

**O'ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI BIOFIZIKA VA BIOKIMYO
INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 RAQAMLI ILMIY KENGASH
BIOFIZIKA VA BIOKIMYO INSTITUTI**

NURMATOVA SAIDA BAXTIYAROVNA

**DORI PREPARATLARIGA SEZUVCHANLIKNING MOLEKULAR-
GENETIK VA METABOLIK MARKERLARI TAVSIFI**

03.00.01 – Biokimyo

**BIOLOGIYA FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD) DISSERTATSIYASI
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2023

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Nurmatova Saida Baxtiyarovna

Dori preparatlariga sezuvchanlikning molekulyar-genetik va metabolik markerlari tavsifi3

Нурматова Саида Бахтияровна

Характеристика молекулярно-генетических и метаболических маркеров чувствительности к лекарственным препаратам21

Nurmatova Saida Baxtiyarovna

Characterization of molecular-genetic and metabolic markers of sensitivity to drugs39

E'lon qilingan ishlar ro'yhati

Список опубликованных работ

List of published works.....43

**O'ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI BIOFIZIKA VA BIOKIMYO
INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 RAQAMLI ILMIY KENGASH
BIOFIZIKA VA BIOKIMYO INSTITUTI**

NURMATOVA SAIDA BAXTIYAROVNA

**DORI PREPARATLARIGA SEZUVCHANLIKNING MOLEKULAR-
GENETIK VA METABOLIK MARKERLARI TAVSIFI**

03.00.01 – Biokimyo

**BIOLOGIYA FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD) DISSERTATSIYASI
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2023

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2019.4.PhD/B384 raqami bilan ro'yhatga olingan.

Dissertatsiya O'zbekiston Milliy Universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengashning veb-sahifasida www.ibb-nuu.uz va «Ziyonet» Axborot ta'lim portalida (www.ziyonet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Dalimova Dilbar Akbarovna
biologiya fanlari doktori

Rasmiy opponentlar:

Dalimova Surayyo Nugmanovna
biologiya fanlari doktori, professor

Ubaydullayeva Xurshida Abdullayevna
biologiya fanlari doktori

Yetakchi tashkilot:

Genetika va o'simliklar eksperimental biologiyasi instituti

Dissertatsiya himoyasi O'zbekiston Milliy universiteti Biofizika va biokimyo instituti huzuridagi ilmiy darajalar beruvchi DSc.03/30.12.2019.B.01.13 raqamli Ilmiy kengashning 2023 yil « » soat dagi majlisida bo'lib o'tadi (Manzil: 100174, Toshkent shahri, Olmazor tumani, Talabalar shaharchasi, Universitet ko'chasi, 174-uy, Tel.: (99871) 246-68-96.

Dissertatsiya bilan O'zbekiston Milliy universiteti Biofizika va biokimyo instituti huzuridagi Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (№ raqami bilan ro'yhatga olingan). Manzil: 100174, Toshkent shahri, Olmazor tumani, Talabalar shaharchasi, Universitet ko'chasi, 174-uy, Tel.: (99871) 246-68-96. E-mail: ibb-nuu@mail.ru.

Dissertatsiya avtoreferati 2023 yil « » kuni tarqatildi.
(2023 yil « » dagi raqamli reyestr bayonnomasi).



Sabirov Ravshan Zairovich

Ilmiy darajalar beruvchi
Ilmiy kengash raisi, b.f.d., akademik

Pozilov Ma'murjon Komiljonovich

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
ilmiy kotibi, b.f.d.

Kadirova Dilbar Abdullayevna
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash qoshidagi
ilmiy seminar raisi, b.f.d., professor

KIRISH (Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Bugungi kunda dunyoda zamonaviy tibbiyotning eng jiddiy muammolaridan biri bu ratsional terapiya (samarali va xavfsiz dori terapiyasi) hisoblanadi. Nashr etilgan statistik ma'lumotlarga ko'ra, bemorlarning 30-60 foizida dori-preparatlarini tavsiya etilgan dozasi va qabul qilish tartibi samarasiz kechgan, ularning 30 foizida esa salbiy reaksiyalar kuzatilgan. Yiliga AQSHdagi shifoxonalarda bemorlarning 6,7 foizida (2mln 216 ming) o'lim kuzatilgan bo'lib, ularning 0,32 foizi (106 ming) dori-preparatlarning salbiy reaksiyalari natijasida halok bo'lgan. Dori preparatlarining salbiy ta'siridan o'lim holatlari barcha o'lim ko'rsatkichlari bo'yicha to'rtinchi o'rinda turadi. Dori preparatlariga nojo'ya reaksiyalarni oldini olish maqsadida ularni metabolizmida qatnashuvchi oqsillar genlaridagi polimorfizmlarni aniqlash optimal dori preparatlarini va ularning dozasi tanlashda muhim ahamiyat kasb etadi.

Jahonda yirik ilmiy tadqiqot markazlarida dori preparatlari va ularning metabolizmi hamda ta'sir etish mexanizmlari tadqiq qilinmoqda. Ilmiy markazlar tomonidan yaratilgan ma'lumotlar bazasida preparatlarni metabolizmida ishtirok etuvchi oqsillar, ularni kodlovchi genlar va polimorfizmlari aks etgan. Nufuzli klinik markazlarda bemorlarni preparatlarga sezgirligini aniqlash maqsadida molekulyar-genetik test o'tkaziladi. Rivojlangan davlatlarda dori preparatiga sezuvchanlikni aniqlashning molekulyar-genetik test sistemalari ishlab chiqarilmoqda. Test natijalariga ko'ra, dori preparatini dozasi, qabul qilish tartibi individual tarzda belgilanadi. Preparatlar metabolizmida qatnashuvchi molekulyar-genetik markerlar polimorfizmlarini uchrashi etnik jihatdan farqlanadi. Shuning uchun turli davlatlar aholisi uchun spetsifik test sistemalari yaratilmoqda.

O'zbekistonda turli kasalliklarni molekulyar-genetik skrining usullari yo'lga qo'yilgan. Ushbu yo'nalishda amalga oshirilgan tadbirlar asosida ma'lum natijalarga, ya'ni kasalliklarni rivojlanishida marker genlar va ularning polimorfizmlarini aniqlashga erishildi. O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish Harakatlar strategiyasida "...ilmiy-tadqiqot va innovatsiya faoliyatini rag'batlantirish, ilmiy va innovatsiya yutuqlarini amaliyotga joriy etishning samarali mexanizmlarini yaratish"¹ vazifalari belgilab berilgan. Shu munosabat bilan, odamlarda dori preparatlarini metabolizmida ishtirok etuvchi marker genlaridagi polimorfizmlarni hamda qondagi metabolitlarni aniqlash individual terapiya uchun farmakogenetik testlarni yaratishda muhim ahamiyat kasb etadi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 7-fevraldagi PF-4947-son "2017-2021-yillarda O'zbekiston Respublikasini rivojlantirishning beshta ustuvor yo'nalishi bo'yicha Harakatlar strategiyasi to'g'risida"gi farmoni, O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 20-iyundagi PQ-3071-son "O'zbekiston Respublikasi aholisiga 2017-2021-yillarda ixtisoslashtirilgan tibbiy yordam ko'rsatishni yanada rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida"gi qarori hamda

¹ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining "O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish Harakatlar strategiyasi" to'g'risidagi PF-4947-sonli farmoni

mazkur faoliyatga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi. Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining VI "Tibbiyot va farmakologiya" ustuvor yo'nalishiga muvofiq bajarilgan.

Muammoning o'rganilganlik darajasi. Amerikalik olimlar (Motulsky A.G. 1957; Kalow W. 1965) terapiyaga genetik omillarni tadqiq qilgan. Qator olimlar tomonidan dori preparatlarni organizmda metabolizmi tezligi, insonlarni preparatlarga sezgirligini genetik faktorlarini tavsiflagan (Ingelman-Sundberg M. 2005, Zanger U.M. va boshqalar; Sakuyama K. va boshqalar, 2008). Dori preparatlarini metabolizmida qatnashuvchi sitoxrom P450 2D6 fermenti va uni kodlovchi gen polimorfizmlarini preparat metabolizmi tezligiga hamda doriga nojo'ya ta'sirini tahlil qilingan (Stamer, U. M. va boshq., 2010; Leppert W., 2011; Madadi P. va boshq., 2012). Preparatlarni transportida ishtirok etuvchi P-glikoprotein oqsili va uni kodlovchi MDR1 geni polimorfizmlari bilan plazmada digoksinning kontsentratsiyasi o'rtasidagi bog'liqlik aniqlangan (Hoffmeyer S. va boshqalar, 2000). Bir qancha meta-tahlillarda MDR1 geni polimorfizmlarini uchrashi turli etnik guruhlarda xilma-xil ekanligi ko'rsatilgan (Kimchi-Sarfaty C., 2007; Sai K. va b., 2003). Xitoy olimlari P-glikoproteinining funktsiyasi va uning dori preparatlarini metabolizmidagi ahamiyatini aniqlagan (Li Y.H. va boshqalar, 2006; Zhou S.F., 2008;). Metabolitlarni va ularning organizmdagi vazifasini Kirchmair va b. (2013) va Canfield C.A. (2019) tadqiq qilgan. David G. Le Couteur va boshqalar (2020) aminokislotalar darajasining yoshga ta'sirini ko'rishdi, Manuela J. Rist va boshqalar (2017) odamda jins va yosh bilan bog'liq metabolik ko'rsatkichlarni tahlil qilgan.

MDH mamlakatlarida P-glikoproteinni ingibirlash yo'li bilan onkologik kasalliklarda dori preparatlariga rezistentlikni pasayishiga erishilgan (Yakusheva, Shulkin va boshq., 2014). Rossiyalik olimlar tomonidan bemorlarda beta-blokatorlar, antipsixotiklarning farmakokinetikasi va farmakodinamikasiga CYP2D6 fermentini gen polimorfizmining ta'siri aniqlandi (Shumkov va b., 2014; Kurilev A.A. va b., 2017).

O'zbekistonda ham dori preparatlarini metabolizmida qatnashuvchi oqsillar genlari polimorfizmlarini qisman tadqiq qilingan. Kadirova D.A. va b. (2022) onkologik bemorlarda kimyoterapiyaning samaradorligini aniqlashda MDR1 geni polimorfizmlarining ahamiyatini tavsiflagan. G.S.Ochilovanning (2022) tadqiqotida oshqozon-ichak kasalliklarini davolashda MDR1 geni polimorfizmlari bilan assotsiatsiyasi ko'rsatilgan. O'tkazilgan tadqiqotlar sog'lom insonlarda populyatsion doirada o'tkazilmaganligi sababli natijalarni populyatsion statistik tahlili yetarli emas. Shuningdek, shartli sog'lom insonlarda metabolitlar va ularning molekulyar-genetik markerlar bilan assotsiatsiyasi tahlil qilinmagan.

Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy tadqiqot rejalari bilan bog'liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti Biofizika va

biokimyo institutining ilmiy-tadqiqot ishlari rejasining PZ-20170930146 “Dori preparatlariga sezgirlikni aniqlashga qaratilgan potentsial molekulyar-genetik markerlar panelini ishlab chiqish” (2018-2020 yillar), va Ilg‘or texnologiyalar markazining PZ-20170930146-12 “Farmakogenetik markerlarni testlash uchun diagnostikumlar ishlab chiqish” (2018-2020-yillar) mavzusidagi loyihalari doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi dori preparatlariga sezuvchanlikning molekulyar-genetik markerlarini uchrash chastotasini va metabolom profilni tadqiq qilish.

Tadqiqotning vazifalari:

CYP2D6 genining C100T polimorfizmi bo‘yicha genotiplar va allellarning uchrash chastotasini o‘rganish;

shartli sog‘lom odamlarning o‘rganilayotgan namunalarda MDR1 geni polimorf markerlarining allellari va genotiplarining tarqalishini tadqiq qilish va bu genlarning O‘zbekiston aholisida dori preparatlari metabolizmiga qo‘shgan hissasini aniqlash;

shartli sog‘lom odamlarda klinik ahamiyatga ega bo‘lgan metabolik biomarkerlarni tadqiq qilish;

dori preparatlari metabolizmi va transportida ishtirok etuvchi marker genlar polimorfizmlari bilan metabolitlarning assotsiatsiyasini aniqlash.

Tadqiqotning ob'ekti sifatida shartli sog‘lom (irsiy va surunkali kasalliklari bo‘lmagan, 6 oy davomida infeksiyon kasalliklar bilan kasallanmagan) insonlarning qon va DNK namunalari olingan.

Tadqiqotning predmeti CYP2D6 va MDR1 genlari polimorfizmlarining uchrash chastotasini, shuningdek, qon plazmasidagi metabolitlarni aniqlash hisoblanadi.

Tadqiqotning usullari. Dissertatsiyada DNKni ajratib olish usuli, spektrofotometriya, genlarning amplifikatsiyasi (polimeraza zanjir reaksiyasi – PZR, PCR - polymerase chain reaction), restriksion fragmentlar uzunligini polimorfizmi (RFLP - Restriction fragment length polymorphism), gel-elektroforez, yadro magnit rezonansi (YaMR) kabi biokimyoviy va molekulyar-genetik metodlar, shuningdek statistik dasturlardan foydalanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

shartli sog‘lom odamlarda CYP2D6 (C100T) va MDR1 (C1236T, G2677T/A, C3435T) genlarining polimorfizmlari bo‘yicha genotip va allellarini uchrash chastotalari aniqlandi;

ilk marta yadro magnit rezonansi metodi yordamida shartli sog‘lom odamlarning ba‘zi metabolitlari tahlil qilindi;

ayrim metabolitlarning (leytsin, alanin, atsetat, glikoprotein (atsetillar), pirouzum kislota, glutamin, kreatinin, prolin, glyukoza, formiat) kontsentratsiyasi yoshga qarab ortib borishi aniqlandi;

dori preparatlarini metabolizmida (CYP2D6) va transportida (MDR1) ishtirok etadigan genlar polimorfizmlari (C100T, C1236T, G2677T/A, C3435T) bilan metabolitlarni bog‘liqligi o‘rganildi.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

dori preparatlari metabolizmi tezligini belgilab beruvchi CYP2D6 genining C100T polimorfizmi bo'yicha genotiplarini aniqlash imkoniyati yaratildi. Bu esa klinikalarda bemorlarga dori preparati dozasi belgilashda asos bo'ladi;

dori preparatini transporterining MDR1 marker geni C1236T, C3435T polimorfizmlari bo'yicha alternativ allellarini O'zbekiston aholisida yuqori chastotada uchrashi aniqlandi. Shu sababli, ushbu polimorfizmlarni turli kasalliklar terapiyasida farmakogenetik test uchun marker sifatida olish mumkin;

shartli sog'lom odamlarning metabolitlar tahliliga asosan ularni yoshga, jinsga bog'liq holda o'zgarishi isbotlandi va shunga ko'ra ular turli kasalliklar bilan og'rigan insonlarni metabolizmi bilan taqqoslashda va populyatsion metabolom tadqiqotlarida etalon sifatida xizmat qilishi mumkin.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi tadqiqot natijalari zamonaviy biokimyoviy, molekulyar-biologik va molekulyar-genetik tadqiqot usullari yordamida olinganligi bilan tasdiqlanadi. Natijalar tahlillari Hardi-Vaynberg, Manna-Uitni, Kraskel-Uollis, SciPy dasturlar paketi kabi statistik dasturlar yordamida amalga oshirilgan hamda amaliyotga joriy etilganligi bilan izohlanadi. Natijalarning ishonchliligi ularning milliy va xalqaro konferensiyalarda muhokama qilinishiga, shuningdek, tadqiqot natijalarining ilmiy jurnallarda nashr etilishiga asoslanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati O'zbekistonda yashovchi shartli sog'lom odamlarda CYP2D6 geni C100T, MDR1 geni C1236T, C3435T polimorfizmlari alternativ allellarining uchrash chastotasi yuqori ekanligi bilan izohlanadi. Metabolitlarni aniqlashda foydalanilgan yadro magnit rezonansi metodi o'zlashtirildi. Metabolitlarning CYP2D6 geni C100T polimorfizmi, MDR1 geni C1236T, G2677T/A polimorfizmlari genotiplari bilan assotsiatsiyasi kuzatildi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati shundan iboratki, P-glikoprotein transporter oqsili uchun mas'ul bo'lgan MDR1 genining (C1236T, C3435T) polimorfizmlarini genotiplash natijasida dori metabolitlari odamlarning taxminan 9 foizida hujayradan maksimal darajada zararsiz chiqariladi va boshqa odamlarda dori metabolitlarini jigar hujayralarida uzoq vaqt qolishi natijasida intoksikatsiya kuzatilishi mumkin. Ushbu tahlil kelajakda bemorlarga dori preparatlari va ularning dozalarini tanlashda amaliy yordam berishi mumkin. Shuningdek, O'zbekiston aholisida CYP2D6 genining C100T, MDR1 genining C1236T va C3435T polimorfizmlari alternativ allellarining uchrash chastotasi yuqoriligi sababli klinikalarda dori preparatlariga sezuvchanlikni aniqlashda marker sifatida olish mumkin.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Dori preparatlariga sezuvchanlikning molekulyar-genetik va metabolik markerlari bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

PCR-RFLP protokollaridan foydalangan holda P450 sitoxromini va transporter oqsilini polimorfizmlari genotiplarini aniqlash natijalari Gothenburg universitetining "Department of Molecular and Clinical Medicine" loyihasida qo'llanilgan (Gyoteburg universitetining 2023 yilning 12 maydagi

ma'lumotnomasi). Natijada, PCR-RFLP reaksiyalarini optimallashtirishga sarflangan vaqtni tejash mumkin bo'ldi, shuningdek P450 sitoxromi va transporter oqsil polimorfizmlarini farmakogenetik testlar uchun dori preparatlari metabolizmining muhim molekulyar-genetik markerlari sifatida ishlatilishi mumkin;

dori preparatlarini metabolizmida ishtirok etuvchi oqsillar genlari polimorfizmlarini aniqlash uchun praymerlar, fermentlar, optimizatsiya qilingan reaksiya sharoitlaridan va natijalarni interpretatsiya qilish hamda genotiplarni uchrash chastotasi statistikasidan FZ-201811215 "O'zbek populyatsiyasidagi yurak qon-tomir kasalliklari bilan kasallangan shaxslarni personallashtirilgan davolashda molekulyar-genetik markerlarni qo'llash" mavzusidagi loyihada foydalanilgan (O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligining ma'lumotnomasi). Natijada, yurak-qon tomir kasalliklari bemorlarida dori preparatlari metabolizmida ishtirok etuvchi oqsillarni genlari polimorfizmlari bo'yicha genotiplandi va allellar uchrash chastotasi aniqlandi. Shuningdek, mazkur ilmiy natijalardan dori preparatlariga sezuvchan molekulyar-genetik tashxislash orqali bemorlarga dori preparatlarini va ularning dozalarini individual tarzda belgilash imkoniyati yaratilgan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 2 ta xalqaro va 10 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokamadan o'tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 16 ta ilmiy ish nashr etilgan. Shulardan O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining doktorlik dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 5 ta ilmiy maqolalar, jumladan, 3 ta respublika va 2 tasi xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya ishi kirish, to'rt bob, yakuniy qism, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati, shartli qisqartmalar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 112 betni tashkil etadi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida mavzuning dolzarbligi va zarurati asoslangan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, ob'yekt va predmetlari tavsiflangan, respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ilmiy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilish, nashr etilgan ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning "**Organizmida dori preparatlarining metabolizmi va unda ishtirok etuvchi markerlar (fermentativ va genetik)**" deb nomlangan birinchi bobida dori preparatlari metabolizmining xususiyatlari har tomonlama tahlil qilinib, mavjud holatga ilmiy nuqtai nazardan baho berilgan. Ushbu bobda dori preparatlari metabolizmining bosqichlari, metabolizmga ta'sir etuvchi omillar, molekulyar-genetik markerlarni roli va ularning dori preparatlari metabolizmiga ta'sir

mexanizmlari ochib berilgan adabiyotlar sharhi keltirilgan. Dori preparatlari metabolizmida metabolik markerlarning roli haqida ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“Molekulyar-genetik va metabolik markerlarni aniqlashning zamonaviy usullari”** deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqot olib borish bosqichlari, ularning bajarilishida foydalanilgan materiallar va uslublar keltirilgan. Xususan, O‘zbekistonda yashovchi 18-80 yoshdagi ($M=41,3\pm 15,4$) 342 nafar shartli sog‘lom (surunkali va irsiy kasalliklari bo‘lmagan, 6 oy davomida infeksiyon kasalliklar bilan kasallanmagan) shaxslarni qon namunalari o‘rganildi. Ilmiy tadqiqotni bajarishda DNK-ekstraksiyasi, gel-elektroforez, spektrofotometriya, polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR, PCR – polymerase chain reactions), restriksion fragmentlar uzunligini polimorfizmi (RFLP - Restriction fragment length polymorphism), yadro magnit rezonansi (YaMR) va statistik dasturlardan foydalanilgan.

Dissertatsiyaning **“Dori preparatlarining metabolizmida ishtirok etuvchi MDR1 va CYP2D6 genlarini uchrash chastotalarining molekulyar-genetik tahlili”** nomli uchinchi bobida ishtirokchilarning antropometrik (BMI – (body mass index) tana massasi indeksi), ba’zi fiziologik (SAB – sistolik arterial bosim, DAB – diastolik arterial bosim) va biokimyoviy (glyukoza, umumiy xolesterin) ko‘rsatkichlari bo‘yicha ma‘lumotlarni tahlil qilish natijalari, CYP2D6 genining C100T, MDR1 geni C1236T, G2677T/A, C3435T polimorfizmlarining uchrash chastotasi, shuningdek ishtirokchilarda MDR1 geni polimorfizmlari genotiplarining kombinatsiyasi yoritilgan. Ushbu polimorfizmlar mamlakatimizda keng tarqalgan yurak-qon tomir va onkologik kasalliklarda qo‘llaniladigan dori preparatlarining metabolizmida ishtirok etadi. CYP2D6 bir qator yurak-qon tomir kasalliklari va ruhiy kasalliklarni davolashda keng qo‘llaniladigan dorilar (β -blokatorlar, antiaritmiklar, analeptiklar, antidepressantlar va analgetiklar)ning metabolizmida ishtirok etadi. P-glikoproteinining substratlari saratonga qarshi dori vositalari, yurak preparatlari, OIV-proteaza ingibitorlari, immunodepressantlar, antibiotiklar, sitostatiklardir.

Antropometrik, ba’zi fiziologik va biokimyoviy ko‘rsatkichlar bo‘yicha ma‘lumotlarni tahlil qilish natijasida jins (1-jadval) va yosh guruhlari (2-jadval) o‘rtasida statistik jihatdan ahamiyatli farqlar aniqlandi. Ishtirokchilar uchta yosh guruhlariga bo‘lingan: 131 nafar yosh ko‘ngillilar (18 yoshdan 30 yoshgacha) ($M=25,77\pm 2,91$), 108 nafar o‘rta yoshdagi ko‘ngillilar (31 yoshdan 54 yoshgacha) ($M=41,53\pm 6,83$), 103 nafar keksa yoshdagi ko‘ngillilar (55 yosh va undan katta) ($M=61,24\pm 6,4$). Ulardan 153 nafari erkak ($M=39,81\pm 14,7$) va 189 nafari ayollar ($M=42,54\pm 15,96$).

Ushbu tadqiqot uchun tanlangan ko‘ngillilarning o‘rganilgan ma‘lumotlarini tahlil qilish natijasida BMI, glyukoza va umumiy xolesterinning o‘rtacha qiymatlari erkaklar va ayollar o‘rtasida statistik jihatdan sezilarli darajada farq qilmasligi aniqlandi. Biroq, erkaklarda SAB va DAB ning o‘rtacha qiymatlari (mos ravishda $116,83 \pm 6,55$; $78,3 \pm 8,5$) ayollarga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori ($108,44 \pm 11,96$; $72,6 \pm 9,78$) ($p<0,05$) ekanligi kuzatildi.

1-jadval.**O'rganilayotgan ko'rsatkichlarning jins bo'yicha taqsimlanishi (M±SE)**

Parametrlar	Erkaklar (n=153)	Ayollar (n=189)	P-value	U kriteriy
BMI, kg/m ²	25,67 ± 4,07	25 ± 4,91	0,71138	48888,5
SAB, mm rt.st.	116,83 ± 6,55	108,44 ± 11,96	0,00001	5441
DAB, mm rt.st.	78,3 ± 8,5	72,6 ± 9,78	0,00001	6059,5
Glyukoza, mmol/l	4,94 ± 1,03	4,3 ± 0,77	0,32708	52832,5
Umumiy xolesterin, mmol/l	3,81 ± 0,74	3,85 ± 0,76	0,08914	51195

2-jadval.**O'rganilayotgan ko'rsatkichlarning yosh guruhleri bo'yicha taqsimlanishi (M±SE)**

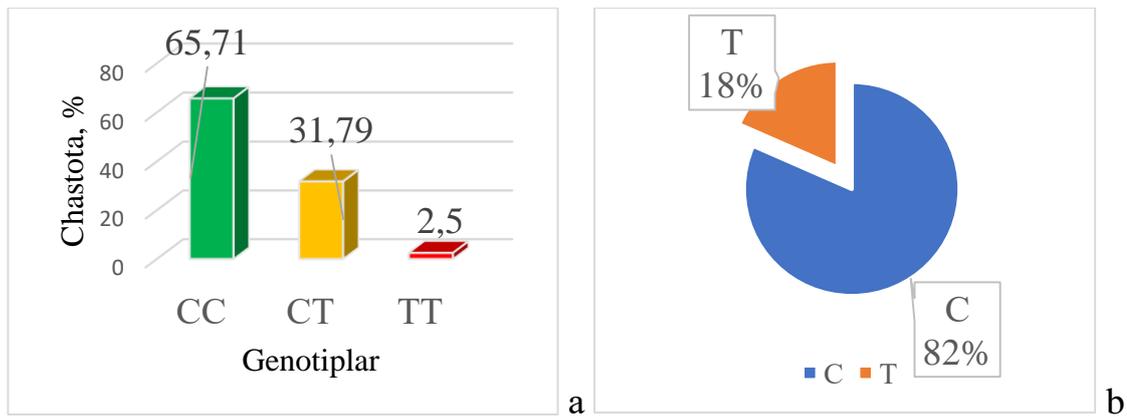
Parametrlar	18-30 yosh (n=131)	31-54 yosh (n=108)	55+ yosh (n=103)	P-value	H kriteriy
BMI, kg/m ²	22,72±3,78	25,88±3,68	28,19±4,53	0,00187	12,5672
SAB, mm rt.st.	107,17±11,89	111,42±12,75	117±10,54	0,00001	26,2696
DAB, mm rt.st.	72,22±10,72	74,88±10,05	77,66±7,2	0,0005	15,202
Glyukoza, mmol/l	4,33±0,83	4,34±1,11	4,5±0,68	0,00001	22,673
Umumiy xolesterin, mmol/l	3,63±0,64	3,76±0,71	4,18±0,81	0,00001	36,9622

Ko'ngillilarning yosh guruhleri bo'yicha o'rganilgan ko'rsatkichlarni tahlil qilish natijasida yosh ortishi bilan BMI, arterial qon bosimi, qondagi glyukoza va umumiy xolesterin miqdorining o'rtacha ko'rsatkichlari statistik jihatdan ahamiyatli oshib borishi aniqlandi ($p < 0,05$). Bu farqlarni yoshning ortishi natijasida inson organizmidagi metabolizm o'zgarishi bilan izohlash mumkin.

CYP2D6 genining C100T, MDR1 genining C1236T, G2677T/A, C3435T polimorfizmlarini genotiplash maqsadida PZR amplifikatsiyasi va RFLP analizi amalga oshirildi.

CYP2D6 genining C100T polimorfizmi bo'yicha ko'ngillilarni (n=280) genotiplash natijasida quyidagi chastotalar aniqlandi: CC - 65,71%, CT - 31,79%, TT - 2,5% (1-rasm, a). Genotip va allellarning taqsimlanishi Xardi-Vaynberg muvozanatiga mos keldi ($\chi^2=0,97$; $p=0,32$). C allelining chastotasi 82%, T allelini chastotasi esa 18%ni (1-rasm, b) tashkil qildi.

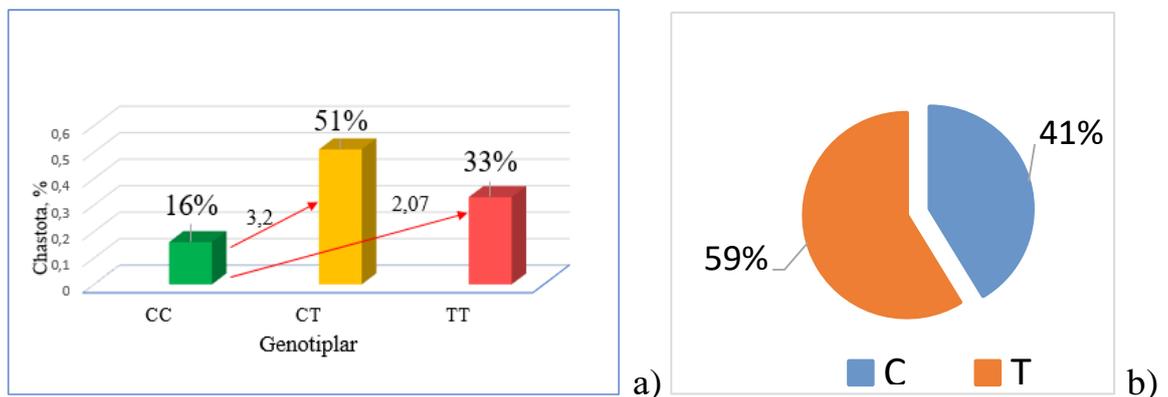
Shuningdek, ushbu polimorfizmi jins bo'yicha genotip va allellarining tarqalishi tahlil qilindi. Xi-kvadrat testi erkaklar va ayollar guruhleri o'rtasida genotiplarning uchrash chastotalari farq qilmasligini ko'rsatdi, $\chi^2(1, N=280) = 1,12$; $p=0,57$ (χ^2 (erkinlik darajasi (df – degree of freedom), N= namunalar hajmi) = xi-kvadrat statistik ko'rsatkichi, p=p-qiymati).



1-rasm. CYP2D6 geni C100T polimorfizmining genotiplari (a) va allellarining (b) tarqalishi (n=280).

Shunday qilib, CT, TT (GA, AA) genotipiga ega bo'lgan shaxslarda CYP2D6 fermenti faolligining pasayishi kuzatiladi va ularga individual holda, dori preparatlarining pastroq dozalarini tanlash tavsiya etiladi. Chunki, standart dozani qo'llash organizmda dori preparatining to'planishiga hamda nojo'ya reaksiyalarning rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Bizning tadqiqotimizda CT va TT genotiplari 96 (34,3%) namunada aniqlangan. O'zbekiston populyatsiyasida CYP2D6 genining C100T (rs1065852) polimorfizmi minor allelining (T) uchrash chastotasi yuqori bo'lganligi sababli, ushbu polimorfizmni yurak qon-tomir va ruhiy kasalliklarni davolashda qabul qilinadigan dori preparatlari (β -blokatorlar, antiaritmiklar, analeptiklar, antidepressantlar va analgetiklar) metabolizmini muhim biomarkeri sifatida farmakogenetik testlarda qo'llash uchun tavsiya qilinishi mumkin.

MDR1 genining C1236T polimorfizmi bo'yicha genotiplash natijalariga ko'ra, CC genotipining chastotasi 16%, CT – 51% va TT – 33% ni tashkil qildi (2-rasm, a). Genotip va allellarning uchrash chastotalarini tahlili Xardi-Vaynberg muvozanatiga mos keladi ($\chi^2=0,99$; $p=0,31$).

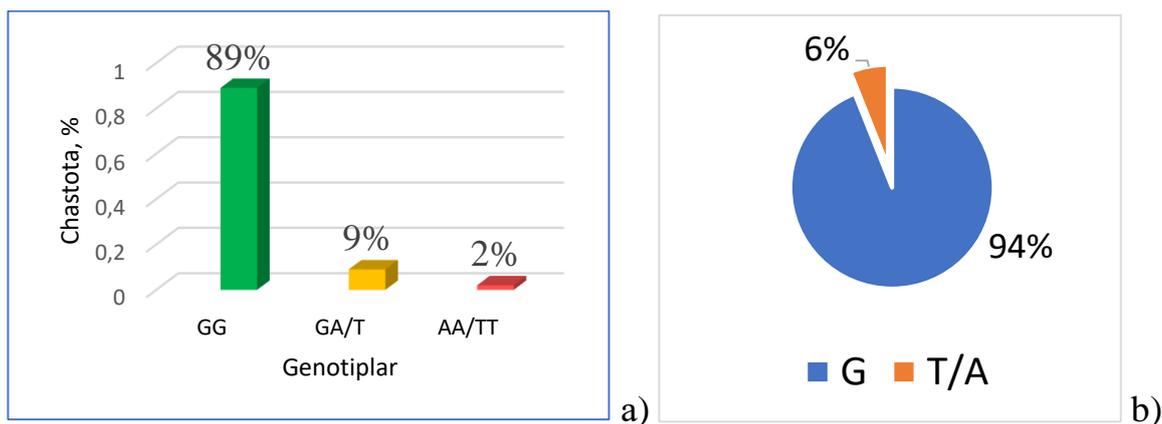


2-rasm. MDR1 genining C1236T polimorfizmining genotiplari (a) va allellarini (b) uchrash chastotalarini taqsimoti (n=340).

Geterozigota CT genotipining uchrash chastotasi gomozigota (normal) CC genotipiga qaraganda 3,2 marta, TT genotipi esa 2,07 marta ko'p ekanligi aniqlandi. C allelining uchrash chastotasi 41%, T alleli esa 59% ni tashkil qildi (2-rasm, b). Alternativ T allelining uchrashi C allelga qaraganda 18%ga ko'proq ekanligi aniqlandi.

Shuningdek, MDR1 geni C1236T polimorfizmini jins bo'yicha uchrash chastotalarining tarqalishi o'rganildi. Tadqiqot natijasida ko'ngillilarning jins bo'yicha taqsimotiga ko'ra ushbu polimorfizmni genotip va allellarining chastotasi o'rtasida sezilarli farqlar topilmadi. Xi-kvadrat testi erkaklar va ayollar guruhlarida o'rtasida genotiplarning uchrash chastotalari farq qilmasligini ko'rsatdi ($\chi^2=0,47$, $p=0,78$.)

Namunalarda MDR1 geni G2677T/A variantining uchrash chastotasini aniqlash uchun genotiplar tahlili o'tkazildi. Natijada, GG genotipi 89%, GA/T – 9%, TT/AA – 2%ni tashkil qildi (3-rasm, a). Genotip chastotalarini taqsimlanishi Xardi-Vaynberg muvozanatiga mos kelmasligini ko'rsatdi ($p=0,005$).

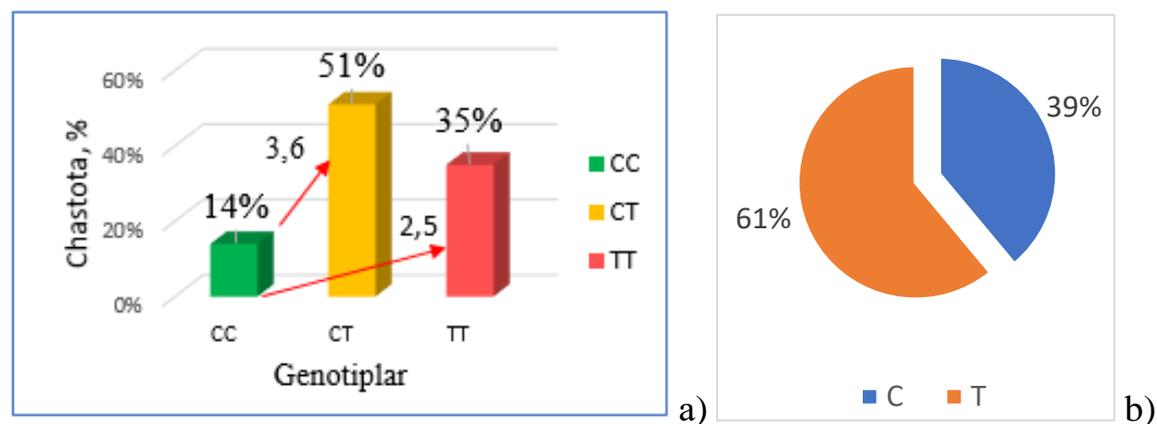


3-rasm. MDR1 genining G2677T/A polimorfizmining genotiplari (a) va allellari (b) taqsimoti.

Gomo- va geterozigotali shaklda G allelining uchrash chastotasi 94%ni, A/T allelining chastotasi – 6%ni tashkil qildi (3-rasm, b).

Shu bilan birga tadqiqotda G2677T/A polimorfizmini jins bo'yicha uchrash chastotalarining taqsimlanishi o'rganildi. Xi-kvadrat testi erkaklar va ayollar guruhlarida o'rtasida genotiplarning uchrash chastotalari farq qilmasligini ko'rsatdi ($\chi^2=1,59$; $p=0,45$).

MDR1 geni C3435T polimorfizmini bo'yicha namunalarni genotiplash natijasida quyidagi genotiplar aniqlandi: CC – 14%; CT – 51%; TT – 35% (4-rasm, a). Genotiplarni uchrash chastotalarining taqsimlanishi Xardi-Vaynberg muvozanatiga mos keldi ($p=0,23$).

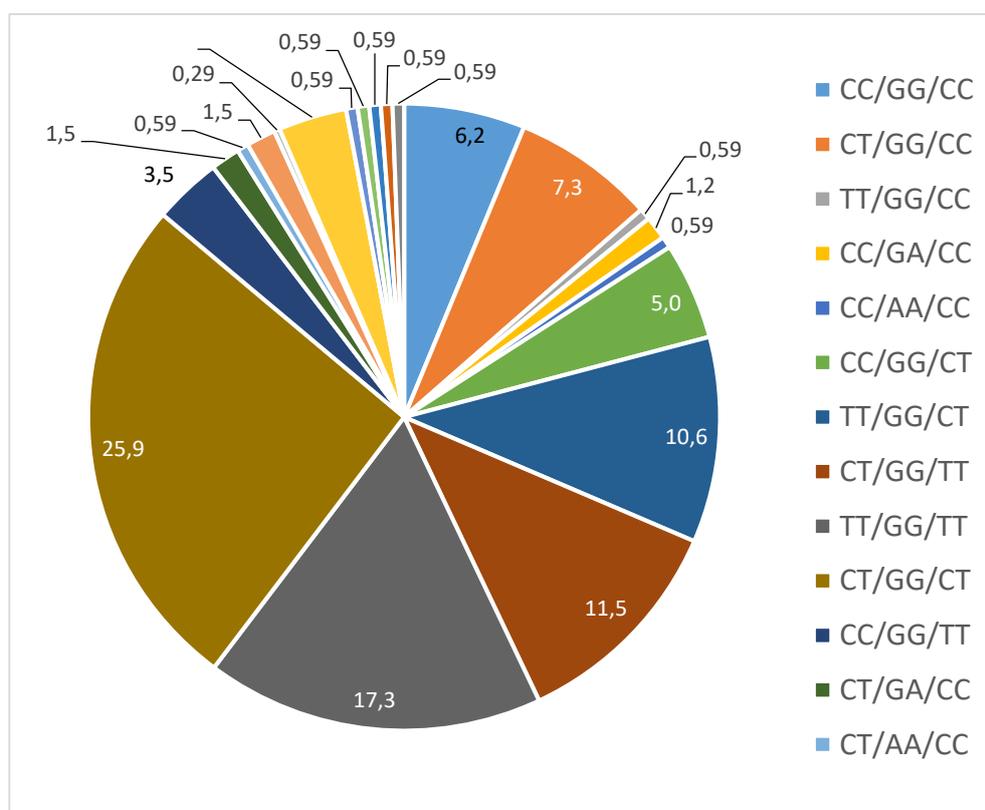


4-rasm. MDR1 geni C3435T polimorfizmini genotiplari (a) va allellari (b) taqsimoti (n=342).

Natijalarga ko'ra, CT genotipining uchrash chastotasi CC genotipiga qaraganda 3,6 marta, TT esa 2,5 marta ko'p uchraganligi aniqlandi. C allelining gomo- va heterozigotali shaklda uchrash chastotasi 39%ni, T allelining chastotasi 61%ni tashkil etdi (4-rasm, b). C3435T polimorfizmi T allelining uchrash chastotasi C allelining chastotasidan 22% yuqori ekanligi aniqlandi.

Tadqiqot natijasida ko'ngillilarni jins bo'yicha taqsimotiga ko'ra, genotiplar va allellar chastotasi o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli farqlar aniqlanmadi ($\chi^2=0,42$; $p=0,8$).

Ushbu tadqiqotda MDR1 genining C3435T, G2677T/A va C1236T polimorfizmlarining birgalikda uchrashi ham baholandi. Natijada CT/GG/CT (25,9%), TT/GG/TT (17,3%), CT/GG/TT (11,5%), TT/GG/CT (10,6%) genotiplarining kombinatsiyalari ko'proq uchrashi aniqlandi (5-rasm).

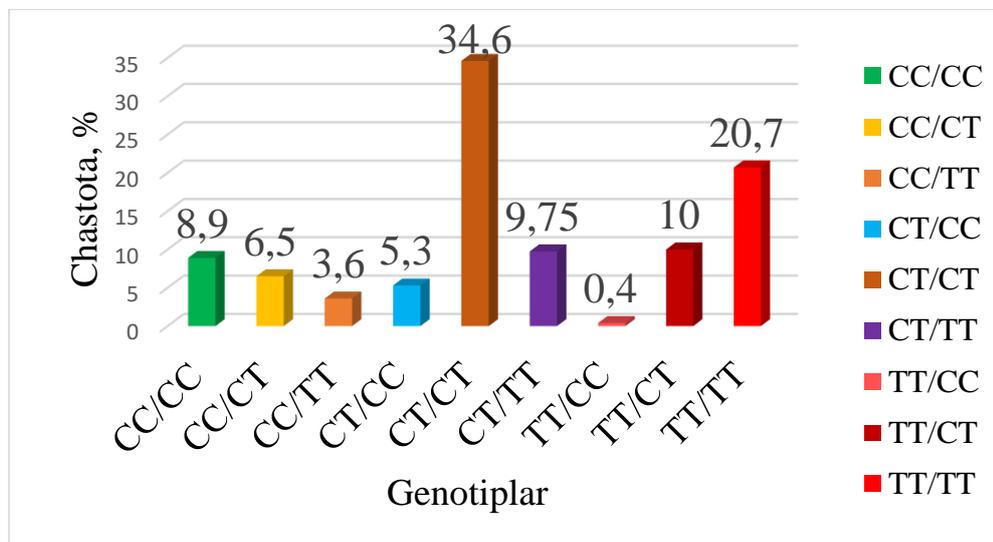


5-rasm. MDR1 genining C3435T, G2677T/A va C1236T polimorfizmlari genotiplari kombinatsiyasining uchrash chastotasi (n=340).

Biroq, bir vaqtning o'zida uchta polimorfizm bo'yicha (TT/AA/TT) alternativ allellarni tutgan gomozigota variantlari kuzatilmadi. Tahlil qilingan MDR1 genining polimorfizmlari bo'yicha referens allellarni tutgan CGC gaplotipining uchrash chastotasi 6,2%ni tashkil etdi. Bu shuni anglatadiki, ko'ngillilarning 6 foizida ksenobiotiklar va sitotoksinlar hujayradan tashqariga maksimal samaradorlik bilan chiqariladi. Ko'ngillilarning 94 foizida esa P-gp oqsilini ekspressiyasining pasayishi kuzatiladi, bu esa hujayrada oqsilning yetishmovchiligiga, to'qima suyuqligi, safro, siydikka toksinlar va ksenobiotiklarni hujayradan tashqariga chiqarish intensivligini pasayishi hamda natijada to'qimalarning intoksikatsiyasiga olib keladi.

Xi-kvadrat statistik testi natijasida biz MDR1 genining C1236T va C3435T polimorfizmlari bir-biri bilan bog'liqligini aniqladik ($p=0,000003$). C1236T va

C3435T polimorfizmlari genotiplarining kombinatsiyasi natijalariga ko'ra, odamlarning 8,9 foizi normal genotiplarga (CC/CC) ega ekanligi aniqlandi. Qolgan 91,1% odamlarda P-glikoprotein oqsilining ekspressiyasi pasayishi mumkin (6-rasm).



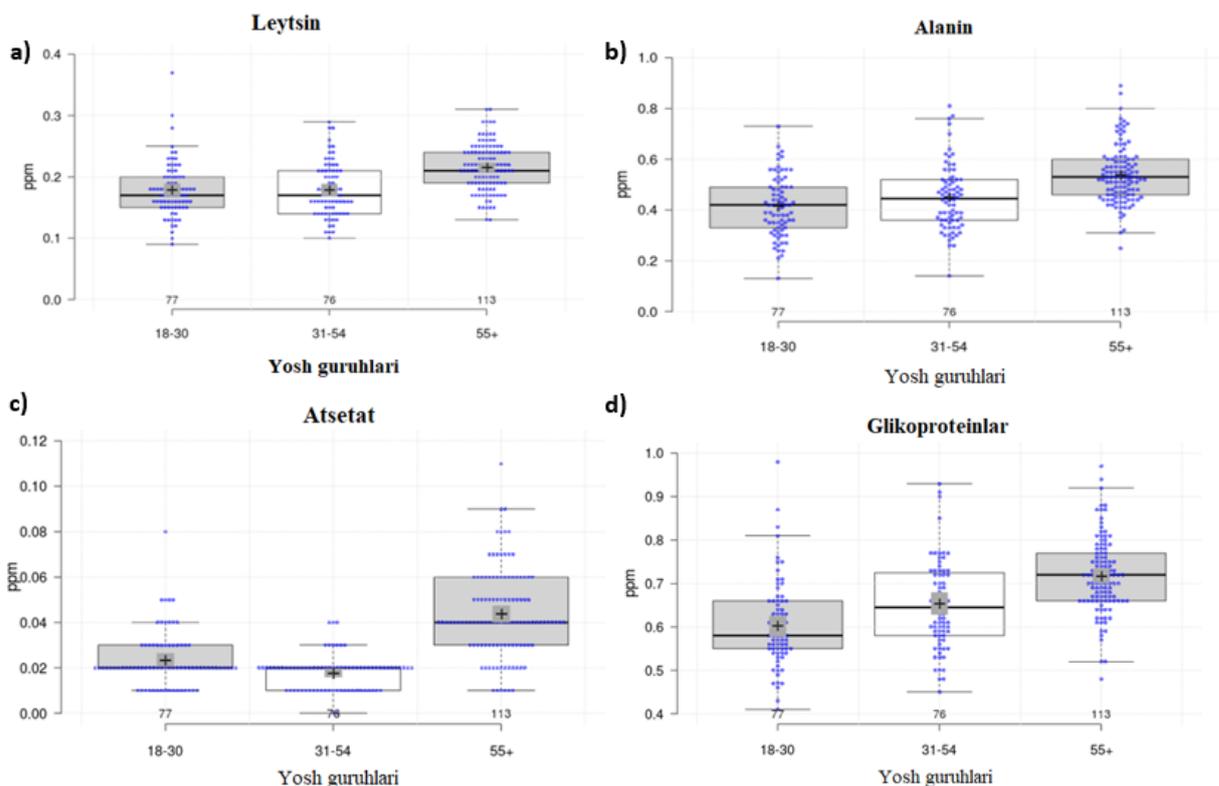
6-rasm. MDR1 genining C1236T va C3435T polimorfizmlari bo'yicha genotiplar kombinatsiyasining uchrash chastotasi.

CT/CT (34,6%), TT/TT (20,7%) genotiplarining kombinatsiyasi boshqa kombinatsiyalarga qaraganda ko'proq uchraydi, bu C1236T va C3435T polimorfizmlarining birgalikda irsiylanishini ko'rsatadi.

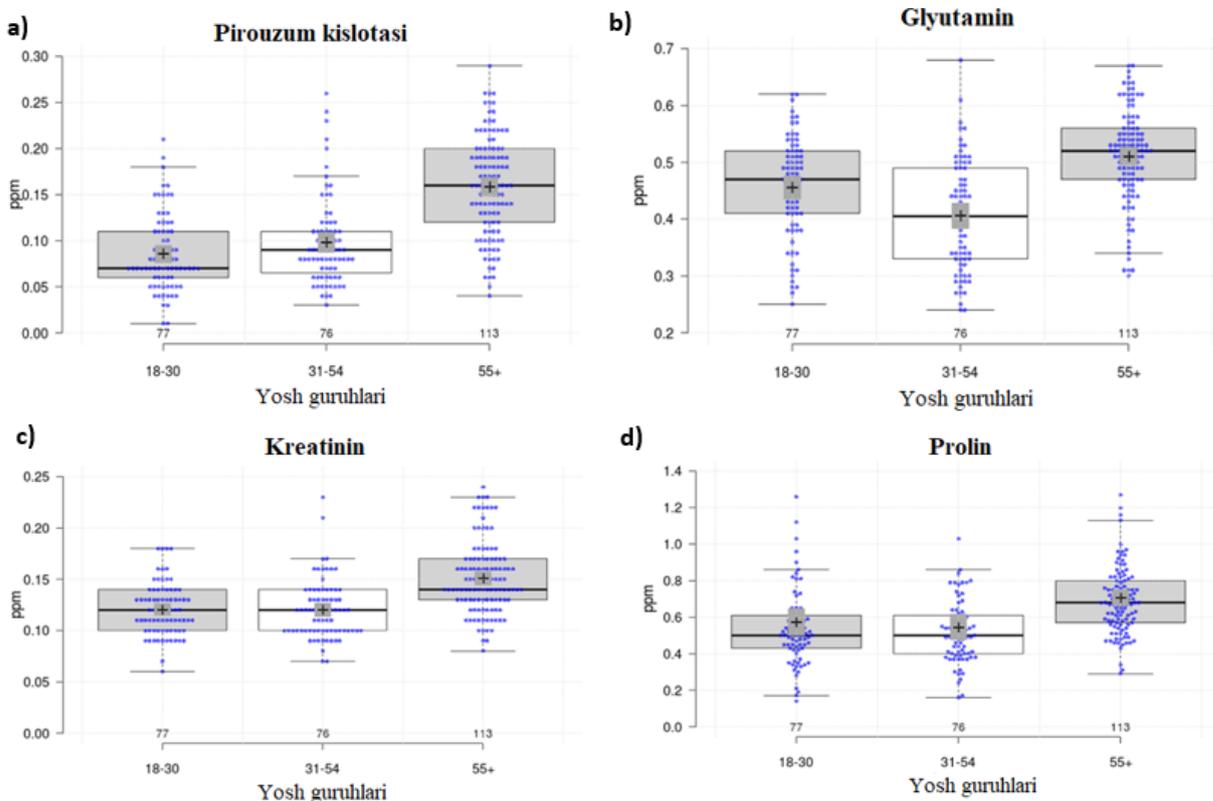
Shunday qilib, MDR1 geni C1236T, C3435T polimorfizmlarining uchrash chastotasi yuqori bo'lgani uchun, ular yurak-qon tomir va onkologik kasalliklarni davolashda qo'llaniladigan farmakogenetik testda dori preparatlari (saratonga qarshi vositalar, yurak preparatlari, OIV-proteaza ingibitorlari, immunodepressantlar, antibiotiklar, sitostatiklar) metabolizmining molekulyar-genetik markerlari sifatida tavsiya etilishi mumkin.

Dissertatsiyasining "**Metabolitlarni va uning MDR1 va CYP2D6 genlarining polimorfizmlari bilan assotsiatsiyasini o'rganish**" nomli to'rtinchi bobida metabolitlarni aniqlash va tahlil natijalari, yosh va jins guruhlari o'rtasidagi metabolitlarning statistik jihatdan ahamiyatli farqlari, metabolitlarning o'zaro korrelyatsiyasi, metabolitlarni CYP2D6 va MDR1 genlarining polimorfizmlari bilan assotsiatsiyasi keltirilgan. Metabolitlarni aniqlash YaMR metodi yordamida amalga oshirildi. Ushbu tadqiqotni amalga oshirish uchun 266 ko'ngillilarning qon plazmasidan foydalanildi. YaMR analizi natijasida plazmada 27 ta metabolit aniqlandi. Metabolom tahlili shuni ko'rsatdiki, o'rganilgan 27 ta metabolitdan faqat 10 ta (37%) metabolitlarni kontsentratsiyasi yosh guruhlari o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli farqlandi, 17 tasi (63%) esa farq qilmadi.

Qon plazmasida leytsin, alanin, atsetat, glikoprotein (atsetillar) (7-rasm), pirouzum kislotasi, glutamin, kreatinin, prolin (8-rasm), glyukoza va formiat (9-rasm) kabi metabolitlarning kontsentratsiyasi yosh guruhlari o'rtasida farqlanishi kuzatildi ($p < 0,05$).



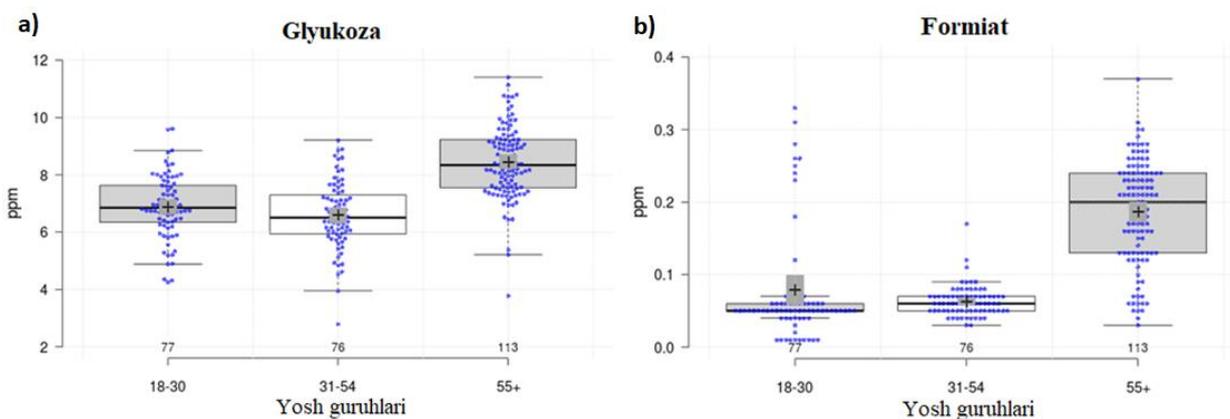
7-rasm. Turli yosh guruhlaridagi ko'ngillilar o'rtasida qonda leytsin (a), alanin (b), atsetat (c), glikoproteinlar (d) konsentratsiyasining taqsimlanishi grafiklari.



8-rasm. Turli yosh guruhlaridagi ko'ngillilar o'rtasida qonda pirouzum kislota (a), glutamin (b), kreatinin (c), prolin (d) konsentratsiyasining taqsimlanishi grafiklari.

Shunday qilib, metabolitlarning yoshga qarab qanday o'zgarishini yaxshiroq tushunish yoshning kasallik rivojlanishi xavfiga ta'sir qilish mexanizmlarini aniqlash

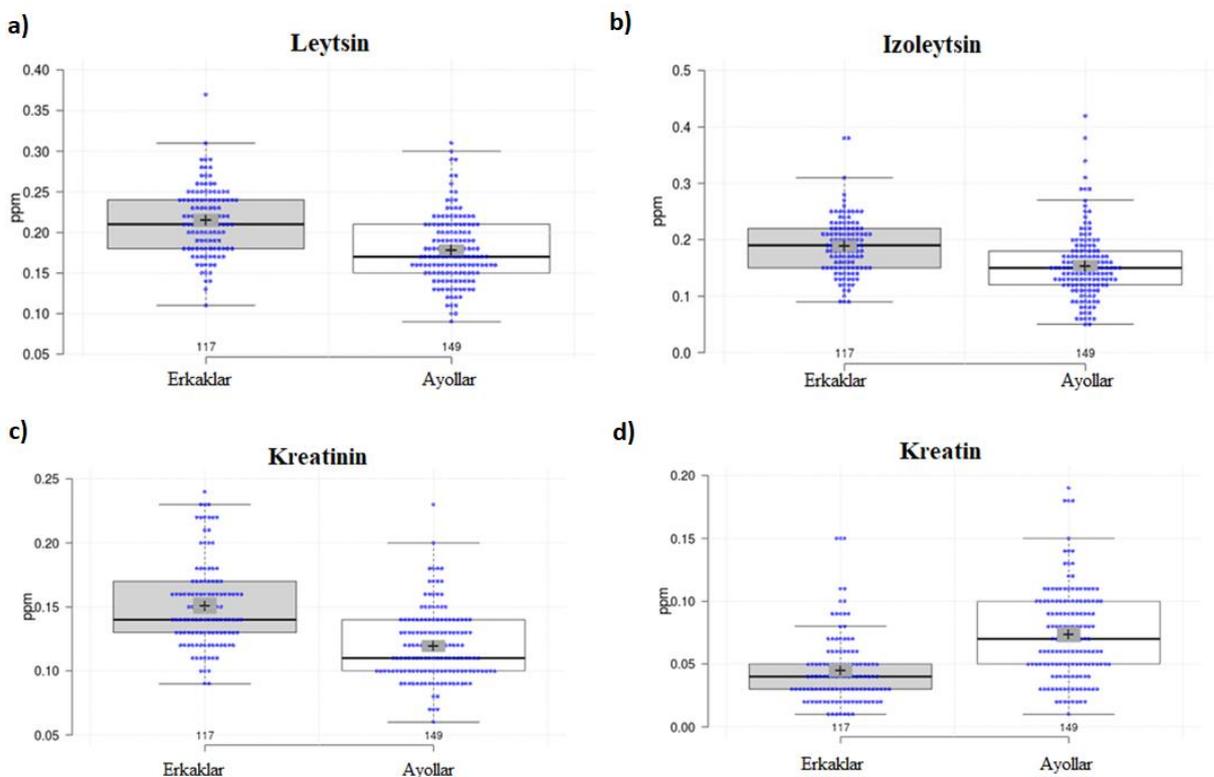
va ma'lum bir kasalliklarning dastlabki bosqichlarini ko'rsatadigan yuqori xavfga ega metabolom profillarini identifikatsiya qilishni osonlashtirishi mumkin.



9-rasm. Turli yosh guruhlaridagi ko'ngillilar o'rtasida qondagi glyukoza (a), formiat (b) konsentratsiyasining taqsimlanishi grafiklari.

O'zbekistonda yashovchi turli yoshdagi odamlarda metabolitlar konsentratsiyasining o'zgarishini yoshga bog'liq kasalliklarning rivojlanish xavfini kuzatish uchun indikator sifatida foydalanish mumkin. Ushbu tadqiqot natijalarining ishonchliligini tasdiqlash uchun keyingi tadqiqotlarni ko'proq namunalar bilan o'tkazish talab qilinadi.

Ushbu tadqiqotda metabolitlar konsentratsiyasining jinsga bo'g'liq holda o'zgarishi tahlil qilindi.

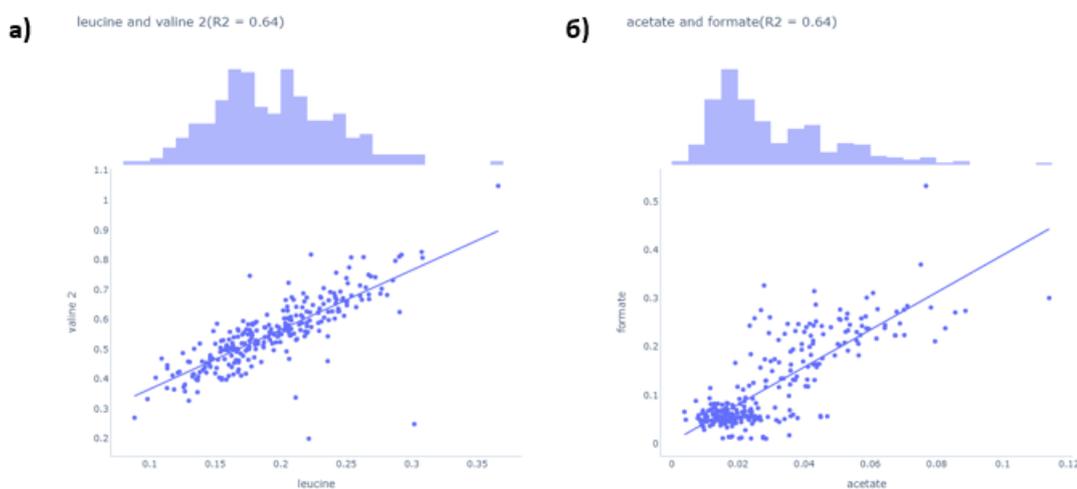


10-rasm. Erkaklar va ayollar o'rtasida qonda leytsin (a), izoleytsin (b), kreatinin (c), kreatin (d) konsentratsiyasining taqsimlanishi grafiklari.

Tadqiqot natijasida 266 nafar ko'ngillilarning qon plazmasida aniqlangan 27 ta metabolitdan bir nechta metabolitlar erkaklar (n=117) va ayollar (n=149) o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli farq qilishi aniqlandi (10-rasm). Erkaklarda leytsin ($0,21 \pm 0,04$ ppm), izoleytsin ($0,19 \pm 0,05$ ppm) va kreatinin ($0,15 \pm 0,03$ ppm) metabolitlarining o'rtacha konsentratsiyasi ayollarnikiga qaraganda ($0,18 \pm 0,04$; $0,15 \pm 0,06$; $0,12 \pm 0,03$ ppm, mos ravishda) yuqori ekanligi aniqlandi ($p=0,01$; $p=0,04$; $p=0,007$). Biroq, kreatin konsentratsiyasi ayollarda ($0,07 \pm 0,04$ ppm) erkaklarnikiga qaraganda ($0,05 \pm 0,03$ ppm) statistik jihatdan ahamiyatli darajada yuqori ekanligi kuzatildi ($p=0,015$).

Yuqorida tavsiflangan metabolitlarning funktsional rolini ushbu tadqiqot bilan izohlab bo'lmaydiganligi sababli, turli xil tana tuzilishiga, xatti-harakatlar yoki turmush tarzidagi farqlarga olib keluvchi erkaklar va ayollar o'rtasidagi gormonal farqlarni metabolitlar konsentratsiyasi o'zgarishini asosiy sababi deb taxmin qilish mumkin. Shunday qilib, ushbu tadqiqot natijalari va boshqa tadqiqotlardagi kuzatuvlarga asoslanib, o'rganilayotgan populyatsiyalarga asoslangan barcha metabolik tahlillar uchun jinsni potentsial omil sifatida hisobga olish kerak.

Ushbu tadqiqotda metabolitlarning bir-biri bilan korrelyatsiyasi ham o'rganildi. Tadqiqot natijasida valin metabolitining leytsin bilan ($R^2=0,64$), formiatning atsetat ($R^2=0,64$) bilan o'zaro bog'liqligi aniqlandi (11-rasm).



11-rasm. Valinning leytsin bilan (a), formiatning atsetat (b) bilan konsentratsiyasi o'rtasidagi korrelyatsiyasi grafigi.

Shunday qilib, ushbu tadqiqotda odam qon plazmasidagi turli metabolitlarning konsentratsiyalari o'lchandi va ularning ba'zilari o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli korrelyatsiyalar topildi. Ya'ni, valin va leytsin o'xshash metabolik yo'llari va oqsil sintezidagi rollari tufayli o'zaro bog'liqligi aniqlandi. Shuningdek, formiat va atsetat metabolitlari substratlarning oksidlanishidan kelib chiqadi va metabolism natijasida hosil bo'ladigan atsetil-KoA shaklidagi umumiy mahsulot tufayli bir-biri bilan korrelyatsiyasi kuzatildi. Bu korrelyatsiyalar inson organizmidagi metabolismning turli tomonlari o'rtasidagi bog'liqlikni aks ettiradi va fiziologik va patologik ahamiyatga ega. Ushbu tadqiqot insonning metabolik profili haqidagi

bilimlarni kengaytiradi va organizmdagi metabolitlarning rolini ko'proq o'rganish uchun asos bo'lishi mumkin.

Ushbu tadqiqotda biz birinchi marta metabolitlarni dori preparatlariga sezuvchanlik genlarining polimorfizmlari bilan assotsiatsiyasini o'rgandik. Assotsiatsiyani aniqlash uchun ANOVA dispersion tahlilidan foydalanildi. Natijada, bir nechta metabolitlar statistik jihatdan ahamiyatli darajada o'rganilgan polimorfizmlar bilan assotsiatsiyasi aniqlandi. Ya'ni, atsetat metaboliti CYP2D6 genining C100T polimorfizmi ($p=0,003$), pirouzum kislotasi MDR1 genining G2677T/A ($p=0,003$) va C1236T ($p=0,046$), CYP2D6 genining C100T ($p=0,001$) polimorfizmlari bilan bog'liqligi aniqlandi. Shuningdek, asparagin MDR1 genining C1236T polimorfizmi ($p=0,03$), ornitin CYP2D6 genining C100T polimorfizmi ($p=0,02$), metanol MDR1 genining G2677T/A polimorfizmi ($p=0,000009$), glyukoza, formiat va glutamin CYP2D6 genining C100T polimorfizmi bilan assotsiatsiyasi kuzatilgan ($p=0,006$; $p=0,0003$; $p=0,02$).

3-jadval

Metabolitlarning CYP2D6 va MDR1 genlari polimorfizmlari bilan assotsiatsiyasi

Metabolit	Polimorfizm	P-value
Atsetat	C100T (CYP2D6 geni)	0,003
Pirouzum kislota	G2677T/A (MDR1 geni)	0,003
	C1236T (MDR1 geni)	0,046
	C100T (CYP2D6 geni)	0,001
Asparagin	C1236T (MDR1 geni)	0,03
Ornitin	C100T (CYP2D6 geni)	0,02
Metanol	G2677T/A (MDR1 geni)	0,000009
Glyukoza	C100T (CYP2D6 geni)	0,006
Formiat		0,0003
Glutamin		0,02

Tadqiqotda atsetat va CYP2D6, pirouzum kislotasi va P-gp/CYP2D6, asparagin va P-gp o'rtasida assotsiatsiya aniqlandi. Biroq, bu metabolitlar va oqsillar o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik mavjud emas. Atsetat kamdan-kam hollarda CYP2D6 uchun kofaktor bo'lishi mumkin. Piruvat kislorodning faol shakllarini kamaytirish orqali P-gp ni oshirishi mumkin. Asparagin glikozillanish orqali P-gp ga ta'sir qilishi mumkin. Shuningdek, tadqiqotda ornitin, formiat, glutamin va CYP2D6, metanol va P-gp, glyukoza va CYP2D6 o'rtasida bog'liqlik aniqlandi. Biroq, bu metabolitlar va oqsillar o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri aloqalar mavjud emas. Metanol P-gp ni ingibirlashi natijasida kimyoterapevtik dorilarning hujayrada to'planishiga olib kelishi mumkin. Glyukoza CYP2D6 ga eritrotsitlarni oksidlovchi stressdan himoya qiluvchi ferment G6PD (glyukoza-6-fosfatdegidrogenaza) orqali ta'sir qilishi mumkin. Ushbu metabolitlarning CYP2D6 yoki P-gp ga ta'siri va mexanizmlarini aniqlash uchun ko'proq tadqiqotlar talab etiladi.

Shunday qilib, metabolitlar va ksenobiotiklarning parchalanishini o'rganish dori preparatlari metabolizmi va kimyoviy toksikologiya fanining muhim qismi

hisoblanadi. Chunki bu ma'lumotlar kimyoviy birikmalarning ijobiy yoki salbiy ta'sirining molekulyar mexanizmlarini tushunish uchun ilmiy asos yaratadi.

XULOSA

1. CYP2D6 geni C100T polimorfizmining klinik jihatdan ahamiyatli CT va TT genotiplari odamlarning 34 foizida aniqlangan. T minor allelining tashuvchilarida debrizoxin 4-gidroksilaza fermentini faolligi pasayishi mumkin.

2. MDR1 genining C1236T, G2677T/A, C3435T polimorfizmlarini genotiplash natijasida O'zbekiston aholisida C1236T, C3435T polimorfizmlar bo'yicha alternativ allellarining uchrash chastotasi yuqori ekanligi aniqlandi. C1236T va C3435T polimorfizmlari genotiplarining kombinatsiyasi natijalariga ko'ra, faqat 8,9% odamlarda normal genotiplar (CC/CC) mavjudligi aniqlandi. 91,1% odamlarda preparatning odatdagi dozasi organizmda intoksikatsiyaga olib kelishi mumkin.

3. Ko'ngillilarning qon plazmasidagi 27 ta metabolitning tahlili yosh guruhlari ($p < 0,05$) va jins ($p < 0,05$) o'rtasida metabolitlarning konsentratsiyalari bo'yicha statistik jihatdan ahamiyatli farqni ko'rsatdi. Metabolitlarning o'zaro korrelyatsiyasi tahlili natijasida valin leytsin ($R^2 = 0,64$) bilan, formiat atsetat ($R^2 = 0,64$) bilan bog'liq ekanligi aniqlandi. Ushbu natijalar turli kasalliklarda metabolitlar darajasini solishtirish hamda populyatsion metabolom profilini o'rganish uchun referens bo'lib xizmat qilishi mumkin.

4. Tadqiqotda birinchi marta metabolitlarning dori preparatlariga sezuvchanlik genlarining polimorfizmlari bilan assotsiatsiyasini o'rganildi. Tahlil asosida atsetat metaboliti CYP2D6 genining C100T polimorfizmi, pirouzum kislota MDR1 genining G2677T/A, C1236T polimorfizmlari, CYP2D6 genining C100T polimorfizmi bilan assotsiatsiyasi aniqlandi. Shuningdek, asparaginni MDR1 genining C1236T polimorfizmi bilan, ornitinning CYP2D6 genining C100T polimorfizmi bilan, metanolning MDR1 genining G2677T/A polimorfizmi bilan, glyukoza, formiat va glutaminning CYP2D6 genining C100T polimorfizmi bilan assotsiatsiyasi ham kuzatilgan.

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

НУРМАТОВА САИДА БАХТИЯРОВНА

**ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К
ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ**

03.00.01 – Биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам**

Ташкент-2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве Высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за номером B2019.4.PhD/B384.

Диссертация выполнена в Институте биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета www.ibb-nuu.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Далимова Дилбар Акбаровна
доктор биологических наук

Официальные оппоненты:

Далимова Сурайё Нугмановна
доктор биологических наук, профессор
Убайдуллаева Хуршида Абдуллаевна
доктор биологических наук

Ведущая организация:

Институт генетики и экспериментальной биологии растений

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 при Институте Биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана. Адрес: 100174, г.Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, улица Университетская, 174. Тел.: (+99871) 246-68-96.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института Биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана (зарегистрировано под № ____). Адрес: 100174, г.Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, Университетская, 174. Тел.: (+99871) 246-68-96 (ibb-nuu@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: « ____ » _____ 2023 г.
(реестр протокола рассылки № « ____ » от « ____ » _____ 2023 г).



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

Позилев Маъмуржон Комилжонович
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, д.б.н.

Кадирова Дилбар Абдуллаевна
Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире одной из самых серьезных проблем современной медицины является рациональная терапия (эффективная и безопасная лекарственная терапия). Согласно опубликованным статистическим данным, для 30-60% пациентов рекомендованная доза и график приема некоторых лекарств не эффективны, а примерно у 30% из них развиваются побочные реакции. По данным проведенных исследований в США 6,7% госпитализированных пациентов имеют серьезные побочные реакции на лекарства с летальностью 0,32%, то есть у госпитализированных пациентов регистрируется более 2 216 000 серьезных нежелательных реакций на лекарства, вследствие чего ежегодно встречается более чем 106 000 смертей. По таким показателям можно сказать что нежелательные реакции являются четвертой по значимости причиной смерти, опережая легочные заболевания, диабет, СПИД, пневмонию, несчастные случаи и автомобильные смерти. Для предотвращения побочных реакций на лекарства важное значение при выборе оптимальных препаратов и их дозировки имеет выявление полиморфизмов в генах белков, участвующих в их метаболизме.

В крупных исследовательских центрах мира проведены ряд исследований, лекарственных препаратов, их метаболизма и механизма действия. Научными центрами создана база данных, которая включает данные о белках, участвующих в метаболизме лекарств, их кодирующих генах и их полиморфизмах. Для определения чувствительности пациентов к лекарственным препаратам в престижных клинических центрах применяются молекулярно-генетические тесты. Они основаны на разработанных в развитых странах тест-системах, которые позволяют выявлять полиморфизмы генов, участвующих в метаболизме лекарств. По результатам анализа доза препарата и порядок его приема подбираются индивидуально для каждого пациента. Так как встречаемость полиморфизмов молекулярно-генетических маркеров различается в этническом отношении, то для жителей разных стран создаются специальные тест-системы, учитывающие их генетические особенности.

В Узбекистане разработаны методы молекулярно-генетического скрининга для диагностики различных заболеваний. Благодаря этому направлению были достигнуты определенные результаты, такие как выявление маркерных генов и их полиморфизмов, которые влияют на развитие заболеваний.

В стратегии действий дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены такие задачи, как «стимулирование научно-исследовательской и инновационной деятельности, создание эффективных механизмов внедрения научных и инновационных достижений в практику»². В связи с этим важно выявить изменения маркерных генов, участвующих в метаболизме

²Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

лекарственных средств у людей, а также метаболиты крови и использовать эти маркеры в фармакогенетическом тестировании для индивидуальной терапии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы» от 7 февраля 2017 года и в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Американские ученые (Motulsky A.G. 1957; Kalow W. 1965) изучали вклад генетических факторов на исход терапии. Ряд ученых описал скорость метаболизма лекарств в организме и генетические факторы чувствительности людей к лекарствам (Ingelman-Sundberg M. 2005, Zanger U.M. et al.; Sakuyama K. et al., 2008). Цитохром P450 2D6, который участвует в метаболизме лекарств, и полиморфизмы гена, кодирующего этот фермент, были проанализированы на влияние скорости метаболизма лекарства и побочных эффектов препарата (Stamer, U.M. et al., 2010; Leppert W., 2011; Madadi P. et al., 2012). Определена связь полиморфизмов гена MDR1, кодирующего белок Р-гликопротеин, который участвует в транспорте лекарств, и концентрации дигоксина в плазме (Hoffmeyer S., 2000). Несколько метаанализов демонстрируют, что частота полиморфизмов гена MDR1 значительно различается в разных этнических группах (Kimchi-Sarfaty S., 2007; Sai K. et al., 2003). Китайские ученые определили функцию Р-гликопротеина и его значение в метаболизме лекарств (Li Y.H. et al., 2006; Zhou S.F., 2008;). Метаболиты и их функцию в организме изучали Kirchmair et al. (2013) и Canfield C.A. (2019). David G. Le Couteur et al. (2020) рассмотрели влияние уровня аминокислот на возраст, а Manuela J. Rist и другие (2017) проанализировали метаболические параметры человека, связанные с полом и возрастом.

В странах СНГ было отмечено что ингибирование Р-гликопротеина является перспективной мишенью для преодоления барьера множественной лекарственной устойчивости опухолей (Якушева, Щулькин и др., 2014). Российские ученые определили влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику бета-адреноблокаторов, антипсихотиков у пациентов (Шумков и др., 2014; Курилев А.А. и др., 2017).

В Узбекистане также частично изучены полиморфизмы генов белков, участвующих в метаболизме лекарств. Кадырова Д.А. и др. (2022) описали значение полиморфизмов гена MDR1 для определения эффективности

химиотерапии у онкологических больных. В исследовании Очиловой Г.С. (2022) показана связь полиморфизма гена MDR1 с лечением заболеваний желудочно-кишечного тракта. В связи с тем, что проведенные исследования не охватывали популяционный масштаб здоровых людей, популяционный статистический анализ результатов недостаточен. Также не анализировались метаболиты лекарств и их связь с молекулярно-генетическими маркерами у условно здоровых людей.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ проекта Института биофизики и биохимии ПЗ-20170930146 «Разработка панели потенциальных молекулярно-генетических маркеров чувствительности к лекарственным препаратам» (2018-2020 годы) и проекта Центра передовых технологий ПЗ-20170930146-12 «Разработка диагностикумов для тестирования фармакогенетических маркеров» (2018-2020 годы).

Целью исследования является изучение частоты встречаемости молекулярно-генетических маркеров чувствительности к лекарственным препаратам и метаболомного профиля.

Задачи исследования:

изучение частоты встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму C100T гена CYP2D6;

влияние носительства аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена MDR1 в исследованных выборках здоровых индивидов и определение вклада данных генов в метаболизм лекарственных препаратов у населения Узбекистана;

выявление клинически значимых метаболомных биомаркеров у условно здоровых людей;

анализ корреляции метаболитов с полиморфизмами маркерных генов, участвующих в метаболизме и транспорте лекарственных препаратов.

Объектом исследования являются образцы крови и ДНК условно здоровых добровольцев, не имеющих наследственных и хронических заболеваний, а также не перенесших инфекционных заболеваний в течение 6 месяцев до сдачи образцов.

Предметом исследования является анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов CYP2D6 и MDR1, а также идентификация метаболитов плазмы крови.

Методы исследования. При проведении исследований использованы биохимические и молекулярно-генетические методы, такие как метод выделения ДНК, спектрофотометрия, амплификация генов (полимеразная цепная реакция – ПЦР), полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), гель-электрофорез, ядерно-магнитный резонанс (ЯМР), а также статистические программы.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

анализированы данные о частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов CYP2D6 (C100T) и MDR1 (C1236T, G2677T/A, C3435T) у условно здоровых людей;

впервые выявлены некоторые метаболиты условно здоровых людей с помощью метода ядерно-магнитного резонанса;

установлено, что концентрация некоторых метаболитов (лейцин, аланин, ацетат, гликопротеин (ацетилы), пировиноградная кислота, глютамин, креатинин, пролин, глюкоза, формиат) увеличивается с возрастом;

определена корреляция метаболитов с полиморфизмами (C1236T, G2677T/A, C3435T и C100T) генов, ответственных за синтез белков, участвующих в транспорте (MDR1) и метаболизме лекарств (CYP2D6).

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

появилась возможность определять генотипы полиморфизма C100T гена CYP2D6, который влияет на скорость метаболизма лекарств. Это позволяет подбирать оптимальную дозу лекарства для пациентов в поликлиниках. Было установлено, что альтернативные аллели полиморфизмов C1236T и C3435T маркерного гена MDR1 транспортера лекарственного средства выявляются с высокой частотой в популяции Узбекистана. Это свидетельствует о том, что данные полиморфизмы подходят в качестве маркеров для фармакогенетического тестирования при терапии различных заболеваний. Доказано, что анализ метаболизма условно здоровых людей различается в зависимости от возраста, пола и, соответственно, может служить эталоном для сравнения с метаболизмом людей, страдающих различными заболеваниями и для исследования популяционного метаболома.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены с применением современных биохимических, молекулярно-биохимических и молекулярно-генетических методов исследований. Анализы результатов были выполнены с использованием таких статистических программ, как Харди-Вайнберг, Манна-Уитни, Краскел-Уоллис, пакет программ SciPy, и объясняется тем, что они внедрены в практику. Достоверность результатов основывается на их обсуждении на республиканских и международных конференциях, а также публикацией результатов исследований в рецензируемых научных журналах.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что определена высокая частота альтернативных аллелей полиморфизмов C100T гена CYP2D6, C1236T, C3435T гена MDR1 у условно здоровых людей, проживающих в Узбекистане. Был освоен метод ядерного магнитного резонанса, позволяющий определять метаболиты. Обнаружена ассоциация метаболитов с генотипами полиморфизмов C100T гена CYP2D6, C1236T, G2677T/A гена MDR1.

Практическая значимость полученных результатов исследования заключается в том, что в результате генотипирования по полиморфизмам гена MDR1 (C1236T, C3435T), ответственного за белок-транспортер Р-

гликопротеина, примерно у 9% людей метаболиты лекарств максимально удаляются из клетки без вреда, и у остальных людей возможна лекарственная интоксикация вследствие длительного пребывания препарата в клетке печени. Данный анализ может стать практической помощью для пациентов в будущем при выборе препаратов и их дозировок. А также вследствие высокой частоты альтернативных аллелей, полиморфизмы C100T гена CYP2D6, C1236T и C3435T гена MDR1 в популяции Узбекистана являются подходящими в качестве маркера для определения лекарственной чувствительности в клиниках.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов изучения молекулярно-генетических и метаболических маркеров чувствительности к лекарственным препаратам:

результаты определения генотипов полиморфизмов цитохрома P450 и транспортного белка с помощью протоколов ПЦР-ПДРФ использованы в проекте “Department of Molecular and Clinical Medicine” Гётеборгского университета (Справка Гётеборгского университета от 12 мая 2023 года). В результате удалось сэкономить время, затрачиваемое на оптимизацию реакций ПЦР-ПДРФ, а также полиморфизмы цитохрома P450 и транспортного белка можно использовать в качестве важных молекулярно-генетических маркеров метаболизма лекарственных препаратов для фармакогенетического тестирования;

оптимизированные условия реакции для выявления полиморфизмов генов белков-транспортёров и метаболических белков, участвующих в метаболизме лекарственных средств, праймеры, ферменты, а также интерпретации результатов и статистика частоты генотипов использованы в проекте ФЗ-201811215 «Создание панели биомаркеров для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний на основе клеточных компонентов» (справка Министерства Высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан). В результате было проведено генотипирование пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по полиморфизмам генов белков, участвующих в метаболизме лекарств, и определена частота встречаемости аллелей. Также эти научные результаты позволяют индивидуально назначать пациентам препараты и их дозы с помощью чувствительной молекулярно-генетической диагностики.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования прошли апробацию на 2 международных и 10 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 16 печатных работ, из них 5 научных статей, в том числе 3 – в республиканских и 2 – в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка использованной

литературы, списка условных сокращений, и приложений. Объем диссертации составляет 112 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 технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения о внедрении результатов исследований, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Метаболизм лекарственных препаратов в организме и участвующие в нем маркеры (ферментативные и генетические)**» приведен всесторонний анализ характеристик метаболизма лекарств, дана научная оценка состояния проблемы. В данной главе представлен обзор литературы, где раскрываются этапы метаболизма лекарств, факторы, влияющие на метаболизм, роль молекулярно-генетических маркеров и их механизмы действия на метаболизм лекарств. Приведены данные о роли метаболических маркеров в метаболизме лекарств.

Во второй главе диссертации «**Современные методы определения молекулярно-генетических и метаболических маркеров**» освещены этапы исследований, материал и методы исследования. В частности, исследованы образцы 342 условно здоровых людей (без хронических и наследственных заболеваний, а также не перенесших инфекционных заболеваний в течение 6 месяцев до сдачи образцов) в возрасте 18-80 лет ($M=41,3\pm 15,4$), проживающих в Узбекистане. При выполнении исследования были применены следующие методы: выделение ДНК, гель-электрофорез, спектрофотометрия, полимеразная цепная реакция (ПЦР), полиморфизм длин рестриционных фрагментов (ПДРФ), ядерно-магнитный резонанс (ЯМР), а также статистические программы.

В третьей главе диссертации, «**Молекулярно-генетический анализ распределения частот генов MDR1 и CYP2D6, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов**», освещены результаты анализа данных участников по антропометрическим (ИМТ – индекс массы тела), некоторым физиологическим (САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление) и биохимическим (глюкоза, общий холестерин) показателей, частота встречаемости полиморфизмов C100T гена CYP2D6, C1236T, G2677T/A, C3435T гена MDR1, а также комбинации генотипов полиморфизмов гена MDR1 у участников. Данные полиморфизмы участвуют в метаболизме лекарственных препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях, которые широко распространены в нашей стране. CYP2D6 участвует в метаболизме лекарственных препаратов, которые широко применяют при лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний и психических расстройств (β -адреноблокаторов, антиаритмиков,

аналептиков, антидепрессантов и анальгетиков). Субстратами Р-гликопротеина являются противораковые агенты, сердечные препараты, ингибиторы ВИЧ-протеазы, иммунодепрессанты, антибиотики, цитостатики.

В результате анализа данных по антропометрическим, некоторым физиологическим и биохимическим показателям были выявлены статистически значимые различия между половыми (таблица 1) и возрастными группами (таблица 2). Участники были сформированы в 3 возрастные группы: 131 добровольцев молодого возраста (от 18 до 30 лет) ($M=25,77\pm 2,91$), 108 добровольцев среднего возраста (от 31 до 54 лет) ($M=41,53\pm 6,83$), 103 добровольцев пожилого возраста (55 лет и старше) ($M=61,24\pm 6,4$). Из них 153 мужчин ($M=39,81\pm 14,7$) и 189 женщин ($M=42,54\pm 15,96$).

Таблица 1
Распределение изученных показателей по половой принадлежности ($M\pm SE$)

Параметры	Мужчины (n=153)	Женщины (n=189)	P-value	U критерий
ИМТ, кг/м ²	25,67 ± 4,07	25 ± 4,91	0,71138	48888,5
САД, мм рт.ст.	116,83 ± 6,55	108,44 ± 11,96	0,00001	5441
ДАД, мм рт.ст.	78,3 ± 8,5	72,6 ± 9,78	0,00001	6059,5
Глюкоза, ммоль/л	4,94 ± 1,03	4,3 ± 0,77	0,32708	52832,5
Общий холестерин, ммоль/л	3,81 ± 0,74	3,85 ± 0,76	0,08914	51195

Таблица 2
Распределение изученных показателей в возрастных группах ($M\pm SE$)

Параметры	18-30 лет (n=131)	31-54 лет (n=108)	55+ лет (n=103)	P-value	H критерий
ИМТ, кг/м ²	22,72±3,78	25,88±3,68	28,19±4,53	0,00187	12,5672
САД, мм рт.ст.	107,17±11,89	111,42±12,75	117±10,54	0.00001	26,2696
ДАД, мм рт.ст.	72,22±10,72	74.88±10,05	77,66±7,2	0,0005	15,202
Глюкоза, ммоль/л	4,33±0,83	4,34±1,11	4,5±0,68	0,00001	22,673
Общий холестерин, ммоль/л	3,63±0,64	3,76±0,71	4,18±0,81	0.00001	36,9622

В результате анализа изученных данных добровольцев, отобранных для данного исследования выявлено, что средние значения ИМТ, глюкозы и холестерина статистически значимо не различались у мужчин и женщин. Однако, средние значения САД и ДАД у мужчин ($116,83 \pm 6,55$; $78,3 \pm 8,5$, соответственно) статистически значимо выше женщин ($108,44 \pm 11,96$; $72,6 \pm 9,78$) ($p < 0,05$).

В результате анализа изученных показателей добровольцев в зависимости от возраста было обнаружено, что при увеличении возраста средние значения ИМТ, артериального давления, количества глюкозы и общего холестерина в крови увеличиваются, согласно статистическому анализу различия значимы ($p < 0,05$). Данные различия могут объясняться тем, что с увеличением возраста изменяется метаболизм в организме человека.

Проведена ПЦР-амплификация и ПДРФ анализ с целью генотипирования полиморфизмов С100Т гена СYP2D6, С1236Т, G2677Т/А, С3435Т гена MDR1.

В результате генотипирования добровольцев ($n=280$) по полиморфизму С100Т гена СYP2D6 выявлены следующие частоты генотипов: СС – 65,71%, СТ – 31,79%, ТТ – 2,5% (рис. 1, а). Распределение генотипов и аллелей соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,97$; $p=0,32$). Частота аллеля С составила 82%, частота аллеля Т – 18% (рис. 1, б).

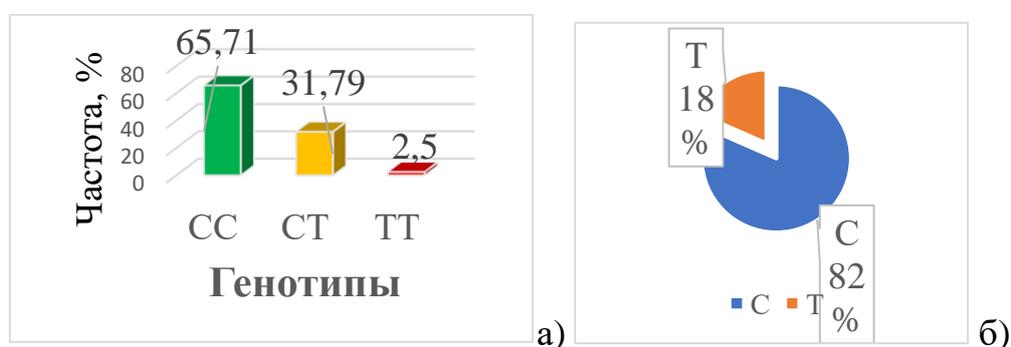


Рис. 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма С100Т гена СYP2D6 ($n=280$).

Также по данному полиморфизму был проведен анализ распределения генотипов и аллелей в зависимости от пола. Тест Хи-квадрат показал, что частоты в выборке мужчин и женщин не отличались $\chi^2(1, N=280)=1,12$; $p=0,57$ (χ^2 (степень свободы (df – degree of freedom), N =размер выборки) = статистическое значение хи-квадрат, p =значение p).

Таким образом, у лиц с генотипом СТ, ТТ (GA, AA) наблюдается снижение активности СYP2D6 и рекомендуется подбор индивидуальных, более низких доз препаратов, так как применение стандартной дозировки может приводить к избыточному накоплению препарата в организме и развитию побочных явлений. В нашем исследовании генотипы СТ и ТТ выявлены в 96 (34,3 %) случаях. Принимая во внимание высокую частоту минорного аллеля (Т) по SNP (single nucleotid polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм) С100Т гена СYP2D6 (rs1065852) в узбекской популяции, данный полиморфизм может быть рекомендован к использованию в фармакогенетическом тестировании, в качестве важного биомаркера метаболизма лекарств (β -адреноблокаторов, антиаритмиков, аналептиков, антидепрессантов и наркотических анальгетиков) применяемых при лечении сердечно-сосудистых и психических расстройств.

По итогам распределения генотипов полиморфизма С1236Т гена MDR1 было выявлено, что частота генотипа СС – 16%, СТ – 51%, ТТ – 33% (рис. 2,

а). Анализ распределения частот генотипов и аллелей соответствует равновесию Харди- Вайнберга, ($\chi^2 = 0,99$; $p=0,31$).

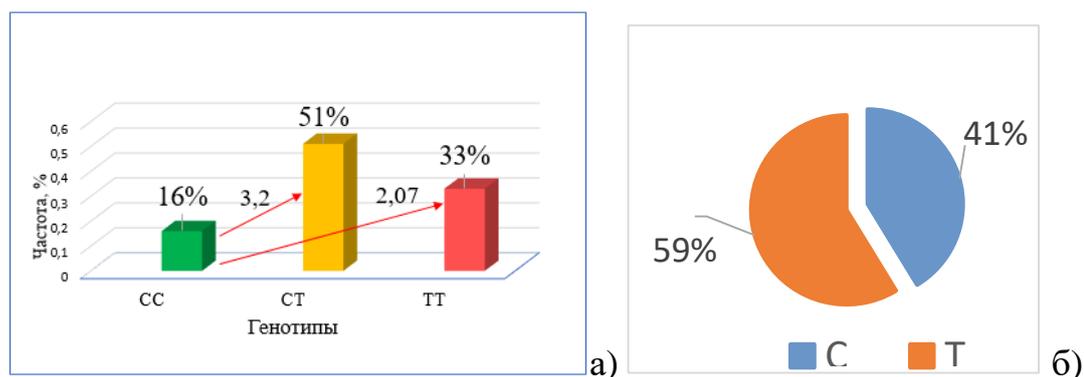


Рис. 2. Распределение генотипов (а) и аллелей (б) полиморфизма С1236Т гена MDR1 (n=340).

Было выявлено, что встречаемость гетерозиготного генотипа СТ в 3,2 раза больше, а генотип ТТ – 2,07 раза больше, чем гомозиготный (нормальный) генотип СС. Частота встречаемости аллели С составила 41 %, аллели Т – 59 % (рис. 2, б). Выявлено, что распространенность альтернативного Т аллеля на 18% больше чем аллеля С.

Также была изучена распространенность частот полиморфизма С1236Т в зависимости от пола. В результате исследования не обнаружены существенные различия среди частоты генотипов и аллелей по распределению пола добровольцев. Тест хи-квадрат показал, что частоты в выборке мужчин и женщин не отличались по полиморфизму С1236Т гена MDR1 ($\chi^2=0,47$, $p=0,78$).

Для определения частоты встречаемости варианта G2677T/A гена MDR1 в анализируемых образцах был проведен анализ генотипов. В результате выявилось, что генотип GG составил 89%, GA/T – 9%, TT/AA – 2% (рис. 3, а). Анализ распределения частот генотипов показал отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($p=0,005$).

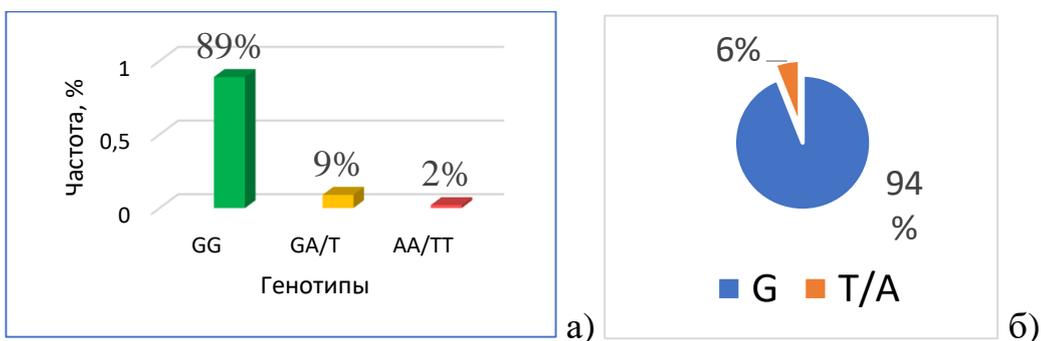


Рис. 3. Распределение генотипов (а) и аллелей (б) полиморфизма G2677T/A гена MDR1.

Частота аллеля дикого типа G в гомо- и гетерозиготной форме составила – 94 %, частота аллеля A/T составила 6 % (рис. 3, б).

Также была изучена распространенность частот полиморфизма G2677T/A в зависимости от пола. Тест хи-квадрат показал, что частоты в выборке мужчин и женщин не отличались ($\chi^2=1,59$; $p=0,45$).

В результате генотипирования образцов по полиморфизму С3435Т гена MDR1 выявлены следующие генотипы: СС – 14%, СТ – 51%, ТТ – 35% (рис. 4, а). Анализ распределения частот генотипов соответствовал равновесию Харди-Вайнберга, ($P=0,23$).

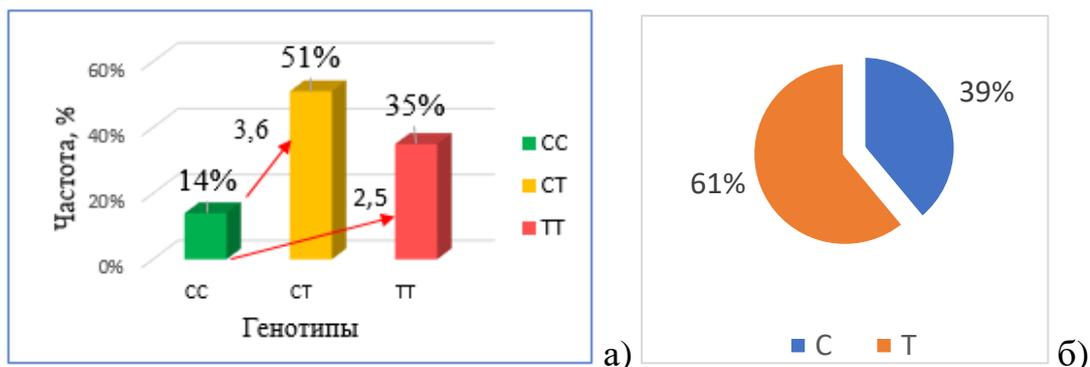


Рис. 4. Распределение генотипов (а) и аллелей (б) полиморфизма С3435Т гена MDR1 (n=342).

Было выявлено, что встречаемость генотипа СТ в 3,6 раза, а ТТ в 2,5 раза больше чем генотип СС. Встречаемость аллели С в гомо- и гетерозиготной форме оказалась 39%, частота аллели Т составила – 61% (рис. 4, б). Частота встречаемости аллели Т полиморфизма С3435Т на 22% больше, чем частота аллели С.

В результате исследования не выявлены существенные различия среди частоты генотипов и аллелей полиморфизма С3435Т по распределению пола добровольцев ($\chi^2=0,42$; $p=0,8$).

В этом исследовании также оценивалось одновременное присутствие полиморфизмов С3435Т, G2677Т/А и С1236Т гена MDR1. В результате было выявлено, что наиболее часто встречается комбинация генотипов СТ/GG/СТ (25,9%), ТТ/GG/ТТ (17,3%), СТ/GG/ТТ (11,5 %), ТТ/GG/СТ (10,6 %) (рис. 5).

Однако присутствие альтернативного аллеля в гомозиготных вариантах одновременно в трех полиморфизмах (ТТ/АА/ТТ) отсутствовало. Частота распространенного гаплотипа CGC, отражающего одновременное появление всех референсных аллелей в протестированных SNP MDR1, составила 6,2%. Это означает, что у 6% добровольцев ксенобиотики и цитотоксины высвобождаются за пределы клетки с максимальной эффективностью, при этом у 94% добровольцев наблюдается снижение уровня экспрессии Р-gp, что приводит к его дефициту в клетке, снижению интенсивности выведения токсинов и ксенобиотиков в тканевую жидкость, желчь, мочу и, как следствие, к тканевой интоксикации.

В результате теста хи-квадрат мы выяснили, что полиморфизмы С1236Т и С3435Т гена MDR1 связаны друг с другом ($p=0,000003$). По результатам комбинации генотипов полиморфизмов С1236Т и С3435Т было обнаружено, что всего лишь 8,9 % людей имеют нормальные генотипы (СС/СС) по двум

полиморфизмам. У остальных 91,1 % людей может снижаться уровень экспрессии Р-гликопротеина (рис. 6).

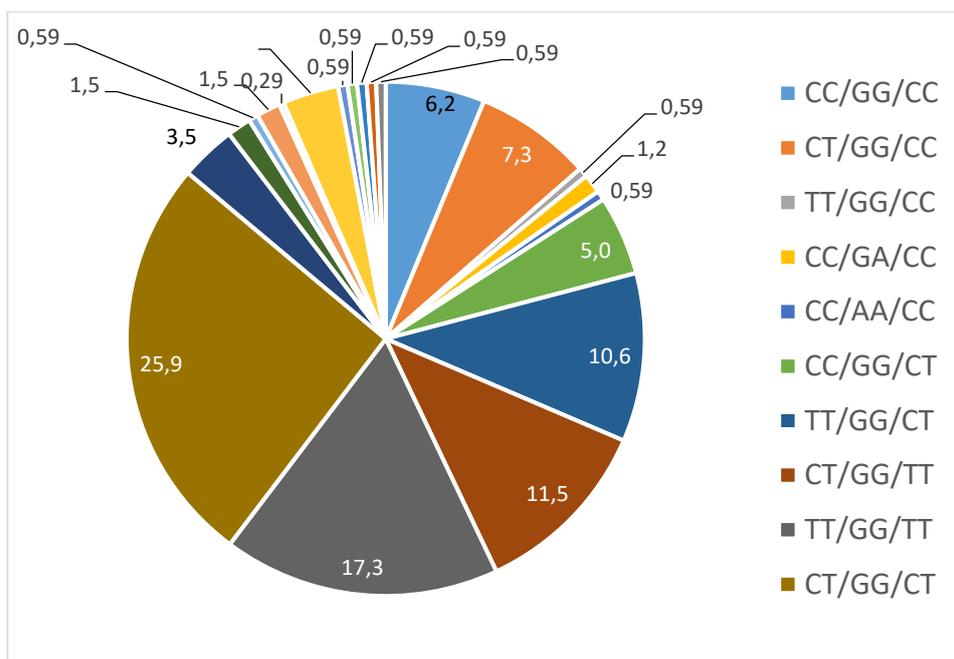


Рис. 5. Частота встречаемости комбинации генотипов полиморфизмов С3435Т, G2677Т/А и С1236Т гена MDR1 (n=340).



Рис. 6. Частота встречаемости комбинаций генотипов полиморфизмов С1236Т и С3435Т гена MDR1.

Комбинации генотипов СТ/СТ (34,6%), ТТ/ТТ (20,7%) встречались чаще других комбинаций, что предполагает сцепленное наследование полиморфизмов С1236Т и С3435Т. Таким образом, учитывая высокую частоту встречаемости полиморфизмов С1236Т, С3435Т гена MDR1, можно рекомендовать их в качестве молекулярно-генетических маркеров метаболизма лекарств (противораковые агенты, сердечные препараты, ингибиторы ВИЧ-протеазы, иммунодепрессанты, антибиотики, цитостатики) в фармакогенетическом тестировании при лечении онкологических и сердечно-сосудистых заболеваниях.

В четвертой главе диссертации «Исследование метаболитов и его ассоциация с полиморфизмами генов MDR1 и CYP2D6» приведены результаты анализа выявления метаболитов, статистически значимые различия метаболитов между возрастными и гендерными группами, корреляция метаболитов, ассоциация метаболитов с полиморфизмами генов CYP2D6 и MDR1. Проведение анализа выявления метаболитов проводилось методом ЯМР. Для проведения данного исследования были включены 266 добровольцев. Метаболомный анализ показал, что из 27 исследованных метаболитов только 10 (37%) демонстрировали статистически значимые различия по уровню концентрации в зависимости от возраста, в то время как 17 (63%) метаболитов не различались. Показано, что концентрации в плазме крови таких метаболитов как лейцин, аланин, ацетат, гликопротеин (ацетилы) (рис. 7), пировиноградная кислота, глютамин, креатинин, пролин (рис. 8), глюкоза и формиат (рис.9) значительно различались между возрастными группами ($p < 0,05$).

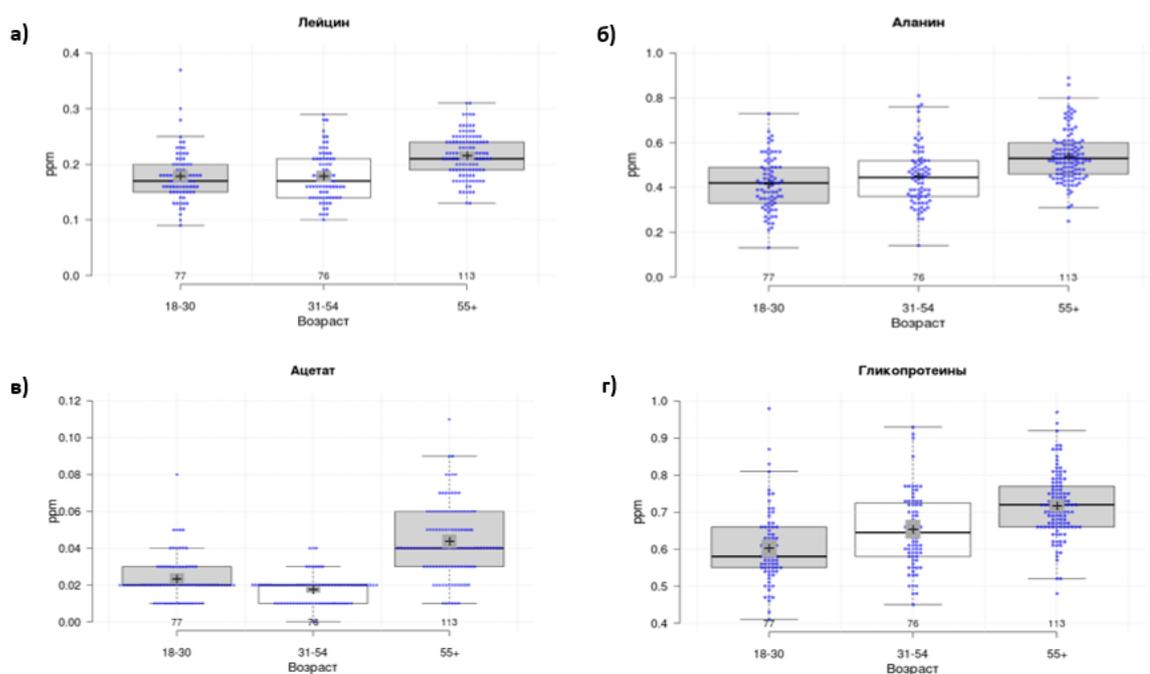


Рис. 7. Графики распределения содержания лейцина (а), аланина (б), ацетата (в), гликопротеинов (г) в крови среди добровольцев различных возрастных групп.

Таким образом, лучшее понимание того, как метаболом меняется с возрастом, могло бы дополнительно выявить механизмы, с помощью которых возраст влияет на риск заболевания, и могло бы облегчить идентификацию метаболомных профилей высокого риска, которые указывают на ранние стадии конкретных заболеваний. Изменение концентраций метаболитов у людей разных возрастных групп, проживающих в Узбекистане может быть использовано в качестве показателя для мониторинга предрасположенности к риску развития возрастных расстройств. Необходимы дальнейшие исследования с участием большего количества образцов, чтобы подтвердить надежность результатов настоящего исследования.

В данном исследовании проведен анализ метаболитов, связанных с полом. В ходе исследования было определено содержание 27 метаболитов в плазме крови 266 добровольцев, среди которых выявлены несколько метаболитов, статистически значимо различающихся по концентрациям между мужчинами (n=117) и женщинами (n=149). (рис. 10).

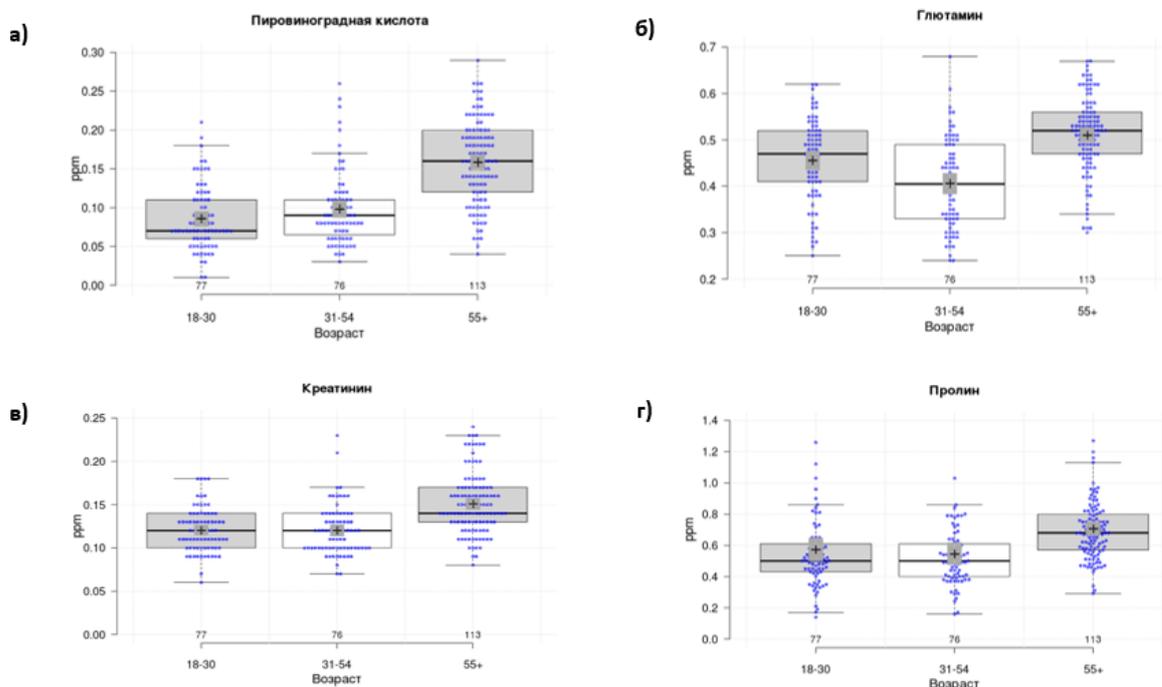


Рис. 8. Графики распределения содержания пировиноградной кислоты (а), глютамина (б), креатинина (в), пролина (г) в крови среди добровольцев различных возрастных групп.

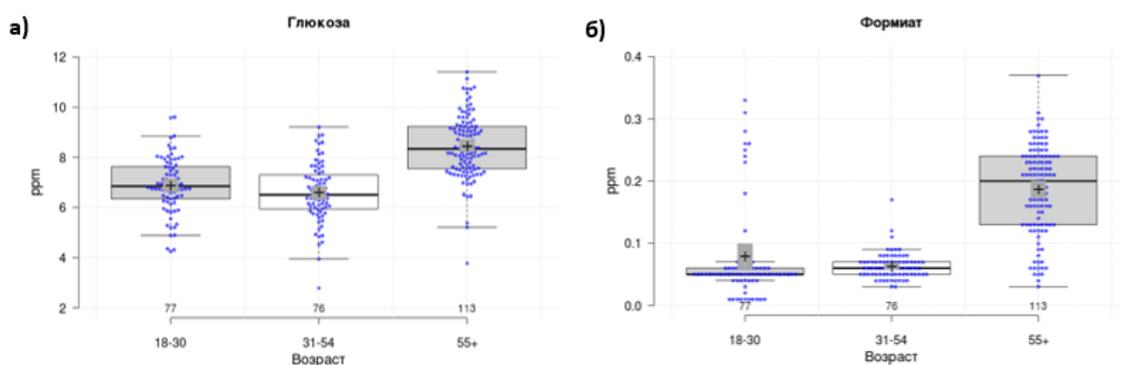


Рис. 9. Графики распределения содержания глюкозы (а), формиата (б) в крови среди добровольцев различных возрастных групп.

Было выявлено, что средние значения концентраций лейцина ($0,21 \pm 0,04$ ppm), изолейцина ($0,19 \pm 0,05$ ppm) и креатинина ($0,15 \pm 0,03$ ppm) выше у мужчин, в сравнении с женщинами ($0,18 \pm 0,04$; $0,15 \pm 0,06$; $0,12 \pm 0,03$ ppm, соответственно) ($p=0,01$; $p=0,04$; $p=0,007$). Однако, у женщин ($0,07 \pm 0,04$ ppm) статистически значимо отмечена более высокая концентрация креатина чем у мужчин ($0,05 \pm 0,03$ ppm) ($p=0,015$).

Поскольку нельзя объяснить функциональную роль выше описанных метаболитов с помощью данного исследования, можно предположить, что гормональные различия между мужчинами и женщинами, приводящие,

помимо прочего, к различному составу тела, а также различия в поведении или образе жизни, являются основной причиной многих из наблюдаемых различий метаболитов. Таким образом, основываясь на результатах данного исследования и наблюдениях в других исследованиях, выявлено, что пол необходимо принимать во внимание как потенциально искажающий фактор для всех метаболических анализов, основанных на исследуемых популяциях.

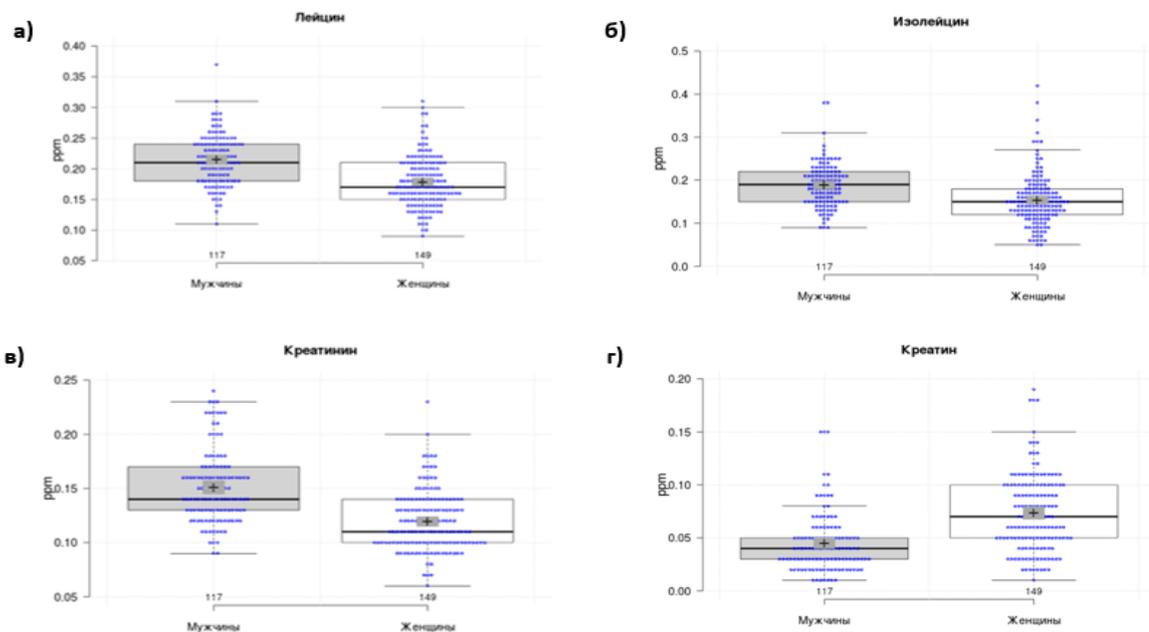


Рис. 10. Графики распределения содержания лейцина (а), изолейцина (б), креатинина (в), креатина (г) в крови среди мужчин и женщин.

В данном исследовании также изучена корреляция метаболитов друг с другом. В результате исследования выявлены корреляции метаболитов, таких как валин с лейцином ($R^2=0,64$), формиат с ацетатом ($R^2=0,64$).

Таким образом, в данном исследовании были измерены уровни различных метаболитов в плазме крови человека и найдены статистически значимые корреляции между некоторыми из них. Было обнаружено, что валин и лейцин коррелируют между собой из-за их схожих метаболических путей и роли в синтезе белка. А также формиат и ацетат коррелируют между собой из-за их общего происхождения из окисления субстратов и общего продукта в виде ацетил-КоА. Эти корреляции отражают взаимосвязь между различными аспектами метаболизма в организме человека и могут иметь физиологическое и патологическое значение. Данное исследование расширяет знания о метаболическом профиле человека и может предоставлять основу для дальнейшего изучения роли метаболитов в организме.

В исследовании нами была впервые изучена ассоциация метаболитов с полиморфизмами генов чувствительности к лекарственным препаратам при помощи дисперсионного анализа ANOVA. В результате было выявлено, что несколько метаболитов статистически значимо ассоциированы с полиморфизмами генов чувствительности к лекарственным препаратам (таблица 3).

Было выявлено, что метаболит ацетат ассоциирован с полиморфизмом С100Т гена СYP2D6 ($p=0,003$), пировиноградная кислота ассоциирована с полиморфизмами G2677Т/А ($p=0,003$), С1236Т ($p=0,046$) гена MDR1, С100Т ($p=0,001$) гена СYP2D6.

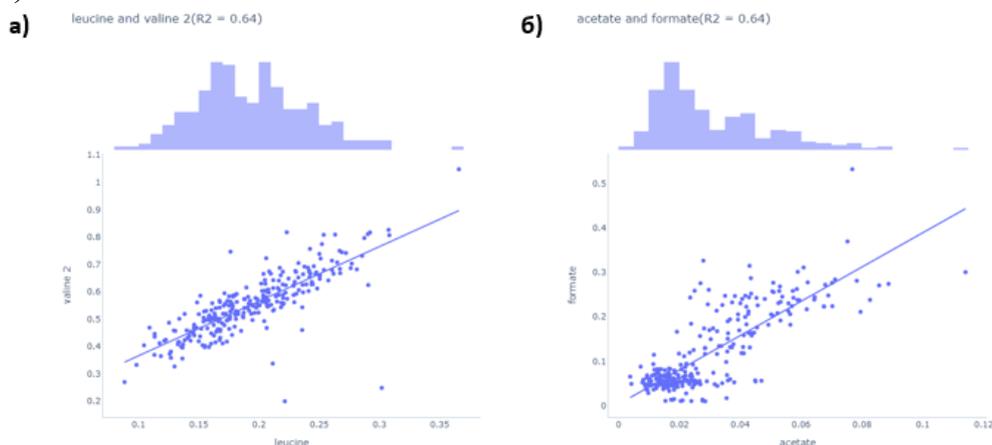


Рис. 11. График корреляции концентрации валина с лейцином (а) и фомиата с ацетатом (б).

Также была определена ассоциация аспарагина с полиморфизмом С1236Т гена MDR1 ($p=0,03$), орнитин ассоциирован с полиморфизмом С100Т гена СYP2D6 ($p=0,02$), метанол с полиморфизмом G2677Т/А гена MDR1 ($p=0,000009$), глюкоза, формиат и глютамин с полиморфизмом С100Т гена СYP2D6 ($p=0,006$; $p=0,0003$; $p=0,02$).

Таблица 3
Ассоциация метаболитов с полиморфизмами генов СYP2D6 и MDR1

Метаболит	Полиморфизм	P-value
Ацетат	С100Т гена СYP2D6	0,003
Пировиноградная кислота	G2677Т/А гена MDR1	0,003
	С1236Т гена MDR1	0,046
	С100Т гена СYP2D6	0,001
	С100Т гена СYP2D6	0,001
Аспарагин	С1236Т гена MDR1	0,03
Орнитин	С100Т гена СYP2D6	0,02
Метанол	G2677Т/А гена MDR1	0,000009
Глюкоза	С100Т гена СYP2D6	0,006
Формиат		0,0003
Глютамин		0,02

В исследовании выявлены ассоциации между ацетатом и СYP2D6, пировиноградной кислотой и P-gp/СYP2D6, аспарагином и P-gp. Однако нет прямых связей между этими метаболитами и белками. Ацетат может быть кофактором для СYP2D6 в редких случаях. Пируват может увеличивать P-gp за счет снижения АФК. Аспарагин может влиять на P-gp через гликозилирование. Также, в исследовании выявлены ассоциации между орнитином, формиатом, глютамином и СYP2D6, метанолом и P-gp, и глюкозой и СYP2D6. Однако нет прямых связей между этими метаболитами и белками. Метанол может ингибировать P-gp и увеличивать клеточное накопление химиотерапевтических препаратов. Глюкоза может влиять на

CYP2D6 через G6PD (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа), фермент, который защищает эритроциты от окислительного стресса. Нужны дополнительные исследования для выяснения механизмов и влияния этих метаболитов на CYP2D6 или P-gp.

Таким образом, исследования метаболических продуктов и путей превращения ксенобиотиков являются важной составляющей науки о метаболизме лекарств и химической токсикологии, так как эти данные обеспечивают научное обоснование для понимания молекулярных механизмов положительных или отрицательных эффектов химических соединений.

ВЫВОДЫ

1. Клинически значимые генотипы СТ и ТТ полиморфизма С100Т гена CYP2D6 выявлены у 34% людей. Носители минорного аллеля Т имеют сниженную активность дебризохин-4-гидроксилазы.

2. В результате генотипирования полиморфизмов С1236Т, G2677Т/А, С3435Т гена MDR1 выявлена высокая частота встречаемости альтернативных аллелей по полиморфизмам С1236Т, С3435Т у населения Узбекистана. По результатам комбинации генотипов полиморфизмов С1236Т и С3435Т выявлено, что всего лишь 8,9 % людей имеют нормальные генотипы (СС/СС) по полиморфизмам С1236Т и С3435Т. У 91,1% людей обычная доза лекарства может привести к интоксикации организма.

3. Анализ 27 метаболитов в плазме крови добровольцев показал значительное различие концентраций между возрастными группами ($p < 0,05$) и по половой принадлежности ($p < 0,05$). В результате корреляционного анализа, выявлено, что валин коррелирует с лейцином ($R^2 = 0,64$), формиат с ацетатом ($R^2 = 0,64$). Данные результаты могут служить референсом для сравнения уровня метаболитов при различных заболеваниях, и для исследования популяционного метаболомного профиля.

4. В исследовании впервые изучена ассоциация метаболитов с полиморфизмами генов чувствительности к лекарственным препаратам. На основании анализа выявлено, что метаболит ацетат ассоциирован с полиморфизмом С100Т гена CYP2D6, пировиноградная кислота ассоциирована с полиморфизмами G2677Т/А, С1236Т гена MDR1, С100Т гена CYP2D6. Также была определена ассоциация аспарагина с полиморфизмом С1236Т гена MDR1, орнитин с полиморфизмом С100Т гена CYP2D6, метанол с полиморфизмом G2677Т/А гена MDR1, глюкоза, формиат и глютамин с полиморфизмом С100Т гена CYP2D6.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 AT THE INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND
BIOCHEMISTRY OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN
INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND BIOCHEMISTRY**

NURMATOVA SAIDA BAXTIYAROVNA

**CHARACTERISTICS OF MOLECULAR-GENETIC AND METABOLIC
MARKERS OF DRUG SENSITIVITY**

03.00.01 – Biochemistry

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

Tashkent – 2023

INTRODUCTION (PhD thesis abstract)

The aim of the research is to study the frequency of occurrence of molecular genetic markers of sensitivity to drugs and metabolomics profile.

The object of the research work: blood and DNA samples of apparently healthy volunteers (without hereditary and chronic diseases, and those without infectious diseases within 6 months before donating the samples).

The scientific novelty of the research is as follows:

The study involved the analysis of genotype and allele frequencies of polymorphisms within the CYP2D6 (C100T) and MDR1 (C1236T, G2677T/A, C3435T) genes in a cohort of apparently healthy individuals. Using nuclear magnetic resonance methodology, certain metabolites in apparently healthy individuals were identified for the first time, adding novel insights to metabolic profiling. Notably, it was observed that the concentrations of specific metabolites, such as leucine, alanine, acetate, glycoprotein (acetyls), pyruvic acid, glutamine, creatinine, proline, glucose, and formate, exhibit age-associated increases. Furthermore, the research elucidated the correlations between these metabolites and polymorphisms (C1236T, G2677T/A, C3435T, and C100T) of genes responsible for protein synthesis involved in drug transport (MDR1) and metabolism (CYP2D6).

Implementation of the research results: Based on the results of studying molecular genetic and metabolic markers of sensitivity to drugs:

The results of determining the genotypes of cytochrome P450 and transporter protein polymorphisms using PCR-RFLP protocols were used in the project "Department of Molecular and Clinical Medicine" of the University of Gothenburg (The Gothenburg University reference from 12 th May, 2023). As a result, it was possible to save time spent on optimizing PCR-RFLP reactions, and polymorphisms of cytochrome P450 and transporter protein can be used as important molecular genetic markers of drug metabolism for pharmacogenetic testing;

optimized reaction conditions to identify polymorphisms of the genes of transporter proteins and metabolic proteins involved in the metabolism of drugs, primers, enzymes, as well as interpretation of the results and statistics of the frequency of genotypes were used in the project Federal Law-201811215 "Creation of a panel of biomarkers for the early diagnosis of cardiovascular diseases in based on cellular components" (Certificate from the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan). Patients with cardiovascular diseases were genotyped for drug metabolism genes and their allele frequencies were determined. This allows personalized drug prescription and dosage using molecular genetic diagnostics.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation comprises of introduction, four chapters, the final part, conclusions, references, a list of conditional abbreviations and appendices. The volume of the dissertation is 112 pages.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Нурматова С.Б., Далимова Д.А., Абдугафурова Д.Г., Абдурахимов А.А., Турдикулова Ш.У. Влияние полиморфизма гена GSTM1 на метаболизм лекарственных препаратов // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2019. – №1. – С.140-150. (03.00.00; №7).
2. Нурматова С.Б., Абдурахимов А.А., Кадирова Д.А., Турдикулова Ш.У., Далимова Д.А. Частота распространения полиморфизма 100С> Т гена CYP2D6 у населения Узбекистана // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2020. – №5. – С.83-90. (03.00.00; №7).
3. Nurmatova S.B., Kapralova Yu.A., Abdurakhimov A.A., Turdikulova Sh.U., Dalimova D.A. Determination of the frequency of ABCB1 gene polymorphisms (C1236T, C3435T) in the population of Uzbekistan // Biochemistry and Biotechnology Research. – 2022. – V.10, №1 – P.1-6. (GIF IF-0,118).
4. Нурматова С.Б., Турдикулова Ш.У., Далимова Д.А. Полиморфизмы генов ABCB1 и CYP2C19 у населения Узбекистана // Ўзбекистон Миллий Университети хабарлари. – 2022. – №3/1. – С.160-163, (03.00.00; №9).
5. Nurmatova S.B., Abdurakhimov A.A., Charishnikova O.S., Turdikulova Sh.U., Dalimova D.A. Frequencies of the C1236T, G2677T/A, and C3435T polymorphisms of the MDR1 gene and their haplotypes in Uzbekistan // American Journal of Biochemistry and Biotechnology. – 2022. – V.18, №4. – P.437-446. (Scopus Cite Score - 0,6).

II бўлим (II часть, part II)

6. Нурматова С.Б., Далимова Д.А., Мирхайдарова М.Д., Назирова М.Б., Абдурахимов А.А., Турдикулова Ш.У. Влияние полиморфизмов G2677T/A, C3435T гена MDR1 на метаболизм лекарственных средств // Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии. Сборник тезисов республиканской научной конференции. – Ташкент, 2019. – С.95-97.
7. Нурматова С.Б., Абдугафурова Д.А., Чернова А.Р., Абдурахимов А.А., Далимова Д.А., Турдикулова Ш.У. Влияние генов системы детоксикации - GSTM1 и GSTT1 на метаболизм лекарственных препаратов у людей среднего и пожилого возраста в Узбекистане // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: матеріали III Міжнар. науч.-практ. конф. – Харків: НФаУ, Україна, 2019. – Т. 2, С.193-194.
8. Нурматова С.Б., Абдугафурова Д.Г., Чернова А.Р., Абдурахимов А.А., Далимова Д.А., Турдикулова Ш.У. Идентификация генов системы детоксикации метаболизма лекарственных препаратов - GSTM1 и GSTT1, с помощью мультиплексной ПЦР // Международный конгресс тюркского мира

по естественным наукам и медицине, Кыргызстан-Турция. – Ош/Кыргызстан. – 2019. – С.184-186.

9. Нурматова С.Б. Далимова Д.А. Мирхайдарова М.Д., Турдикулова Ш.У. Частота встречаемости полиморфизмов C1236T, G2677T/A гена MDR1 у людей пожилого возраста в Узбекистане // XXI асрда илм-фан тараққиётининг ривожланиш истиқболлари ва уларда инновацияларнинг тутган ўрни” мавзусидаги республика илмий-онлайн конференцияси материаллари. – Тошкент, 2019. – 2-қисм, – 249-250-бет.

10. Нурматова С.Б., Назирова М.Б., Мирхайдарова М.Д., Ибрагимова Ш.Н., Турдикулова Ш.У., Далимова Д.А. Распространенность полиморфизма 100С> Т гена CYP2D6 у населения Узбекистана // Международная конференция молодых ученых «Наука и инновации». – Ташкент, 2019. – С.82-83.

11. Нурматова С.Б., Назирова М.Б., Далимова Д.А., Турдикулова Ш.У. Генетический полиморфизм CYP2D6 в Узбекистане // Материалы научной конференции «Проблемы биофизики и биохимии – 2020». Конференция посвящается 85-летию академика Ташмухаммедова Бекжона Ойбековича и 80-летию академика Саатова Талъата Саатовича. – Ташкент, 2020. – С.115-116.

12. Нурматова С.Б., Назирова М.Б., Абдурахимов А.А., Турдикулова Ш.У., Далимова Д.А. Ўзбекистон аҳолисида MDR1 генининг с.1236С>Т полиморфизмини учраши // “Биофизика ва биокимё муаммолари – 2021”, Илмий конференция материаллари. – Тошкент, 2021. – 91-92-бет.

13. Нурматова С.Б., Назирова М.Б., Турдикулова Ш.У., Далимова Д.А. Анализ частоты встречаемости полиморфизма rs4244285 гена CYP2C19 в Узбекистане // Конференция молодых ученых «Наука и инновации». – Ташкент, 2021. – С.105-106.

14. Нурматова С.Б., Назирова М.Б., Абдурахимов А.А., Турдикулова Ш.У., Далимова Д.А. Изучение влияния полиморфизма rs1045642 гена MDR1 на метаболизм лекарственных препаратов // Материалы научной конференции «Проблемы биофизики и биохимии – 2022». – Ташкент, 2022. – С.128-129.

15. Нурматова С.Б., Абдурахимов А.А., Курмаева Д.Н., Далимова Д.А. Анализ метаболитов, связанных с полом у населения Узбекистана // Материалы научной конференции «Проблемы биофизики и биохимии – 2023». – Ташкент, 2023. – С.73-74.

16. Нурматова С.Б., Курмаева Д.Н., Далимова Д.А. Метаболомическое профилирование связанных с возрастом метаболитов у населения Узбекистана // «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». – Ташкент, 2023. – С.239-241.