КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН САЛАМАТТЫК САКТОО МИНИСТРЛИГИНИН УЛУТТУК ОНКОЛОГИЯ ЖАНА ГЕМАТОЛОГИЯ БОРБОРУ

И. К. АХУНБАЕВ атындагы КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ

Д 14.22.655 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда

УДК 618.1-006.6-056.7(575.2)(0.43.3)

ЮСУФОВА МӨЛТҮР АНВАРОВНА

КЫРГЫЗ УЛУТУНДАГЫ АЯЛДАРДЫН РЕПРОДУКТИВДҮҮ СИСТЕМАСЫНЫН РАК ООРУСУНУН ӨӨРЧҮШҮНДӨ БИОТРАНСФОРМАЦИЯЛЫК ГЕНДЕРДИН РОЛУ

14.01.12 – онкология

Медицина илимдердин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын

автореферaты

Бишкек 2024

Иш Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин онкология жана нур терапиясы кафедрасында аткарылды.

Илимий кеңешчиси: **Макимбетов Эмил Кожошевич**
медицина илимдеринин доктору, профессор,
Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин онкология жана нур терапиясы кафедрасынын башчысы

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

Батырканова Чынара Жээнбековна
медицина илимдеринин кандидаты,
Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун онкогинекология бөлүмүнүн башчысы

Жетектөөчү уюм: Казак онкология жана радиология илим-изилдөө институту, окумуштуулар кеңеши (050000, Казакстан Республикасы, г. Алматы ш., пр. Абай пр., 91).

Коргоо 2024-жылдын 27-июнунда саат 15:00 медицина илимдеринин доктору (кандидаты) окумуштуулук даражасын коргоо боюнча Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борбору жана тең уюштуруучу И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясына караштуу Д 14.22.655 диссертациялык кеңештин отурумунда өткөрүлөт, дареги: 720020, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92, 2-кабат, конференц-зал. Диссертацияны коргоо боюнча видеоконференцияга кирүү үчүн шилтеме: https://vc.vak.kg/b/142-tct-cmy-dx6

Диссертациялык иш менен Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун (720064, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92), И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын (720020, Бишкек ш. Ахунбаев көч., 92) китепканаларынан жана https://vak.kg сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2024-жылдын 29-мартында жөнөтүлдү.

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

ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Диссертациянын темасынын актуалдуулугу. Жатын моюнчасынын рагы (ЖМР) – дүйнөнүн дээрлик бардык өлкөлөрүндө саламаттыкты сактоонун эң маанилүү медициналык жана социалдык көйгөйлөрүнүн бири [М. И. Давыдов, Д. Г. Заридзе, 2014; A. Buskwofie, et al., 2020], ошондой эле дүйнөнүн экономикалык жактан өнүккөн өлкөлөрүндөгү маанилүү медициналык жана социалдык көйгөй болуп саналат [Л. В. Пикалова, 2019; A. D. Shrestha, et al. 2018]. Көптөгөн изилдөөлөргө карабастан, жатын моюнчасынын рагынын патогенези дагы эле белгисиз бойдон калууда. Учурда адам папилломавирустарынын (АПВ), айрыкча 16 жана 18 типтеринин жатын моюнчасынын рагынын өнүгүшүндөгү ролу далилденген [M. Arbyn et al., 2020]. Бирок, ЖМРдин өрчүшү үчүн онкогендик коркунучу жогору АПВ үчүн позитивдүү статуска ээ болуу жетиштүү эмес.

Бүгүнкү күндө болжол менен ЖМР генетикалык ийкемдүүлүгү менен байланышкан 30дан ашык гендер белгилүү [Е. Н. Именитов, 2014; H. Cai et al., 2020]. Неопластикалык жүрүштүн өрчүшүнө түздөн-түз катышкан ДНКнын ордун толтуруу же клетка циклин контролдоо механизмдеринде катышкан гендердин полиморфтук варианттары жакшы изилденген [Т. М. Грицко, 2000; H. Jin et al., 2017]. Башка гендердин ролу, мисалы, глутатион S-трансфераза түркүмү азыраак изилденген.

ЖМР үчүн өзүнүн спецификалык ийкемдүүлүк гендердин топтому мүнөздүү, бирок ошол эле учурда канча гендин өз ара аракеттенүүсү бул оорунун өнүгүшүн аныктайт экендиги белгисиз [Н. А. Петрусенко и др., 2019; M. Abbas et al., 2018]. ЖМРдин өрчүү тобокелдиги менен байланышкан полиморфизмдер гендердин арасында глутатионтрансфераза түркүмүнүн гендери *GSTM1, GSTP1* и *GSTT1* [O. Gorukmez et al., 2016; J. Klusek et al., 2018] өзгөчө орунду ээлейт. Бул гендер тарабынан коддолгон ксенобиотикалык метаболикалык ферменттер (КМФ) ксенобиотиктердин детоксикациясынын II фазасынын негизин түзөт.

Глутатионтрансферазалар (GST, Glutathione S-transferase) глутаматтын кошулмалардын кеңири спектринин электрофилдик атомдору (C, N, S, O) менен өз ара аракеттенүүсүн катализдейт. GST глутаматтын ар кандай алифаттык, ароматтык, эпоксиддик жана гетероциклдүү экзогендик зыян келтирүүчү заттардын радикалдары менен реакциясын катализдейт. Субстраттын тибине жараша GST түркүмү төрт класска бөлүнөт: альфа (α), мю (μ), пи (π) и тета (θ). Глутатион ортомчу детоксикация майдын кычкылданышына, эркин радикалдар, белокторду алкилдөө ж.б. каршы клетканын туруктуулугун

камсыз кылууда негизги ролду ойнойт (M. Matic, et al., 2013; M. R. Safarinejad, et al., 2013)

1-хромосомада жайгашкан GSTM1 гени (glutathione S-transferase mu 1, NCBI Gene ID - 2944), үч аллельдик вариантта бар - *GSTM1a, GSTM1b жана GSTM1 null.* Акыркы вариант узартылган (болжол менен 10 миң н.ж.) делеция менен мүнөздөлөт, анын натыйжасында белок продуктылары таптакыр синтезделбейт. Дүйнө калкынын көпчүлүк топторунда GSTM1 генинин нөлдүк аллелинин жыштыгы 55% же андан жогору болушу мүмкүн экендиги аныкталган (Y. I. Stepanova, et al., 2021)

GSTP1 гени (glutathione S-transferase pi 1, NCBI Gene ID – 2950) 11-хромосомада жайгашкан. GSTP1 генинин эң көп изилденген полиморфизмдеринин бири p.Ilel05Val (rs1695) - гендин 313-позициясында (c.313A>G) нуклеотиддердин алмаштыруусу, ал аминокислота изолейцининин 105-кодондо валин менен алмаштырылышына алып келет. GSTP1 генинин генотипине жараша ферменттин полициклдүү ароматтык кошулмаларга карата каталитикалык активдүүлүгүнүн дээрлик жети эсе өзгөрүшү байкалат (Z. H. Chen et al., 2017).

GSTT1 гени (glutathione S-transferase theta 1, NCBI Gene ID - 2952) 22-хромосомага түшүрүлгөн (W. Setteetham-Ishida, et al., 2009). GSTM1 учурундагыдай эле, гендин түзүмдүк бөлүгүндө чоң делециянын кеңири таралышынан улам, европеоиддердин 15-30% GSTT1 нөл аллели боюнча гомозиготалуу. Мындай айрым кишилерде неоплазиялардын ар кандай түрлөрүнүн өнүгүшүнө жогору ийкемдүүлүк катталган (M. Moghimi, et al., 2019).

Жалпысынан алганда, глутатион трансферазаларынын бул полиморфтук варианттары - GSTM1 null, rs1696 (GSTP1) жана GSTT1 null - адамдын ар кандай ооруларга, анын ичинде рактын ар кандай нозологиялык түрлөрүнө карата сезгичтигин жогорулатат [K. Ott et al., 2008; F. Kargar Shouroki et al., 2019].

GSTM1, GSTT1 жана GSTP1 гендеринин жекече полиморфтук варианттарынын айкалышуусу, ошондой эле ЖМРдин өрчүшүнө ийкемдүүлүктүн жеке өзгөчөлүктөрүн шарттай алат. Ошентип, ЖМР өрчүшүнүн генетикалык негиздерин изилдөө оорунун патогенезинин комплекстүү көрүнүшүн түзүү үчүн да, ЖМРдин ийкемдүүлүк тобокелдигин эрте баалоо үчүн да зарыл. Онкология оорусуна каршы күрөштүн заманбап этабында, терапия анчалык деле эффективдүү болбогондо, ЖМР ийкемдүүлүк тобокелдигин эрте баалоо өтө маанилүү, анткени бул негизги тобокелдик факторлорун өзгөртүү же алдын алуу жолу менен рактын жүгүн азайтууга мүмкүндүк берет.

Диссертациянын темасынын артыкчылыктуу илимий багыттар, ири илимий программалар (долбоорлор), окуу жана илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүп жаткан негизги изилдөө иштери менен байланышы. Диссертациялык иштин темасы Кыргыз Республикасынын Билим берүү жана илим министрлигинин илимий долбоорлорунун планына киргизилген.

Изилдөөнүн максаты: Кыргыз улутундагы аялдардын жатын моюнчасынын рак оорусуна ийкемдүүлүктүн калыптанышына GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 гендеринин полиморфтук варианттарынын ген аралык өз ара аракеттенүүсүн жана салымын изилдөө.

Изилдөөнүн милдеттери:

1. GSTM1/rs366631, GSTP1/rs1695 жана GSTT1/rs17856199 гендеринин полиморфизмдеринин негизинде кыргыз популяциясынын генетикалык профилин изилдөө.

2. Кыргыз калкынын жатын моюнчасынын рак оорусунда GSTM1/rs366631, GSTP1/rs1695 жана GSTT1/rs17856199 гендердин мононуклеотиддик полиморфизмдеринин ролун баамдоо.

3. Кыргыз улутундагы аялдардын жатын моюнчасынын рагына ийкемдүүлүктүн калыптанышына GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 гендердин полиморфтук варианттарынын ортосундагы өз ара аракеттенүүнү жана салымын изилдөө.

Алынган натыйжалардын илимий жаңылыгы:

1. Кыргызстанда биринчи жолу GSTM1/rs366631, GSTP1/rs1695 жана GSTT1/rs17856199 полиморфизмдеринин жатын моюнчасынын рагынын генезисиндеги ролу аныкталган.

2. Биринчи жолу изилденген полиморфизмдердин шишиктин кээ бир клиникалык жана морфологиялык мүнөздөмөлөрү менен байланышы мүнөздөлгөн.

3. Биринчи жолу кыргыз этникалык тобундагы ЖМРдин өрчүшүнө белгиленген генотиптердин таасири аныкталды, аны кийинчерээк оорунун алдын алуу жана эрте диагностикалоо үчүн колдонсо болот.

Алынган натыйжалардын практикалык маанилүүлүгү:

1. Ыкма онкологиялык жогорку тобокелдиги бар топторду аныктоого, бул топтордо профилактикалык иш-чараларды жүргүзүүгө жана ошентип, ооруну олуттуу кыскартууга жардам берет.

2. Алынган натыйжалар кыргыз калкынын жатын моюнчасынын рак оорусунун «генетикалык картасын» түзүүгө салым кошо алат жана шишиктин молекулярдык-генетикалык ар түрдүүлүгүн андан ары изилдөөгө кызмат кылат, анткени жатын моюнчасынын рагына ийкемдүү гендер көп. Мындан

тышкары, бул изилденген гендердин айрымдары келечекте терапиялык кийлигишүү үчүн жаңы бута болуп калышы мүмкүн.

3. Молекулярдык-генетикалык изилдөөлөрдүн натыйжалары биологиялык жана медициналык профилдердеги жогорку окуу жайларынын студенттерин даярдоодо, ошондой эле саламаттык сактоо мекемелеринде жана молекулярдык-генетикалык багыттагы академиялык лабораторияларында жатын моюнчасынын рагы боюнча тобокелдик топторун түзүүдө колдонууга сунушталат.

Диссертациянын коргоого коюлуучу негизги жоболору:

1. GSTM1 ген аймагынын делециясы ЖМРдин жогорку өрчүү ыктымалдыгы менен байланыштуу генетикалык маркер болуп саналат – ыктымалдык катыш = 2,02, 95% ДИ (1,28-3,20), p=0,002.

2. GSTT1 гениндеги null полиморфизм участогунун делециясы - ЖМРдиин өрчүшүнүн жогору ыктымалдуулугу менен байланышкан генетикалык маркер катары каралышы мүмкүн – ыктымалдык катыш = 3,04, 95% ДИ (2,00-4,64), p<0,0001.

3. GSTM1 жана GSTT1 гендеринде полиморфтук локустардын спецификалык варианттарынын айкалышуусу кыргыз улутундагы аялдарда ЖМРдин өрчүшүнүн жогору ыктымалдуулугу менен байланышкан.

Изденүүчүнүн жеке салымы: Бул изилдөө үчүн зарыл болгон бардык материалдар түздөн-түз автор тарабынан иштелип чыккан: максаттарды жана милдеттерди коюу жана изилдөөнү жүргүзүү этаптарында. Алынган маалыматтарды статистикалык иштетүү жана талдоо автор тарабынан жеке ишке ашырылган.

Изилдөөнүн натыйжаларын апробациялоо. Диссертациялык иштин негизги жоболору: проф. Ш. М. Чынгышпаевдин 70 жылдыгына арналган Эл аралык жогорку медицина мектебинин Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Бишкек, 2018); «Илим жана практика маселелери - 2019 (2-сессия)» аттуу Эл аралык конференциясында (Москва, 2019); Кыргыз-Россия Славян университетинин окутуучуларынын жылдык илимий-практикалык конференциясында (Бишкек, 2020, 2021, 2022); Эл аралык жогорку медицина мектебинин хирургиялык оорулар кафедрасы, Кыргыз-Россия Славян университетинин онкология жана нур терапиясы кафедрасы, И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын онкология кафедрасы, С. Б. Данияров атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык кайра даярдоо жана квалификацияны жогорулатуу институтунун онкология кафедралар аралык конференциясында (Бишкек, 2022) баяндалып талкууланган.

Диссертациянын натыйжаларынын жарыяланышы. Диссертациянын материалдарынын негизинде 7 илимий эмгек жарык көргөн,

анын ичинен 2 макала – Scopus системалары аркылуу индекстелүүчү илимий мезгилдүү басылмада жана 5 макала – РИНЦ системалары аркылуу индекстелүүчү илимий мезгилдүү, импакт-фактору 0,1ден кем эмес болгон басылмаларда жарыяланган.

Диссертациянын түзүлүшү жана көлөмү. Диссертация киришүүдөн; адабий серепти камтыган эки баптан, материалдар жана изилдөө ыкмаларынан; жеке изилдөөлөрдөн; корутундудан; тыянактан; практикалык сунуштар жана колдонулган булактардын тизмесинен (114) турат, анын 38и орус тилинде жана 76сы чет тилдеринде. Диссертация 93 беттен турат, 6 таблица жана 6 сүрөт менен иллюстрацияланган.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Киришүүдө диссертациянын темасынын актуалдуулугу, анын максаттары жана милдеттери, илимий жаңылыгы, практикалык мааниси, коргоого чыгарылуучу диссертациянын негизги жоболору көрсөтүлгөн.

1-бап. «Адабий серепте» диссертациянын темасына тиешелүү ата мекендик жана чет элдик булактар берилген жана талданган: дүйнөдө жана Кыргыз Республикасында ЖМР оорусунун таралышы боюнча маалыматтар берилген жана ЖМР өнүгүшүнө байланыштуу гендер баяндалган.

1.1 Жатын моюнчасынын рагында ар кандай гендердин полиморфизмдери. Берилген бөлүмдө жатын моюнчасынын рагына ар кандай гендердин полиморфизмдерин изилденген, мисалы, цитохрома P450 (CYP), Ile462Val, EXO1 K589G, Fas, MspI ж.б.

1.2 Адамдын залалдуу шишиктеринин генезисиндеги глутатион S-трансфераздарынын (GST) ферменттеринин ролу. Онкологиялык оорулардын ар кандай түрлөрү үчүн GST гендеринде полиморфизмдин болушу табарсык рагы, колоректалдык рак, лейкоз, ходжкин эмес лимфома жана жатын моюнчасынын рагы үчүн күчтүү жана маанилүү тобокелдик фактору болуп санала тургандыгы далилденген.

2-бөлүм. Материалдар жана изилдөө ыкмалары.

2.1 Текшерүүдөн өткөн топтордун мүнөздөмөлөрү. Изилдөөнүн объектиси. Изилдөөгө кыргыз улутундагы 191 аял катышкан. Жатын моюнчасынын рак оорусунун морфологиялык такталган диагнозу менен кыргызстандык 95 аял жана 96 дени сак аял (контролдоо тобу).

Жалпы изилдөө тобуна Кыргыз Республикасынын аймагында туруктуу жашаган кыргыз улутундагы аялдар кирген. Негизги топ - ЖМР гистологиялык тастыкталган диагнозу бар бейтаптар - 2014-2016-жылдар аралыгында. Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук онкология жана гематология борборунун гинекология бөлүмүндө

стационарда дарыланып жаткан. Салыштыруу тобуна кан алуу учурунда онкология оорусу жок жана негизги топтун бейтаптары менен туугандыгы жок 96 дени сак аял кирген (2.1.1-таблица).

Изилдөөнүн предмети: негизги жана контролдук топтордогу адамдардын демографиялык, клиникалык, морфологиялык, лабораториялык жана генетикалык өзгөчөлүктөрү. Изилдөө «учур/контроль» тиби боюнча жүргүзүлгөн. Изилдөөнүн бардык катышуучулары маалымдалган макулдук формасына кол коюшту.

Изилдөө ыкмалары: Бардык бейтаптарга Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлиги тарабынан бекитилген ЖМР менен ооруган бейтаптарды башкаруу боюнча клиникалык колдонмолордо сунушталган жалпы клиникалык, гинекологиялык, цитоморфологиялык жана лабораториялык изилдөө ыкмалары жүргүзүлдү. Жатын моюнчасынын эпителиалдык клеткаларында 16 жана 18 генотиптердин АПВ ДНКсын идентификациялоо жана дифференциялоо «АмплиСенс ВПЧ 16/18-FL» реагенттер комплекси менен гибриддештирүү-флуоресценттик аныктоо менен ПЧР ыкмасы аркылуу жүргүзүлгөн, Керектөөчүлөрдүн укуктарын коргоо боюнча көзөмөл кызматынын Федералдык мамлекеттик илим мекемеси, Борбордук эпидемиология илим изилдөө институтунун (Россия) өндүрүшү.

2.1.1-таблица – ЖМР бейтаптарынын негизги жана контролдук топтордогу орточо курагы

Тобу	Орточо курагы, жашы (M±m)	Рангы, жашы
Негизги (n=95)	51 ± 17,8	29-76
Контролдук (n=96)	45,9 ± 8,8	35-74

2.2 Молекулярдык-генетикалык изилдөө. Кан алуу жана ДНКны бөлүү. Түшүндүрмө сүйлөшүүдөн жана ыктыярдуу жазуу жүзүндөгү макулдуктан кийин, молекулярдык-генетикалык изилдөөлөр үчүн бардык текшерилген бейтаптардан 5 мл веноздук кан алынды. BD Vacutainer K2E түтүктөрү перифериялык канды чогултуу үчүн колдонулган.

ДНК бейтаптардын перифериялык кан лейкоциттеринен бөлүнүп алынган. ДНКны экстракциялоо стандарттуу фенол-хлороформ экстракциялоо ыкмасын колдонуу менен жүргүзүлгөн. Сахароза, MgCl2 (5мМ), тритон X-100 (1%), трис HCl (10mM) камтыган буфер менен эритроциттерди лизистен кийин 7000 көл/мин ылдамдыкта 40 мүнөт центрифугалоо жолу менен лейкоциттер гранулдашкан. Лейкоциттер натрийдин додецил сульфаты (SDS) менен лизденди, белоктун деградациясы протеинкиназа К менен жүргүзүлдү. Лизаттын депротеинизациясы бирдей көлөмдө фенол аралашмасын,

фенол/хлороформ аралашмасын жана хлороформду кошуп, андан кийин центрифугалоо аркылуу 10 000 гр. 10 мүнөттө ишке ашырылат. Центрифугадан кийин суулуу фаза чогултулуп, протеинизация процедурасы 2-3 жолу кайталанды. ДНК 4M NaCl жана муздак 96% этанолду колдонуу менен чөктүрдү. ДНК эки жолу 70% спирт менен жууп, анан бөлмө температурасында кургатылган. Кургаткандан кийин ДНК деионизацияланган сууда эриди. ДНК минус 86 градуста төмөн температурадагы тоңдургучта сакталган.

2.3 GSTM1/rs366631, GSTP1/rs1695 жана TP53 (rs104252) жана GSTT1/rs17856199 гендеринин полиморфизмин изилдөө: GSTM1/rs366631, GSTP1/rs1695 жана GSTT1/rs17856199 полиморфтук локустарында генотипти идентификациялоо фрагменттин чектөөчү узундугу полиморфизм ыкмасын (ПЦР-ПДРФ) колдонуу менен жүргүзүлгөн. Изилденген бир нуклеотиддик полиморфизмдердин (ОНП) кыскача сүрөттөлүшү 2.3.1-таблицада берилген.

2.3.1-таблица - Изилденген полиморфтук варианттардын кыскача мүнөздөмөсү

Ген/rs	Хромосомная локализация гена*	Аминокислоталык алмаштыруу / делеция (null)
GSTM1/rs366631	Chr.1 (NC_000001.11):109,687,201 – 109,694,340	null
GSTP1/rs1695	Chr.11 (NC_000011.10):67,583,289 – 67,586,959	p.Ile105Val (rs1695)
GSTT1/rs17856199	Chr.22 (NT_187633.1):269,490 – 279,304	null

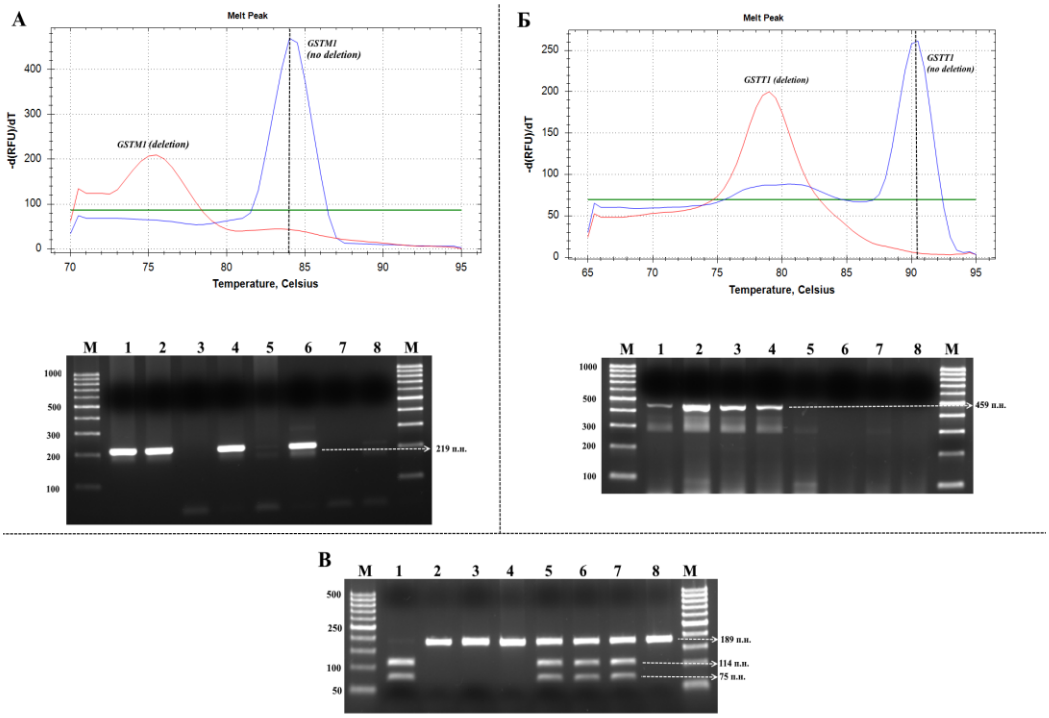
*GRCh38.p13 (GCF_000001405.39)

Талдоого алынган полиморфтук варианттар үчүн олигонуклеотиддердин ырааттуулугу, ошондой эле колдонулган рестрикциянын эндонуклеазасы жөнүндө маалымат 2.3.2-таблицада келтирилген.

2.3.2-таблица - GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 гендердин полиморфтук варианттарындагы фрагменттерди амплификациялоо үчүн праймерлердин түзүмү

Полиморфизм (ген)	Олигонуклеотиддердин ырааттуулугу 5’>3’	Рестрикциянын эндонуклеазасы	Шилтеме
null (*GSTM1*)	F: 5’-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3’ R: 5’-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3’	-	[19]
p.Ile105Val (*GSTP1*)	F: 5’-TATGGGAAGGACCAGCAGGA-3’ R: 5’-CAAGCCACCTGAGGGGTAAG-3’	TaiI (HpyCH4IV)	Бул изилдөө
null (*GSTT1*)	F: 5’-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3’ R: 5’-TCACCGGATCATGGCCAGC-3’	-	[19]

Изилденүүчү полиморфтук варианттар үчүн ампликондорду же рестрикция реакциясынын продуктуларын электрофоретикалык бөлүүнүн натыйжалары 2.3.1-сүрөттө берилген.



2.3.1-сүрөт - Электроферограммалар жана ампликондордун эрүү профили: А. – null (ген *GSTM1*): №№ 3, 5, 7, 8 – делеция, №№ 1, 2, 4, 6 – делеция жок; Б. – null (ген *GSTT1*): №№ 5-8 – делеция, №№ 1-4 – делеция жок; В. – БНП p.Ile105Val (ген *GSTP1*) – №№ 2-4, 8 – генотип АА, №№ 5-7 – AG, № 1 – GG; M – молекулярдык салмак белгиси (Jena Bioscience M-214 и M-213).

Статистикалык талдоолор. SPSS v.20.0 (IBM, АКШ) жана GraphPad Prism 5.0 версиясын колдонуу менен жүргүзүлгөн. Номиналдык көрсөткүчтөрдүн ортосундагы айырмачылыктарды табуу үчүн χ-квадрат ыкмасы колдонулган. SPSS v.20.0 пакетинде моделдештирүүнүн жүрүшүндө ар бир конкреттүү учур (салыштыруу) үчүн бир нече салыштырууларда p статистикалык маанисинин деңгээли эксперименталдык түрдө эсептелген. Биз пермутацияга (англ. permutation) негизделген Фишердин так критерийин колдондук – p деңгээли комбинатордук ыктымалдуулук теориясынын формулалары менен эсептелет. Генотиптердин оорунун өнүгүү тобокелдиги менен байланышын талдоо ар бир талданган полиморфтук варианттын аллелдери үчүн (95% ДИ эсептөө менен) ыктымалдык катышын эсептөө жолу аркылуу жүргүзүлгөн.

Гендер аралык өз ара аракеттенүүнүн анализи көп факторлуу өлчөмдүүлүктү азайтуунун биоинформатика ыкмасын колдонуу менен жүргүзүлгөн (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) жалпыга жеткиликтүү жайгаштырууну колдонуу менен жүргүзүлгөн (англ. open-source software) ПО MDR v.3.0.2. (http://www.multifactordimensionalityreduction.org/). Моделдештирүү

процессинде моделдин конфигурациясын издөө үчүн так тескөөлөр колдонулган, бул статистикалык маанилүү таасирлердин бар/жоктугун бирден-бир айырмалоого мүмкүндүк берди: атрибуттардын саны – 1ден nге чейин (мында n – моделдеги өзгөрмөлөрдүн саны); моделдин кайталанышы – 100; топ моделдерди талдоо – 1000; моделдин конфигурациясын издөө – ар тараптуу; салыштыруу ыкмасы - Фишердин так тести; уяча классификациясы – классификацияланбаган. Бул программанын математикалык базасы болуп дискреттик генетикалык атрибуттардын ортосундагы өз ара аракеттенүүнүн сызыктуу эмес тибин аныктоо жана сүрөттөө үчүн параметрлик эмес кластердик талдоо саналат.

3-бап. Жеке изилдөөлөрүбүздүн натыйжалары.

3.1 Кыргыз этникалык тобундагы адамдарда жатын моюнчасынын залалдуу шишиктеринин пайда болушунда GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 гендердин бир нуклеотиддик полиморфизмдеринин ролу. ЖМР менен ооруган жана салыштыруу тобундагы аялдарда GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 гендеринин полиморфтук варианттары боюнча аллелдерди жана генотип жыштыктарын бөлүштүрүүнүн салыштырма талдоосу изилденди.

GSTM1 (null) ген полиморфизминин анализи негизги топтун (жатын моюнчасынын рагы менен ооруган бейтаптар) жана салыштыруу тобунун (дени сак адамдар) ортосундагы аллель жыштыктарын бөлүштүрүүдө статистикалык олуттуу айырмачылыктарды аныктады. Статистикалык мааниси жогору болуп, p=0,002 түздү. Контролдук тобунда салыштыруу тобуна салыштырмалуу жок кылуу полиморфизминин жыштыгынын олуттуу тиешелүүлүгүнө жараша 34,7% жана 20,8% өсүшү байкалган. Ошентип, кыргыз улутундагы аялдарда GSTM1 генинин бир бөлүгүнүн жок кылынышы жатын моюнчасынын рагынын (ЫК= 2,02, 95% ИИ 1,28 – 3,20, p=0,002) өсүү ыктымалдуулугу менен байланышкан генетикалык маркер, ал эми жок болсо бул гендеги кеңири делециялар, тескерисинче, 3.1.1-таблицада чагылдырылгандай, бир функционалдуу аллелдер болгондо да коргоочу эффект менен байланышкан.

3.1.1-таблица - Глутатионтрансфераза гендеринин null (GSTM1) изилденген полиморфизмдери боюнча генотиптөөнүн мүнөздөмөлөрү

Полиморфизм (ген)	Генотип /аллелдер	ЖМР менен оorугандар, % (абс)	Салыштырма тобу, % (абс)	p	ыктымалдык катышы (95% ДИ)
null (*GSTM1*)	делеция	**34,7% (33)**	**20,8% (20)**	**0,002**	**2,02 (1,28-3,20)**
	делециясы жок	65,3% (62)	79,2% (76)		0,49 (0,31-0,78)

Окшош жыйынтыктар GSTT1 гениндеги нөлдүк полиморфизм боюнча алынган – кыргыз улутундагы аялдарда GSTT1 генинин аймагынын

делециясы жатын моюнчасынын рагын өнүктүрүү ыктымалдуулугунун жогорулашына байланыштуу генетикалык маркер катары кызмат кылган – ЫК=3,04, 95% CI (2,00-4,64).), χ2=27,57, p<0,0001, ал эми бул генде кеңейтилген жок кылуунун жоктугу, тескерисинче, коргоочу эффект менен байланышкан (3.1.2-таблица).

3.1.2-таблица - Глутатионтрансфераза гендеринин null (GSTM1) изилденген полиморфизмдери боюнча генотиптөөнүн мүнөздөмөлөрү

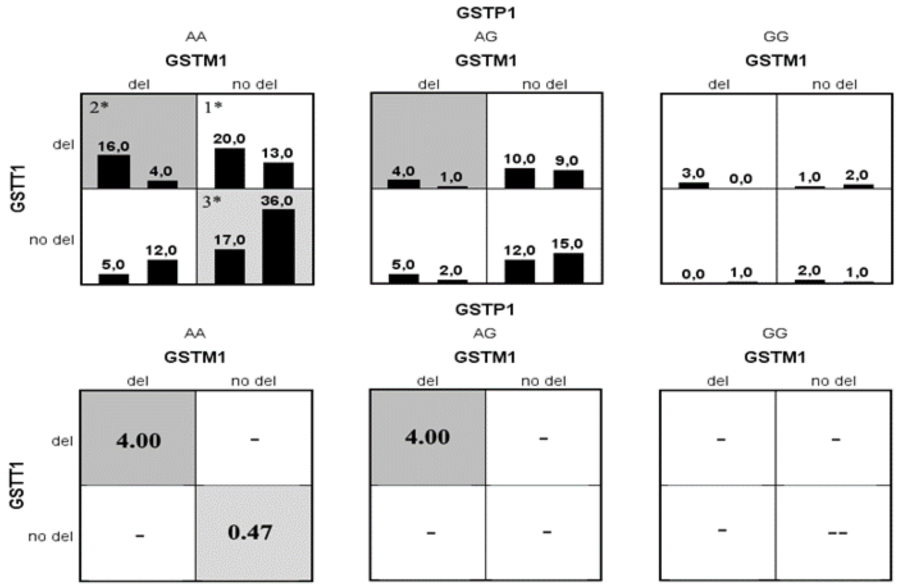
Полиморфизм (ген)	Генотип /аллелдер	ЖМР менен ооругандар, % (абс)	Салыштырма тобу, % (абс)	p	ыктымалдык катышы (95% ДИ)
null (*GSTM1*)	делеция	**56,8% (54)**	**30,2% (20)**	**0,001**	**3,04 (2,00-4,64)**
	делециясы жок	43,2% (41)	69,8% (67)		0,33 (0,22-0,50)

Полиморфтук вариант p.Ile105Val (GSTP1) анализи ЖМР менен ооруган бейтаптар менен салыштыруу тобунун аялдарынын ортосунда генотиптин же аллель жыштыктарынын бөлүштүрүлүшүндө статистикалык маанилүү айырмачылыктарды көрсөткөн эмес (3.1.3-таблица).

3.1.3-таблица - p.Ile105Val (GSTP1) гендердин изилденген полиморфизмдери үчүн генотиптөөнүн анализи жатын моюнчасынын рагы менен ооругандардын жана кыргыз улутундагы иш жүзүндө дени сак аялдардын тобу

Полиморфизм (ген)	Генотип /аллелдер	ЖМР менен ооругандар, % (абс)	Салыштырма тобу, % (абс)	p	ыктымалдык катышы (95% ДИ)
p.Ile105Val (*GSTP1*)	Ile/Ile	61,1% (58)	67,7% (65)	0,591	0,75 (0,41-1,35)
	Ile/Val	32,6% (31)	28,1% (27)		1,24 (0,67-2,30)
	Val/Val	6,3% (6)	4,2% (4)		1,55 (0,42-5,68)
	Ile/Ile	61,1% (58)	67,7% (65)	0,342	0,75 (0,41-1,35)
	Ile/Val // Val/Val	38,9% (37)	32,3% (31)		1,34 (0,74-2,42)
	Ile/Ile // Ile/Val	93,7% (89)	95,8% (92)	0,513	0,64 (0,18-2,36)
	Val/Val	6,3% (6)	4,2% (4)		1,55 (0,42-5,68)
	Аллель Ile	77,4%	81,8%	0,290	0,76 (0,46-1,26)
	Аллель Val	22,6%	18,2%		1,31 (0,80-2,16)

3.2 Жатын моюнчасынын рагында GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 глутатион трансферазаларынын полиморфтук варианттарынын гендеринин ортосундагы байланыштар. *GSTM1* (null), *GSTP1* (p.Ile105Val) и *GSTT1* (null) гендердин полиморфтук варианттарынын айкалышуусун баамдоодо генотиптердин айкалышынын статистикалык маанилүү байланыштары ЖМРдин өрчүшүнүн жогору ыктымалдуулугу менен байланышы аныкталган. ЖМР менен байланышкан эң маанилүү жуп айкалыштары 3.2.1-сүрөттө берилген.



3.2.1 -сүрөт - GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 гендердин полиморфтук варианттары үчүн ген аралык өз ара аракеттенүүнүн таасирин моделдөө алкагындагы генотиптердин айкалышы (эсептелген ыктымалдык катыш маанилери көрсөтүлгөн).

1* (ак түс) – негизги топ менен салыштыруу тобунда генотиптин кездешүү жыштыгынын ортосундагы айырма статистикалык мааниге ээ эмес

2* (кара боз түс) – ЖМР өрчүүсүнүн жогору ыктымалдуулугу менен байланышкан генотиптердин айкалышы (тобокелдик менен байланышкан таасир)

3* (ачык боз түс) – ЖМР өнүгүү тобокелдиги жогору болгон генотиптердин айкалышы (протективдүү таасир).

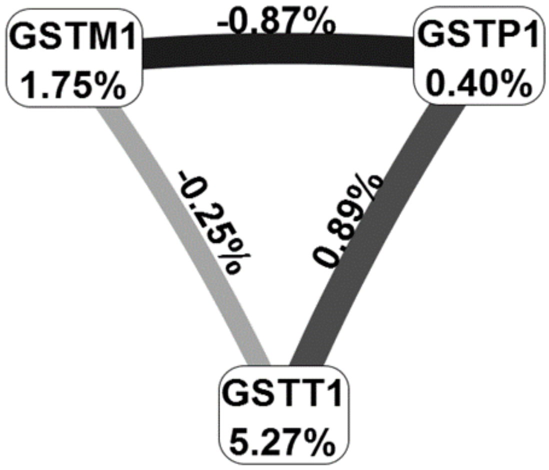
Ошентип, генотип айкалыштары del (*GSTT1*) // del (*GSTM1*) // AA/AG (*GSTP1*) кездешүү жыштыгы салыштыруу тобунун аялдарына караганда ЖМР менен ооруган бейтаптарда статистикалык жактан кыйла жогору болгон.

Натыйжалар көрсөткөндөй, ЖМРдин өрчүшүнүн жогору ыктымалдуулугу менен байланышкан жуптуу айкалыштардын арасында GSTM1 жана GSTT1 гендердин жок кылуу полиморфизмдерин камтыгандар басымдуулук кылган. Ошентип, бир эле учурда null (*GSTM1*) жана null (*GSTT1*) генотиптерине ээ болгон аялдарда ЖМРдин өрчүшүнүн жогору ыктымалдуулугу жок дегенде 4,0 эсеге өскөн.

Ошентип, жогоруда белгиленгендей, кыргыз улутундагы аялдар үчүн GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 гендердин полиморфтук варианттарынын бириккен генетикалык профилинин болушунда өзгөчөлүктөр бар, алар ЖМРдин өрчүшүнүн жогору ыктымалдуулугу менен байланышкан.

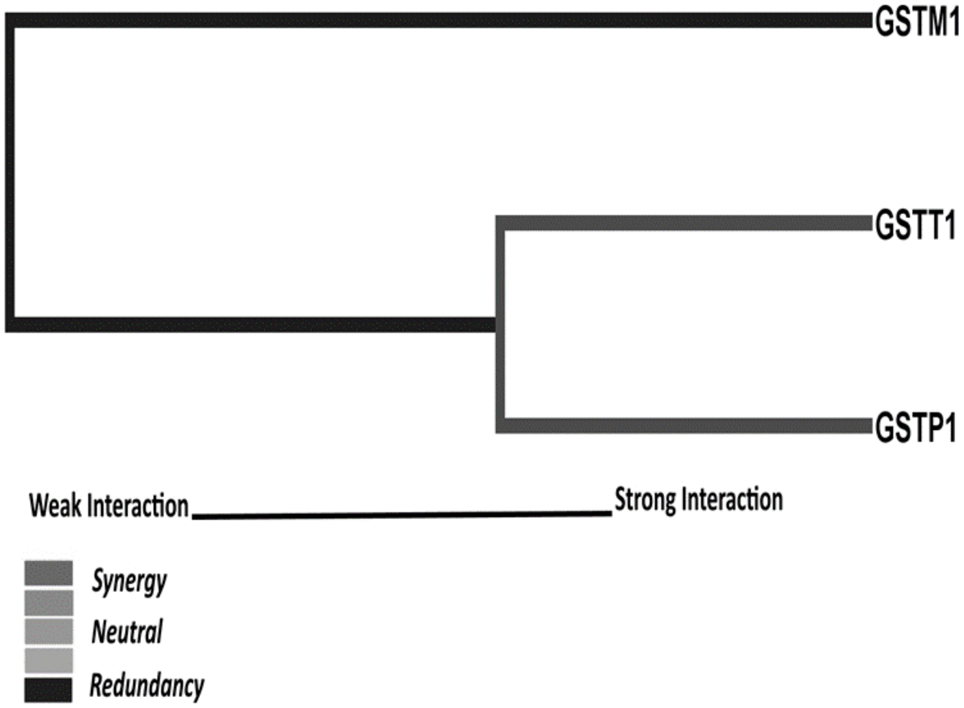
MDR 3.0.2 программасын колдонуу менен GSTM1, GSTP1, GSTT1 гендердин полиморфтук варианттарынын гендер аралык өз ара аракеттенүүсүн моделдештирүү жүргүзүлдү, бул ар бир гендин полиморфизминин ЖМРдин өрчүү ыктымалдыгына кошкон салымын чагылдырат (пайыз менен көрсөтүлөт) (сүрөт 3.2.2).

Радиалдык диаграммада көрүнүп тургандай, *изилденген үч* полиморфтук варианттын ичинен GSTT1 генинин делециялык полиморфизми ЖМРдин пайда болуу ыктымалдуулугунун өсүшүнө эң чоң салым кошот. Бул полиморфтук вариант үчүн энтропия көрсөткүчү 5,27% түздү. GSTM1 (null) жана GSTP1 (p.Ile105Val) гендеринин энтропия көрсөткүчтөрү кыйла төмөн болгон жана тиешелүүлүгүнө жараша 1,75% жана 0,40% түзгөн.



3.2.2-сүрөт – ЖМР менен ооруган кыргыз улутундагы аялдардын GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 гендердин полиморфтук варианттарынын өз ара аракеттенүүсүнүн талдоосунун натыйжаларынын графикалык чагылдырылышы.

Ошондой эле, MDR v.3.0.2 программасын колдонуп, биз бул иште талданган полиморфтук варианттардын өз ара аракеттенүү мүнөзүн чагылдырган моделди курдук, ал өз кезегинде полиморфизмдин хромосомдук локализациясы менен байланышкан (сүрөт 3.2.3).



3.2.3 -сүрөт - ЖМР менен ооруган бейтаптар үчүн изилденген полиморфтук варианттардын null (GSTM1 гени), p.Ile105Val (GSTP1 гени) жана null (GSTT1 гени) ортосундагы байланыш аралыкты (ген аралык өз ара аракеттенүүнүн таасири) баамдоо.

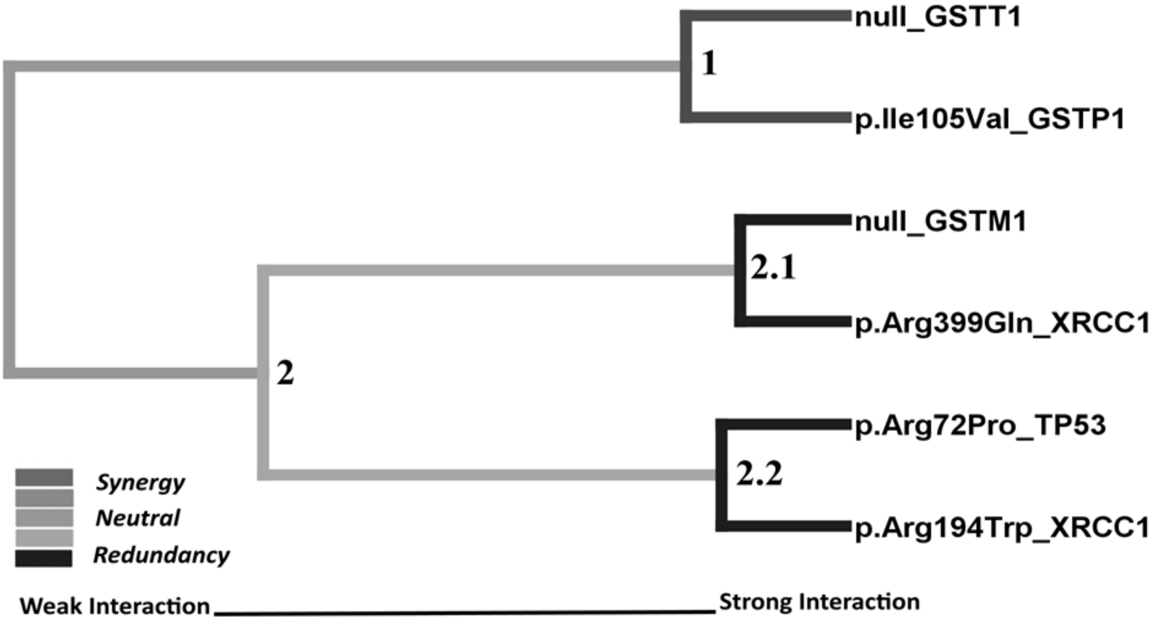
Моделдештирүүнүн натыйжасында 2 кластер аныкталды: 1. null (GSTM1 гени); 2. p.Ile105Val (GSTP1 гени) жана null (GSTT1 гени).

Алынган маалыматтар p.Ile105Val (GSTP1 гени) жана null (GSTT1 гени) полиморфтук варианттарына карата айкын синергетикалык мүнөздөгү өз ара аракеттенүүлөр байкалат (кара боз сызыктар) деген тыянак чыгарууга мүмкүндүк берет. Бирок, алардын узундугу менен мүнөздөлгөн ген аралык байланыштар бул полиморфтук варианттар үчүн салыштырмалуу начар чагылдырылат.

3.3 Глутатионтрансфераза гендеринин GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 полиморфизминин жатын моюнчасынын залалдуу жаңы шишиктеринин кээ бир клиникалык жана гистологиялык маалыматтары менен байланышынын мүнөздөмөсү. Бул изилдөө GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 гендердин полиморфтук варианттарынын абалына жараша шишиктин клиникалык-морфологиялык өзгөчөлүктөрүнө ылайык ЖМР менен ооруган бейтаптардын үлгүсүндөгү топторду салыштырган. Талдоо төмөнкү параметрлерди колдонуу менен жүргүзүлгөн, аймактык лимфа бездеринде метастаздардын болушу (N), шишиктин залалдык даражасы (G), алыскы метастаздардын же рецидивдердин болушу (M), шишиктин өсүү формасы, шишик өлчөмү, SCC, РЭА, АПВ16 же АПВ18. Бирок, статистикалык жактан маанилүү айырмачылыктар табылган жок.

3.4 Глутатионтрансферазалар тобунун гендеринин ортосундагы байланыштар, ДНКны репарациялоо факторлору жана жатын моюнчасынын залалдуу шишиктеринде клеткалык циклди көзөмөлдөө. Кошумчалап биз GSTM1 жана GSTT1 гендердин делециялык полиморфизмин алып жүрүүчүлөрүндө, ошондой эле БНП p.Ile105Val *GSTP1* генинин БНП p.Arg399Gln (*XRCC1* гени), p.Arg194Trp (*XRCC1* гени), p.Arg72Pro (*TP53* гени) генотиби боюнча ЖМРдин өрчүү ыктымалдыгынын модификациясын баамдоого багытталган талдоо жүргүздүк.

MDR-анализин колдонуу менен жатын моюнчасынын рагына бул гендердин полиморфтук варианттарынын өз ара аракеттенүүсүнүн мүнөзүн чагылдырган модель курулган (3.4.1-сүрөт).



3.4.1 -сүрөт – Глутатионтрансфераза түркүмүнүн гендердин изилденген полиморфтук варианттары менен ДНКнын репарациясын жана клетка циклин башкаруучу гендердин ортосундагы байланыш аралыкты (ген аралык өз ара аракеттенүүнүн таасирин) баамдоо; 1 жана 2 – кластердин номерлери.

Моделдештирүүнүн натыйжасында 2 кластер аныкталды:

1. null (ген *GSTT1*) и p.Ile105Val (ген *GSTP1*);
2. null (ген *GSTM1*), p.Arg399Gln (ген *XRCC1*), p.Arg72Pro (ген *TP53*) и p.Arg194Trp (ген *XRCC1*).

Экинчи кластердин чегинде эки субкластерди аныктоого мүмкүн болот.

Алынган маалыматтар төмөнкүдөй тыянактарды чыгарууга мүмкүндүк берет: 1. null (GSTT1 гени) жана p.Ile105Val (GSTP1 гени) жуп полиморфтук варианттарына карата айкын синергетикалык таасир байкалат - бул полиморфтук варианттардын жалпы тобокелдик менен байланышкан таасири,

алардын көз карандысыз таасири менен салымынан ашат; 2. башка полиморфтук варианттар үчүн, өз ара аракеттенүү таасири орточо күчкө ээ жана начар кайталануучу таасирден термелүүдө, мисалы, null жупка карата (ген *GSTM1*) жана p.Arg399Gln (ген *XRCC1*), бүт кластерлердин деңгээлинде дээрлик нейтралдуу таасирге чейин (эпистаз таасири жок).

Бирок, GSTM1, GSTP1, GSTT1 жана TP53, XRCC1 гендердин бир дагы жуп полиморфтук варианттарында ЖМРдин өрчүү ыктымалдыгын жогорулаткан генотиптердин статистикалык маанилүү бирикмелери аныкталган эмес экендигин белгилей кетүү керек.

Бул гендердин полиморфизминин анализи илимий адабияттарда кеңири берилген. Изилденген үлгүлөрдүн этногеографиялык тиешелүүлүгүнө жараша GSTM1, GSTP1 жана GSTT1 GSTM1 ген полиморфизминин ЖМРдин өрчүү тобокелдигин жогорулатуудагы салымын баамдоо боюнча алынган натыйжалар олуттуу түрдө өзгөрөт.

GSTM1 жана GSTT1 гендердин делециялык полиморфизмдери жана ЖМРдин өрчүү тобокелдиги ортосундагы байланыш талаштуу маселе болуп саналат. Индия жана Казакстан сыяктуу дүйнөнүн түрдүү этникалык аймактарында жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжалары ЖМР үчүн тобокелдик фактору катары GSTM1 жана GSTT1 гендердин нөлдүк полиморфизминин ролун тастыктады. Ошол эле учурда Таиландда, Түркияда жана Сербияда жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжалары GSTM1 жана GSTT1 гендеринин полиморфтук варианттарынын ЖМР патогенезиндеги ролун тастыктаган эмес. Колумбияда жүргүзүлгөн изилдөө GSTM1 жана GSTT1 нөлдүк полиморфизмдеринин жогорку оор даражадагы интраэпителиалдык жаракаттардын пайда болуу тобокелдиги менен байланышын баамдоого багытталган талдоо жүргүзгөн. Бирок, бул полиморфтук варианттардын ролу, мисалы, CYP2E1 ксенобиотикалык метаболизмдин кээ бир гендеринде жогорку онкогендик АПВ типтери менен инфекция, мутациялардын же тобокелдик менен байланышкан полиморфизмдердин болушу сыяктуу факторлорго караганда кыйла төмөн болуп чыкты.

Ошентип, биздин маалыматтар мета-анализдердин натыйжалары менен шайкеш келет, бирок аймактык өзгөчөлүктөрү да бар. Атап айтканда, GSTM1 жана GSTT1 гендериндеги делециялык полиморфизмдери тең ЖМРдин өрчүү ыктымалдыгын жогорулатууга катышары аныкталган.

КОРУТУНДУ:

1. Глутатион S-трансфераза генинин локусунун делециясы (GSTM1) генетикалык маркер катары каралат, ал кыргыз улутундагы адамдарда жатын моюнчасынын рагына чалдыгуу тобокелдигинин жогорулашы менен статистикалык жактан олуттуу түрдө байланышкан (ыктымалдык катышы 2,02, ДИ 95% менен 1,28 –3,20, p=0,002).

2. Глутатион S-трансфераза генинин (GSTT1) нөлдүк генотибинин полиморфизм участогунун хромосомалык кайра түзүлүшү генетикалык тестирлөөнүн маркери болуп саналат, ал жатын моюнчасынын жалпак клеткалык рак оорусунун пайда болуу тобокелдигинин жогорулашы менен байланышкан (ыктымалдык катышы = 3,04, 95% CI). (2.00-4 .64), p<0.0001).

3. GSTM1 жана GSTT1 гендериндеги полиморфтук локустардын спецификалык варианттарынын айкалышы жана алардын генетикалык көрүнүшү кыргыз улутундагы аялдарда жатын моюнчасынын рагына чалдыгуу тобокелдигинин жогорулашына шарт түзөт.

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР:

1. Калктын этникалык топторунда жатын моюнчасынын рак оорусунун тобокелдиги жогору болгон топторду түзүү үчүн глутатион-S-трансфераза гендерин изилдөө менен полиморфизмге генетикалык изилдөөлөрдү жүргүзүү зарыл.

2. Жатын моюнчасынын рагына чалдыгуу тобокелдиги жогору болгон топторду аныктоо ооруну жана өлүмдү азайтууга жардам берет.

3. Молекулярдык-генетикалык изилдөөлөрдүн натыйжалары биологиялык жана медициналык профилдеги жогорку окуу жайларынын студенттерин окутууда, ошондой эле саламаттык сактоо мекемелеринде жана молекулярдык генетиканын академиялык лабораторияларында жатын моюнчасынын рагы боюнча тобокелдик топторун түзүүдө колдонуу үчүн сунушталат.

4. Изилдөөнүн натыйжалары зыяндуу шишиктерге генетикалык ийкемдүүлүктү аныктоо үчүн белгилүү этностордо жатын моюнчасынын рак оорусунун генетикалык атласын же картасын түзүү үчүн негиз болууга тийиш.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫККА ЧЫККАН ИЛИМИЙ ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:

1. Анализ заболеваемости и смертности рака молочной железы и рака шейки матки в Кыргызстане [Текст] / [К. Б. Макиева, Б. Б. Султангазиева, М. А. Султангазиева (Юсуфова) и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2018. - Т. 18, № 6. - С. 51-54; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/6/642

2. **Юсуфова**, **М. А**. Эпигенетика рака шейки матки (обзор литературы) [Текст] / М. А. Юсуфова, Э. К. Макимбетов // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2020. - № 2. - С. 79-84; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://science-journal.kg/ru/journal/1/archive/13322

3. Вклад полиморфизма генов семейства глутатионтрансфераз gstm1, gstp1, gstt1 в формирование предрасположенности к раку молочной железы у женщин кыргызской национальности [Текст] / [Ж. Т. Исакова, В. Н. Кипень, М. М. А. Юсуфова и др.] // Вопросы онкологии. - Санкт-Петербург, 2020. - Т. 66, № 5. - С. 514-523; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/ view/1138

4. Тренды заболеваемости раком шейки матки в Кыргызской Республике [Текст] / [Н. М. Букуев, Б. Б. Султангазиева, М. А. Юсуфова и др.] // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – Новосибирск, 2021. - № 4-2 (55). - С. 135-138; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://intjournal.ru/wp-content/uploads/2021/08/Bukuev2.pdf

5. **Юсуфова**, **М. А**. Статистика онкогинекологических заболеваний в Кыргызской Республике [Текст] / [Н. М. Букуев, М. А. Юсуфова, Б. Б. Султангазиева и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2021. - Т. 21, № 9. - С. 32-36; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/169/7047

6. Вклад вариантов генов семейства глутатионтрансфераз GSTM1, GSTP1, GSTT1 в формирование предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности [Текст] / [Ж. Т. Исакова, В. Н. Кипень, М. А. Юсуфова и др.] // Вопросы онкологии. - Санкт-Петербург, 2022. - Том 68, № 6. - С. 805-813; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1515/1474

Юсуфова Мөлтүр Анваровнанын «Кыргыз улутундагы аялдардын репродуктивдүү системасынын рак оорусунун өрчүшүндө биотрансформациялык гендердин ролу» деген темадагы 14.01.12 – онкология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: жатын моюнчасынын рагы, гендер, полиморфизм, глутатионтрансфераза.

Изилдөөнүн максаты: Кыргыз улутундагы аялдардын жатын моюнчасынын рак оорусуна ийкемдүүлүктүн калыптанышына GSTM1, GSTP1, GSTT1 гендердин полиморфтук локустарынын салымын жана гендер аралык өз ара аракеттенүүсүн изилдедик.

Изилдөөнүн объектиси: Изилдөөгө кыргыз улутундагы 191 аял катышкан. Жатын моюнчасынын рак оорусунун морфологиялык такталган диагнозу менен кыргызстандык 95 аял жана 96 дени сак аял (контролдоо тобу).

Изилдөөнүн предмети: негизги жана контролдук топтордогу адамдардын демографиялык, клиникалык, морфологиялык, лабораториялык жана генетикалык өзгөчөлүктөрү. Изилдөө «учур/контроль» тиби боюнча жүргүзүлгөн. Изилдөөнүн бардык катышуучулары маалымдалган макулдук формасына кол коюшту.

Изилдөөнүн методдору: жалгыз нуклеотиддик полиморфизмдердин (SNP) генотиптештирүү rs1695 GSTP1 гени үчүн ПЧР-RFLP аркылуу аткарылган. GSTT1 жана GSTM1 гендеринде делециялык полиморфизмдери аллель-спецификалык ПЧРдин жардамы менен реалдуу убакытта аныкталган. MDR 3.0.2 программалык камсыздоону колдонуу менен жүргүзүлгөн ген аралык өз ара аракеттенүү анализи.

Алынган натыйжалар жана алардын илимий жаңылыгы: салыштыруу тобундагы аялдардын арасында GSTM1 ген аймагынын делециясы ЖМРдин (ОР = 2,02, 95% ДИ 1,28-3,20), p = 0,002) өрчүү ыктымалдыгы менен байланышкан генетикалык маркер болуп саналат. Окшош натыйжалар GSTT1 гениндеги нөлдүк полиморфизм үчүн алынган - салыштыруу тобундагы аялдарда GSTT1 генинин аймагынын делециясы (ОР = 3,04, 95% ДИ 2,00-4,64), p = 2,0 E-7) ЖМРдин өрчүү ыктымалдыгы менен байланышкан генетикалык маркер болуп саналат. Полиморфтук вариант p.Ile105Val (GSTP1 ген) анализи жатын моюнчасынын рагы менен ооруган бейтаптар менен салыштыруу тобунун аялдарынын ортосунда генотиптин же аллель жыштыктарынын бөлүштүрүлүшү боюнча статистикалык маанилүү айырмачылыктарды көрсөткөн эмес (p> 0,05). Кыргызстанда биринчи жолу GSTM1/rs366631, GSTP1/rs1695 жана GSTT1/rs17856199 полиморфизмдеринин жатын моюнчасынын рагынын генезисиндеги ролу аныкталган. Биринчи жолу изилденген полиморфизмдердин шишиктин кээ бир клиникалык жана морфологиялык мүнөздөмөлөрү менен байланышы мүнөздөлгөн. Биринчи жолу кыргыз этникалык тобунда ЖМРдин өрчүшүнө белгиленген генотиптердин таасири аныкталды, аны натыйжасында оорунун алдын алуу жана эрте диагностикалоо үчүн колдонууга болот.

Колдонуу чөйрөсү: онкология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Юсуфовой Мөлтүр Анваровны на тему «Роль генов биотраформации в развитии рака репродуктивной системы у женщин кыргызской национальности» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Ключевые слова: рак шейки матки, гены, полиморфизм, глутатион-трансфераза.

Цель: Изучение межгенных взаимодействий и вклад полиморфных локусов генов GSTM1, GSTP1, GSTT1 в формирование предрасположенности к раку шейки матки (РШМ) у женщин кыргызской национальности.

Объект исследования: В исследование включены 191 женщин кыргызской национальности. 95 женщин кыргызской национальности с морфологически верифицированным диагнозом рак шейки матки (группа случая) и 96 здоровых женщин (контрольная группа).

Предмет исследования: демографические, клинические, морфологические, лабораторные и генетические характеристики лиц в основной и контрольной группах. Исследование проведено по типу «случай/контроль». Все участники исследования подписали форму информированного согласия.

Методы исследования: генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) проводили с помощью ПЦР-RFLP для гена rs1695 GSTP1. Делеционные полиморфизмы в генах GSTT1 и GSTM1 определяли с помощью аллель-специфичной ПЦР в реальном времени. Анализ межгенных взаимодействий, проведенный с помощью программного обеспечения MDR 3.0.2.

Полученные результаты и их научная новизна: среди женщин в группе сравнения делеция области гена GSTM1 является генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ (ОР = 2,02, 95% ДИ 1,28-3,20), р = 0,002). Аналогичные результаты были получены для нулевого полиморфизма в гене GSTT1 - у женщин из группы сравнения делеция области гена GSTT1 является генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ (ОР = 3,04, 95% ДИ 2,00-4,64), р = 2,0E-7). Анализ полиморфного варианта p.Ile105Val (ген GSTP1) не выявил статистически значимых различий в распределении частот генотипов или аллелей между больными раком шейки матки и женщинами из группы сравнения (р> 0,05). Впервые в Кыргызстане определена роль полиморфизмов *GSTM1*/rs366631, GSTP1/rs1695 и *GSTT1*/rs17856199 в генезе РШМ. Охарактеризована связь исследуемых полиморфизмов с некоторыми клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Определено влияние обозначенных генотипов на развитие РШМ в кыргызской этнической группе, что может быть впоследствии использовано для профилактики и ранней диагностики заболевания.

Область применения: онкология.

SUMMARY

of the dissertation of Iusufova Moltur Anvarovna on the topic “The role of biotransformation genes in the development of reproductive system cancer in kyrgyz women” for the degree of candidate of medical sciences, major 14.01.12 – oncology

Keywords: cervical cancer, genes, polymorphism, glutathione transferase.

Aim: the study of intergenic interactions and the contribution of polymorphic loci of the GSTM1, GSTP1, GSTT1 genes to the formation of a predisposition to cervical cancer in women of Kyrgyz nationality.

The object of the study: 191 women of Kyrgyz nationality were included in the study. 95 women of Kyrgyz nationality with a morphologically verified diagnosis of cervical cancer (case group) and 96 healthy women (control group).

The subject of the study: demographic, clinical, morphological, laboratory and genetic characteristics of individuals in the main and control groups. The study was conducted according to the "case/control" type. All study participants signed an informed consent form.

Material and methods: genotyping of single nucleotide polymorphisms (SNP) was performed using PCR-RFLP for the rs1695 GSTP1 gene. Deletion polymorphisms in the GSTT1 and GSTM1 genes were determined using real-time allele-specific PCR. The analysis of intergenic interactions carried out using the MDR 3.0.2 software.

The results obtained and their scientific novelty. Among women in the comparison group, deletion of the GSTM1 gene region is a genetic marker associated with an increased likelihood of developing breast cancer (HR=2.02, 95% CI 1.28-3.20), p=0.002). Similar results were obtained for zero polymorphism in the GSTT1 gene - in women from the comparison group, deletion of the GSTT1 gene region is a genetic marker associated with an increased likelihood of developing breast cancer (HR = 3.04, 95% CI 2.00-4.64), p = 2.0E-7). Analysis of the polymorphic variant of p.Ile105Val (GSTP1 gene) did not reveal statistically significant differences in the frequency distribution of genotypes or alleles between patients with cervical cancer and women from the comparison group (p> 0.05). For the first time in Kyrgyzstan, the role of polymorphisms GSTM1/rs366631, GSTP1/rs1695 and GSTT1/rs17856199 in the genesis of breast cancer was determined. For the first time, the relationship of the studied polymorphisms with some clinical and morphological characteristics of the tumor was characterized. For the first time, the influence of the indicated genotypes on the development of breast cancer in the Kyrgyz ethnic group was determined, which can subsequently be used for the prevention and early diagnosis of the disease**.**

Scope of application: oncology.