

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**МАМАРИЗАЕВ АЗИЗБЕК АДХАМАЛИЕВИЧ**

**ПРОСТАТА БЕЗИ ХАВФСИЗ ГИПЕРПЛАЗИЯСИ ВА РАК  
КАСАЛЛИГИ ТАШХИСИНИ ЭРТА БОСҚИЧЛАРДА  
АНИҚЛАНИШИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ ВА ПРОГНОЗ  
ҚИЛИШНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**14.00.16 – Нормал ва патологик физиология**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2026**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Мамаризаев Азизбек Адхамалиевич**

Простата беги хавфсиз гиперплазияси ва рак касаллиги ташхисини эрта босқичларда аниқланишини такомиллаштириш ва прогноз қилишнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш..... 3

**Мамаризаев Азизбек Адхамалиевич**

Совершенствование ранней диагностики и разработка современных способов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы ..... 22

**Mamarizaev Azizbek Adxamaliyevich**

Improving early diagnosis and developing modern methods for predicting benign prostatic hyperplasia and prostate cancer..... 41

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works  
..... 46

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**МАМАРИЗАЕВ АЗИЗБЕК АДХАМАЛИЕВИЧ**

**ПРОСТАТА БЕЗИ ХАВФСИЗ ГИПЕРПЛАЗИЯСИ ВА РАК  
КАСАЛЛИГИ ТАШХИСИНИ ЭРТА БОСҚИЧЛАРДА  
АНИҚЛАНИШИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ ВА ПРОГНОЗ  
ҚИЛИШНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**14.00.16 – Нормал ва патологик физиология**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2026**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2025.3.PhD/Tib4156 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tashmeduni.uz](http://www.tashmeduni.uz)) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Азимова Севара Баходировна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Сайфуллаева Саида Акрамжоновна**  
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

**Яриев Алишер Алижонович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**С.Д.Асфендияров номидаги Қозоғистон миллий тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети хузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2026 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент давлат тиббиёт университетининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [info@tashmeduni.uz](mailto:info@tashmeduni.uz)).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй; Тошкент давлат тиббиёт университетининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2026 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2026 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Г.И.Шайхова**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Д.Ш.Алимухамедов**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий  
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**А.Б.Саидов**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда сўнгги ўн йилликларда простата беши касалликлари билан касалланиш кўрсаткичининг ошириб бориши кузатишмоқда, бу эса уларни жиддий тиббий, ижтимоий ва иқтисодий муаммо сифатида намоён этмоқда. Простата беши хавфсиз гиперплазияси (ПБХГ) эркаклар орасида энг кенг тарқалган касалликлардан бири ҳисобланади. Муаллифларнинг маълумотларига кўра, «.....даволанмаган ПБХГ билан оғриган эркакларда ПБР ривожланиш хавфи илк беш йил ичида 1,4 мартага ошади, 15 йил давомида эса ПБРдан ўлим хавфи 1,7 мартага ортади. Ўртача ҳисобда, 10 йил мобайнида ПБХГ билан оғриган беморларда ПБР ривожланиш хавфи 1,2 мартага кўпайиши аниқланган...»<sup>1</sup>. Шу муносабат билан ПБХГ ва ПБРни эрта ташхислаш, даволаш ҳамда улар ривожланиши хавфини олдини олиш замонавий тиббиётнинг энг долзарб масалаларидан бири бўлиб қолмоқда. Сўнгги йилларда жаҳон тиббиётида ПБХГ ва ПБРни эрта аниқлаш, башоратлаш, даволаш ҳамда профилактика қилиш усулларини такомиллаштиришга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Простата беши ҳажмининг ёши ортиши билан йиллик ўсиши ўртача 2% ни натижада 35 йил давомида без ҳажми икки баробарга ошади. Шу боис, простата беши хавфсиз гиперплазияси ва онкологик касаллиги ташхисини эрта босқичларини башоратлашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш замонавий тиббиётнинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда простата беши хавфсиз гиперплазияси ва онкологик касалликларининг эрта босқичларини ташхислашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада простата беши хавфсиз гиперплазияси ва простата беши раки билан хасталанган беморларда SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 генларининг аллеллари учраш даражаси ҳамда генотиплар тақсимооти, простата беши хавфсиз гиперплазияси ва простата беши раки билан хасталанган беморларда SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 генларининг полиморф вариантлари тақсимланиш даражасини таҳлил қилиш, SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 регулятор генлари полиморфизмларининг ПБХГ ва ПБР патогенезидаги башоратлаш тартиби ва простата беши хавфсиз гиперплазияси ва простата беши раки ривожланиш хавфини башорат қилиш мезонлари ва алгоритминини ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимини жаҳон талабларига мослаштириш, жумладан, урологик касалликларни олдини олиш, ташхислаш ва самарали даволаш борасида муайян чора-тадбирлар малга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ «...бирламчи тиббий-санитария хизматида

---

<sup>1</sup> Postma R., Schröder F.H. Screening for prostate cancer // Eur. J. Cancer. – 2021. – Vol. 41, № 6. – P. 825–833.

аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, простата беши хавфсиз гиперплазияси ва рак касаллиги ташхисини эрта босқичларда аниқланишини такомиллаштириш ва башоратлашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципиал янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика бўйича ишлар самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Маълумки жаҳон миқёсида простата беши хавфсиз гиперплазиясини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотлар изчил равишда давом этмоқда. Ушбу тадқиқотлар натижаларига кўра, простата беши хавфсиз гиперплазияси простата беши раки шаклланишида муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланган (Гаманова В.С. ва ҳаммуаллифлар, 2023). ПБХГ ва ПБР шаклланиш механизмларини ўрганиш дунёнинг қатор йирик илмий-тадқиқот марказларида устувор йўналиш сифатида белгиланган. Простата беши хавфсиз гиперплазиясини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар сони кўп бўлишига қарамасдан, ушбу патологияни эрта ташхислаш ҳамда мазкур беморларда простата беши раки ривожланиш хавфини прогноз қилиш бўйича маълумотлар ханузгача жуда чекланган ҳолда қолмоқда (Натансон М.А., 2020). Бу эса ПБХГ ва ПБРни ўз вақтида ва ишончли аниқлаш самарадорлигини ошириш мақсадида турли молекуляр-генетик бузилишларнинг ролини баҳолашга қаратилган янада чуқур ва комплекс тадқиқотларни ўтказиш зарурлигини тақозо этади (Д.Ю.Пушкаръ ва ҳаммуал., 2019; З.М.Ахохов ҳаммуаллифлар, 2023). Эпидемиологик тадқиқотлар натижаларига мувофиқ, ПБХГ тарқалиши 50 ёшли эркекларда 20 %, 60 ёшлиларда 50 %, 70 ёшлиларда 57 % ва 80 ёшли шахсларда 80 % гача

---

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

етади. Кўплаб илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, хавфсиз табиатга эга бўлишига қарамай, простата беzi гиперплазияси прогрессияланувчи касаллик ҳисобланади ва у келгусида простата беzi раки (ПБР) ривожланишига олиб келиши мумкин. Сўнгги йилларда дунё миқёсида олиб борилган тадқиқотлар ПБХГ шаклланишининг молекуляр-генетик механизмлари ҳақидаги тасаввурларни сезиларли даражада кенгайтди. Хусусан, Mohamed ва ҳаммуаллифлар (2017) ўз тадқиқотларида простата беzi хавфсиз гиперплазияси билан оғриган беморларда генетик ўзгарувчанликни ўрганган. Шу билан бирга, Эелес Р. ва ҳаммуаллифлар (2017) томонидан ўтказилган тадқиқотларда простата беzi ракининг генетик эпидемиологияси ва унинг клиник оқибатлари таҳлил қилинган. Ших Х.Ж. ва ҳаммуаллифлар (2018) ўз ишларида гиперлипидемия ПБХГнинг клиник жиҳатдан ривожланиш хавфини оширувчи омил эканлигини кўрсатиб ўтганлар. Рубол М.Ж. ва ҳаммуаллифлар (2020) тадқиқотларида эса хавфни баҳолашга асосланган стратегия простатаспецифик антиген кўрсаткичлари орқали простата беzi ракини аниқлаш самарадорлигини яхшилашни исботлаган. Простата беzi раки ҳолатларининг 80% дан ортиғи ПБХГ фонида ривожланади. Шу билан бирга, аввал ПБХГ сабабли жарроҳлик амалиёти ўтказилган беморларда илк бор аниқланган клиник аҳамиятли ПБР ҳолатлари тахминан 3 % ни ташкил қилади. Энг ишончли илмий маълумотлар ПБХГ ва ПБР ўртасида молекуляр-генетик механизмлар орқали боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлайди. Бироқ, ҳозирги вақтга қадар ПБХГ ва ПБР билан хасталанган беморларда молекуляр-генетик тадқиқотлар етарли даражада ўтказилмаган, шу сабабли ушбу беморлардаги генетик ўзгаришлар ҳақидаги маълумотлар чекланган. Шу муносабат билан, ушбу беморларда молекуляр-генетик технологияларга асосланган замонавий юқори технологик тадқиқот усуллари қўллаш ПБХГ ва ПБР ривожланиш хавфини ўз вақтида прогноз қилиш, шунингдек, тўғри даволаш тактикасини танлашда муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистонда урологик касалликларни олдини олиш, ташхислаш ва самарали даволаш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда (А.А.Гайбуллаев,2024,2025; Ф.А.Акилов, 2024; 2025), бироқ, простата беzi хавфсиз гиперплазияси ва рак касаллиги ташхисини эрта босқичларда аниқланишини такомиллаштириш ва башоратлашнинг замонавий усуллари ишлаб чиқилмаган.

Ҳозирги вақтга қадар ҳам хорижий, ҳам маҳаллий илмий адабиётларда мазкур муаммонинг юқори тиббий ва ижтимоий аҳамиятига қарамасдан, ПБХГ билан оғриган беморларда айрим генларнинг (TP53, SRD5A2, ESR1, CYP17A1) полиморф вариантларининг учраш даражасини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар жуда кам учрайди. Юқоирадиган барчаси ушбу ген полиморфизмларининг тарқалиш частотасини, эпителиал гиперплазия шаклланишидаги ролини ва аҳамиятини, шунингдек, ушбу мутацияларнинг простата беzi раки ривожланиш хавфига таъсирини етарли даражада ўрганиш зарурлигини тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.**

Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 005.01.1500216 «Турли патологик омиллар таъсирида инсон ва экспериментал ҳайвонлар ҳаёт фаолияти кўрсаткичларида юзага келадиган функционал, метаболик ва тузилмавий ўзгаришларнинг ўзига хос жиҳатлари ҳамда уларни коррекция қилиш йўллари, шунингдек, эксперт баҳолашнинг янги имкониятлари» (2018-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 регулятор генларининг простата беши хавфсиз гиперплазияси ҳамда простата беши раки ривожланиш механизмидаги ўрнини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

простата беши хавфсиз гиперплазияси (ПБХГ) ва простата беши раки (ПБР) билан хасталанган беморларда SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 генларининг аллеллари учрашиш частотаси ҳамда генотиплар тақсимотини баҳолаш;

простата беши хавфсиз гиперплазияси ва простата беши раки билан касалланган беморларда SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 генларининг полиморф вариантлари тақсимланиш даражасини таҳлил қилиш;

SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 регулятор генлари полиморфизмларининг ПБХГ ва ПБР патогенезидаги прогностик аҳамиятини тадқиқ этиш;

простата беши хавфсиз гиперплазияси ва простата беши раки ривожланиш хавфини башорат қилиш мезонларини такомиллаштириш, шунингдек хавфни прогноз қилиш алгоритминини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Андижон давлат тиббиёт институти шифохонасининг урология бўлимида даволанган 106 нафар беморлар, солиштирма гуруҳга текширув вақтида ва анамнезида простата беши хавфсиз гиперплазияси ва простата беши ракининг клиник белгилари кузатилмаган 105 нафар «шартли соғлом» шахслар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида эркаклар популяциясида простата беши саратонига ирсий мойилликни эрта босқичларда SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 ген-регуляторларининг полиморф вариантлари CYP17A1 генидаги мутант G аллели ва G/G генотиби, шунингдек TP53 гени Pro/Arg полиморфизмининг Arg аллели простата беши раки ривожланиш хавфининг ишончли даражада ошиши билан боғлиқлиги баҳолаш материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник, инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор эркаклар популяциясида простата беши саратонига ирсий мойилликни эрта босқичларда аниқлаш мақсадида SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 ген-регуляторларининг полиморф вариантлари бўйича генотип ва аллеллар частотаси комплекс молекуляр-генетик тавсифланиб, уларнинг простата беши раки ривожланиш хавфи билан боғлиқлиги орқали патологиянинг молекуляр механизмидаги ўрни исботланган;

ассоциатив таҳлиллар асосида CYP17A1 генидаги мутант G аллели ва G/G генотиби, ҳамда TP53 гени Pro/Arg полиморфизмининг Arg аллели простата беzi раки ривожланиш хавфининг ишончли даражада ошиши билан боғлиқлик эканлиги аниқланиб, улар онкологик трансформациянинг эрта маркерлари сифатида қўлланилиши мумкинлиги исботланган;

хавфсиз простата беzi гиперплазиясида TP53 генидаги Pro/Pro ва CYP17A1 генидаги A/A қулай генотипларининг мавжудлиги хавли ўсмалар ривожланиш эҳтимолини камайтириши билан боғлиқ протектив аҳамиятга эга эканлиги, SRD5A2 генидаги ноқулай генотипик вариантлар ва ESR1 генидаги A/G гетерозигота генотиби эса хавфсиз пролифератив жараёнларнинг хавfli жараёнга ўтишига кўмаклашиши исботланган;

простата беzi хавфсиз гиперплазияси, простата беzi раки билан хасталанган беморлар ва назорат гуруҳида полиморфизмлар аллел ва генотиплари тақсимотининг қиёсий таҳлили асосида юқори онкологик хавфга эга молекуляр-генетик профиллар ажратилиб, SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 полиморф маркерларини мажмуавий баҳолаш клиник симптомлар пайдо бўлишидан олдин простата беzi ракини эрта ташхислаш воситаси сифатида қўллаш имконияти илмий жиҳатдан асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

простата беzi хавфсиз гиперплазияси билан беморларда SRD5A2 гени генотипик вариантларини аниқлаш ва таҳлил қилиш, касалликни эрта башоратлаш, унинг клиник кечиш хусусиятларини белгилаш ҳамда консерватив ва оператив даволаш усулларинидан энг самарали ёндашуви танланган;

TP53 генидаги Pro/Pro ҳамда CYP17A1 генидаги A/A каби қулай генотиплар простата беzi хавфсиз гиперплазияси ташхисланган беморларда простата беzi раки ривожланиш хавфига қарши ҳимоявий аҳамияти очиб берилган;

TP53, SRD5A2 ва CYP17A1 генларининг полиморфизмларини аниқлаш, простата беzi хавфсиз гиперплазияси ва простата беzi раки ривожланиш хавфини эрта башорат қилиш ҳамда касалликнинг клиник кечишини баҳолашда ишончли мезон белгиланган;

простата беzi хавфсиз гиперплазияси ва простата беzi раки ривожланиш хавфи ҳамда клиник кечишини башорат қилиш алгоритми молекуляр-генетик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда простата безининг эрта ташхислаш ва амалга оширилаётган даволашни индивидуаллаштириш тартиби ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган ишчилар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи сўровнома, клиник, инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик ҳамда статистик тадқиқот усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, простата беzi хавфсиз гиперплазияси ва рак касаллиги ташхисини эрта босқичларда аниқланишини такомиллаштириш ва прогноз қилишнинг замонавий усулларини ишлаб

чиқишда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти олинган натижалар асосида SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 генларининг молекуляр-генетик полиморфизмларини клиник-лаборатор кўрсаткичлари простатаспецифик антиген (ПСА) даражаси билан комплекс баҳолашга асосланган простата бези ракини ташхислаш ва башпоратлаш алгоритми таклиф этиш ва уни назарий асослари яратилганлиги билан изҳоланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти простата бези ракини эрта аниқлаш, юқори онкологик хавф гуруҳларини шакллантириш ҳамда беморларни олиб бориш тактикасини индивидуаллаштириш мақсадида молекуляр-генетик скринингни клиник амалиётга жорий этиш, простата бези ракининг кеч ташхисланадиган шакллари улушини камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланишга хизмат қилиши билан изҳоланади.

**Тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши.** Простата бези хавфсиз гиперплазияси ва рак касаллиги ташхисини эрта босқичларда аниқланишини такомиллаштириш ва прогноз қилишнинг замонавий усуллари ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* илк бор эркаklar популяциясида простата бези саратонига ирсий мойилликни эрта босқичларда аниқлаш мақсадида SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 ген-регуляторларининг полиморф вариантлари бўйича генотип ва аллеллар частотаси комплекс молекуляр-генетик тавсифланиб, уларнинг простата бези раки ривожланиш хавфи билан боғлиқлиги орқали патологиянинг молекуляр механизмларидаги ўрни исботланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институтининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 25 февралда б1-12/у-сон билан тасдиқланган «Совершенствование ранной диагностики и разработка современных способов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти кўп таромакли тиббиёт маркази бўйича 11.04.2025 йилдаги 82/Ф-сон, Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали бўйича 02.04.2025 йилдаги б1-сон, Андижон давлат тиббиёт институтининг Ю.Отабеков номидаги шифохонаси бўйича 11.04.2025 йилдаги 53i/ч-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 2 октябрдаги 30/45-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* эркаklar популяциясида илк бор простата бези саратонига ирсий мойилликни эрта босқичларда аниқлашга қаратилган ҳолда SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 ген-регуляторларининг полиморф вариантлари бўйича генотип ва аллеллар частотасининг комплекс молекуляр-генетик тавсифи, полиморфизмларнинг простата бези раки ривожланиш хавфи билан боғлиқ ассоциациялари таҳлили патологиянинг

молекуляр механизмлари ўрни хасталикнинг асоратларни олдини олиш, шикоятлар сонини камайтириш, қоннинг клиник-биокимёвий кўрсаткичларини, саломатлигини ва ҳаёт сифатини яхшилаш, умр кўриш давомийлиги ошириш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 446000 сўм маблағлар ишлаб чиқилган комплекс молекуляр-генетик тавсифидан фойдаланиш орқали шифохонада даволаниш кунларини қисқартириш натижасида иқтисод қилинади;

*иккинчи илмий янгилик:* ассоциатив таҳлиллар асосида CYP17A1 генидаги мутант G аллели ва G/G генотиби, ҳамда TP53 гени Pro/Arg полиморфизмининг Arg аллели простата бези раки ривожланиш хавфининг ишончли даражада ошиши билан боғлиқлик эканлиги аниқланиб, улар онкологик трансформациянинг эрта маркерлари сифатида қўлланилиши мумкинлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институтининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 25 февралда бi-12/у-сон билан тасдиқланган «Совершенствование ранной диагностики и разработка современных способов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти кўп таромоқли тиббиёт маркази бўйича 11.04.2025 йилдаги 82/F-сон, Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали бўйича 02.04.2025 йилдаги 61-сон, Андижон давлат тиббиёт институтининг Ю.Отабеков номидаги шифохонаси бўйича 11.04.2025 йилдаги 53i/ch-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 2 октябрдаги 30/45-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ассоциатив таҳлиллар асосида CYP17A1 генидаги мутант G аллели ва G/G генотиби, TP53 гени Pro/Arg полиморфизмининг Arg аллели простата бези раки ривожланиш хавфининг ишончли даражада ошиши билан боғлиқлиги, онкологик трансформациянинг эрта маркерлари сифатида баҳолаш тартиби касалликнинг хавфи ва шикоятлар сонини камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 125000 сўм маблағлар ишлаб чиқилган тартибдан фойдаланиш орқали касалликнинг кеч аниқланадиган босқичларини эрта ташхислаш натижасида иқтисод қилинади;

*учинчи илмий янгилик:* хавфсиз простата бези гиперплазиясида TP53 генидаги Pro/Pro ва CYP17A1 генидаги A/A қулай генотипларининг мавжудлиги хавли ўсмалар ривожланиш эҳтимолини камайтириши билан боғлиқ протектив аҳамиятга эга эканлиги, SRD5A2 генидаги ноқулай генотипик вариантлар ва ESR1 генидаги A/G гетерозигота генотиби эса хавфсиз пролифератив жараёнларнинг хавfli жараёнга ўтишига кўмаклашиши исботланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институтининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 25 февралда бi-12/у-сон билан тасдиқланган «Совершенствование ранной

диагностики и разработка современных способов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти кўп таромоқли тиббиёт маркази бўйича 11.04.2025 йилдаги 82/F-сон, Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали бўйича 02.04.2025 йилдаги 61-сон, Андижон давлат тиббиёт институтининг Ю.Отабеков номидаги шифохонаси бўйича 11.04.2025 йилдаги 53i/ch-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 2 октябрдаги 30/45-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* простата беги гиперплазиясида TP53 генидаги Pro/Pro ҳамда CYP17A1 генидаги A/A каби қулай генотиплар мавжудлиги хавли ўсмалар ривожланиш эҳтимолининг пасайиши билан ассоциацияланиши касалликнинг эрта босқичларида протектив аҳамиятга эгалиги, SRD5A2 генидаги ноқулай генотипик вариантлар ҳамда ESR1 генидаги A/G гетерозигот генотипи хавфсиз пролифератив ўзгаришларнинг хавфли жараёнга ўтишига кўмаклашиши онкологик башоратлаш учун муҳим аҳамият касб этиши асоратлар сонини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш, ходимларининг умумий саломатлигини яхшилаш, касбий омиллар билан боғлиқ касалликларни эрта ташхислаш ва олдини олиш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 446000 сўм маблағлар простата беги гиперплазиясида TP53 генидаги Pro/Pro ҳамда CYP17A1 генидаги A/A каби қулай генотиплар мавжудлиги хавфли ўсмалар ривожланиш эҳтимолининг пасайиши орқали шошилиш жарроҳлик амалиётлари сонини камайтириш натижасида иқтисод қилинади;

*тўртинчи илмий янгилик:* простата беги хавфсиз гиперплазияси, простата беги раки билан хасталанган беморлар ва назорат гуруҳида полиморфизмлар аллел ва генотиплари тақсимодининг қиёсий таҳлили асосида юқори онкологик хавфга эга молекуляр-генетик профиллар ажратилиб, SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 полиморф маркерларини мажмуавий баҳолаш клиник симптомлар пайдо бўлишидан олдин простата беги ракини эрта ташхислаш воситаси сифатида қўллаш имконияти илмий жиҳатдан асосланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институтининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 25 февралда б1-12/у-сон билан тасдиқланган «Совершенствование ранной диагностики и разработка современных способов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти кўп таромоқли тиббиёт маркази бўйича 11.04.2025 йилдаги 82/F-сон, Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали бўйича 02.04.2025 йилдаги 61-сон, Андижон давлат тиббиёт институтининг Ю.Отабеков номидаги шифохонаси бўйича 11.04.2025 йилдаги 53i/ch-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 2 октябрдаги 30/45-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* простата беги хавфсиз

гиперплазияси, простата беги раки билан хасталанган беморлар ва назорат гуруҳида ўрганилган полиморфизмларнинг аллеллари ҳамда генотиплари тақсимотининг қиёсий таҳлили, юқори онкологик хавфга эга молекуляр-генетик профиллар ажратиш, илк бор SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 полиморф маркерларини мажмуавий баҳолаш клиник жиҳатдан ифодаланган симптомлар пайдо бўлишидан олдин простата беги ракини эрта ташхислаш воситаси сифатида қўллаш орқали касалликни эрта ташхислаш ва олдини олиш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги*: мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 176000 сўм маблағлар соғлиқни сақлаш ресурсларидан оқилона фойдаланиш, кечки босқичлардаги қиммат даволаш харажатларини қисқартириш ва асосиз госпитализациялар сонини камайтириш натижасида иқтисод қилинади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Простата беги хавфсиз гиперплазияси замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоси сифатида (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий манбалар асосида мазкур муаммонинг этиологияси ва морфогенези бўйича замонавий ҳолатига бағишланган адабиётлар шарҳи келтирилган. Бобда ПБХГнинг этиологияси ва патогенези, ривожланиш механизмлари, полипларнинг гистологик таснифи, аниқланган гиперплазия ўчоқларининг морфологик тузилиши ва морфометрик кўрсаткичлари илмий ва амалий маълумотлар таҳлили асосида баён этилган.

Диссертациянинг «Тадқиқот материаллари ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг объекти, предмети ва усуллари батафсил ёритилган. Тадқиқотлар Андижон давлат тиббиёт институти клиникасининг урология бўлимида стационар даволанган 106 нафар беморда комплекс клиник-лаборатор текширув ўтказилгани кўрсатилган. Олинган маълумотлар асосида киритиш ва чиқариш мезонларига мувофиқ икки тажрибавий кичик гуруҳ шакллантирилган: биринчи гуруҳга (n=74) простата беги хавфсиз гиперплазияси ташхиси қўйилган беморлар, иккинчи гуруҳга (n=32) эса простата беги раки ташхиси билан беморлар киритилган.

Таққослаш гуруҳини шакллантириш мақсадида тадқиқот гуруҳи беморларига ёши бўйича мос келувчи, анамнезида ПБХГ ва ПБРга оид клиник белгилари мавжуд бўлмаган 105 нафар шартли соғлом, ўзаро қариндош бўлмаган шахслардан олинган геном ДНК намуналари танлаб олинган ( $p > 0,05$ ).

SRD5A2 генидаги rs523349, ESR1 генидаги rs9340799, CYP17A1 генидаги rs743572 ва TP53 генидаги rs1042522 полиморф маркерларининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частоталари простата беги хавфсиз гиперплазияси ҳамда простата беги раки ташхиси қўйилган беморларда ва шартли соғлом шахслар гуруҳида ўрганилди. Тадқиқот доирасида Андижон давлат тиббиёт институти клиникасининг урология бўлимида стационар даволанган 106 нафар простата беги касалликлари билан оғриган бемор ва ёши ҳамда жинси бўйича мувофиқ танлаб олинган 105 нафар шартли соғлом шахслар кенг қамровли клиник, биохимик ва молекуляр-генетик текширувлардан ўтказилди.

Генетик мутацияларни ўрганиш бўйича тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази гематологиясининг молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлимида профессор Каримов Х.Я. раҳбарлигида ҳамда тиббий генетика лабораториясида, унинг мудирини профессор Бобоев К.Т. раҳбарлигида амалга оширилди.

Аллел частоталарини ҳисоблаш стандарт формулалар асосида амалга оширилди. Простата беги раки ривожланиш хавфини баҳолаш, шунингдек асосий ва назорат гуруҳларида аллел ҳамда генотип частоталарини таққослашда Пирсоннинг  $\chi^2$  тести, odds ratio (OR) ва 95% ишонч оралиғи ҳисоблаб чиқилди. Статистик ҳисоб-китоблар OpenEpi 2009 (Version 2.3) дастурий таъминоти ёрдамида амалга оширилди. Олинган кўрсаткичларнинг ишончлилик даражаси Студентнинг t-тести ёрдамида баҳоланди ва  $p \leq 0,05$  қийматлар статистик аҳамиятли деб қабул қилинди.

Диссертациянинг «ПБХГ ва ПБР билан касалланган беморларда **SRD5A2, TP53, ESR1** ва **CYP17A1** генлари аллеллари ҳамда генотиплари тақсимланишининг ўзига хос хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида простата беги хавфсиз гиперплазияси ва простата беги раки патогенезида SRD5A2, ESR1, CYP17A1 ҳамда TP53 генларидаги полиморфизмларнинг аҳамияти, уларнинг тақсимланиш частотаси таҳлил қилинган.

Тадқиқ этилган популяцияда CYP17A1 генининг T-34C полиморфизми бўйича А аллелининг устунлиги қайд этилди. Шу билан бирга, простата беги раки билан касалланган беморларда G аллели ҳамда G/G генотипининг нисбий кўпайиши аниқланиб, бу ушбу генетик вариантларнинг злокачестволашув хавфининг ошиши билан боғлиқ эканини кўрсатади. Назорат гуруҳида А аллели ва А/А генотипининг устунлиги мазкур полиморфизмнинг протектив аҳамиятини тасдиқлайди (1-жадвал).

### 1-жадвал

#### Асосий ва назорат гуруҳларида CYP17A1 генидаги T-34C полиморфизмининг аллел ва генотип частоталарининг тақсимланиши

№	Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотип частотаси					
		А		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ (n = 106)	135	63.68	77	36.32	47	44.34	41	38.68	18	16.98
2	ПБХГ(n = 74)	98	66.22	50	33.78	35	47.3	28	37.84	11	14.86
3	ПБР (n = 32)	37	57.81	27	42.19	12	37.5	13	40.63	7	21.88
4	Назорат гуруҳи (n = 105)	160	76.19	50	23.81	64	60.95	32	30.48	9	8.57

SRD5A2 генининг Val89Leu полиморфизми бўйича тадқиқ этилган популяцияда асосий ва назорат гуруҳларида А аллелининг устунлиги аниқланди. Шу билан бирга, простата беги раки билан касалланган беморларда G аллели ҳамда G/G генотипининг нисбий кўпайиши кузатилиб, бу ушбу генетик вариантларнинг злокачестволашув хавфининг ошиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Назорат гуруҳида генотиплар нисбатан мувозанатли тақсимланган бўлиб, бу генетик жиҳатдан қулай фон мавжудлигини акс эттиради (2-жадвал).

### 2-жадвал

#### Асосий ва назорат гуруҳларида SRD5A2 генидаги Val89Leu полиморфизмининг аллел ва генотип частоталарининг тақсимланиши

N	Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотип частотаси					
		А		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ (n = 106)	135	63.68	77	36.32	47	44.34	41	38.68	18	16.98
2	ПБХГ(n = 74)	102	68.92	46	31.08	37	50	28	37.84	9	12.16
3	ПБР (n = 32)	33	51.56	31	48.44	10	31.25	13	40.63	9	28.13
4	Назорат гуруҳи (n = 105)	137	65.24	73	34.76	48	45.71	41	39.05	16	15.24

ESR1 генининг G2014A/Thr594Thr полиморфизми таҳлили барча тадқиқ этилган гуруҳларда А аллелининг яққол устунлигини ҳамда G аллелининг жуда кам учрашини кўрсатди. Генотиплар тақсимотида А/А варианты асосий ўринни эгаллаб, А/G гетерозигот генотипи чекланган миқдорда аниқланди,

G/G генотиби эса умуман кузатилмади. Ушбу ҳолат мазкур полиморфизмнинг паст генетик хилма-хилликка эга эканини ва G аллелининг клиник аҳамияти чекланганлигини кўрсатади (3-жадвал).

**3-жадвал**

**Асосий ва назорат гуруҳларида ESR1 генидаги G2014A/Thr594Thr полиморфизмининг аллел ва генотип частоталарининг тақсимланиши**

№	Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотип частотаси					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ (n = 106)	207	97.64	5	2.36	101	95.28	5	4.72	0	0
2	ПБХГ(n = 74)	145	97.97	3	2.03	71	95.95	3	4.05	0	0
3	ПБР (n = 32)	62	96.88	2	3.13	30	93.75	2	6.25	0	0
4	Назорат гуруҳи (n = 105)	208	99.05	2	0.95	103	98.1	2	1.9	0	0

TP53 генининг Pro/Arg полиморфизми бўйича барча гуруҳларда Pro аллелининг устунлиги аниқланиб, Arg аллели нисбатан кам учраши қайд этилди. Простата беши раки билан касалланган беморларда Arg аллели ҳамда Pro/Arg ва Arg/Arg генотипларининг нисбий кўпайиши кузатилиб, бу уларнинг злокачестваулашув жараёнлари билан боғлиқ салбий таъсирини кўрсатиши мумкин. Назорат гуруҳида Pro/Pro генотипининг устунлиги эса генетик жиҳатдан нисбатан қулай фон мавжудлигини англатади (4-жадвал).

**4-жадвал**

**Асосий ва назорат гуруҳларида TP53 генидаги Pro/Arg полиморфизмининг аллел ва генотип частоталарининг тақсимланиши**

№	Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотип частотаси					
		Pro		Arg		Pro/Pro		Pro/Arg		Arg/Arg	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ (n = 106)	182	85.85	30	14.15	79	74.53	24	22.64	3	2.83
2	ПБХГ(n = 74)	130	87.84	18	12.16	57	77.03	16	21.62	1	1.35
3	ПБР (n = 32)	52	81.25	12	18.75	22	68.75	8	25	2	6.25
4	Назорат гуруҳи (n = 105)	196	93.33	14	6.67	91	86.67	14	13.33	0	0

Диссертациянинг «Простата беши хавфсиз гиперплазияси ва простата беши раки билан касалланган беморларда молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари» деб номланган тўртинчи бобида ПБХГ ва ПБР билан касалланган беморларда ESR1 (G2014A/Thr594Thr), TP53 (Pro/Arg), CYP17A1 (T-34C/34C) ва SRD5A2 (Val89Leu) полиморфизмлари бўйича молекуляр-генетик натижалар таҳлил қилинди.

Шу билан бирга, таққосланаётган гуруҳлар ўртасида A/A генотиби тақсимот частоталари бўйича статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади (95,3% га қарши 98,1%;  $\chi^2 = 1,3$ ;  $p = 0,3$ ; OR = 0,4; 95% ИО: 0,08–1,96).

Шуни таъкидлаш лозимки, A/G гетерозигот генотиби ташувчанлигида асосий гуруҳдаги беморлар билан соғлом шахслар ўртасида ишончли ассоциация қайд этилмади. Бироқ, бунга қарамасдан, ушбу генотип ташувчиларида касаллик ривожланиш хавфи мазкур генотипга эга бўлмаган шахсларга нисбатан 2,5 марта юқори бўлгани кузатилди (4,7% га қарши 1,9%;  $\chi^2 = 1,3$ ;  $p = 0,3$ ; OR = 2,5; 95% ИО: 0,51–12,74). G/G гомозигот генотиби эса ҳар икки гуруҳда ҳам аниқланмади (5-жадвал).

#### 5-жадвал

### Асосий гуруҳдаги беморлар ва назорат гуруҳида ESR1 генидаги G2014A/Thr594Thr полиморфизми бўйича аллеллар ва генотиплар ташувчанлиги

Аллел ва генотип	Текширилган аллел ва генатиплар сони				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи					
	n	%	n	%				
A	207	97.6	208	99.0	1.3	0.3	0.4	0.08 – 1.96
G	5	2.4	2	1.0			2.5	0.51 – 12.4
A/A	101	95.3	103	98.1			0.4	0.08 – 1.96
A/G	5	4.7	2	1.9			2.5	0.51 – 12.74

Молекуляр-генетик тадқиқотлар натижаларига кўра, ПБХГ билан оғриган беморларда А “ёвойи” аллели ПБР билан оғриган беморларга нисбатан бироз кўпроқ учраган бўлиб, унинг частотаси мос равишда 98,0% ва 96,9% ни ташкил этди. Шу билан бирга, G мутант аллели ПБХГ билан оғриган беморларда 2,0% ҳолатларда, ПБР билан оғриган беморларда эса 3,1% ҳолатларда аниқланди.

Бироқ ушбу фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас деб баҳоланди (А аллели учун:  $\chi^2 = 0,2$ ;  $p = 0,7$ ; OR = 1,6; 95% ИО: 0,26–9,43; G аллели учун:  $\chi^2 = 0,2$ ;  $p = 0,7$ ; OR = 0,6; 95% ИО: 0,11–3,88) (6-жадвал).

#### 6-жадвал

### ESR1 генидаги G2014A/Thr594Thr полиморфизми бўйича простата беши хавфсиз гиперплазияси ва простата беши раки билан оғриган беморлар гуруҳларида аллел ва генотипларнинг PХВ таҳлили натижалари

Аллел ва генотип	Текширилган аллел ва генатиплар сони				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	ПБХГ		ПБР					
	n	%	n	%				
A	145	98.0	62	96.9	0.2	0.7	1.6	0.26 – 9.43
G	3	2.0	2	3.1			0.6	0.11 – 3.88
A/A	71	95.9	30	93.8			1.6	0.25 – 9.79
A/G	3	4.1	2	6.3			0.6	0.1 – 3.93

Гуруҳлар ўртасида аллеллар ва генотиплар частоталарини таққослаш натижаларига кўра, асосий гуруҳдаги беморларда минор Arg аллели назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда кўпроқ учрагани аниқланди ( $p = 0,03$ ), бу эса ушбу аллелнинг простата беши касалликларига

ирсий мойиллик шаклланишида эҳтимолий ролини кўрсатиши мумкин ( $\chi^2 = 6,3$ ; OR = 2,3; 95% ИО: 1,2–4,43).

Шу билан бирга, Pro аллелининг учраш частоталаридаги фарқлар ҳам статистик аҳамиятга эга бўлиб чиқди ( $\chi^2 = 6,3$ ;  $p = 0,03$ ; OR = 0,4; 95% ИО: 0,23–0,83). Бу натижалар мазкур аллелининг назорат гуруҳига нисбатан ПБХГ ва ПБР ривожланиш хавфига нисбатан протектив таъсир кўрсатишини англатади (7-жадвал).

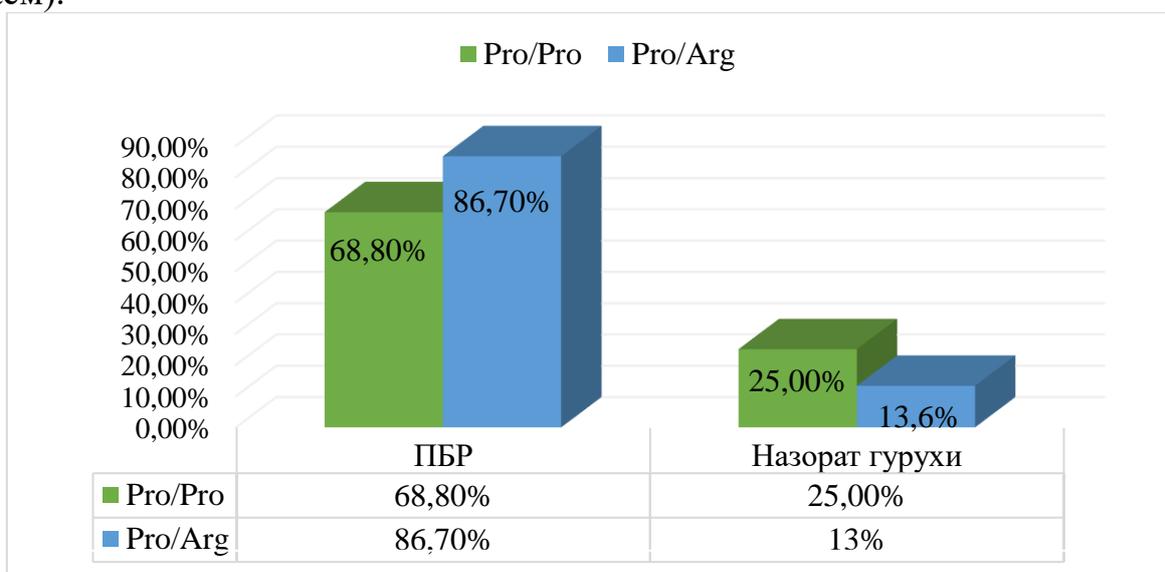
7-жадвал

**TP53 генидаги Pro/Arg полиморфизми бўйича асосий ва назорат гуруҳлари орасидаги аллел ва генотипларнинг PХВ таҳлили натижалари**

Аллел ва генотип	Текширилган аллел ва генотиплар сони				$\chi^2$	p	OR	95% CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи					
	n	%	n	%				
Pro	182	85.8	196	93.3	6.3	0.03	0.4	0.23 – 0.83
Arg	30	14.2	14	6.7	6.3	0.03	2.3	1.2 – 4.43
Pro/Pro	79	74.5	91	86.7	5.0	0.05	0.5	0.22 – 0.91
Pro/Arg	24	22.6	14	13.3	3.1	0.1	1.9	0.93 – 3.89

Гетерозигот Pro/Arg генотипининг учраш частотаси гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан ишончли фарқ қилмаган бўлса-да, унинг мавжудлиги ПБХГ ва ПБР ривожланишига ҳисса қўшиши мумкинлиги нисбий хавф кўрсаткичи билан тасдиқланди (OR = 1,9;  $\chi^2 = 3,1$ ;  $p = 0,1$ ; 95% ИО: 0,93–3,89).

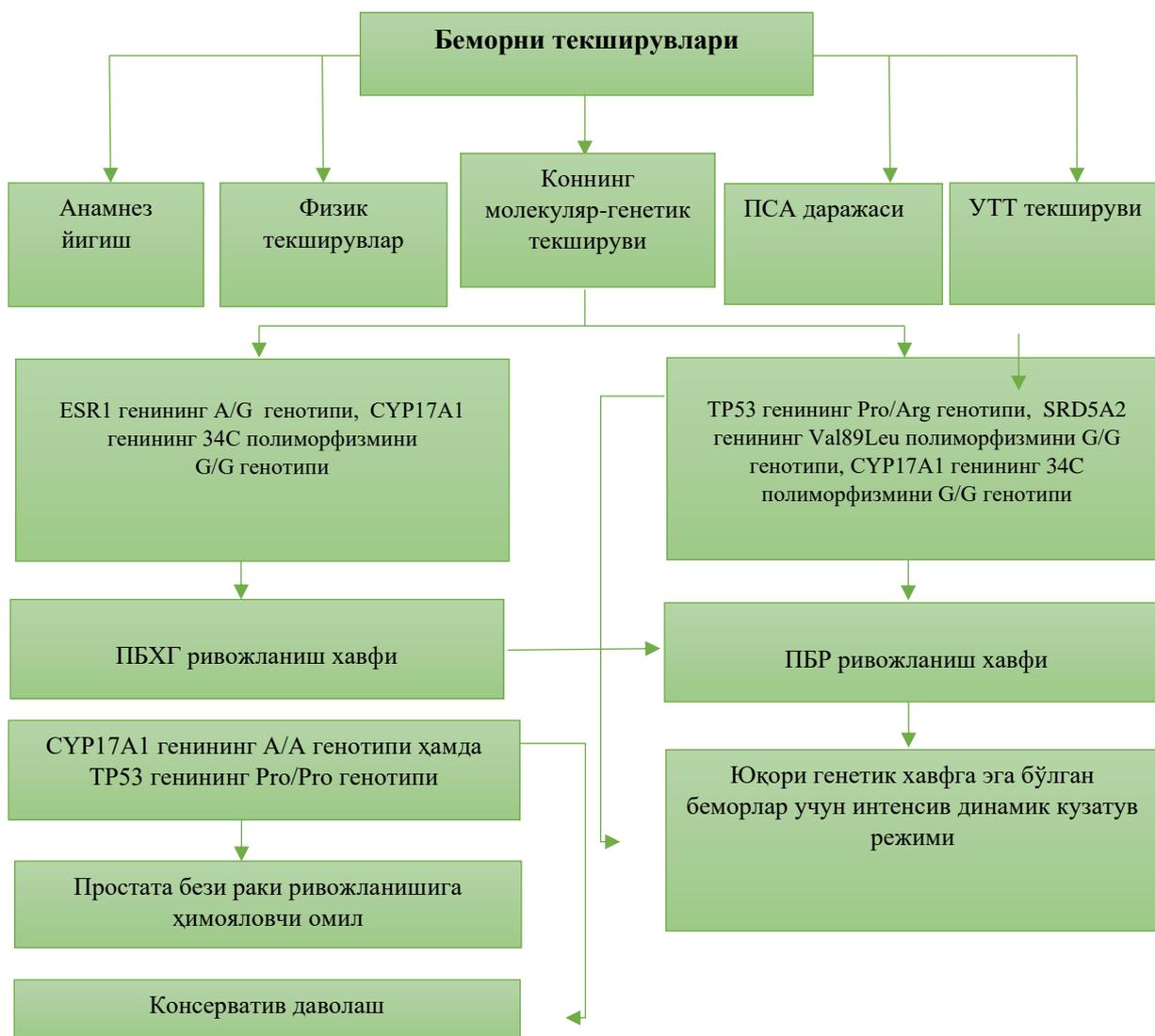
Бундан ташқари, ПБР билан оғриган беморларда Pro/Pro генотипи ва Pro аллелининг учраш частотаси пасайиши кузатилди: мазкур вариантларнинг улуши мос равишда 68,8% ва 81,3% ни ташкил этган бўлса, шартли соғлом шахслар гуруҳида уларнинг частотаси сезиларли даражада юқори бўлиб, Pro/Pro генотипи учун 86,7%, Pro аллели учун эса 93,3% ни ташкил этди (1-расм).



**1-расм. Простата бези раки (ПБР) билан оғриган беморлар асосий гуруҳида ва назорат гуруҳида TP53 генидаги Pro/Arg полиморфизми бўйича генотиплар тақсимоти**

Олинган натижаларни таҳлил қилиш жараёнида асосий гуруҳдаги беморларда SRD5A2 генидаги Val89Leu полиморфизми бўйича А/А ва А/Г генотиплари учраш частоталари амалда соғлом шахслар гуруҳи билан таққослаганда статистик жиҳатдан ишончли фарқ қилмаслиги аниқланди.

Хусусан, А/А “ёвойи” генотипи асосий гуруҳдаги беморларда 44,3% ҳолатларда қайд этилган бўлиб, ушбу кўрсаткич назорат (референс) гуруҳида 45,7% ни ташкил этди (OR = 0,9; 95% ИО: 0,55–1,63;  $\chi^2 = 0,0$ ; p = 0,9).



**2-расм. ПБХГ ва ПБР ривожланиш хавфини эрта прогноз қилиш ҳамда уларнинг клиник кечишини баҳолаш алгоритми.**

Тадқиқот доирасида ишлаб чиқилган алгоритм простата беzi хавфсиз гиперплазияси (ПБХГ) ва простата беzi раки (ПБР) ривожланиш хавфини эрта прогноз қилиш ҳамда клиник кечишини баҳолашга қаратилган бўлиб, клиник, лаборатор, инструментал ва молекуляр-генетик маълумотларни комплекс таҳлил қилишга асосланади. Дастлаб анамнез, физик кўрик, ПСА даражаси ва УЗИ натижалари асосида беморнинг хавф гуруҳи аниқланади, кейин эса ESR1, TP53, CYP17A1 ва SRD5A2 генлари полиморфизмлари таҳлил қилиниб, генетик хавф

даражаси баҳоланади. Айрим ноқулай генотиплар ПБХГ ва ПБР ривожланиш хавфини ошириши, ҳимояловчи генотиплар эса касалликнинг барқарор кечиши билан боғлиқлиги аниқланди. Генетик хавфи юқори беморларда интенсив динамик кузатув тавсия этилади, бу эса касалликни эрта аниқлаш ва асоратларни олдини олиш имконини беради. Алгоритм индивидуаллаштирилган ёндашувни таъминлаб, клиник қарор қабул қилиш самарадорлигини оширишга хизмат қилади.

## ХУЛОСА

«Простата беzi хавфсиз гиперплазияси ва рак касаллиги ташхисини эрта босқичларда аниқланишини такомиллаштириш ва прогноз қилишнинг замонавий усуллари ишлаб чиқиш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. SRD5A2, TP53, ESR1 ва CYP17A1 генлари полиморфизмларининг аллеллари ва генотиплари тақсимотини таҳлил қилиш натижасида аниқландики, простата беzi раки (ПБР) билан оғриган беморларда TP53 генининг Pro/Arg гетерозигот генотипи, простата беzi хавфсиз гиперплазияси (ПБХГ) билан оғриган беморларда эса CYP17A1 генидаги А аллели энг юқори учрашиш частотасига эга бўлган. Ушбу генетик вариантлар касалликнинг патогенези ва клиник кечишини тавсифловчи маркерлар сифатида хизмат қилиши мумкин.

2. SRD5A2 генидаги Val89Leu полиморфизмининг G/G генотипи ҳамда CYP17A1 генидаги 34C полиморфизмининг G/G генотипи простата беzi раки ривожланиши билан яққол ассоциацияланган бўлиб, касаллик хавфини 3 мартага ошириши аниқланди. Бу ҳолат ушбу генотипларни ПБХГ ва ПБРга генетик мойилликни баҳолашда муҳим калит омил сифатидаги аҳамиятини таъкидлайди.

3. ESR1 генетик маркерининг гетерозигот A/G генотипи мавжуд бўлган ҳолларда назорат гуруҳига нисбатан ПБХГ ривожланиш хавфи 2,2 мартага ошиши тенденцияси қайд этилди (OR=2,2; 95% CI: 0,37–12,82). Шунингдек, ушбу генотип простата беzi раки ривожланиш хавфининг ошиши билан ҳам боғлиқ экани кўрсатилди (6,3% га нисбатан 1,9%; odds ratio (OR)=3,4;  $\chi^2=1,6$ ), бу эса мазкур маркернинг ПБХГ ва ПБР патогенезида эҳтимолий ролини кўрсатади.

4. Тадқиқот натижалари TP53 генидаги мутант Arg аллели ҳамда Pro/Arg гетерозигот генотипининг ПБХГ патогенезида ва унинг клиник кечишида иштирок этишини тасдиқлайди. Бу маълумотлар беморларни касаллик прогрессияси хавфига кўра гуруҳларга стратификация қилишда прогностик мезон сифатида қўлланилиши мумкин.

5. ПБХГ ва ПБР учун беморларни скрининг қилишга қаратилган диагностик алгоритм, шунингдек касалликнинг клиник кечишини башорат қилиш ва даволаш тактикасини танлаш мезонлари таклиф этилди. Ушбу ёндашув молекуляр-генетик предикторларни аниқлаш аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган бўлиб, касалликларни янада эрта ташхислаш ва юқори хавф гуруҳларини ажратиб олиш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

---

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**МАМАРИЗАЕВ АЗИЗБЕК АДХАМАЛИЕВИЧ**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И РАЗРАБОТКА  
СОВРЕМЕННЫХ СПОСОБОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКА  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология**

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

**ТАШКЕНТ-2026**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2025.3.PhD/Tib4156.**

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tashmeduni.uz](http://www.tashmeduni.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziyo Net» ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Азимова Севара Баходировна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Сайфуллаева Саида Акрамжоновна**  
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

**Яриев Алишер Алижонович**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

**Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, 2. Ташкентский государственный медицинский университет, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [info@tashmeduni.uz](mailto:info@tashmeduni.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, 2. Ташкентский государственный медицинский университет, 2 учебный корпус, корпус Б, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года (реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года).

**Г.И. Шайхова**

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.Ш. Алимухамедов**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**А.Б. Саидов**

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире за последние десятилетия наблюдается рост показателей заболеваемости заболеваниями предстательной железы, что обуславливает их значимость как серьёзной медицинской, социальной и экономической проблемы. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространённых заболеваний среди мужчин. По данным авторов, «у мужчин с нелеченной ДГПЖ риск развития рака предстательной железы (РПЖ) в течение первых пяти лет увеличивается в 1,4 раза, а в течение 15 лет риск смерти от РПЖ возрастает в 1,7 раза. В среднем установлено, что за 10 лет у пациентов с ДГПЖ риск развития РПЖ увеличивается в 1,2 раза...»<sup>3</sup>. В связи с этим ранняя диагностика, лечение, а также профилактика риска развития ДГПЖ и РПЖ остаются одними из наиболее актуальных задач современной медицины. В последние годы в мировой медицине проводится ряд научных исследований, направленных на совершенствование методов раннего выявления, прогнозирования, лечения и профилактики ДГПЖ и РПЖ. Отмечается, что с увеличением возраста среднегодовой прирост объёма предстательной железы составляет около 2%, вследствие чего в течение 35 лет её объём может увеличиваться вдвое. В связи с этим разработка современных методов прогнозирования ранних стадий ДГПЖ и онкологических заболеваний предстательной железы (РПЖ) является одной из приоритетных задач современной медицины.

Во всем мире проводится ряд целевых исследований по разработке современных методов диагностики ранних стадий ДГПЖ и онкологических заболеваний предстательной железы. В этой связи особую значимость приобретают исследования, направленные на определение частоты встречаемости аллелей и распределения генотипов генов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1 у пациентов с ДГПЖ и РПЖ; анализ распределения полиморфных вариантов указанных генов у данных контингентов больных; изучение прогностического значения полиморфизмов регуляторных генов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1 в патогенезе ДГПЖ и РПЖ; а также разработку критериев и алгоритма прогнозирования риска развития ДГПЖ и РПЖ.

В нашей стране реализуются последовательные меры по развитию сферы здравоохранения и приведению системы медицинского обслуживания в соответствие с мировыми требованиями, в том числе в части профилактики урологических заболеваний, их диагностики и эффективного лечения. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы определены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированной помощи населению на уровне первичной медико-санитарной помощи...»<sup>4</sup>. Исходя из этих задач, целесообразно проведение исследований, направленных на

<sup>3</sup> Postma R., Schröder F.H. Screening for prostate cancer // Eur. J. Cancer. – 2021. – Vol. 41, № 6. – P. 825–833.

<sup>4</sup>Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022 года.

совершенствование раннего выявления заболеваний предстательной железы — доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака предстательной железы, а также на разработку современных методов прогнозирования на ранних стадиях.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О внедрении принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и мерах по дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения за счёт дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения» от 25 мая 2021 года, № ПП-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» от 28 июля 2021 года, а также иных нормативно-правовых актах, относящихся к данной деятельности.

**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.** Известно, что в мировом масштабе последовательно продолжают научные исследования, направленные на изучение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. По результатам этих исследований установлено, что ДГПЖ имеет существенное значение в формировании РПЖ (Гаманова В.С. и соавт., 2023). Изучение механизмов формирования ДГПЖ и РПЖ определено в качестве приоритетного направления в ряде крупных научно-исследовательских центров мира. Несмотря на значительное количество работ, посвящённых изучению ДГПЖ, сведения о ранней диагностике данной патологии, а также о прогнозировании риска развития РПЖ у этих пациентов до настоящего времени остаются крайне ограниченными (Натансон М.А., 2020). Это, в свою очередь, обуславливает необходимость проведения более глубоких и комплексных исследований, направленных на оценку роли различных молекулярно-генетических нарушений, с целью повышения эффективности своевременного и надёжного выявления ДГПЖ и РПЖ (Д.Ю. Пушкар и соавт., 2019; З.М. Ахохов и соавт., 2023). Согласно результатам эпидемиологических исследований, распространённость ДГПЖ у мужчин в возрасте 50 лет составляет 20%, в 60 лет — 50%, в 70 лет — 57%, а у лиц 80 лет достигает 80%. Многочисленные научные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на доброкачественный характер, гиперплазия предстательной железы является прогрессирующим заболеванием и в дальнейшем может приводить к развитию РПЖ. В последние годы исследования, проведённые в

мировом масштабе, существенно расширили представления о молекулярно-генетических механизмах формирования ДГПЖ. В частности, Мохамед и соавт. (2017) изучали генетическую вариабельность у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Вместе с тем в исследованиях, выполненных Элес.Р. и соавт. (2017), проанализированы вопросы генетической эпидемиологии РПЖ и его клинические последствия. Шх.Х.Ж. и соавт. (2018) показали, что гиперлипидемия является фактором, повышающим риск клинически значимого прогрессирования ДГПЖ. В исследованиях Рубол М.Ж. и соавт. (2020) было показано, что стратегия, основанная на оценке риска, повышает эффективность выявления РПЖ с использованием показателей простат-специфического антигена. Более 80% случаев РПЖ развиваются на фоне ДГПЖ. Вместе с тем доля впервые выявленных клинически значимых случаев РПЖ у пациентов, ранее перенёсших хирургическое вмешательство по поводу ДГПЖ, составляет приблизительно 3%. Наиболее достоверные научные данные подтверждают наличие связи между ДГПЖ и РПЖ, опосредованной молекулярно-генетическими механизмами. Однако до настоящего времени у пациентов с ДГПЖ и РПЖ молекулярно-генетические исследования проведены в недостаточном объёме, вследствие чего сведения о генетических изменениях у данной категории больных остаются ограниченными. В этой связи применение современных высокотехнологичных методов исследования, основанных на молекулярно-генетических технологиях, имеет важное значение для своевременного прогнозирования риска развития ДГПЖ и РПЖ, а также для выбора обоснованной лечебной тактики.

В Узбекистане проводится ряд научных исследований, направленных на профилактику урологических заболеваний, их диагностику и эффективное лечение (А.А. Гайбуллаев, 2024, 2025; Ф.А. Акилов, 2024, 2025), однако современные методы совершенствования раннего выявления ДГПЖ и РПЖ, а также их прогнозирования на ранних стадиях, до настоящего времени не разработаны.

Несмотря на высокую медицинскую и социальную значимость данной проблемы, как в зарубежной, так и в отечественной научной литературе крайне ограничено число работ, посвящённых изучению частоты встречаемости полиморфных вариантов отдельных генов (TP53, SRD5A2, ESR1, CYP17A1) у пациентов с ДГПЖ. Указанное обстоятельство обуславливает необходимость более углублённого изучения частоты распространённости данных полиморфизмов, их роли и значимости в формировании эпителиальной гиперплазии, а также влияния указанных мутаций на риск развития РПЖ.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института № 005.01.1500216 в рамках темы «Особенности функциональных, метаболических и структурных изменений показателей

жизнедеятельности человека и экспериментальных животных, возникающих под воздействием различных патологических факторов, пути их коррекции, а также новые возможности экспертной оценки» (2018–2022 гг.).

**Цель исследования** заключается в совершенствовании оценки роли регуляторных генов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1 в механизмах развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака предстательной железы.

**Задачи исследования:**

оценить частоту встречаемости аллелей и распределение генотипов генов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1 у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и раком предстательной железы;

проанализировать степень распределения полиморфных вариантов генов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1 у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и раком предстательной железы;

изучить прогностическую значимость полиморфизмов регуляторных генов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1 в патогенезе доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы;

усовершенствовать критерии прогнозирования риска развития доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы, а также разработать алгоритм прогнозирования данного риска.

**Объектом исследования** включены 106 пациентов, проходивших лечение в урологическом отделении клиники Андиганского государственного медицинского института. В группу сравнения вошли 105 «условно здоровых» лиц, у которых на момент обследования и по данным анамнеза не выявлялись клинические признаки доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака предстательной железы.

**Предметом исследования** использованы материалы для оценки наследственной предрасположенности к раку предстательной железы в мужской популяции на ранних стадиях на основании анализа полиморфных вариантов генов-регуляторов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1, включая мутантный аллель G и генотип G/G гена CYP17A1, а также аллель Arg полиморфизма Pro/Arg гена TP53, ассоциированные со статистически значимым повышением риска развития РПЖ.

**Методы исследования.** В работе использованы клинические, инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые с целью раннего выявления наследственной предрасположенности к РПЖ в мужской популяции выполнена комплексная молекулярно-генетическая характеристика частот аллелей и распределения генотипов полиморфных вариантов генов-регуляторов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1, а также обоснована их связь с риском развития РПЖ, что подтверждает их роль в молекулярных механизмах патологии;

на основе ассоциативного анализа установлено, что мутантный аллель G и генотип G/G гена CYP17A1, а также аллель Arg полиморфизма Pro/Arg гена

TP53 связаны со статистически значимым повышением риска развития РПЖ; показана возможность их использования в качестве ранних маркеров онкологической трансформации;

доказано, что при ДГПЖ наличие благоприятных генотипов Pro/Pro гена TP53 и A/A гена CYP17A1 обладает протективным значением, ассоциируясь со снижением вероятности развития злокачественных новообразований; при этом неблагоприятные генотипические варианты гена SRD5A2 и гетерозиготный генотип A/G гена ESR1 могут способствовать переходу доброкачественных пролиферативных процессов в злокачественный процесс;

на основании сравнительного анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизмов у пациентов с ДГПЖ, РПЖ и в контрольной группе выделены молекулярно-генетические профили высокого онкологического риска; научно обоснована возможность применения комплексной оценки полиморфных маркеров SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1 как инструмента ранней диагностики РПЖ до появления клинических симптомов.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы определены и проанализированы генотипические варианты гена SRD5A2, что позволило усовершенствовать раннее прогнозирование заболевания, уточнить особенности его клинического течения и обосновать выбор наиболее эффективной тактики консервативного либо оперативного лечения;

установлено протективное значение благоприятных генотипов Pro/Pro гена TP53 и A/A гена CYP17A1 в отношении риска развития рака предстательной железы у пациентов с диагностированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы;

определение полиморфизмов генов TP53, SRD5A2 и CYP17A1 обосновано в качестве надёжного критерия для раннего прогнозирования риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака предстательной железы, а также для оценки клинического течения заболевания;

разработан алгоритм прогнозирования риска развития и особенностей клинического течения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака предстательной железы с учётом молекулярно-генетических характеристик, предусматривающий раннюю диагностику патологии предстательной железы и индивидуализацию проводимого лечения.

**Достоверность результатов исследования** обоснована применением адекватных теоретических подходов и методов, методологической корректностью проведённых обследований, достаточным объёмом выборки, использованием современных взаимодополняющих опросниковых, клинических, инструментальных, биохимических, молекулярно-генетических и статистических методов обработки данных, а также сопоставлением полученных результатов с международным и отечественным опытом при разработке современных подходов к совершенствованию раннего выявления и прогнозирования заболеваний предстательной железы. Кроме того,

достоверность подтверждается утверждением выводов компетентными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования определяется тем, что на основании полученных данных предложен алгоритм диагностики и прогнозирования рака предстательной железы, основанный на комплексной оценке молекулярно-генетических полиморфизмов генов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1 в сочетании с клинико-лабораторными показателями, включая уровень простат-специфического антигена (ПСА), а также сформированы его теоретические основы.

Практическая значимость результатов исследования заключается во внедрении молекулярно-генетического скрининга в клиническую практику с целью раннего выявления рака предстательной железы, формирования групп высокого онкологического риска и индивидуализации тактики ведения пациентов, что способствует снижению доли поздно диагностируемых форм РПЖ, повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни больных.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по разработке современных методов совершенствования раннего выявления и прогнозирования ДГПЖ и РПЖ на ранних стадиях:

*первая научная новизна:* впервые с целью раннего выявления наследственной предрасположенности к РПЖ в мужской популяции выполнена комплексная молекулярно-генетическая характеристика частоты аллелей и распределения генотипов полиморфных вариантов генов-регуляторов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1, а также доказана их связь с риском развития РПЖ, что подтверждает их роль в молекулярных механизмах патологии. Предложения по данному направлению включены в содержание методических рекомендаций «Совершенствование ранней диагностики и разработка современных способов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы», утверждённых Координационным экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 25 февраля 2025 года № 61-12/и. Данное предложение внедрено в практику приказами: Наманганского областного многопрофильного медицинского центра от 11.04.2025 № 82/F; Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии от 02.04.2025 № 61; больницы имени Ю. Отабекова Андижанского государственного медицинского института от 11.04.2025 № 53i/ch (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 2 декабря 2025 года № 30/45). *Социальная эффективность:* комплексная молекулярно-генетическая характеристика частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-регуляторов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1, а также анализ ассоциаций полиморфизмов с риском развития РПЖ позволили улучшить профилактику осложнений, уменьшить число жалоб, оптимизировать клинико-биохимические показатели крови, повысить уровень здоровья и качество жизни, а также увеличить

ожидаемую продолжительность жизни. *Экономическая эффективность*: экономия 446 000 сум, обусловленная сокращением длительности стационарного лечения за счёт применения разработанного комплексного молекулярно-генетического подхода;

*вторая научная новизна*: на основе ассоциативного анализа установлено, что мутантный аллель G и генотип G/G гена CYP17A1, а также аллель Arg полиморфизма Pro/Arg гена TP53 связаны со статистически значимым повышением риска развития РПЖ; обоснована возможность их использования в качестве ранних маркеров онкологической трансформации. Предложения по данному направлению включены в содержание методических рекомендаций «Совершенствование ранней диагностики и разработка современных способов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы», утверждённых Координационным экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 25 февраля 2025 года № 6i-12/u. Данное предложение внедрено в практику приказами: Наманганского областного многопрофильного медицинского центра от 11.04.2025 № 82/F; Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии от 02.04.2025 № 61; больницы имени Ю. Отабекова Андижанского государственного медицинского института от 11.04.2025 № 53i/ch (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 2 декабря 2025 года № 30/45). *Социальная эффективность*: применение порядка оценки указанных маркеров как ранних индикаторов онкологической трансформации способствовало снижению риска и уменьшению числа жалоб, улучшению качества жизни пациентов. *Экономическая эффективность*: экономия 125 000 сум за счёт более раннего выявления поздно диагностируемых стадий заболевания при использовании разработанного подхода;

*третья научная новизна*: доказано, что при ДГПЖ наличие благоприятных генотипов Pro/Pro гена TP53 и A/A гена CYP17A1 имеет протективное значение и ассоциируется со снижением вероятности развития злокачественных новообразований; при этом неблагоприятные генотипические варианты гена SRD5A2 и гетерозиготный генотип A/G гена ESR1 могут способствовать переходу доброкачественных пролиферативных процессов в злокачественный процесс. Предложения по данному направлению включены в содержание методических рекомендаций «Совершенствование ранней диагностики и разработка современных способов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы», утверждённых Координационным экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 25 февраля 2025 года № 6i-12/u. Данное предложение внедрено в практику приказами: Наманганского областного многопрофильного медицинского центра от 11.04.2025 № 82/F; Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии от 02.04.2025 № 61; больницы имени Ю. Отабекова Андижанского государственного медицинского

института от 11.04.2025 № 53i/ch (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 2 декабря 2025 года № 30/45). *Социальная эффективность*: выявление протективных и неблагоприятных генотипов в ранние сроки имеет значение для онкологического прогнозирования, способствует снижению частоты осложнений и повышению качества жизни, улучшению общего состояния здоровья, ранней диагностике и профилактике заболеваний, связанных с профессиональными факторами. *Экономическая эффективность*: экономия 446 000 сум за счёт снижения числа экстренных хирургических вмешательств при наличии благоприятных генотипов Pro/Pro (TP53) и A/A (CYP17A1), ассоциированных со снижением вероятности развития злокачественных новообразований;

*четвёртая научная новизна*: на основании сравнительного анализа распределения аллелей и генотипов изученных полиморфизмов у пациентов с ДГПЖ, РПЖ и в контрольной группе выделены молекулярно-генетические профили высокого онкологического риска; научно обоснована возможность применения комплексной оценки полиморфных маркеров SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1 как инструмента ранней диагностики РПЖ до появления клинически выраженной симптоматики. Предложения по данному направлению включены в содержание методических рекомендаций «Совершенствование ранней диагностики и разработка современных способов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы», утверждённых Координационным экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 25 февраля 2025 года № 6i-12/и. Данное предложение внедрено в практику приказами: Наманганского областного многопрофильного медицинского центра от 11.04.2025 № 82/F; Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии от 02.04.2025 № 61; больницы имени Ю. Отабекова Андижанского государственного медицинского института от 11.04.2025 № 53i/ch (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 2 декабря 2025 года № 30/45). *Социальная эффективность*: сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов, выделение профилей высокого онкологического риска и комплексная оценка полиморфных маркеров до появления клинических симптомов обеспечили возможность раннего выявления и профилактики заболевания. *Экономическая эффективность*: экономия 176 000 сум за счёт рационального использования ресурсов здравоохранения, сокращения затрат на дорогостоящее лечение на поздних стадиях и уменьшения числа необоснованных госпитализаций.

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего исследования были апробированы на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 17 научных работ, из них 6 статей — в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики

Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций, включая 5 статьи в республиканских и 1 статья в зарубежных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка использованной литературы. Общий объём диссертации составляет 120 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** диссертационной работы обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, изложены цели и задачи, объекты и предметы исследования, соответствие диссертации с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, описана научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта теоретическая и практическая значимость результатов работы, применение и внедрение их в практику, представлены опубликованные работы и сведения о структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как актуальная проблема современной медицины (обзор литературы)»** на основе отечественной и зарубежной литературы сделан обзор литературы по современному состоянию проблемы этиологии и морфогенеза данной проблемы. Представлены этиология и патогенез ДГПЖ, механизм развития, гистологическая классификация полипов, морфологическое строение и морфометрические параметры выявленных ДГП с анализом научных и практических данных.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** было проведено комплексное клиничко–лабораторное обследование 106 пациентов, проходивших стационарное лечение в урологическом отделении клиники Андижанского государственного медицинского института. На основе данных обследований были выделены две исследуемые подгруппы, сформированные по критериям включения и исключения: первая группа (n=74) включала пациентов с диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы, вторая группа (n=32) состояла из пациентов с диагнозом рак предстательной железы.

Для формирования группы сравнения были отобраны препараты геномной ДНК 105 условно здоровых неродственных лиц, сопоставимых с пациентами исследуемой группы по полу и возрасту ( $p>0.05$ ). Пациенты группы сравнения не имели в анамнезе выше указанных заболеваний.

Аллельные и генотипические частоты полиморфных маркеров rs523349 гена SRD5A2, rs9340799 гена ESR1, rs743572 гена CYP17A1 и rs1042522 гена TP53 были изучены у пациентов с диагностированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы и раком предстательной железы, а также в группе условно здоровых лиц. В рамках исследования в урологическом отделении клиники Андижанского государственного медицинского института было обследовано 106 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу заболеваний предстательной железы, а также 105 условно здоровых

лиц, сопоставимых по полу и возрасту, которые были отобраны в качестве группы сравнения. Все обследованные лица прошли комплексное клиническое, биохимическое и молекулярно-генетическое обследование.

Исследования генетических мутаций проводились в отделении молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан под руководством профессора Каримова Х.Я., а также в лаборатории медицинской генетики под руководством профессора Бобоева К.Т.

Расчёт аллельных частот осуществлялся на основе стандартных формул. Для оценки риска развития рака предстательной железы, а также при сравнении частот аллелей и генотипов в основной и контрольной группах использовались критерий  $\chi^2$  Пирсона, показатель отношения шансов (odds ratio, OR) и 95% доверительный интервал. Статистические расчёты выполнялись с применением программного обеспечения OpenEpi 2009 (Version 2.3). Достоверность полученных показателей оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, при этом значения  $p \leq 0,05$  принимались как статистически значимые.

В третьей главе диссертации «**Особенности распределения аллелей и генотипов генов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1 у пациентов с ДГПЖ и РПЖ**», проанализированы значимость полиморфизмов генов SRD5A2, ESR1, CYP17A1 и TP53 в патогенезе простаты бези хавфсиз гиперплазияси и простаты бези рака, а также особенности их распределения.

В исследуемой популяции выявлено преобладание аллеля А полиморфизма Т-34С гена CYP17A1. Вместе с тем у пациентов с раком предстательной железы отмечается относительное увеличение частоты аллеля G и генотипа G/G по сравнению с группой доброкачественной гиперплазии и контрольной группой, что указывает на их возможную связь с повышенным риском злокачественной трансформации. В контрольной группе доминирование аллеля А и генотипа А/А отражает их протективное значение и генетически более благоприятный фон (Табл. 1).

**Таблица 1**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Т-34С в гене CYP17A1 в группах пациентов и контроля**

N	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 106)	135	63.68	77	36.32	47	44.34	41	38.68	18	16.98
2	ДГПЖ (n = 74)	98	66.22	50	33.78	35	47.3	28	37.84	11	14.86
3	РПЖ (n = 32)	37	57.81	27	42.19	12	37.5	13	40.63	7	21.88
4	Контрольная группа (n = 105)	160	76.19	50	23.81	64	60.95	32	30.48	9	8.57

В исследуемой популяции по полиморфизму Val89Leu гена SRD5A2 выявлено преобладание аллеля А как в основной, так и в контрольной группах. При этом у пациентов с раком предстательной железы отмечается относительное увеличение частоты аллеля G и генотипа G/G по сравнению с группой доброкачественной гиперплазии, что может указывать на их возможную ассоциацию с повышенным риском злокачественного процесса. Распределение генотипов в контрольной группе характеризуется более сбалансированным соотношением вариантов, отражая генетически более благоприятный фон (Табл. 2).

**Таблица 2**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Val89Leu в гене SRD5A2 в группах пациентов и контроля**

N	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 106)	135	63.68	77	36.32	47	44.34	41	38.68	18	16.98
2	ДГПЖ (n = 74)	102	68.92	46	31.08	37	50	28	37.84	9	12.16
3	РПЖ (n = 32)	33	51.56	31	48.44	10	31.25	13	40.63	9	28.13
4	Контрольная группа (n = 105)	137	65.24	73	34.76	48	45.71	41	39.05	16	15.24

Анализ полиморфизма G2014A/Thr594Thr гена ESR1 показал выраженное доминирование аллеля А во всех исследуемых группах, при крайне низкой представленности аллеля G. Генотипическое распределение характеризуется преобладанием варианта A/A, тогда как гетерозиготный генотип A/G выявляется в незначительном числе случаев, а генотип G/G отсутствует. Полученные данные свидетельствуют о низкой вариабельности данного полиморфизма и ограниченной роли аллеля G в формировании риска развития заболеваний предстательной железы (Табл. 3).

**Таблица 3**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G2014A/Thr594Thr в гене ESR1 в группах пациентов и контроля**

N	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 106)	207	97.64	5	2.36	101	95.28	5	4.72	0	0
2	ДГПЖ (n = 74)	145	97.97	3	2.03	71	95.95	3	4.05	0	0
3	РПЖ (n = 32)	62	96.88	2	3.13	30	93.75	2	6.25	0	0
4	Контрольная группа (n = 105)	208	99.05	2	0.95	103	98.1	2	1.9	0	0

В исследуемых группах по полиморфизму Pro/Arg гена TP53 установлено доминирование аллеля Pro, тогда как аллель Arg встречается значительно реже. У пациентов с раком предстательной железы отмечается относительное увеличение частоты аллеля Arg и генотипов Pro/Arg и Arg/Arg по сравнению с группой доброкачественной гиперплазии и контрольной группой, что может свидетельствовать о его неблагоприятной роли в процессах злокачественной трансформации. В контрольной группе преобладание генотипа Pro/Pro отражает более благоприятный генетический профиль (Табл. 4).

**Таблица 4**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Pro/Arg в гене TP53 в группах пациентов и контроля**

N	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Pro		Arg		Pro/Pro		Pro/Arg		Arg/Arg	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 106)	182	85.85	30	14.15	79	74.53	24	22.64	3	2.83
2	ДГПЖ (n = 74)	130	87.84	18	12.16	57	77.03	16	21.62	1	1.35
3	РПЖ (n = 32)	52	81.25	12	18.75	22	68.75	8	25	2	6.25
4	Контрольная группа (n = 105)	196	93.33	14	6.67	91	86.67	14	13.33	0	0

Вместе с тем, не было обнаружено значительных различий в распределении частот генотипа A/A в сравниваемых группах (95.3% против 98.1%;  $\chi^2=1.3$ ; P=0.3; OR=0.4; 95% CI:0.08–1.96).

Следует отметить, что при носительстве гетерозиготного A/G генотипа не выявлено достоверной ассоциации у больных в основной группе по отношению с здоровыми лицами. Но, несмотря на это, риск развития болезни при носительстве данного генотипа в 2.5 раза выше, чем у лиц не имеющих анный генотип (4.7% против 1.9%,  $\chi^2=1.3$ ; P=0.3; OR=2.5; 95% CI:0.51–12.74). Гомозиготный генотип G/G в обеих группах не был обнаружен (Табл. 5).

**Таблица 5**

**Носительство аллелей и генотипов полиморфизма G2014A/Thr594Thr в гене ESR1 в основной группе больных и в контрольной группе**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
A	207	97.6	208	99.0	1.3	0.3	0.4	0.08 – 1.96
G	5	2.4	2	1.0			2.5	0.51 – 12.4
A/A	101	95.3	103	98.1			0.4	0.08 – 1.96
A/G	5	4.7	2	1.9			2.5	0.51 – 12.74

Молекулярно–генетические исследования показали, что у пациентов с ДГПЖ дикий аллель A выявляется несколько чаще (98.0%), чем у пациентов с

РПЖ, где его частота составляет 96.9%. В то же время мутантный аллель G встречается в 2.0% случаев у больных с ДГПЖ, по сравнению с 3.1% у пациентов с РПЖ. Эти различия статистически незначимы ( $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.7$ ; OR=1.6; 95%CI: 0.26–9.43 для аллеля A и  $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.7$ ; OR=0.6; 95%CI: 0.11–3.88 для аллеля G) (Табл. 6).

**Таблица 6**

**Носительство аллелей и генотипов полиморфизма G2014A/Thr594Thr в гене ESR1 в основной группе больных с ДГПЖ и РПЖ**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	ДГПЖ		РПЖ					
	n	%	n	%				
A	145	98.0	62	96.9	0.2	0.7	1.6	0.26 – 9.43
G	3	2.0	2	3.1			0.6	0.11 – 3.88
A/A	71	95.9	30	93.8			1.6	0.25 – 9.79
A/G	3	4.1	2	6.3			0.6	0.1 – 3.93

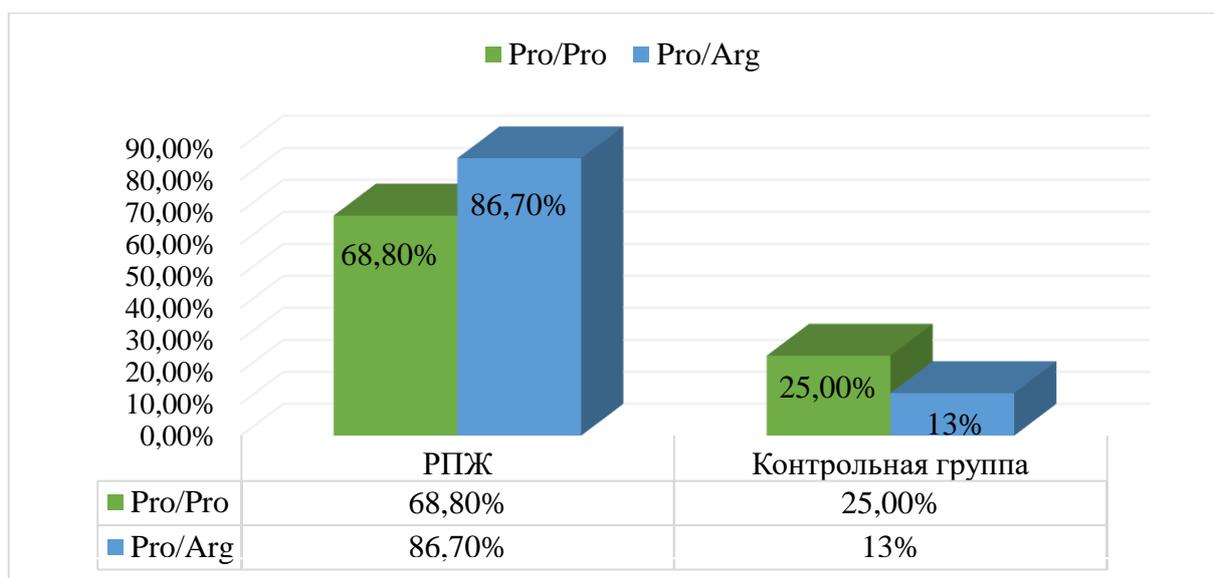
Сравнение частот аллелей и генотипов между группами показало, что у пациентов основной группы минорный аллель Arg встречался значительно чаще по сравнению с контрольной ( $p=0.03$ ), что может указывать на его возможную роль в предрасположенности к заболеваниям предстательной железы ( $\chi^2 = 6.3$ ; OR = 2.3; 95%CI:1.2–4.43). Различия в частоте встречаемости аллеля Pro ( $\chi^2 = 6.3$ ;  $p = 0.03$ ; OR = 0.4; 95%CI:0.23–0.83) также достигли статистической значимости, указывая на протективный эффект данного аллеля в отношении риска развития ДГПЖ и РПЖ по сравнению с контрольной группой (Табл. 7).

**Таблица 7**

**Носительство аллелей и генотипов полиморфизма Pro/Arg в гене TP53 в основной группе больных и в контрольной группе**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
Pro	182	85.8	196	93.3	6.3	0.03	0.4	0.23 – 0.83
Arg	30	14.2	14	6.7	6.3	0.03	2.3	1.2 – 4.43
Pro/Pro	79	74.5	91	86.7	5.0	0.05	0.5	0.22 – 0.91
Pro/Arg	24	22.6	14	13.3	3.1	0.1	1.9	0.93 – 3.89

Кроме этого, наблюдается снижение частоты встречаемости генотипа Pro/Pro и аллеля Pro у больных РПЖ: доля этих вариантов составила 68.8% и 81.3% соответственно, тогда как в группе условно здоровых лиц их частота была значительно выше — 86.7% для генотипа Pro/Pro и 93.3% для аллеля Pro (Рис. 1).

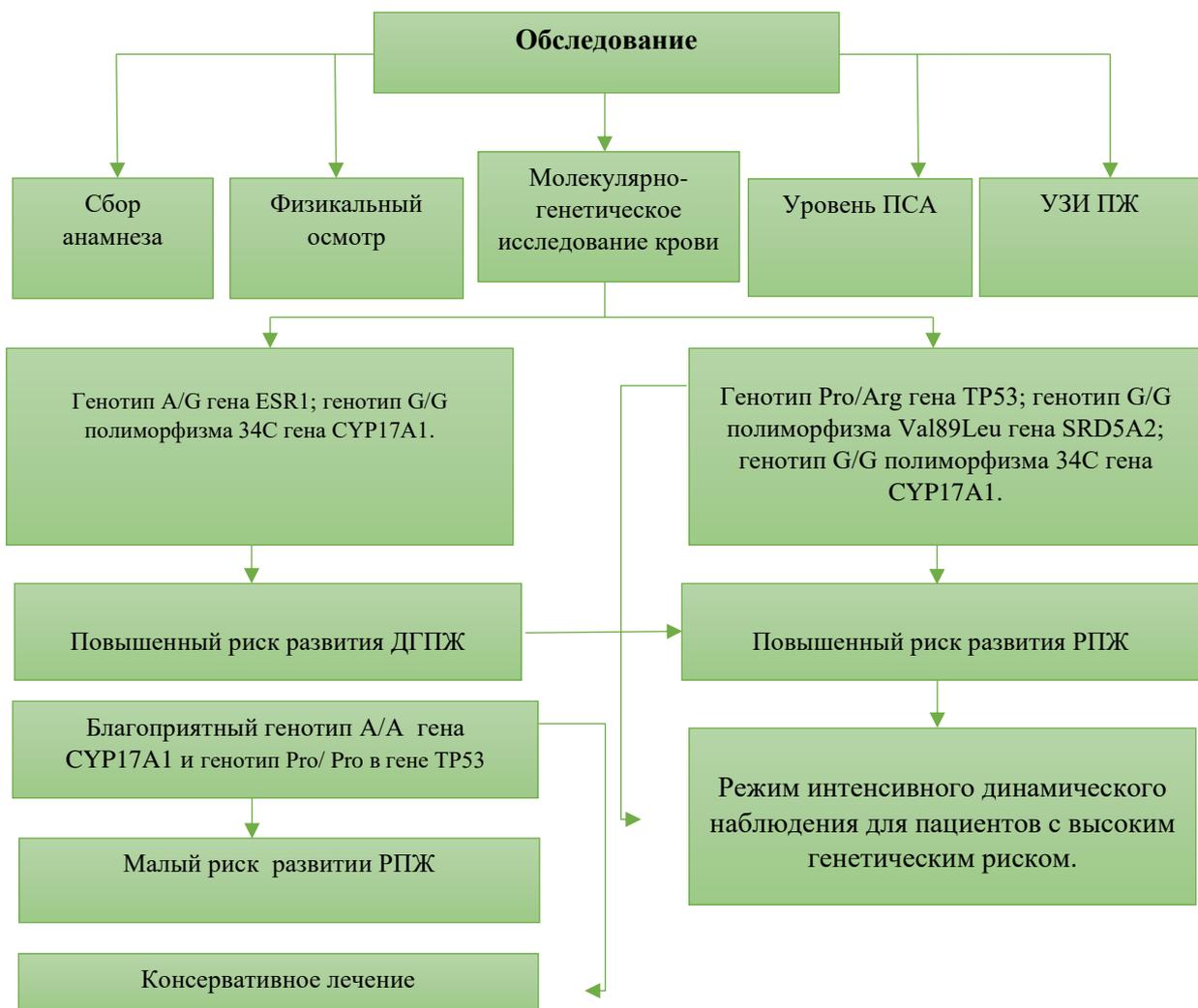


**Рис. 1. Распределение генотипов полиморфизма Pro/Arg в гене TP53 в основной группе больных с РПЖ и в контрольной группе**

В процессе анализа полученных результатов установлено, что в основной группе пациентов частоты встречаемости генотипов A/A и A/G по полиморфизму Val89Leu гена SRD5A2 статистически значимо не отличались от таковых в группе практически здоровых лиц.

Так, «дикий» генотип A/A был зарегистрирован у пациентов основной группы в 44,3% случаев, тогда как в контрольной (референсной) группе данный показатель составил 45,7% (OR = 0,9; 95% ДИ: 0,55–1,63;  $\chi^2 = 0,0$ ; p = 0,9).

В рамках исследования разработан алгоритм, направленный на раннее прогнозирование риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и рака предстательной железы (РПЖ), а также на оценку особенностей их клинического течения; алгоритм основан на комплексном анализе клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических данных. На первом этапе на основании анамнеза, результатов физикального обследования, уровня простатспецифического антигена (ПСА) и данных ультразвукового исследования (УЗИ) определяется принадлежность пациента к соответствующей группе риска, после чего проводится анализ полиморфизмов генов ESR1, TP53, CYP17A1 и SRD5A2 с целью оценки индивидуального генетического риска. Установлено, что отдельные неблагоприятные генотипы ассоциированы с повышением риска развития ДГПЖ и РПЖ, тогда как протективные генотипы связаны со стабильным и более благоприятным течением заболевания. Пациентам с высоким генетическим риском рекомендуется проведение интенсивного динамического наблюдения, что способствует раннему выявлению патологии и предупреждению осложнений; предложенный алгоритм обеспечивает индивидуализированный подход и повышает эффективность принятия клинических решений.



**Рис. 2. Алгоритм раннего прогнозирования риска развития и оценки клинического течения ДГПЖ и РПЖ**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследований, проведённых по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Совершенствование ранней диагностики и разработка современных методов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы», сформулированы следующие основные выводы:

1. В результате анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизмов генов SRD5A2, TP53, ESR1 и CYP17A1 установлено, что у пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) наибольшая частота выявлена для гетерозиготного генотипа Pro/Arg гена TP53, тогда как у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) — для аллеля А гена CYP17A1. Указанные генетические варианты могут рассматриваться в качестве маркеров, характеризующих патогенез и клиническое течение заболевания.

2. Выявлено, что генотип G/G полиморфизма Val89Leu гена SRD5A2, а также генотип G/G полиморфизма 34C гена CYP17A1 имеют выраженную

ассоциацию с развитием РПЖ, повышая риск заболевания в 3 раза. Данное обстоятельство подчёркивает значимость указанных генотипов как ключевых факторов при оценке генетической предрасположенности к ДГПЖ и РПЖ.

3. При наличии гетерозиготного генотипа A/G генетического маркера ESR1 отмечена тенденция к увеличению риска развития ДГПЖ в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой (OR = 2,2; 95% ДИ: 0,37–12,82). Кроме того, показано, что данный генотип ассоциирован и с повышением риска развития РПЖ (6,3% против 1,9%; OR = 3,4;  $\chi^2 = 1,6$ ), что указывает на потенциальную роль данного маркера в патогенезе ДГПЖ и РПЖ.

4. Результаты исследования подтверждают участие мутантного аллеля Arg гена TP53 и гетерозиготного генотипа Pro/Arg в патогенезе ДГПЖ и особенностях её клинического течения. Полученные данные могут быть использованы в качестве прогностического критерия при стратификации пациентов по риску прогрессирования заболевания.

5. Предложены диагностический алгоритм, ориентированный на скрининг пациентов с ДГПЖ и РПЖ, а также критерии прогнозирования клинического течения заболевания и выбора лечебной тактики. Данный подход разработан с учётом значимости выявления молекулярно-генетических предикторов и позволяет повысить эффективность ранней диагностики и выделения групп высокого риска.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03  
FOR AWARDING ACADEMIC DEGREES  
AT THE TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

---

**ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

**MAMARIZAEV AZIZBEK ADXAMALIYEVICH**

**IMPROVING EARLY DIAGNOSIS AND DEVELOPING MODERN  
METHODS FOR PREDICTING BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA  
AND PROSTATE CANCER**

**14.00.16 – Normal and pathological physiology**

**ABSTRACT**  
**of the doctor of philosophy (PhD) dissertation in medical sciences**

**TASHKENT – 2026**

**The theme of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan under No. B2025.3.PhD/Tib4156.**

The dissertation has been prepared in the Andijan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council ([www.tashmeduni.uz](http://www.tashmeduni.uz)) and Informational and educational portal «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific adviser:**

**Azimova Sevara Bahodirovna**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Official opponents:**

**Saifullaeva Saida Akramjonovna**

Doctor of Medical Sciences, Senior researche

**Yariyev Alisher Alijonovich**

Doctor of Medical Sciences

**Lead organization:**

**Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov**

The dissertation defense will take place on \_\_\_\_\_ 2026 at \_\_\_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 at the Tashkent State Medical University (Address: 100109, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent State Medical University, academic building 10, 1st floor. Tel./Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tashmeduni.uz).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Tashkent State Medical University (registered under No. \_\_\_\_\_). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent State Medical University, 2nd academic building "B" wing, 1st floor, office 7. Tel./fax: (99871) 150-78 -14).

The dissertation abstract was sent out \_\_\_\_\_ \_ 2026 years.  
(register of mailing protocol No. \_\_\_\_\_ dated \_\_\_\_\_ 2026).

**G. I. Shaikhova**

Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.Sh. Alimukhamedov**

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**A.B.Saidov**

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** is to improve the assessment of the role of the regulatory genes SRD5A2, TP53, ESR1, and CYP17A1 in the mechanisms underlying the development of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer.

**The object of the study** included 106 patients treated in the Urology Department of the clinic of Andijan State Medical Institute. The comparison group comprised 105 “conditionally healthy” individuals who, at the time of examination and according to medical history, had no clinical signs of benign prostatic hyperplasia or prostate cancer.

**The scientific novelty of the study** is as follows:

for the first time, to enable early identification of hereditary predisposition to prostate cancer (PCa) in the male population, a comprehensive molecular-genetic characterization of allele frequencies and genotype distributions of polymorphic variants in the regulatory genes SRD5A2, TP53, ESR1, and CYP17A1 was performed; their association with PCa risk was substantiated, confirming their involvement in the molecular mechanisms of the disease;

based on association analysis, the mutant G allele and G/G genotype of the CYP17A1 gene, as well as the Arg allele of the Pro/Arg polymorphism of the TP53 gene, were shown to be associated with a statistically significant increase in PCa risk; the feasibility of their use as early markers of oncologic transformation was demonstrated;

it was demonstrated that, in benign prostatic hyperplasia (BPH), the presence of the favorable Pro/Pro genotype of TP53 and the A/A genotype of CYP17A1 has a protective effect, being associated with a reduced probability of malignant neoplasms; meanwhile, unfavorable genotypic variants of SRD5A2 and the heterozygous A/G genotype of ESR1 may facilitate the transition of benign proliferative processes into malignant transformation;

comparative analysis of allele and genotype distributions of the studied polymorphisms in patients with BPH, PCa, and in the control group enabled the identification of molecular-genetic profiles associated with high oncologic risk; the feasibility of using an integrated assessment of polymorphic markers SRD5A2, TP53, ESR1, and CYP17A1 as a tool for early PCa diagnosis prior to the onset of clinical symptoms was scientifically substantiated.

### **Implementation of research results.**

Based on the scientific findings obtained for the development of modern approaches to improving early detection and early-stage risk prediction of benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa):

*first scientific novelty:* for the first time, with the aim of early identification of hereditary predisposition to PCa in the male population, a comprehensive molecular-genetic characterization of allele frequencies and genotype distributions of polymorphic variants in the regulatory genes SRD5A2, TP53, ESR1, and CYP17A1 was performed; their association with PCa risk was demonstrated, confirming their involvement in the molecular mechanisms of the pathology. The proposals in this area were incorporated into the methodological guidelines entitled “Improving Early

Diagnosis and Developing Modern Methods for Predicting Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer”, approved by the Coordinating Expert Council of Andijan State Medical Institute on 25 February 2025 (No. 6i-12/u). These proposals were implemented in practice by orders of the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center dated 11 April 2025 (No. 82/F), the Fergana Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology dated 2 April 2025 (No. 61), and the Yu. Otabekov Hospital of Andijan State Medical Institute dated 11 April 2025 (No. 53i/ch) (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated 2 December 2025, No. 30/45). Social effectiveness: The comprehensive molecular-genetic characterization of allele and genotype frequencies of polymorphic variants in the regulatory genes SRD5A2, TP53, ESR1, and CYP17A1, as well as the analysis of their associations with PCa risk, contributed to improved prevention of complications, a reduction in the number of complaints, optimization of clinical and biochemical blood parameters, enhancement of health status and quality of life, and an increase in expected life expectancy. Economic effectiveness: Savings of 446,000 UZS, attributable to a reduction in the duration of inpatient treatment due to the application of the developed integrated molecular-genetic approach.

*second scientific novelty:* Based on association analysis, the mutant G allele and G/G genotype of the CYP17A1 gene, as well as the Arg allele of the Pro/Arg polymorphism of the TP53 gene, were shown to be associated with a statistically significant increase in PCa risk; the feasibility of their use as early markers of oncologic transformation was substantiated. The proposals were incorporated into the methodological guidelines approved on 25 February 2025 (No. 6i-12/u) and implemented in practice through the orders listed above (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated 2 December 2025, No. 30/45). Social effectiveness: The application of the assessment approach for these markers as early indicators of oncologic transformation contributed to reduced risk, fewer complaints, and improved quality of life. Economic effectiveness: Savings of 125,000 UZS due to earlier detection of cases that would otherwise be diagnosed at advanced stages when applying the developed approach.

*third scientific novelty:* It was demonstrated that, in BPH, the presence of the favorable Pro/Pro genotype of TP53 and the A/A genotype of CYP17A1 has a protective effect and is associated with a reduced probability of malignant neoplasms; meanwhile, unfavorable genotypic variants of SRD5A2 and the heterozygous A/G genotype of ESR1 may facilitate the transition of benign proliferative processes into malignant transformation. The proposals were incorporated into the methodological guidelines approved on 25 February 2025 (No. 6i-12/u) and implemented in practice through the orders listed above (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated 2 December 2025, No. 30/45). Social effectiveness: Early identification of protective and unfavorable genotypes is relevant for oncologic risk prediction and contributes to reducing complications, improving quality of life and overall health status, and facilitating early diagnosis and prevention of conditions associated with occupational factors. Economic effectiveness: Savings of 446,000 UZS due to a

reduction in the number of emergency surgical interventions when favorable genotypes Pro/Pro (TP53) and A/A (CYP17A1), associated with a reduced probability of malignant neoplasms, are present.

*fourth scientific novelty:* Comparative analysis of allele and genotype distributions of the studied polymorphisms in patients with BPH, PCa, and in the control group enabled the identification of molecular-genetic profiles associated with high oncologic risk; the feasibility of using an integrated assessment of polymorphic markers SRD5A2, TP53, ESR1, and CYP17A1 as a tool for early PCa diagnosis prior to the onset of clinically evident symptoms was scientifically substantiated. The proposals were incorporated into the methodological guidelines approved on 25 February 2025 (No. 6i-12/u) and implemented in practice through the orders listed above (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated 2 December 2025, No. 30/45). Social effectiveness: Comparative evaluation of allele and genotype distributions, identification of high-risk profiles, and integrated assessment of polymorphic markers prior to the appearance of clinical symptoms ensured opportunities for early detection and prevention of the disease. Economic effectiveness: Savings of 176,000 UZS due to rational use of healthcare resources, reduced expenditures on expensive late-stage treatment, and a decrease in the number of unjustified hospitalizations.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ  
ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ  
LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I часть (I бўлим; I part)**

1. Мамаризаев А.А., У.М.Рустамов Бобоев К.Т., Мусашайхов Х.Т., Мусашайхов У.Х. Significance of the Val89Leu Polymorphism in the SRD5A2 Gene in the Development of Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. - 15(4). - P. 997-1001 (14.00.00; №2).

2. Азимова С.Б., У.М.Рустамов., Мамаризаев А.А.. How genetic variations in *esr1* impact prostate cancer and benign prostatic hyperplasia // Тиббиётда янги кун. – 2025. - №11 (85). - Б. 456-460 (14.00.00; №22).

3. Азимова С.Б., У.М.Рустамов., Мамаризаев А.А. Significance of the t-34c polymorphism in the *cyp17a1* gene in the development of benign prostatic hyperplasia // Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси. – 2025. - № 6 (20).

4. Азимова С.Б., У.М.Рустамов., Мамаризаев А.А. The role of a key androgen-metabolizing gene in the development and early detection of prostate cancer // Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси. – 2025.- № 6 (20).

5. Мамаризаев А.А., У.М.Рустамов. The role of the g2014a/thr594thr polymorphism in the *esr1* gene in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer // Тиббиётда янги кун. – 2025. - №3 (77). - Б. 297-302 (14.00.00; №22).

6. Мамаризаев А.А., У.М.Рустамов Бобоев К.Т., Мусашайхов Х.Т., Мусашайхов У.Х. Значение генетических факторов в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Journal of modern medicine. – 2025. - №1 (8). - С. 735-738.

**II часть (II бўлим; II part)**

7. Мамаризаев А.А., У.М.Рустамов. Связь между полиморфизмом рецептора эстрогена ESR и доброкачественной гиперплазией предстательной железы // " Экономика и социум" Научно-реферативный журнал. - 2023.- № 10(113)-2 2023. - С. 677-680.

8. Мамаризаев А.А., У.М.Рустамов. ESR estrogen polymorphism and benign prostatic hyperplasia // " Экономика и социум" Научно-реферативный журнал. - 2023. - № 10(113)-2 2023. - С. 229-231.

9. Мамаризаев А.А., У.М.Рустамов. Modern approach to the treatment of the benign prostatic hyperplasia // " Экономика и социум" Научно-реферативный журнал. - 2023. - № 10(113)-2 2023. - С. 226-228.

10. Мамаризаев А.А., У.М.Рустамов. Активация *srd5a2* связана со снижением экспрессии 5-а-редуктазы 2 типа при доброкачественной гиперплазии предстательной железы // " Экономика и социум" Научно-реферативный журнал. - 2023. - № 6(109)-2 2023. - С. 835-838.

11. Мамаризаев А.А. Совершенствование ранней диагностики и разработка современных способов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы// “Урологик касалликларни даволашга инновацион ёндашув” мавзуидаги Халқаро илмий-амалий анжуман. такдимот. – Андижон, 2023.

12. Мамаризаев А.А. The role of the g2014a/thr594thr polymorphism in the esr1 gene in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer // Respublika Ixtisoslashtirilgan Nefrologiya Va Buyrak Transplantatsiyasi Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi Toshkent Pediatriya Tibbiyot Instituti “O'zbekiston Dializ Jamiyati” Nt Toshkent Davlat Stomatologiya Instituti Xalqaro Ilmiy-Amaliy Anjuman «Sog'lom Buyraklar - Hamma Uchun» 2025 yil, 12 aprel c.35-36

13. Мамаризаев А.А. The role of the val89leu polymorphism in the srd5a2 gene in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer// Respublika Ixtisoslashtirilgan Nefrologiya Va Buyrak Transplantatsiyasi Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi Toshkent Pediatriya Tibbiyot Instituti “O'zbekiston Dializ Jamiyati” Nt Toshkent Davlat Stomatologiya Instituti Xalqaro Ilmiy-Amaliy Anjuman «Sog'lom Buyraklar - Hamma Uchun» 2025 yil, 12 aprel c.35-36

14. Мамаризаев А.А. Significance of the cyp17a1 gene in the development of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer.// Respublika Ixtisoslashtirilgan Nefrologiya Va Buyrak Transplantatsiyasi Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi Toshkent Pediatriya Tibbiyot Instituti “O'zbekiston Dializ Jamiyati” Nt Toshkent Davlat Stomatologiya Instituti Xalqaro Ilmiy-Amaliy Anjuman «Sog'lom Buyraklar - Hamma Uchun» 2025 yil, 12 aprel c.35-36

15. Mamarizaev A.A. Testosterone and benign prostatic hyperplasia // International scientific e-conference “London International Monthly Conference on Multidisciplinary Research and Innovation (LIMCMRI)”. - London, England, 2025. 14-16 б.

16. Mamarizaev A.A. The significance of genetic factors in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia // International scientific e-conference “Conference of advance science & emerging technologies”. - India, 2025. 21-22 б.

17. Мамаризаев А.А. Совершенствование ранней диагностики и разработка современных способов прогнозирования доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. Методические рекомендации. – Андижан, 2025.