСУ. – Бишкек, - 2017. - Т.-3. - № 7. -С.69-71. https://elibrary.ru/item.asp?id=29816658
3. **Семетей к. А.** Молекулярные характеристики рака молочной железы у женщин кыргызской этнической группы – влияние генов Tp53, XRCC1, MDM2 / Ж. Т. Исакова, В. Н. Кипень, Э. К. Макимбетов и др.//Медицинская генетика. – Москва, - 2017.- Т. -10. - №6. - С.36-42. https://elibrary.ru/item.asp?id=29674655
4. **Семетей к. А.** Генетическая гетерогенность рака молочной железы // Вестник КРСУ. – Бишкек, - 2018.-Т. - 18. - С. 83-87. https://elibrary.ru/item.asp?id=35563733
5. **Семетей к. А.** Ассоциация полиморфного локуса Arg194Trp XRCC1 с развитием рака молочной железы в кыргызской популяции / Э.К. Макимбетов, Ж. Т. Исакова, И.О. Кудайбергенова // Сборник статей Республиканской научной конференции, посвященной 25-летию КРСУ. - Бишкек, - 2018.-Т.18.- С.115-118.
6. **Семетей к. А.** Ассоциация генов XRCC1, HMMR с развитием рака

молочной железы в кыргызской популяции / Э.К. Макимбетов, Ж.Т. Исакова, И.О. Кудайбергенова // Злокачественные опухоли. – Москва, - 2018. - Т.-8. - №.- 4. - С.45-49. https://elibrary.ru/item.asp?id=38488848

7. **Семетей к. А.** Межгенные взаимодействия и вклад генов Tp53, XRCC1, TNFa, HMMR, MDM2 и PALB2 в формирование предрасположенности к раку молочной железы у женщин кыргызской национальности / Ж.Т. Исакова, В. Н. Кипень, Э. Т. Талайбекова и др. // Вопросы онкологии, - Санкт-Петербург, - 2019. - №3.- Т. - 65. - С.-357-367. https://elibrary.ru/item.asp?id=39240559
8. **Семетей к.** А. Генетический полиморфизм рака молочной железы в кыргызской популяции/ Ж.Т. Исакова, Э.К. Макимбетов, И.О. Кудайбергенова и др.// Современные проблемы науки и образования. – Москва, - 2020. - № 5.- С. 107. https://elibrary.ru/item.asp?id=44170915
9. **Семетей к. А.** Gene to gene interactions and the association of TP53, XRCC1, TNF-a, HMMR, MDM2 and Palb2 with breast cancer in Kyrgyz females/ Ж. Т. Исакова, Д. Винников, В.Н. Кипень и др.// Breast cancer. – Токио, - 2020. – С. 938-946. https://elibrary.ru/item.asp?id=45540883

Семетей кызы Айгүлдүн «Кыргыз популяциясында эмчек безинин рагынын XRCC1, Palb2, HMMR, TNF гендеринин полиморфизмдери» аттуу темадагы 14.01.12. – онкология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Түйүндүү сөздөр: эмчек безинин рагы, генетикалык полиморфизмдер, Palb2, XRCC1, HMMR, TNF, жакындык, дартты аныктоо.

Изилдөөнүн максаты: кыргыз популяциясында эмчек безинин рагынын пайда болушунда XRCC1 генинин p.Arg194Trp полиморфизмдеринин , Palb2 генинин p.38444T>G, HMMR генинин p.Val353Ala, TNF генинин p.aG308A полиморфизмдеринин ролун аныктоо жолу менен эмчек безинин рагынын дартын аныктоону жакшыртуу.

Изилдөөнүн объектиси: кыргыз этникалык тобундагы 201 аял, алардын ичинен морфологиялык верификацияланган эмчек безинин рагы менен 99 аял жана контролдук топтогу 102 дени сак аял.

Изилдөөнүн предмети: клиникалык мүнөздөмөлөр (курак, менопауза, дененин массасынын индекси), морфологиялык мүнөздөмөлөр (шишиктин гистологиялык түзүмү, дифференцировканын даражасы, шишиктин баштапкы өлчөмү), молекулярдык-генетикалык мүнөздөмөлөр (XRCC1, Palb2, HMMR, TNF гендеринин полиморфизмдеринин генотиптери).

Изилдөөнүн методдору: молекулярдык-генетикалык жана статистикалык анализи. Көк кан тамырдагы кандан ДНК ны стандарттуу эки этаптуу фенолдук-хлороформдук экстракциянын ыкмасы менен бөлүп алдык. Генотиптештирүүнү рестракциондук фрагменттеринин (ПЦР-ПДРФ) узундуктарынын полиморфизминин ыкмасы менен өткөрдүк. Алынган маалыматтардын статистикалык иштелип чыгуулары үчүн SPSS 16.0 программасын колдондук.

Алынган жыйынтыктар жана алардын илимий жаңычылдыгы. Кыргызстанда биринчи жолу эмчек безинин рагынын өөрчүшүндө XRCC1, Palb2, HMMR, TNF гендеринин полиморфизмдеринин ролу, алардын божомолдоонун клиникалык жана морфологиялык факторлору менен байланышы аныкталды.

Жыйынтыктардын анализи куракка, менопаузалык статуска, дененин массасынын индексинин маанисине жараша эмчек безинин рагынын тобокелин жогорулатуучу генотиптерди ачып көрсөттү, ошондой эле оорунун тобокелин төмөндөтүүчү генотиптер жана алардын айкалыштары табылды.

Изилдөөнүн даражасы же колдонуу боюнча сунуштамалар. Изилдөөнүн негизги жыйынтыктары Кыргызстанда эмчек безинин рагынын молекулярдык-генетикалык дартын аныктоону жакшыртууга колдонулушу мүмкүн.

Колдонуу тармагы: онкология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Семетей кызы Айгул на тему: «Полиморфизмы генов XRCC1, Palb2, HMMR, TNF при раке молочной железы в кыргызской популяции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. – онкология.

Ключевые слова: рак молочной железы, генетические полиморфизмы, Palb2, XRCC1, HMMR, TNF, предрасположенность, диагностика.

Цель исследования: совершенствование диагностики рака молочной железы путем определения роли полиморфизмов p.Arg194Trp гена XRCC1, p.38444T>G гена Palb2, p.Val353Ala гена HMMR, p.aG308A гена TNF в возникновении рака молочной железы в кыргызской популяции.

Объект исследования: 201 женщина кыргызской этнической группы, из которых 99 женщин с морфологически верифицированным раком молочной железы, и 102 здоровые женщины в контрольной группе.

Предмет исследования: клинические характеристики (возраст, менопауза, индекс массы тела), морфологические характеристики (гистологическая структура опухоли, степень дифференцировки, первичный размер опухоли), молекулярно-генетические характеристики (генотипы полиморфизмов генов XRCC1, Palb2, HMMR, TNF).

Методы исследования: молекулярно-генетический и статистический анализ. ДНК из венозной крови выделяли стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Для статистической обработки полученных данных использовали программу SPSS 16.0.

Полученные результаты и их научная новизна. Впервые в Кыргызстане определена роль полиморфизмов генов XRCC1, Palb2, HMMR, TNF в развитии рака молочной железы, их связь с клиническими и морфологическими факторами прогноза.

Анализ результатов выявил генотипы, повышающие риск рака молочной железы в зависимости от возраста, менопаузального статуса, значения индекса массы тела, первичного размера опухоли, а также были обнаружены генотипы и их сочетания, понижающие риск развития заболевания.

Степень использования или рекомендации по использованию. Основные результаты исследования могут быть использованы для совершенствования молекулярно-генетической диагностики рака молочной железы в Кыргызстане.

Область применения: онкология.

SUMMARY

of Semetei kyzy Aigul's research project named "XRCC1, Palb2, HMMR, TNF genetic polymorphisms in breast cancer in the Kyrgyz ethnic group" for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.12 – oncology

Key words: breast cancer, genetic polymorphisms, Palb2, XRCC1, HMMR, TNF, genetic predisposition, diagnostics

Aim of the study: to improve breast cancer diagnostics by assessment of the contribution of p.Arg194Trp (XRCC1), p.38444T>G (Palb2), p.Val353Ala (HMMR), p.aG308A (TNF) polymorphisms to the development of breast cancer in the Kyrgyz ethnic group.

Study objective: 201 women of the Kyrgyz ethnic group - 99 morphologically verified breast cancer cases and 102 healthy controls.

Subject of the study: clinical characteristics (age, menopause, body mass index), morphological characteristics (histology, grade, primary tumor size), molecular characteristics (genotypes of XRCC1, Palb2, HMMR, TNF genetic polymorphisms).

Research methods: molecular method, statistical analysis. DNA from venous blood was extracted by standard two stepped phenolic chloroform method. Genotyping was performed by restriction fragment length polymorphism method. Statistical analysis was conducted by using SPSS 16.0.

Scientific originality of study results: Assessment of the contribution of XRCC1, Palb2, HMMR, TNF genetic polymorphisms to the development of breast cancer in the Kyrgyz ethnic group and their relation to clinical and morphological prognostic factors was performed in Kyrgyzstan for the first time.

Results: study results revealed genotypes that increase breast cancer risk depends on age, menopausal status, body mass index, primary tumor size, as well as genotypes and their combinations that are protective and decrease risk of the disease.

Degree of use and recommendations for use: results of the study might be used for the improvement of molecular diagnostics of breast cancer in Kyrgyzstan.

Field of use: oncology.