

**O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI HUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI DSc.03/2025.27.12.B.01.15 RAQAMLI ILMIY
KENGASH**

O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

XUDOYBERDIYEVA NILUFAR VALIYEVNA

**O‘ZBEK POPULYATSIYASIDA KO‘KRAK BEZI SARATONI
RIVOJLANISHINI MOLEKULYAR-GENETIK JIHATDAN BAHOLASH**

03.00.09 – Umumiy genetika

**Biologiya fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2026

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Xudoyberdiyeva Nilufar Valiyevna

О‘zbek populyatsiyasida ko‘krak bezı saratonı rivojlanishını molekulyar-genetik jihatdan baholash 3

Худойбердиева Нилуфар Валиевна

Молекулярно-генетическая оценка развития рака молочной железы в узбекской популяции.....21

Khudoyberdieva Nilufar Valiyevna

Molecular genetic assessment of breast cancer development in the Uzbek population.....41

E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati

Список опубликованных работ

List of published works.....45

**O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI HUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI DSc.03/2025.27.12.B.01.15 RAQAMLI ILMIY
KENGASH**

O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

XUDOYBERDIYEVA NILUFAR VALIYEVNA

**O‘ZBEK POPULYATSIYASIDA KO‘KRAK BEZI SARATONI
RIVOJLANISHINI MOLEKULYAR-GENETIK JIHATDAN BAHOLASH**

03.00.09 – Umumiy genetika

**Biologiya fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2026

Biologiya fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2026.1.PhD/B1082 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya O'zbekiston milliy universitetida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasi (www.nuu.uz) va "ZiyoNet" Axborot-ta'lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Amanturdiyev Ikrom G'ulomovich
biologiya fanlari doktori, dotsent

Rasmiy opponentlar:

Yakubov Mirakbar Daniyarovich
biologiya fanlari doktori, katta ilmiy hodim

Shermatov Shuhrat Ermatovich
biologiya fanlari bo'yicha falsafa doktori,
katta ilmiy xodim

Yetakchi tashkilot:

Chirchiq davlat pedagogika universiteti

Dissertatsiya himoyasi O'zbekiston Milliy universiteti huzuridagi ilmiy darajalar beruvchi DSc.03/2025.27.12.B.01.15 raqamli Ilmiy kengash asosidagi ilmiy kengashining 2026 yil 30-oktyabr kuni soat 13:00 dagi majlisida bo'lib o'tadi (Manzil: 100174, Toshkent sh., Olmazor tumani, Universitet ko'chasi 4-uy, O'zbekiston Milliy universitetining Biologiya va ekologiya fakulteti binosi, 2-qavat, 203-xona. Tel.:(+99871-227-15-44).

Dissertatsiya bilan O'zbekiston Milliy universiteti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (229-raqam bilan ro'yxatga olingan). (Manzil: 100174, Toshkent sh., Olmazor tumani, Universitet ko'chasi 4-uy. Tel.:(+99871-246-67-72).

Dissertatsiya avtoreferati 2026 yil «16» oktyabr kuni tarqatildi.
(2026 yil «16» oktyabr 17-raqamli reyestr bayonnomasi).



X.S.Eshova
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
raisi, b.f.d., professor

J.A.Mirzaev
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
ilmiy kotibi, b.f.d., dotsent

S.G.Boboyev
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
qoshidagi ilmiy seminar raisi, b.f.d.,
professor.

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Bugungi kunda ko'krak bezi saratoni (KBS) dunyo miqyosida ayollar orasida eng ko'p uchraydigan onkologik kasalliklardan biri hisoblanadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra¹, 2020 yilda KBSning 2,3 million yangi holati aniqlangan bo'lib, 685 ming ayol ushbu kasallik oqibatida vafot etgan. Statistik ma'lumotlarga ko'ra, barcha ayollarda qayd etilgan saratonlarning qariyb to'rt qismi (24,2%) KBS hissasiga to'g'ri keladi. O'zbekistonda bir yil davomida qayd etilgan saraton kasalliklari ichida KBS ulushi 24,6 %ni tashkil etib, bu holat kasallik mamlakatimiz sog'liqni saqlash tizimi uchun dolzarb muammo ekanini ko'rsatadi. Shu boisdan KBSni erta tashxislash, profilaktikasi va davolashda molekulyar-genetik yondashuv muhim ilmiy va amaliy ahamiyatga ega.

Jahonda yetakchi ilmiy markazlarida KBS rivojlanishida ishtirok etuvchi irsiy omillarni aniqlash, molekulyar genetik omillarni o'rganish va erta diagnostika samaradorligini oshirishga qaratilgan ilmiy tadqiqotlar jadal olib borilmoqda. Xususan, hujayra siklining nazorat nuqtalarini boshqaruvchi chek-point kinaza 2 (*CHEK2*) geni alohida e'tibor qozongan bo'lib, ushbu genning 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr variantlari hamda hujayra proliferatsiyasi, apoptoz va genom barqarorligini tartibga soluvchi *TP53* genining Pro72Arg polimorfizmi ko'krak bezi saratoniga irsiy moyillikni belgilovchi omillar sifatida o'rganilmoqda. Ushbu genetik variantlarning turli etnik va geografik populyatsiyalarda uchrash chastotasi, kasallik rivojlanish xavfi, klinik-morfologik xususiyatlari va molekulyar subtiplar bilan assotsiatsiyasini aniqlash muhim ilmiy yo'nalishlardan biri hisoblanadi. Shu bilan birga, genetik polimorfizmlarning o'zaro ta'sirini baholash, ularning prognostik ahamiyatini aniqlash hamda populyatsiyaga xos molekulyar-genetik markerlarni identifikatsiya qilishga qaratilgan tadqiqotlar alohida ahamiyat kasb etmoqda. Shu sababli, *CHEK2* va *TP53* genlaridagi variantlarning ko'krak bezi saratoni rivojlanishidagi rolini kompleks o'rganish, ularning klinik va molekulyar xususiyatlar bilan bog'liqligini baholash hamda olingan natijalar asosida kasallik xavfini individual prognozlash yondashuvlarini takomillashtirish muhim ilmiy amaliy ahamiyat kasb etadi.

Mamlakatimizda sog'liqni saqlash tizimini rivojlantirishga qaratilgan strategik vazifalarda aholiga ko'rsatilayotgan tibbiy xizmatlar sifatini oshirish, onkologik kasalliklarni erta aniqlash va zamonaviy diagnostika texnologiyalarini keng joriy etishga alohida e'tibor qaratilmoqda. O'zbekiston Respublikasining 2022–2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasida ayollar salomatligini muhofaza qilish, tibbiy xizmat sifatini oshirish va zamonaviy tibbiy texnologiyalarni rivojlantirishning ilmiy asoslarini takomillashtirish muhim ahamiyat kasb etadi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-sonli «2022–2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi

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

to'g'risida»gi Farmoni², 2024-yil 22-noyabrdagi PQ-402-sonli «Ayollar orasida onkologik kasalliklarni nazorat qilish tizimini takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi qarori³, O'zbekiston Respublikasining 2019-yil 29-oktabrdagi O'RQ-576-sonli «Ilm-fan va ilmiy faoliyat to'g'risida»gi⁴ Qonuni hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa normativ-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ko'krak bezi saratonining molekulyar-genetik asoslarini o'rganish, irsiy xavf omillarini aniqlash, kasallikning erta diagnostikasi va prognozlash imkoniyatlarini takomillashtirishga qaratilgan ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

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

Muammoning o'rganilganlik darajasi. So'nggi yillarda KBS rivojlanishida irsiy omillar va xususan, DNK shikastlanishiga javob mexanizmlarining buzilishi (checkpoint kinaza va reparatsiya mexanizmlari) asosiy etiologik yo'nalishlardan biri sifatida keng o'rganilmoqda. Jahon miqyosida olib borilgan tadqiqotlar onkopsupressor *CHEK2* genining 1100delC polimorfizmi KBS xavfini 2-3 barobar oshirishi, Ile157Thr polimorfizmi klinik shakllar bilan assotsiatsiyalanishi, IVS2+1G>A polimorfizmi patogen o'zgarish sifatida baholanishi A. Lehrberg (1992), C. Liu (2012), C. Liu (2012), M. Topaktaş (2012), M.T. Jaarsveld (2020), R.A.Boonen (2022), L. Dorling (2021), Sung (2021), G.Wei (2022), Bray (2024), B.L.Bychkovsky (2025) tadqiqotlqrida qayd etilgan.

MDH davlatlari, jumladan Rossiya, Belarus, Ukraina, Qozog'iston, Baltika davlatlari va Armaniston olimlari N.Bogdanova (2005), L.Stolarova (2020), N.Omarbayeva (2020), S.N.Aleksakhina (2021), Moradian (2021), M.Ivanov (2022), K.Pavlovica (2022), O.Sulaieva (2022), G. Zhunussova (2023), S.Shumilova (2024), D.Nehrulia (2024) olib borilgan tadqiqotlar ushbu populyatsiyalarda *CHEK2* gen-supressori 1100delC, Ile157Thr va IVS2+1G>A polimorfizmlari KBS xavfi bilan bog'liqligini tasdiqladi hamda ushbu variantlarning klinik talqinini yanada mustahkamladi.

O'zbekistonda ko'krak bezi saratoni ayollarda qayd etiladigan onkologik kasalliklarning 24,6% ini tashkil etishi C.N.Rim (2022) tadqiqotlarida keltirib o'tilgan. Mamlakatimizda A.Abdikhakimov (2016), Sh. Turdikulova (2016), Sh.Rustamova Sh (2020), Z.A.Olimova (2023), L.Yorov (2024), M.S.Salomov (2025) tomonlaridan olib borilgan tadqiqotlarda ko'p genli panellar asosida bemorlarning bir qismida klinik ahamiyatga ega mutatsiyalar aniqlanib, skrining ishlari xavf guruhlarini belgilash imkonini bergan. Xalqaro miqyosda *CHEK2* genining 1100delC, Ile157Thr va IVS2+1G>A polimorfizmlarining

² O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvarda PF-60 Farmoni "2022–2026 yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning Taraqqiyot strategiyasi". Toshkent

³ O'zbekiston Respublikasi qonuni. Ilm-fan va ilmiy faoliyat to'g'risida (LRU-576). 29 oktabr 2019 y. Toshkent

⁴ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2024 yil 22 noyabrdagi PQ-402-son qarori Ayollar orasida onkologik kasalliklarni nazorat qilish tizimini takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida

etiopatogenetik hamda klinik ahamiyati keng yoritilganiga qaramay, o'zbek populyatsiyasida ushbu variantlarning uchrash chastotasi, klinik-morfologik xususiyatlar hamda immunogistokimyoviy markerlar bilan bog'liqligi bo'yicha tizimli va kompleks tadqiqotlar yetarli emas.

Mavjud mahalliy ilmiy ishlar asosan yuqori penetrantli genlarga qaratilgan bo'lib, o'rtacha penetrantlikka ega onkosupressor *CHEK2* genining molekulyar-genetik xususiyatlari va klinik talqini yetarlicha o'rganilmaganligi ushbu yo'nalishda qo'shimcha ilmiy izlanishlar olib borish zaruratini ko'rsatadi.

Tadqiqotning dissertatsiya bajarilayotgan ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bog'liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti O'zbekiston Milliy universiteti Biologiya va ekologiya fakulteti hamda Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining "Molekulyar tibbiyot va hujayra texnologiyalari" bo'limi ilmiy tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq bajarilgan (2023-2025 yy.).

Tadqiqot maqsadi. O'zbek ayollari populyatsiyasida ko'krak bezi saratoni rivojlanishida *CHEK2* geni polimorfizmlarining molekulyar-genetik ahamiyatini aniqlash hamda ularning *TP53* geni bilan funksional bog'liqligini baholashdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

o'zbek ayollari populyatsiyasida *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlarining allel va genotip tarqalishini KBS bilan kasallangan (n=200) va sog'lom nazorat (n=100) guruhlarida aniqlash va solishtirish;

KBS tashxisi qo'yilgan ayollarda *CHEK2* geni polimorfizmlarining klinik-morfologik xususiyatlar va immunogistokimyoviy onkomarkerlar (ER, PR, HER2/neu, Ki-67) bilan assotsiatsiyasini baholash;

CHEK2 geni polimorfizmlari tashuvchilarida KBS rivojlanish xavfini assotsiatsiya tahlili ko'rsatkichi (OR) asosida tekshirish;

CHEK2 geni polimorfizmlarining KBS xavfini prognozlashdagi diagnostik qiymatini (sezgirlik, spetsifiklik, AUC) baholash;

CHEK2 va *TP53* (Arg72Pro) genlari polimorfizmlarining kombinatsion ta'sirini tahlil qilish va genetik yuk ortishining klinik-morfologik ko'rsatkichlarga o'zaro bog'liqligini aniqlashdan iborat.

Tadqiqot ob'ekti. O'zbek ayollar populyatsiyasiga mansub, ko'krak bezi saratoni tashxisi qo'yilgan asosiy guruhga kiruvchi 200 nafar bemor va nazorat guruhini tashkil etuvchi 100 nafar sog'lom ayollar hamda ularning venoz qon namunalardan foydalanildi.

Tadqiqot predmeti. Ko'krak bezi saratoni bilan kasallangan va sog'lom nazorat guruhi ayollari DNK namunalarda *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlarining allel va genotip taqsimoti hamda ularning KBS rivojlanishidagi molekulyar-genetik ahamiyatini aniqlashdan iborat.

Tadqiqot usullari. KBS tashxizi qo'yilgan bemor ayollarda retrospektiv analiz (immunogistokimyo va mammografiya ko'rsatkichlari) tahlili o'tkazildi. Molekulyar-biologik (DNK ajratish, polimeraza zanjirli reaksiyalar, spektrofotometriya, gorizontel gel-elektroforez va matematik-statistik tahlil usullaridan (Pearson χ^2 testi, Fisherning aniq testi, Pearson korrelyatsiya

koefitsienti, OR ko'rsatkichlari) foydalanildi.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

ilk bor o'zbek ayollari populyatsiyasida ko'krak bezi saratoni bilan kasallangan asosiy guruh va sog'lom nazorat guruhida *CHEK2* geni 1100delC (rs555607708), IVS2+1G>A (rs121908698) va Ile157Thr (rs17879961) polimorfizmlarining allel va genotip taqsimoti aniqlangan;

CHEK2 geni polimorfizmlari va immunogistokimyoviy onkomarkerlar (ER, PR, HER2/neu, Ki-67) o'rtasidagi assotsiatsiya baholanib, ushbu polimorfizmlarning gormon-retseptor o'simta turlari bilan bog'liqligi ochib berilgan;

CHEK2 geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlari tashuvchilarida KBS rivojlanish xavfi assotsiatsiya tahlili ko'rsatkichlari (OR) asosida baholangan;

CHEK2 geni polimorfizmlarining ko'krak bezi saratoni rivojlanish xavfini aniqlashdagi diagnostik qiymati (sezgirlik, spetsifiklik, AUC) baholangan va ularni kompleks multigenik tahlil tarkibida o'rganish maqsadga muvofiqligini ko'rsatgan;

o'zbek ayollari populyatsiyasida *CHEK2* va *TP53* (Arg72Pro) genlari polimorfizmlarining kombinatsion ta'siri tahlil qilinib va genetik yuk ortishining o'simta klinik-morfologik xususiyatlari bilan bog'liqligi aniqlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

o'zbek populyatsiyasida *CHEK2* geni 1100delC (rs555607708), IVS2+1G>A (rs121908698) va Ile157Thr (rs17879961) polimorfizmlarining allel va genotip taqsimoti aniqlangan;

CHEK2 genining 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr variantlari bilan ko'krak bezi saratoni rivojlanish xavfi o'rtasidagi assotsiatsiya tendensiyalari aniqlanib, ularni kompleks molekulyar-genetik tahlil tarkibida qo'shimcha xavf markerlari sifatida baholash imkoniyatlarini oshirgan;

CHEK2 geni variantlarining diagnostik ko'rsatkichlari baholanib, yuqori spetsifiklikka ($Sp=0,99$) ega bo'lishiga qaramay, ularni mustaqil diagnostik marker sifatida emas, balki kompleks genetik tekshiruvlarda qo'shimcha marker sifatida qo'llash maqsadga muvofiqligi asoslangan;

CHEK2 va *TP53* (Pro72Arg) genetik variantlarining kombinatsion ta'siri baholanib, genetik yuk ortishi bilan o'simtaning agressiv klinik-morfologik belgilari o'rtasidagi bog'liqlik tendensiyalari aniqlangan hamda ko'krak bezi saratoni xavfini kompleks baholash uchun dastlabki ilmiy-amaliy ma'lumotlar olingan.

Tadqiqot natijalarning ishonchliligi genetik tekshiruvlar zamonaviy usullar (Real-vaqt va standart PZR) yordamida olib borilganligi, statistik tahlillar R dasturi yordamida amalga oshirilganligi, o'rganilgan polimorfizmlar bo'yicha populyatsion genetik barqarorligini aniqlash maqsadida kuzatilgan ($H(obs)$) va kutilayotgan ($H(exp)$) geterozigotalik ko'rsatkichlari hisoblanib, Hardy–Vaynberg muvozanati (HVE) tekshirilganligi, Fisherning aniq testi qo'llanilganligi, tadqiqot natijalarining mahalliy va xorijiy jurnallarda chop qilinganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shundan iboratki, o'zbek ayollari populyatsiyasida *CHEK2*

genining 1100delC (rs555607708), Ile157Thr (rs17879961) va IVS2+1G>A (rs121908698) polimorfizmlarining allel va genotip taqsimoti ilk bor kompleks o'rganilib, ularning populyatsion-genetik xususiyatlari aniqlangan. Mazkur genetik variantlarning ko'krak bezi saratoni rivojlanish xavfi va immunogistokimyoviy markerlar (ER, PR, HER2/neu, Ki-67) bilan assotsiatsiyasi baholanib, HER2/neu va Ki-67 ko'rsatkichlari bilan bog'liqlik tendensiyalari aniqlangan.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati olingan natijalarni turli etnik va geografik populyatsiyalar ma'lumotlari bilan qiyosiy tahlil qilish orqali *CHEK2* genining 1100delC, Ile157Thr va IVS2+1G>A hamda *TP53* genining Pro72Arg polimorfizmlarining o'zbek ayollari populyatsiyasiga xos tarqalish xususiyatlari yoritilgan hamda ko'krak bezi saratoniga irsiy moyillikni belgilovchi molekulyar-genetik omillar haqidagi ilmiy tasavvurlar kengaytirilgan.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Ko'krak bezi saratoni rivojlanishida *CHEK2* geni polimorfizmlarining ahamiyatini aniqlash va molekulyar-genetik diagnostika imkoniyatlarini takomillashtirish bo'yicha olingan natijalar asosida:

CHEK2 genining 1100delC polimorfizmini aniqlash orqali ko'krak bezi saratoniga irsiy moyillikni baholashga qaratilgan ilmiy-amaliy natijalar Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Qashqadaryo filiali amaliyotiga joriy etilgan (O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining 2026-yil 28-apreldagi 02-28/11509-sonli ma'lumotnomasi). Mazkur genetik variantning ko'krak bezi saratoni rivojlanish xavfi bilan bog'liqligini baholash natijasida irsiy moyillikni aniqlash, genetik xavf omillarini hisobga olgan holda bemorlarni kompleks tekshirish hamda individual diagnostik yondashuvlarni takomillashtirish imkoniyatlari kengaytirish imkonini bergan;

CHEK2 genining Ile157Thr va IVS2+1G>A polimorfizmlarini aniqlash, ularning ko'krak bezi saratonining klinik-morfologik xususiyatlari va immunogistokimyoviy markerlar (ER, PR, HER2/neu, Ki-67) bilan bog'liqligini baholashga qaratilgan ilmiy-amaliy natijalar Qashqadaryo viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazi amaliyotiga joriy etilgan (O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining 2026-yil 28-apreldagi 02-28/11509-sonli ma'lumotnomasi). Mazkur genetik variantlarning immunogistokimyoviy ko'rsatkichlar bilan assotsiatsiya tendensiyalarini baholash orqali ko'krak bezi saratoniga genetik moyillikni kompleks o'rganish, bemorlarning molekulyar-genetik xususiyatlarini aniqlash hamda individual diagnostik va prognostik yondashuvlarni takomillashtirish uchun qo'shimcha ilmiy-amaliy imkoniyatlar yaratilgan.

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

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 14 ta ilmiy ish nashr etilgan, shulardan O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining dissertatsiyaning asosiy ilmiy natijalarini chop etishga tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 5 ta ilmiy maqola, jumladan, 3 tasi respublika, 1 tasi xorijiy va 1 tasi Scopus bazasidagi jurnallarda nashr etilgan.

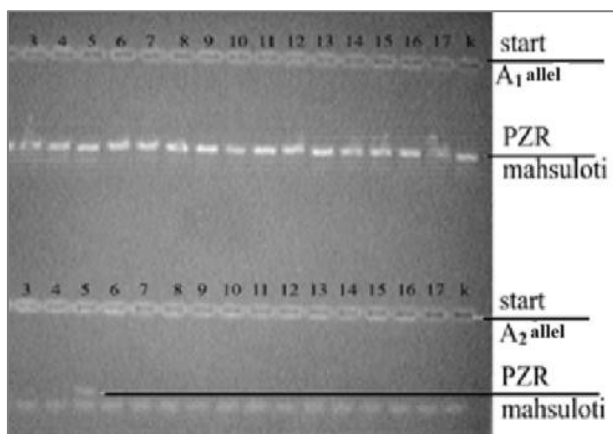
Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya tarkibi kirish, to'rtta bob, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxatidan iborat. Dissertatsiya hajmi 120 betni tashkil etadi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

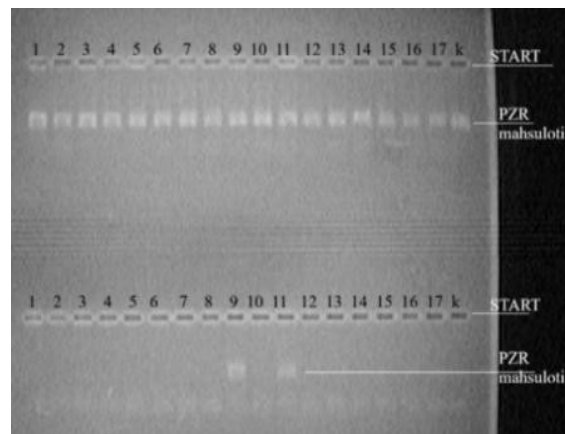
Kirish qismida olib borilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati asoslangan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, ob'ekti hamda predmetlari tavsiflangan, muammoning o'rganilganlik darajasi, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ishonchliligi, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilish, nashr etilgan ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning *“Ko'krak bezi saratonini o'rganish bo'yicha olib borilgan genetik tadqiqotlar”* deb nomlangan I-bobida KBSning kelib chiqish tarixi, tendentsiyasi, irsiy omillari borasida olib borilayotgan izlanishlar bilan bog'liq tadqiqotlar, *CHEK2* genining strukturaviy tuzilishi, hujayradagi funktsiyasi, nasliy o'zgarishlari, 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlarining turli populyatsiyalarda tarqalish chastotalari, KBSning asosiy immunofenotipik xarakteristikalar, tiplari, *CHEK2* polimorfizmlarining immunofenotipik profiliga ta'siri polimorfizm turiga bog'liq ravishda farqlanishi, bu sohada ilmiy izlanishlar olib borgan olimlar va ularning ishlari haqida ma'lumot batafsil yoritildi.

Dissertatsiyaning *“Ko'krak bezi saratoni rivojlanishida molekular-genetik omillarni baholashning zamonaviy metodologiyasi va materiallari”* deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqotlarni olib borish bosqichlari, ularning bajarilishida foydalanilgan materiallar va tadqiqot usullar taqdim etilgan. Tadqiqot dizayni ikki: asosiy (n=200) va nazorat (n=100) guruhlarini qamrab oldi. Bemor va sog'lom ayollardan ajratib olingan periferik qon leykotsitlaridan DNK fenol-xloroform usuli hamda “AmpliPraym Ribo-prep” to'plami (OOO “Next Bio”, Rossiya) yordamida ajratildi. *CHEK2* genining 1100delC (rs555607708) va IVS2+1G>A (rs121908698) polimorfizmlari standart PZR, Ile157Thr (rs17879961) polimorfizmi real-time PZR usuli orqali tahlil qilindi. Amplifikatsiya Corbett Research GRADIENT PALM CYCLER CG1-96 (Avstraliya) va Rotor-Gene Q (QIAGEN, Germaniya) amplifikatorlarida amalga oshirildi. Allelik variantlarni aniqlashda “SNP-ekspress” diagnostika to'plami (NPF “Litex”, Rossiya) qo'llanildi. Statistik tahlil R dastur, guruhlararo farqlar Pearson χ^2 testi, korrelyatsion tahlil Pearson koeffitsienti ($\alpha=0.05$), p-qiymat Fisherning aniq testi yordamida hisoblandi. Amplifikatsiya mahsuloti gorizontaal elektroforez usuli bilan ajratildi. Elektroforez TAE buferi (pH=8,3) bilan to'ldirilgan kamerada o'tkazildi. Vizualizatsiya maqsadida etidiy bromid (5 mkl, 1%) qo'shilgan 3% agarozli gel tayyorlandi. Namunalar 150 V kuchlanishda (10–15 V/sm, elektrodlar orasidagi masofa 27 sm) katoddan anodga yo'nalishda ajratildi; jarayon 20 daqiqa davom etdi. Elektroforegramma transilyuminator (Biokom UVT1) yordamida 310 nm UV nurlanishida tahlil qilindi (1-2-rasmlar).

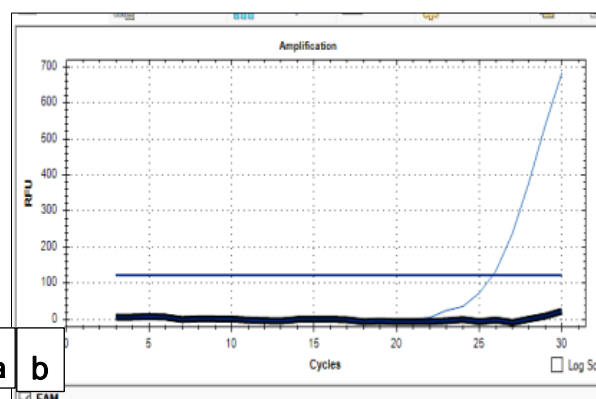
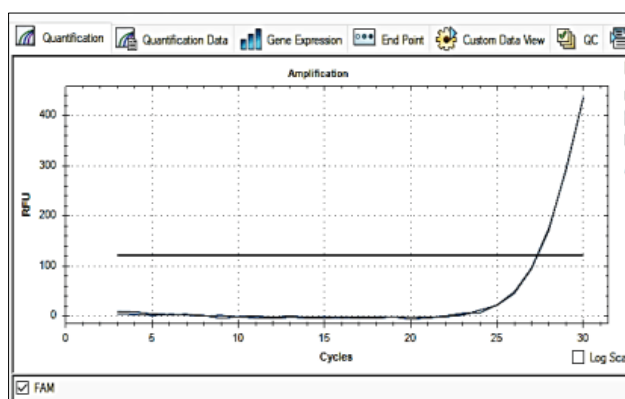


1-rasm. *CHEK2* geni 1100delC lokusining genotip identifikatsiyasi.
Izoh: 5-yo'lak - C/G (geterozigota); 1-4, 6-17-yo'laklar - C/C (gomozigota)



2-rasm. *CHEK2* geni IVS2+1G>A lokusining genotip identifikatsiyasi.
Izoh: 9 va 11-yo'laklar - G/A (geterozigota); 1-8, 10, 12-17-yo'laklar - G/G (gomozigota)

Tadqiqot guruhlarida *CHEK2* genining Ile157Thr polimorfizmi real vaqt rejimidagi PZR (Real-Time PCR) usuli yordamida tahlil qilindi (3-rasm).

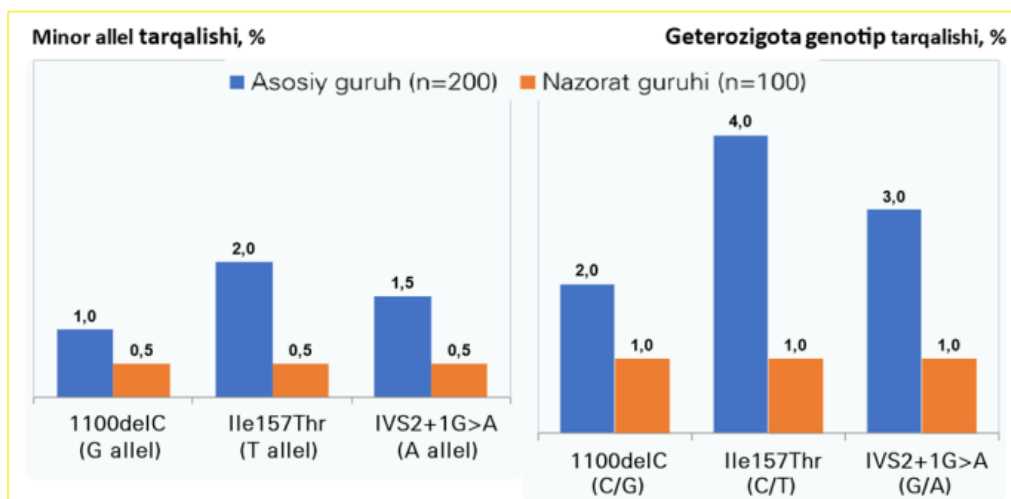


3-rasm. *CHEK2* geni Ile157Thr polimorfizmining genotiplari:
Izoh: a-norma C/C genotip, b-geterozigota C/T genotip.

Barcha amaliy jarayonlar diagnostik to'plam yo'riqnomasiga muvofiq amalga oshirildi.

“O'zbek populyatsiyasida *CHEK2* gen polimorfizmlarining (1100delC, IVS2+G>A va Ile157Thr) ko'krak bezi saratoni xavfi va immunogistokimyoviy markerlar bilan bog'liqligi” deb nomlangan III-bobning 1-bo'limida o'zbek populyatsiyasida ko'krak bezi saratoni rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlarining allel hamda genotip variantlari bo'yicha taqsimlanishi, uchrash darajasi va turli populyatsiyalardagi tarqalish xususiyatlari qiyosiy baholandi. Bundan tashqari, aniqlangan genetik markerlarning ko'krak bezi saratoni xavfi bilan bog'liqligi, shuningdek immunogistokimyoviy markerlar bilan assotsiativ munosabati hamda prognostik ahamiyati tahlil qilindi. Asosiy (n=200) va nazorat (n=100) guruh ishtirokchilarning genetik tahlil natijalari o'rganildi. 1100delC polimorfizmining C/G genotipi mos ravishda 4 (2%) va 1 (1%) holatda, IVS2+1G>A

polimorfizmining G/A genotipi 6 (3%) va 1 (1%) holatda, shuningdek, Ile157Thr polimorfizmining C/T genotipi 8 (4%) va 1 (1%) holatda aniqlandi. *CHEK2* genining 1100delC polimorfizmi bo'yicha statistik tahlil natijasida funksional jihatdan xavfli G alleli KBS bilan kasallangan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan yuqori chastotada uchrash tendensiyasi aniqlandi (OR=2,0; CI: 0,22–18,11). Genotiplar tahlilida C/G geterozigotali genotip chastotasi asosiy guruhda 2,0% (4/200), nazorat guruhida 1,0% (1/100)ni tashkil etib, kasallik rivojlanish xavfining ortish yo'nalishida ekanligi qayd etildi (OR=2,0; CI: 0,22–18,11; p=0,5) (4-rasm).

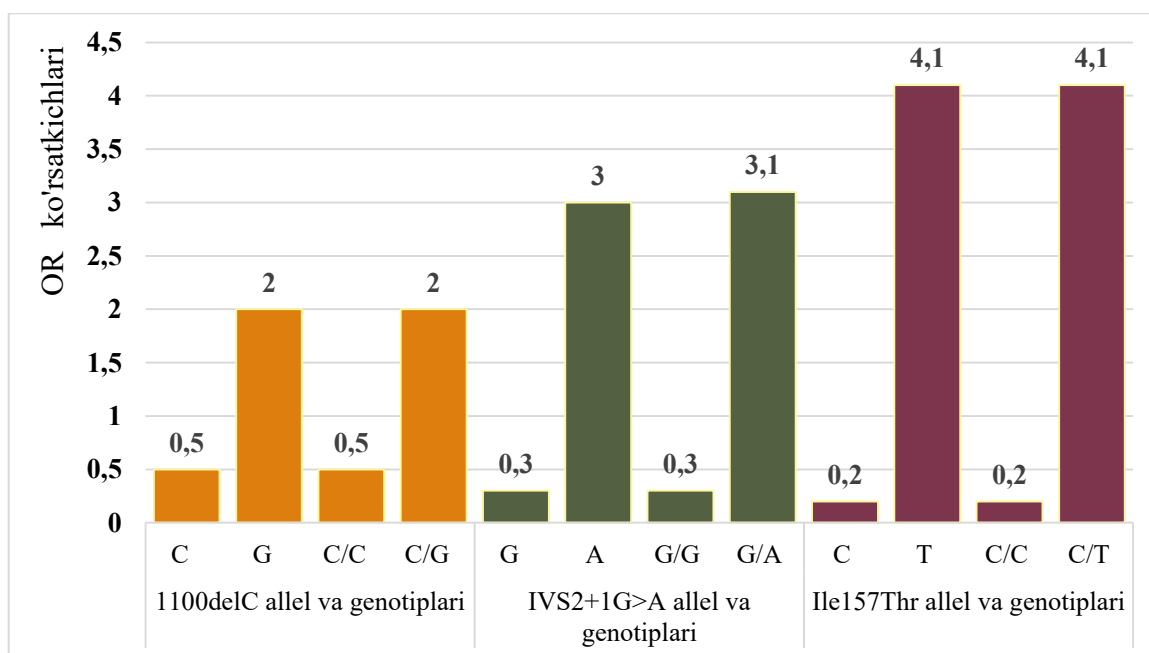


4 – rasm. Asosiy va nazorat guruhlarda *CHEK2* geni 1100delC, Ile157Thr va IVS2+1G>A polimorfizmlarining aniqlangan ko'rsatkichlari.

Izoh: CHEK2 geni 1100delC, Ile157Thr va IVS2+1G>A polimorfizmlarining gomozigota retsessiv genotiplari asosiy va nazorat guruhlarda aniqlanmadi.

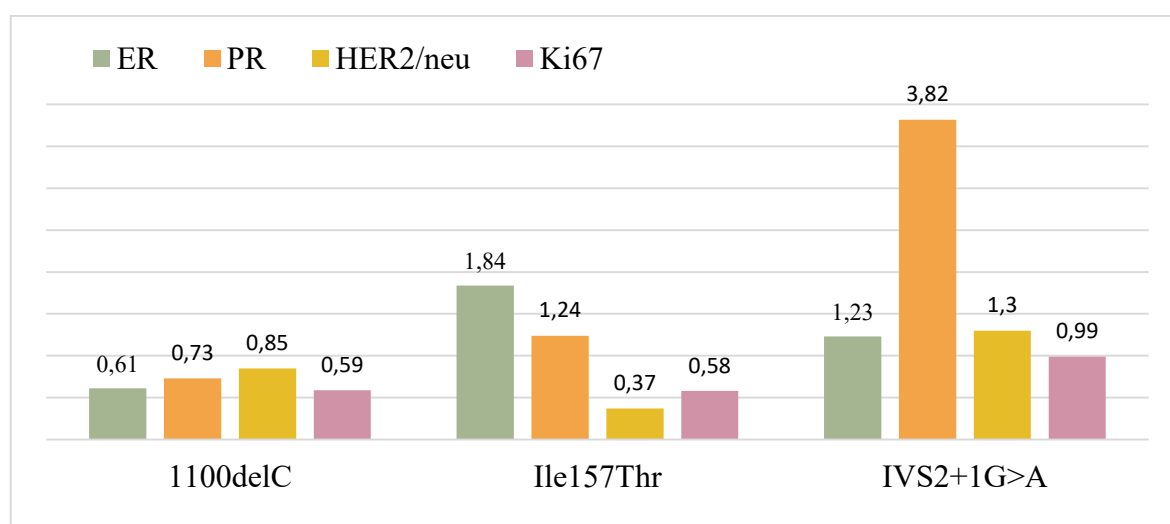
CHEK2 genining IVS2+1G>A polimorfizmi tahlili natijasida funksional jihatdan xavfli A alleli tashuvchilarida kasallik rivojlanish xavfi ortish tendensiyasi mavjudligini ko'rsatdi (OR=3,0; CI: 0,36–25,34; p=0,2). Genotiplar tahlilida G/A geterozigotali genotip tashuvchilarida kasallik rivojlanish ehtimollik nisbati 3,1 martaga oshishi tendensiyasi aniqlandi (OR=3,1; CI: 0,36-25,78; p=0,2).

CHEK2 genining Ile157Thr polimorfizmi bo'yicha o'tkazilgan tahlil natijalari ham o'xshash tendentsiyani ko'rsatdi. Minor T alleli KBS rivojlanish xavfining ortishi bilan bog'liq yo'nalishida qayd etildi (OR=4,1; CI: 0,50-1,69; p=0,1). Ushbu polimorfizmning C/T geterozigotali genotip boshqa polimorfizmlar ichida eng yuqori xavf nisbatiga mos kelishi bilan ajralib turdi (OR=4,1; CI: 0,50-3,44; p=0,1). *CHEK2* genining o'rganilgan polimorfizmlari bo'yicha olingan natijalar statistik ishonchlilik chegarasiga yetmagan bo'lsa-da (p>0.05), barcha variantlarda xavf nisbatining ortish tendensiyasi (OR=2,0–4,1) kuzatildi. Olingan natijalar ushbu polimorfizmlarning o'zbek ayollari populyatsiyasida ko'krak bezi saratoni rivojlanish xavfi bilan bog'liqligini kattaroq tanlanmada tekshirishni maqsadga muvofiq ekanligini ko'rsatdi (5-rasm).



5-rasm. Asosiy va nazorat guruhlarida *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmining allel va genotip ko'rsatkichlari.

III-bobning “*CHEK2* geni polimorfizmlari (1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr) IKG markerlari (ER, PR, HER2/neu, Ki67) bilan assotsiatsiyasi” bo'limida *CHEK2* geni polimorfizmlari (1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr) bo'yicha immunogistokimyo markerlar (ER, PR, Her2/neu va Ki67) bilan assotsiatsiya tahlili natijalari keltirildi (6-rasm).



6 – rasm. *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmining IKG markerlari (ER, PR, Her2/neu, Ki67) bilan assotsiatsiyasi.

Olingan statistik ko'rsatkichlar tahlili *CHEK2* geni 1100delC polimorfizmining C/G genotip tashuvchilarida ER, PR, HER2/neu va Ki67 onkomarkerlar ekspressiyasining C/C genotip tashuvchilarga nisbatan pasayish tendensiyasini ko'rsatsatdi.

IVS2+1G>A polimorfizmi PR-ijobiy (OR=3,82; CI: 0,44-33,30)

o'simtalarda ustunlik qildi. Ile157Thr polimorfizmi ER-ijobiy (OR=1,84; CI:0,36-9,36) fenotiplar bilan musbat assotsiatsiya tendensiyasini namoyon etib, HER2/neu ekspressiyasi bilan manfiy bog'liqlik kuzatildi (OR=0,37; CI: 0,04–3,04) Natijalar *CHEK2* polimorfizmlarining ko'krak bezi saratoni molekulyar subtiplari, gormon retseptorlariga bog'liq va proliferatsion faollik bilan turlicha assotsiatsiyasini tasdiqladi va ushbu variantlarning qo'shimcha molekulyar-genetik biomarker sifatida qo'llanish imkoniyatini ko'rsatdi

Dissertatsiyaning “Ko'krak bezi saratonining genetik asoslari va rivojlanish mexanizmlari” deb nomlangan IV-bobi ikkita bo'limdan iborat bo'lib, birinchi bo'limda *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmining asosiy va nazorat guruhlardagi genetik variatsiyalar tahlili amalga oshirildi. Dastlab ushbu polimorfizm genotiplari asosiy va nazorat guruhlarda kuzatilgan va kutilgan ko'rsatkichlari o'zaro solishtirildi (1-jadval).

1-jadval

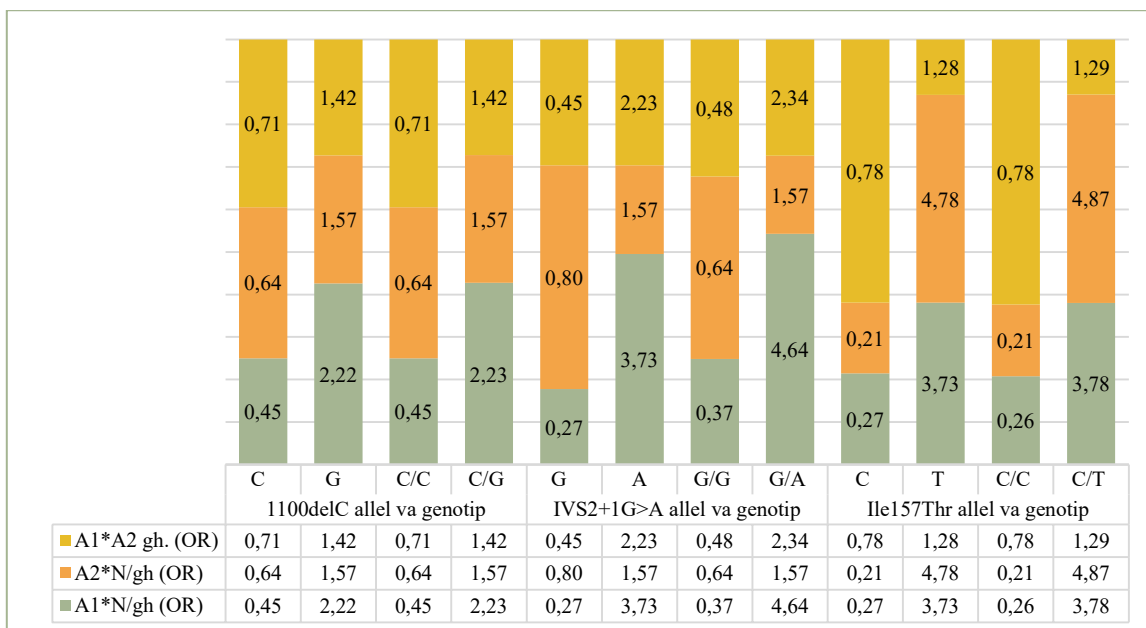
CHEK2 genining o'rganilayotgan polimorfizmlari H(obs) va H(exp) ko'rsatkichlari (asosiy va nazorat guruhlarda)

Ko'rsatkich	1100delC		IVS2+1G>A		Ile157Thr	
	asosiy guruh	nazorat guruh	asosiy guruh	nazorat guruh	asosiy guruh	nazorat guruh
p	0.99	0.995	0.985	0.995	0.98	0.995
q	0.01	0.005	0.015	0.005	0.02	0.005
H(exp)	0.0198	0.00995	0.02955	0.00995	0.0392	0.00995
H(obs)	0.02	0.01	0.03	0.01	0.04	0.01
D* koeffitsenti	0,0002	0,00005	0.00045	0.00005	0.0008	0.00005

Izoh: p – norma allel, q – minor allel, H(exp) – kutilgan geterozigotalar soni, H(obs) – kuzatilgan geterozigotalar soni, D*koeffitsent – kuzatilgan va kutilgan geterozigota guruhlari o'rtasidagi farq.

Olingan natijalar *CHEK2* genining uchala polimorfizmlari asosiy va nazorat guruhlarda H(obs) va H(exp) juda kichik, D* koeffitsentining musbat va past ko'rsatkichlarga ega bo'lganligi o'zbek populyatsiyasida *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlari bo'yicha HVE muvozanati saqlanayotganligini ko'rsatdi.

Genetik o'zgarishlarning yoshga bog'liq biologik omillar bilan o'zaro bog'liqligini tizimli baholash maqsadida, asosiy guruhni tashkil etuvchi bemorlar menopauza holatiga (A₁ va A₂) hamda regional limfa tugunlaridagi metastatik jarayon mavjudligiga ko'ra (B₁ va B₂) kichik guruhlarga ajratildi va nazorat guruhi bilan solishtirildi. *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlarining allel va genotip taqsimoti menopauza (A₁, ≥50 yosh) hamda premenopauza (A₂, <50 yosh) yoshidagi ayollarda nazorat guruhi bilan qiyosiy o'rganildi. 1100delC polimorfizmi bo'yicha A₁ guruhida minor G alleli uchun OR=2,22 (95% CI: 0,23–21,46) qayd etilib, menopauza yoshidagi bemorlarda ushbu allelni tashuvchilarda KBS kelib chiqish ehtimolini 2,22 marta oshirishi tendensiyasi kuzatildi (7-rasm).

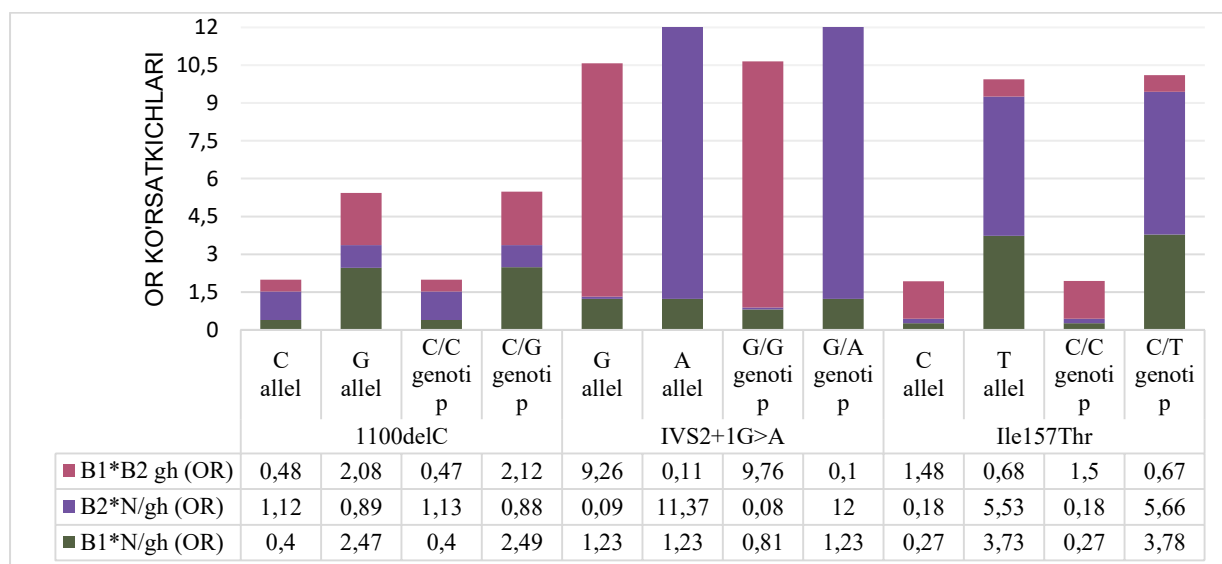


7-rasm. Kichik A_1 , A_2 hamda nazorat guruhlarida *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlarining taqsimoti o'rtasidagi farqlar. *Izoh:* A_1 – menopauza yoshidagi ayollar (≥ 50 yosh yoki hayz sikli to'xtaganiga 12 oydan oshgan davr), A_2 – premenopauza yoshidagi ayollar (< 50 yosh), N/gh-nazorat guruhi.

IVS2+1G>A polimorfizmi bo'yicha A_1 guruhida G/A genotipi uchun OR=4,64 (95% CI: 0,52–41,16) qayd etilib, genotipni tashish menopauzali bemorlarda kasallik ehtimolini nazorat guruhiga nisbatan 4,64 marta oshirishi ehtimolini ko'rsatdi. A_2 guruhida OR=1,57 (95% CI: 0,10–25,58), guruhlararo taqqoslashda OR=2,34 (95% CI: 0,26–20,7) aniqlandi. Ile157Thr polimorfizmi bo'yicha A_1 guruhida C/T genotipi uchun OR=3,78 (95% CI: 0,43–32,95), A_2 guruhida OR=4,87 (95% CI: 0,50–48,0) qayd etildi va bu natija Ile157Thr polimorfizming menopauzal statusdan mustaqil ravishda, yoshga bog'liq bo'lmagan mexanizm orqali ko'krak bezi saratoni saratoni xavfini oshirishi ehtimolini bildirdi.

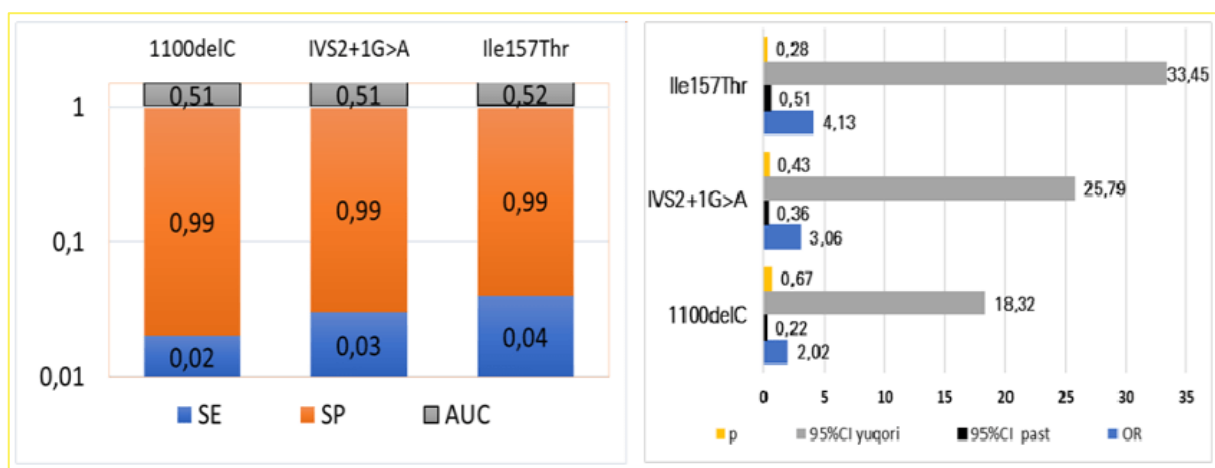
Regional limfa tugunlaridagi metastatik jarayon mavjudligi (B_1 va B_2 guruhlar) tahlili natijalariga ko'ra *CHEK2* geni IVS2+1G>A polimorfizmi bo'yicha B_1 va nazorat guruhi o'rtasida ishonchli farq aniqlanmadi. *CHEK2* genining 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlari bo'yicha o'tkazilgan tahlil ularning ko'krak bezi saratoni rivojlanishi va klinik subguruhlar bilan bog'liqligi turlicha namoyon bo'lishini ko'rsatdi. 1100delC polimorfizmi bo'yicha B_1 va nazorat guruhi taqqoslanganda G alleli (OR=2,47; 95% CI: 0,27–22,28) hamda C/G genotipi (OR=2,49; 95% CI: 0,27–22,61) uchun xavf ortishiga moyillik kuzatildi, biroq ushbu farqlar statistik jihatdan ahamiyatli bo'lmadi. B_1 va B_2 guruhlar kesimida ham G alleli (OR=2,08; 95% CI: 0,11–39,0) va C/G genotipi (OR=2,12; 95% CI: 0,11–40,16) bo'yicha o'xshash tendensiya qayd etildi. B_2 va nazorat guruhi taqqoslanganda A alleli (OR=11,37; 95% CI: 1,25–54,96; $p=0,018$) hamda G/A genotipi (OR=12,00; 95% CI: 1,29–111,2; $p=0,018$) bo'yicha statistik jihatdan ahamiyatli farq qayd etildi. B_1 va B_2 guruhlar kesimida ham G/A genotipi B_2 guruhida yuqoriroq ko'rsatkichga ega bo'lib (mos ravishda 10,8% va 1,2%;

OR=0,10; 95% CI: 0,018-0,58; p=0,011), IVS2+1G>A polimorfizmining KBS klinik subgruhlarida turlicha taqsimlanganini, ushbu polimorfizmning KBSning klinik-genetik xususiyatlari, xususan limfogen metastazlanish bilan bog‘liq jarayonlarda ishtirok etishi mumkinligini ko‘rsatdi. Ile157Thr polimorfizmi C/T genotipi taqsimlanishi B₁ va B₂ guruhlarida (mos ravishda OR=3,78; 95% CI: 0,45–31,90 va OR=5,66; 95% CI: 0,50–64,34) teng bo‘lib, IVS2+1G>A polimorfizmi ham o‘simtaning dastlabki rivojlanish bosqichida rol o‘ynashi ehtimoli aniqlandi (8-rasm).



8-rasm. Kichik B₁, B₂ hamda nazorat guruhlarida *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlarining taqsimoti o‘rtasidagi farqlar. *Izoh:* B₁ – regional limfa tugunlariga metastatik tarqalish mavjud bo‘lgan bemorlar (N>0). B₂ – regional limfa tugunlariga metastatik tarqalish mavjud bo‘lmagan bemorlar (N₀), N/gh-nazorat guruhi.

Dissertatsiyaning “Ko‘krak bezi saratonida *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A, Ile157Thr) genetik markerlarining prognostik samaradorlik ko‘rsatkichlari” deb nomlangan bo‘limida o‘rganilgan polimorfizmlarning diagnostik samaradorligi tahlili amalga oshirildi. Olingan natijalar SE (sezgirlik), SP(spetsifiklik) va AUC ko‘rsatkichlari orqali baholandi. 1100delC uchun AUC = 0,51 (SE = 0,02; SP = 0,99); IVS2+1G>A uchun AUC = 0,51 (SE = 0,03; SP = 0,99), Ile157Thr uchun AUC = 0,52 (SE = 0,04; SP = 0,99) qayd etildi. Barcha polimorfizmlarda yuqori spetsifiklik (SP = 0,99) qayd etildi. AUC qiymatlarining 0,51–0,52 oralig‘ida ekanligi mazkur markerlarning mustaqil diagnostik ahamiyati cheklanganligini ko‘rsatdi. Shu bilan birga, OR ko‘rsatkichlarining izchil ortib borishi (OR(1100delC) = 2,02; OR (IVS2+1G>A) = 3,06, OR (Ile157Thr) = 4,12) *CHEK2* genining ushbu polimorfizmlari ko‘krak bezi saratoni rivojlanishidagi biologik ahamiyatini ko‘rsatib, katta hajmli tanlamalarda tasdiqlash zarurligini asoslab berdi (9-rasm).



9-rasm. O‘rganilayotgan genetik markerlarning prognostik samaradorlik ko‘rsatkichlari.

Izoh: SE – sezgirlik; SP – spetsifiklik; AUC – prognoz samaradorligini ifodalovchi qiymat, p – Fisherning aniq sinovi. $AUC = (SE + SP) / 2$ ($AUC < 0,5$ – marker tasodifiy; $0,5 \leq AUC < 0,6$ – natija qoniqarsiz; $0,6 \leq AUC < 0,7$ – o‘rtacha; $0,7 \leq AUC < 0,8$ – yaxshi; $AUC \geq 0,8$ – mukammal tasniflash darajasi).

Dissertatsiyaning “*CHEK2* geni polimorfizmlarining *TP53* Arg72Pro polimorfizmi bilan bog‘liqligi” deb nomlangan bo‘limida *CHEK2* genining 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlari asosiy molekulyar obyekt sifatida baholanib, ularning *TP53* geni Arg72Pro polimorfizmi bilan kombinatsiyalangan holdagi klinik-morfologik ahamiyati o‘rganildi (2-jadval).

2-jadval.

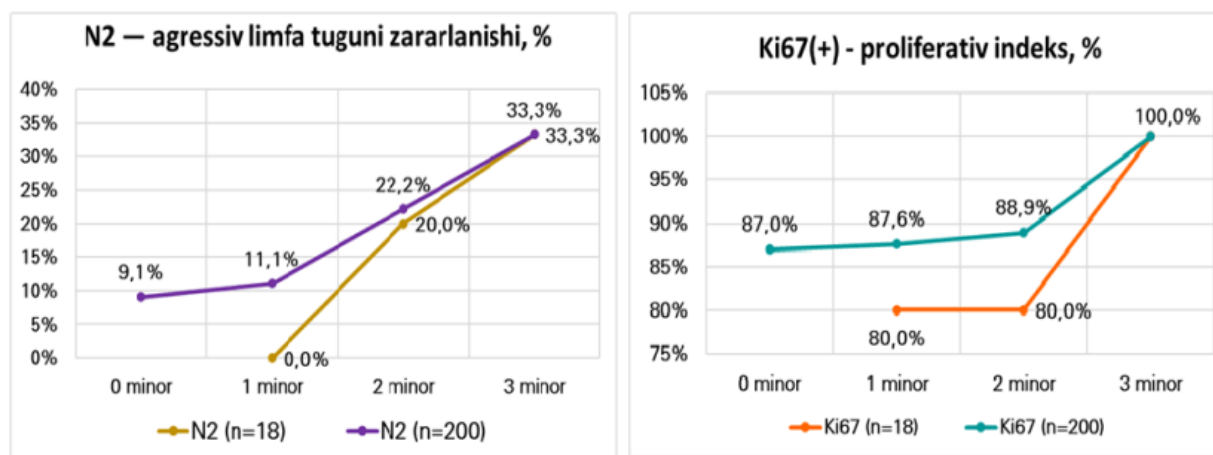
CHEK2 patogen variantlarini tashuvchilarda *TP53* Arg72Pro polimorfizmining genotip taqsimoti.

polimorfizm	Jami (n=18)	<i>TP53</i> Arg72Pro					
		Arg/Arg		Arg/Pro		Pro/Pro	
		n	%	n	%	n	%
1100delC	4 (100%)	0	0%	3	75%	1	25%
IVS2+1G>A	6 (100%)	1	17%	2	33%	3	50%
Ile157Thr	8 (100%)	5	62.5%	0	0%	3	37.5%

Dastlab *CHEK2* geni o‘rganilayotgan polimorfizmlarining geterozigota genotipi aniqlangan bemorlarda (n=18) *TP53* Arg72Pro genotiplari taqsimoti tahlil qilindi. Natijalarga ko‘ra, 1100delC varianti tashuvchilarida *TP53* geni Arg/Pro genotipi 75% (n=3), Pro/Pro genotipi 25% (n=1) ni tashkil etib, Arg/Arg genotipi aniqlanmadi. IVS2+1G>A variantida Pro/Pro genotipi 50% (n=3), Arg/Pro 33% (n=3), Arg/Arg 17% (n=1) nisbatda qayd etildi. Ile157Thr varianti esa asosan Arg/Arg 62,5% (n=5) va Pro/Pro 37,5% (n=3) genotiplari bilan namoyon bo‘lib, Arg/Pro bilan kombinatsiyasi kuzatilmadi. Mazkur natijalar *CHEK2* genining 1100delC, IVS2+1G>A, Ile157Thr polimorfizmlari *TP53* genotipik fonida bir xil taqsimlanmasligini, ular o‘rtasida tasodifiy bo‘lmagan kombinatsiyalar mavjud bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatdi.

Keyingi bosqichda *CHEK2* geni o'rganilayotgan polimorfizmlari bo'yicha geterozigota genotipiga ega bemorlar guruhi (n = 18) hamda asosiy bemorlar guruhi (n = 200) kesimida *CHEK2* va *TP53* genlari polimorfizmlari asosida shakllantirilgan genetik yukning (0, 1, 2 va 3 minor allel) klinik-morfologik hamda immunogistokimyoviy ko'rsatkichlar bilan o'zaro bog'liqligi tahlil qilindi. Olingan ma'lumotlar qiyosiy tarzda baholanib, genetik yuk ortishi bilan kuzatiladigan o'zgarishlar umumiy holatda tahlil qilindi. Natijalar minor allellar soni ortishi bilan ayrim klinik ko'rsatkichlarda muayyan tendensiyalar kuzatilishini ko'rsatdi. Xususan, geterozigota genotipi aniqlangan kichik guruhda regional limfa tugunlarining chuqur zararlanishini ifodalovchi N₂ kategoriyasi ulushi minor allellar soni ortishi bilan 0,0 % dan 33 % gacha oshgani qayd etildi. Shunga o'xshash tendensiya asosiy bemorlar guruhida ham kuzatilib, N₂ ko'rsatkichi 9 % dan 34 % gacha ortdi. Mazkur natijalar genetik yuk ortishi o'simtaning limfogen tarqalish darajasi bilan bog'liqlik ehtimolligini ko'rsatdi.

Immunogistokimyoviy markerlar tahlilida proliferativ faollik ko'rsatkichi hisoblangan Ki-67 barcha guruhlarda ahamiyatli ko'rsatkichlarga ega bo'ldi. Kichik guruhda Ki-67 musbat ko'rsatkichi 80 % dan 100 % gacha, asosiy bemorlar guruhida 0 minor allelda 87 %, 1 minor allelda 87,6 %, 2 minor allelda 88,9 % va 3 minor allelda 100 % bo'ldi. Ayrim guruhlarda PR-manfiy fenotip ulushining ortishi kuzatilib, kichik guruhda ushbu ko'rsatkich 40,0 % dan 66,7 % gacha oshgani qayd etildi (10-rasm).



10-rasm. *CHEK2* va *TP53* genetik yuk ortishi bilan bemorlarda klinik-morfologik ko'rsatkichlarining o'zgarishi.

Izoh: Genetik yuk ortishi bilan o'simtaning limfogen invazivligi (N₂ ulushi 9,1%-33,3%), proliferativ faolligi (Ki67⁺) va ER manfiyligi ortish tendensiyasi kuzatildi; PR bo'yicha chiziqli bog'liqlik aniqlanmadi.

ER retseptori hamda HER2/neu ko'rsatkichlari bo'yicha guruhlararo farqlar mavjud bo'lsa-da, ular izchil va barqaror tendensiyani namoyon etmadi. Olingan natijalar *CHEK2* va *TP53* genlari polimorfizmlariga asoslangan genetik yuk ortishi o'simtaning limfogen tarqalish darajasi hamda proliferativ faolligi bilan bog'liqlik tendensiyasini ko'rsatdi.

CHEK2 geni polimorfizmlari va immunogistokimyoviy markerlar o'rtasidagi bog'liqlikning yo'nalishi va kuchini aniqlash maqsadida korrelyatsion-regression tahlili yordamida amalga oshirildi. Tahlil natijalariga ko'ra, TP53 Arg72Pro polimorfizmi va ER ekspressiyasi o'rtasida o'rtacha darajadagi manfiy korrelyatsiya qayd etildi ($r = -0,38$; $R^2 = 0,14$), bu ushbu polimorfizmning ER-pozitiv fenotip bilan teskari yo'nalishdagi bog'liqlikka ega bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi. Eng muhim natija TP53 va Ki-67 proliferatsion markeri o'rtasida aniqlandi: nisbatan kuchli musbat korrelyatsiya ($r = 0,53$; $R^2 = 0,28$) TP53 Arg72Pro polimorfizmining o'simta hujayralari proliferativ faolligi bilan bog'liqligini va KBSning biologik agressivligini baholashda ahamiyatli bo'lishi mumkinligini ko'rsatdi (3-jadval).

3-jadval

CHEK2 va *TP53* genlari hamda IGK markerlari o'rtasidagi regressiya tahlili.

Gen	Marker	r	R ²	Regressiya tenglamasi	Yo'nalish	Bog'liqlik darajasi
<i>CHEK2</i>	ER	0.37	0.14	$y = 1.22x + 1.62$	musbat	o'rtacha
	PR	0.11	0.01	$y = 0.41x + 2.61$	musbat	kuchsiz
	Ki-67	0.29	0.09	$y = 7.47x + 20.87$	musbat	kuchsiz
<i>TP53</i>	ER	-0.38	0.14	$y = -1.15x + 4.20$	manfiy	o'rtacha
	PR	-0.02	0.00	$y = -0.07x + 3.18$	manfiy	bog'liqlik yo'q
	Ki-67	0.53	0.28	$y = 12.52x + 18.18$	musbat	sezilarli

Izoh: Pearson korrelyatsiya koeffitsienti (r) ikki o'zgaruvchi o'rtasidagi chiziqli bog'liqlikning yo'nalishi va darajasini baholash uchun qo'llanildi. r qiymati -1 dan +1 gacha oraliqda bo'lib, musbat qiymatlar to'g'ri, manfiy qiymatlar esa teskari bog'liqlik mavjudligini bildiradi. Chaddock shkalasiga muvofiq $r = 0,10-0,29$ bo'lganda bog'liqlik kuchsiz, $r = 0,30-0,49$ bo'lganda o'rtacha, $r = 0,50-0,69$ bo'lganda sezilarli va $r = 0,70-1,00$ bo'lganda kuchli bog'liqlik sifatida talqin qilinadi.

XULOSALAR

“O'zbek populyatsiyasida ko'krak bezi saratoni rivojlanishini molekulyar-genetik jihatdan baholash” mavzusida olib borilgan dissertatsion tadqiqotlar natijasida quyidagi xulosalar taqdim etiladi:

1. O'zbek ayollari populyatsiyasida *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlarining allel va genotip taqsimoti asosiy (bemor) va nazorat (sog'lom) guruhlarda aniqlandi. Asosiy guruhdagi minor allellar taqsimoti (1,0–2,0%) Yevropa va Markaziy Osiyo populyatsiyalari ko'rsatkichlariga yaqin ekanligi qayd etildi.

2. *CHEK2* geni polimorfizmlari va immunogistokimyoviy markerlar (ER, PR, HER2/neu, Ki-67) o'rtasidagi assotsiatsiya baholandi. Olingan natijalar, *CHEK2* IVS2+1G>A polimorfizmining G/A genotip tashuvchilarda G/G genotipli bemorlarga nisbatan sezilari darajada yuqori (OR = 3,82 (0,44–33,30)), Ile157Thr polimorfizmning C/T genotip tashuvchilarida HER2/neu ijobiy chastotasi C/C genotip tashuvchilarga nisbatan (OR=0,37 (0,04–3,04)) pasayish tendensiyasi kuzatildi.

3. *CHEK2* genining 1100delC polimorfizmining C/G genotipi asosiy guruhda 2,0% (OR=2,0); IVS2+1G>A polimorfizmining G/A genotipi asosiy guruhda 3,0%, (OR=3,1), Ile157Thr polimorfizmining C/T genotipi asosiy guruhda 4,0%, (OR=4,1) teng bo'lib, ushbu polimorfizmlar KBS kelib chiqish xavfini oshishiga moyillik beruvchi genetik omil sifatida baholanib, KBS rivojlanishida ko'p omilli jarayonda ishtirok etishi tasdiqlandi.

4. *CHEK2* va *TP53* genlari polimorfizmlarining kombinatsion ta'siriga asoslangan genetik yuk ortishi bilan limfa tugunlari zararlanishi va proliferativ faollik o'rtasida bog'liqlik tendensiyasi kuzatildi. Minor allellar sonining ko'payishi o'simtaning nisbatan agressiv fenotip belgilari bilan bog'liqligi qayd etildi. *TP53* Arg72Pro polimorfizmi va Ki-67 o'rtasida o'rtacha musbat korrelyatsiya ($r=0,53$), *TP53* va ER o'rtasida esa o'rtacha salbiy korrelyatsiya ($r=-0,38$) aniqlandi. Minor allellar sonining ko'payishi o'simtaning nisbatan agressiv fenotip belgilari bilan bog'liqligi tasdiqlandi.

5. *CHEK2* geni polimorfizmlarining diagnostik qiymati baholandi (SE=0,02–0,04; SP=0,99; AUC=0,51–0,52). Yuqori spetsifiklik ko'rsatkichi ushbu polimorfizmlarni kompleks multigenik tahlil tarkibida qo'shimcha marker sifatida qo'llash maqsadga muvofiq ekanligini aniqladi

6. O'zbek ayollari populyatsiyasida ko'krak bezi saratoni rivojlanishiga moyillikni baholashda, ko'krak bezi saratonining immunogistokimyoviy fenotiplar bilan bog'liqligini aniqlashda *CHEK2* geni 1100delC, IVS2+1G>A va Ile157Thr polimorfizmlarining qo'shimcha molekulyar-genetik marker sifatida qo'llash tavsiya etildi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/2025.27.12.B.01.15 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ
УЗБЕКИСТАНА**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

ХУДОЙБЕРДИЕВА НИЛУФАР ВАЛИЕВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

03.00.09 – Общая генетика

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

Ташкент – 2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Академии наук Республики Узбекистан под номером B2026.1.PhD/B1082.

Диссертация выполнена в Национальном Университете Узбекистана.

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

Научный руководитель:

Амантурдиев Икром Гулямович
Доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Якубов Миракбар Даниярович
Доктор биологических наук, старший научный сотрудник

Шерматов Шухрат Эрматович
Доктора философии по биологическим наукам, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Чирчикский государственный педагогический университет

Защита диссертации состоится 30 октября 2026 года в 13:00 часов на заседании Научного совета DSc.03/2025.27.12.B.01.15 по присуждению ученых степеней при Национальном университете Узбекистана (Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Университетская, д. 4, корпус факультета Биологии и экологии Национального университета Узбекистана, 2-й этаж, 203 кабинет. Тел.: (+99871-227-15-44).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирована под №229) (Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Университетская, д.4. Тел.: +99871246-67-72.

Автореферат диссертации разослан «16» октября 2026 года (протокол реестра № «17» от «16» октября 2026 года.



Х.С.Эшова
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, д.б.н. профессор

Ж.А.Мирзаев
Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, PhD, доцент

С.Г.Бобоев
Председатель научного семинара при Ученом совете, присуждающем ученые степени, д.б.н. профессор.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний среди женщин в мировом масштабе. По данным Всемирной организации здравоохранения¹, в 2020 году было выявлено 2,3 миллиона новых случаев РМЖ, из которых 685 тысяч женщин скончались вследствие данного заболевания. Согласно статистическим данным, почти четвертая часть (24,2%) всех зарегистрированных у женщин онкологических заболеваний приходится на долю РМЖ. В Узбекистане доля РМЖ среди онкологических заболеваний, регистрируемых в течение года, составляет 24,6%, что свидетельствует об актуальности данной проблемы для системы здравоохранения нашей страны. В связи с этим возрастает необходимость применения молекулярно-генетических подходов в ранней диагностике, профилактике и лечении РМЖ.

В ведущих научных центрах мира активно проводятся исследования, направленные на выявление наследственных факторов, участвующих в развитии рака молочной железы (РМЖ), изучение молекулярно-генетических механизмов заболевания и повышение эффективности его ранней диагностики.

Особое внимание уделяется гену контрольной точки клеточного цикла - чекпойнт-киназе 2 (*CHEK2*), варианты которого 1100delC, IVS2+1G>A и Pе157Thr, а также полиморфизм Pro72Arg гена *TP53*, регулирующего процессы клеточной пролиферации, апоптоза и поддержания стабильности генома, изучаются в качестве генетических факторов предрасположенности к раку молочной железы. Одним из приоритетных направлений научных исследований является определение частоты встречаемости указанных генетических вариантов в различных этнических и географических популяциях, а также оценка их ассоциации с риском развития заболевания, клинико-морфологическими характеристиками и молекулярными подтипами рака молочной железы. Наряду с этим особую значимость приобретают исследования, направленные на оценку взаимодействия генетических полиморфизмов, определение их прогностической значимости и идентификацию популяционно-специфических молекулярно-генетических маркеров. В связи с этим комплексное изучение роли вариантов генов *CHEK2* и *TP53* в развитии рака молочной железы, оценка их взаимосвязи с клиническими и молекулярными характеристиками заболевания, а также совершенствование подходов к индивидуальной оценке и прогнозированию риска его развития на основе полученных результатов имеют важное научно-практическое значение.

В Республике Узбекистан в рамках реализации стратегических задач по развитию системы здравоохранения особое внимание уделяется повышению

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

качества медицинских услуг, раннему выявлению онкологических заболеваний и широкому внедрению современных диагностических технологий. В реализации указанных задач важное значение имеют выявление молекулярно-генетических маркеров, определяющих наследственную предрасположенность к раку молочной железы среди женщин узбекской популяции, оценка их диагностической и прогностической значимости, а также совершенствование научных основ индивидуальной оценки риска развития заболевания.

Настоящее диссертационное исследование, направленное на изучение молекулярно-генетических основ рака молочной железы, выявление наследственных факторов риска, совершенствование возможностей ранней диагностики и прогнозирования заболевания, в определённой степени способствует реализации задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы»² Постановлением Президента Республики Узбекистан от 22 ноября 2024 года № ПП-402 «О мерах по совершенствованию системы контроля онкологических заболеваний среди женщин»³ Законом Республики Узбекистан от 29 октября 2019 года № ЗРУ-576 «О науке и научной деятельности»⁴ а также другими нормативно-правовыми документами, регулирующими данную сферу деятельности.

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

Степень изученности проблемы. В последние годы наследственные факторы, и в частности нарушения механизмов ответа на повреждение ДНК (механизмы чек-пойнт киназ и репарации), широко изучаются в качестве одного из основных этиологических направлений в развитии РМЖ. В исследованиях, проведённых в мировом масштабе, отмечено, что полиморфизм 1100delC онкосупрессорного гена *CHEK2* повышает риск РМЖ в 2–3 раза, полиморфизм Ile157Thr ассоциируется с клиническими формами заболевания, а полиморфизм IVS2+1G>A оценивается как патогенное изменение — данные положения отражены в работах A. Lehrberg (1992), C. Liu (2012), M. Topaktaş (2012), M.T. Jaarsveld (2020), R.A. Boonen (2022), L. Dorling (2021), Sung (2021), G. Wei (2022), Bray (2024), B.L. Bychkovsky (2025).

Учёные стран СНГ, в том числе России, Беларуси, Украины, Казахстана, стран Балтии и Армении - N. Bogdanova (2005), L. Stolarova (2020), N. Omarbayeva (2020), S.N. Aleksakhina (2021), Moradian (2021), M. Ivanov

² O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvarda PF-60 Farmoni "2022–2026 yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning Taraqqiyot strategiyasi". Toshkent

³ O'zbekiston Respublikasi qonuni. Ilm-fan va ilmiy faoliyat to'g'risida (LRU-576). 29 oktabr 2019 y. Toshkent

⁴ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2024 yil 22 noyabrdagi PQ-402-son qarori Ayollar orasida onkologik kasalliklarni nazorat qilish tizimini takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida

(2022), K. Pavlovica (2022), O. Sulaieva (2022), G. Zhunussova (2023), S. Shumilova (2024), D. Nehrulia (2024) - в своих исследованиях подтвердили взаимосвязь полиморфизмов 1100delC, Ile157Thr и IVS2+1G>A гена-супрессора *CHEK2* с риском РМЖ в данных популяциях, что дополнительно укрепило клиническую интерпретацию указанных вариантов.

Тот факт, что в Узбекистане рак молочной железы составляет 24,6% онкологических заболеваний, регистрируемых у женщин, отмечен в исследованиях C.N. Rim (2022). В работах, проведённых в нашей стране А. Abdikhakimov (2016), Sh. Turdikulova (2016), Sh. Rustamova (2020), Z.A. Olimova (2023), L. Yorov (2024), M.S. Salomov (2025), на основе мультигенных панелей у части пациентов выявлены клинически значимые мутации, что позволило в рамках скрининга определить группы риска. Несмотря на то, что этиопатогенетическое и клиническое значение полиморфизмов 1100delC, Ile157Thr и IVS2+1G>A гена *CHEK2* широко освещено в международном масштабе, в узбекской популяции системных и комплексных исследований частоты встречаемости данных вариантов, их связи с клинико-морфологическими особенностями и иммуногистохимическими маркерами недостаточно.

Имеющиеся отечественные научные работы в основном направлены на изучение генов с высокой пенетрантностью, тогда как молекулярно-генетические особенности и клиническая интерпретация онкосупрессорного гена *CHEK2*, обладающего средней пенетрантностью, изучены недостаточно, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных научных исследований в данном направлении.

Связь исследования с планами научно-исследовательских работ учреждения, в котором выполняется диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ факультета Биологии и экологии Национального университета Узбекистана и отдела «Молекулярная медицина и клеточные технологии» Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (2023–2025 гг.).

Цель исследования. Определение молекулярно-генетического значения полиморфизмов гена *CHEK2* в развитии рака молочной железы у женщин узбекской популяции, а также оценка их функциональной взаимосвязи с геном TP53.

Задачи исследования:

1. Определить и провести сравнительный анализ частот распределения аллелей и генотипов полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* у женщин узбекской популяции с раком молочной железы (n=200) и в группе здорового контроля (n=100);
2. Оценить ассоциации полиморфизмов гена *CHEK2* с клинико-морфологическими характеристиками и иммуногистохимическими онкомаркерами (ER, PR, HER2/neu, Ki-67) у женщин с диагнозом рака молочной железы;

3. Исследовать риск развития рака молочной железы у носительниц полиморфизмов гена *CHEK2* на основании показателей ассоциативного анализа (отношения шансов, OR);

4. Оценить диагностическую значимость полиморфизмов гена *CHEK2* в прогнозировании риска развития рака молочной железы с определением чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой (AUC);

5. Проанализировать комбинированное влияние полиморфизмов генов *CHEK2* и *TP53* (Arg72Pro), а также установить взаимосвязь увеличения генетической нагрузки с клинико-морфологическими показателями опухоли.

Объект исследования. Объектом исследования явились 200 пациенток узбекской популяции с установленным диагнозом рака молочной железы, составивших основную группу, и 100 практически здоровых женщин, включённых в контрольную группу, а также образцы их венозной крови.

Предмет исследования. Аллельное и генотипическое распределение полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* в образцах ДНК женщин с раком молочной железы и здоровых женщин контрольной группы, а также их молекулярно-генетическое значение в развитии рака молочной железы.

Методы исследования. У пациенток с установленным диагнозом рака молочной железы проведён ретроспективный анализ клинических данных, включая результаты иммуногистохимических и маммографических исследований. Применены молекулярно-биологические методы (выделение ДНК, полимеразная цепная реакция, спектрофотометрия, горизонтальный гель-электрофорез), а также методы математико-статистического анализа (критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, коэффициент корреляции Пирсона, расчёт отношения шансов - OR).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые у женщин узбекской популяции определено распределение аллелей и генотипов полиморфизмов 1100delC (rs555607708), IVS2+1G>A (rs121908698) и Ile157Thr (rs17879961) гена *CHEK2* в основной группе пациенток с раком молочной железы и в группе здорового контроля;

проведена оценка ассоциаций полиморфизмов гена *CHEK2* с иммуногистохимическими онкомаркерами (ER, PR, HER2/neu, Ki-67), выявлена их взаимосвязь с гормонально-рецепторными типами опухолей;

на основании показателей ассоциативного анализа (OR) оценён риск развития рака молочной железы у носительниц полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2*;

оценена диагностическая значимость полиморфизмов гена *CHEK2* в определении риска развития рака молочной железы с использованием показателей чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой (AUC); обоснована целесообразность их изучения в составе комплексного мультигенного анализа;

проведён анализ комбинированного влияния полиморфизмов генов *CHEK2* и *TP53* (Arg72Pro) у женщин узбекской популяции, установлена

взаимосвязь увеличения генетической нагрузки с клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определено распределение аллелей и генотипов полиморфизмов 1100delC (rs555607708), IVS2+1G>A (rs121908698) и Ile157Thr (rs17879961) гена *CHEK2* в узбекской популяции;

выявлены тенденции ассоциаций вариантов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* с риском развития рака молочной железы, что расширяет возможности оценки данных вариантов в качестве дополнительных генетических маркеров риска в составе комплексного молекулярно-генетического анализа;

оценены диагностические характеристики вариантов гена *CHEK2* и обоснована целесообразность их использования не в качестве самостоятельных диагностических маркеров, а как дополнительных маркеров в комплексных генетических исследованиях, несмотря на высокую специфичность ($Sp=0,99$);

проведена оценка комбинированного влияния генетических вариантов *CHEK2* и *TP53* (Pro72Arg), выявлены тенденции взаимосвязи увеличения генетической нагрузки с агрессивными клинико-морфологическими признаками опухоли, а также получены предварительные научно-практические данные для комплексной оценки риска развития рака молочной железы.

Достоверность результатов исследования обеспечивается применением современных методов генетического исследования, включая полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени и стандартную ПЦР, проведением статистического анализа с использованием программной среды R. Для оценки популяционно-генетической стабильности исследованных полиморфизмов рассчитаны показатели наблюдаемой ($H(obs)$) и ожидаемой ($H(exp)$) гетерозиготности, проведена проверка соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга (HWE), а также применён точный критерий Фишера. Достоверность полученных результатов подтверждается также их публикацией в отечественных и зарубежных научных журналах.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые проведено комплексное изучение аллельного и генотипического распределения полиморфизмов 1100delC (rs555607708), Ile157Thr (rs17879961) и IVS2+1G>A (rs121908698) гена *CHEK2* у женщин узбекской популяции и определены их популяционно-генетические особенности. Оценены ассоциации указанных генетических вариантов с риском развития рака молочной железы и иммуногистохимическими маркерами (ER, PR, HER2/neu, Ki-67), выявлены тенденции взаимосвязи с показателями HER2/neu и Ki-67.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основе сравнительного анализа полученных результатов с данными различных этнических и географических популяций выявлены особенности распространения полиморфизмов 1100delC, Ile157Thr и IVS2+1G>A гена *CHEK2*, а также Pro72Arg гена *TP53*, характерные для популяции узбекских женщин, и расширены научные представления о молекулярно-генетических факторах, определяющих наследственную предрасположенность к раку молочной железы.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при изучении значения полиморфизмов гена *CHEK2* в развитии рака молочной железы и совершенствовании возможностей молекулярно-генетической диагностики:

научно-практические результаты, направленные на оценку наследственной предрасположенности к раку молочной железы посредством определения полиморфизма 1100delC гена *CHEK2*, внедрены в практическую деятельность Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 02-28/11509 от 28 апреля 2026 года). Оценка взаимосвязи данного генетического варианта с риском развития рака молочной железы позволила расширить возможности выявления наследственной предрасположенности, проведения комплексного обследования пациенток с учётом генетических факторов риска, а также совершенствования индивидуализированных диагностических подходов;

научно-практические результаты, направленные на определение полиморфизмов Ile157Thr и IVS2+1G>A гена *CHEK2* и оценку их взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками рака молочной железы и иммуногистохимическими маркерами (ER, PR, HER2/neu, Ki-67), внедрены в практическую деятельность Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 02-28/11509 от 28 апреля 2026 года). Оценка тенденций ассоциаций указанных генетических вариантов с иммуногистохимическими показателями позволила создать дополнительные научно-практические предпосылки для комплексного изучения генетической предрасположенности к раку молочной железы, определения молекулярно-генетических особенностей пациенток, а также совершенствования индивидуализированных диагностических и прогностических подходов.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 14 научных работ, из них 5 научных статей - в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан для публикации основных научных

результатов диссертаций, в том числе 3 - в республиканских, 1 - в зарубежном и 1 - в журнале, индексируемом базой Scopus.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, выводов и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и необходимость проводимых исследований, определены цель и задачи исследования, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, описаны объект и предмет исследования, изложены степень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования, а также приведены сведения о достоверности результатов, внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В I главе диссертации *“Генетические исследования по изучению рака молочной железы”* подробно освещены история возникновения и тенденции развития РМЖ, исследования, связанные с изучением наследственных факторов, структурное строение и функции гена *CHEK2* в клетке, его наследственные изменения, частоты распространения полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr в различных популяциях, основные иммунофенотипические характеристики и типы РМЖ, влияние полиморфизмов *CHEK2* на иммунофенотипический профиль в зависимости от типа полиморфизма, а также учёные, ведущие исследования в этой области и их работы.

В II главе диссертации *“Современная методология и материалы оценки молекулярно-генетических факторов в развитии рака молочной железы”* представлены этапы проведения исследований, использованные материалы и методы. Дизайн исследования охватил группы опытную (n=200) и контрольную (n=100). ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли фенол-хлороформным методом с использованием набора “АмплиПрайм Рибо-преп” (ООО “Некст Био”, Россия). Статистический анализ выполнен с помощью программы R, межгрупповые различия рассчитаны с применением теста χ^2 Пирсона, корреляционный анализ коэффициентом Пирсона ($\alpha=0,05$), р-значение критерием Фишера.

Полиморфизмы 1100delC (rs555607708) и IVS2+1G>A (rs121908698) гена *CHEK2* анализировались методом стандартной ПЦР, полиморфизм Ile157Thr (rs17879961) методом ПЦР в режиме реального времени. Для визуализации результатов использовали 3% агарозный гель с добавлением бромистого этидия (5 мкл, 1%), что позволяло выявлять фрагменты нуклеиновых кислот в ультрафиолетовом свете. Подготовленные образцы наносили в лунки геля и подвергали электрофоретическому разделению при напряжении 150 В (10-15 В/см при расстоянии между электродами 27 см).

Миграция фрагментов происходила в направлении от катода к аноду. Продолжительность электрофореза составляла около 20 минут. Полученные электрофореграммы анализировали с использованием трансиллюминатора BioKom UVT1 при ультрафиолетовом излучении с длиной волны 310 нм, что обеспечивало визуализацию и последующую интерпретацию амплифицированных фрагментов ДНК. Амплификация проводилась на амплификаторах Corbett Research GRADIENT PALM CYCLER CG1-96 (Австралия) и Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия). Для идентификации аллельных вариантов использовался диагностический набор “SNP-экспресс” (НПФ “Литех”, Россия) (рис. 1, 2, 3).

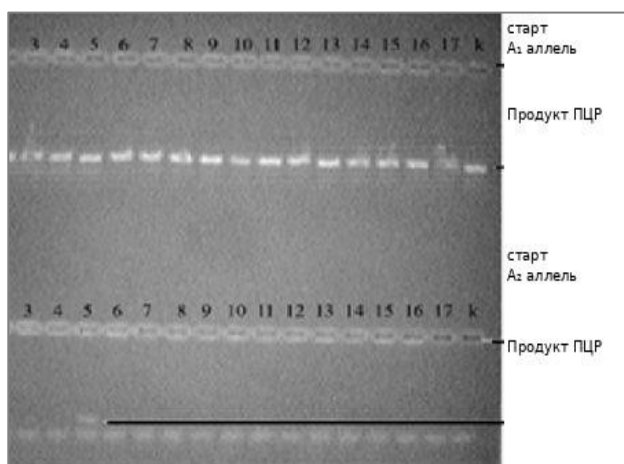


Рис. 1. Идентификация генотипа локуса 1100delC гена *CHEK2*.

Примечание: дорожка 5 - C/G (гетерозигота); дорожки 1-4, 6-17 - C/C (гомозигота)

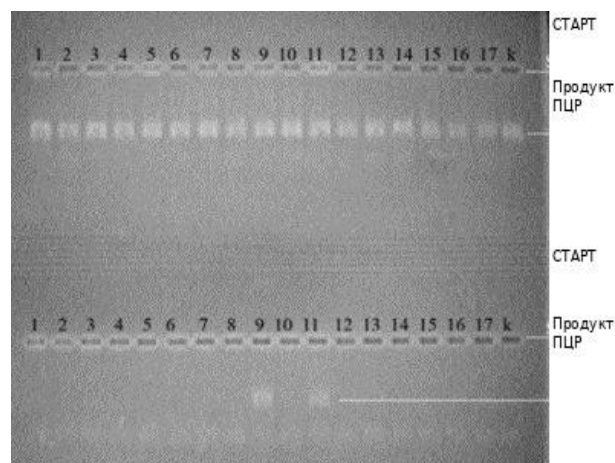


Рис. 2. Идентификация генотипа локуса IVS2+1G>A гена *CHEK2*.

Примечание: дорожки 9 и 11 - G/A (гетерозигота); дорожки 1-8, 10, 12-17 - G/G (гомозигота)

Продукты амплификации были разделены методом горизонтального электрофореза. Электрофоретическое разделение проводили в камере, заполненной буферным раствором TAE (pH = 8,3), обеспечивающим стабильные условия миграции фрагментов ДНК.

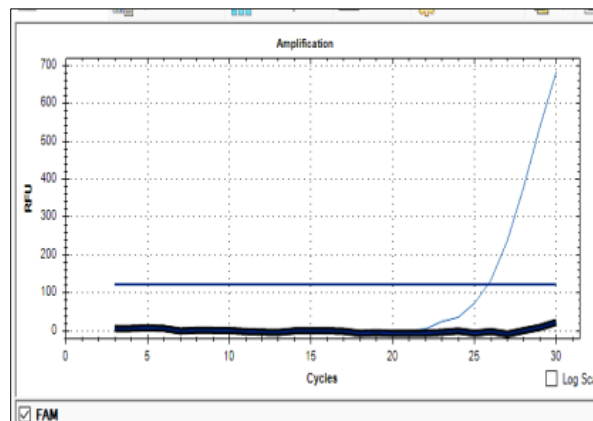
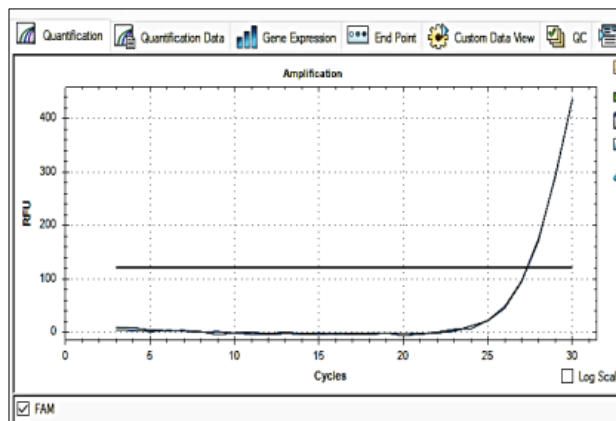


Рис. 3. Генотипы полиморфизма Ile157Thr гена *CHEK2*:

Примечание: а – норма (генотип C/C); б - гетерозигота (генотип C/T).

Все практические процедуры выполнялись в соответствии с инструкцией к диагностическому набору.

В разделе III главы “Ассоциация полиморфизмов гена *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr) с ИГХ-маркерами (ER, PR, HER2/neu, Ki67)” представлены результаты анализа ассоциации полиморфизмов гена *CHEK2* - 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr - с иммуногистохимическими маркерами ER, PR, HER2/neu и Ki67.

Анализ полученных статистических показателей показал, что у носителей генотипа C/G полиморфизма 1100delC гена *CHEK2* наблюдалась тенденция к снижению экспрессии онкомаркеров ER, PR, HER2/neu и Ki67 по сравнению с носителями генотипа C/C.

Полиморфизм IVS2+1G>A преобладал в PR-позитивных опухолях (OR=3,82; 95% CI: 0,44–33,30). Полиморфизм Ile157Thr продемонстрировал тенденцию к положительной ассоциации с ER-позитивными фенотипами (OR=1,84; 95% CI: 0,36–9,36), тогда как с экспрессией HER2/neu была выявлена отрицательная связь (OR=0,37; 95% CI: 0,04–3,04). Полученные результаты подтверждают различный характер ассоциации полиморфизмов гена *CHEK2* с молекулярными субтипами рака молочной железы, гормоно-рецепторным статусом и пролиферативной активностью опухоли, а также указывают на возможность использования данных вариантов в качестве дополнительных молекулярно-генетических биомаркеров (рис. 4).



Рис. 4. Выявленные показатели полиморфизмов 1100delC, Ile157Thr и IVS2+1G>A гена *CHEK2* в основной и контрольной группах.

Примечание: гомозиготные рецессивные генотипы полиморфизмов 1100delC, Ile157Thr и IVS2+1G>A гена *CHEK2* в основной и контрольной группах не выявлены.

При анализе генотипов частота гетерозиготного генотипа C/G составила 2,0% (4/200) в основной группе и 1,0% (1/100) в контрольной

группе, что зафиксировано в направлении повышения риска развития заболевания (OR=2,0; 95% CI: 0,22–18,11; p=0,5).

По результатам анализа полиморфизма IVS2+1G>A гена *CHEK2* у носителей функционально опасного аллеля А выявлена тенденция к повышению риска развития заболевания (OR=3,0; 95% CI: 0,36–25,34; p=0,2). При анализе генотипов у носителей гетерозиготного генотипа G/A выявлена тенденция к повышению отношения вероятности развития заболевания в 3,1 раза (OR=3,1; 95% CI: 0,36–25,78; p=0,2).

Результаты анализа полиморфизма Ile157Thr гена *CHEK2* также показали аналогичную тенденцию. Зафиксирована тенденция к повышению риска развития РМЖ для опасного аллеля Т (OR=4,1; 95% CI: 0,50–1,69; p=0,1). Гетерозиготный генотип С/Т данного полиморфизма выделялся наиболее высоким отношением риска среди прочих полиморфизмов (OR=4,1; 95% CI: 0,50–3,44; p=0,1). Хотя полученные результаты по исследованным полиморфизмам гена *CHEK2* не достигли порога статистической значимости (p>0,05), во всех вариантах наблюдалась тенденция к повышению отношения рисков (OR=2,0–4,1). Полученные результаты показали целесообразность проверки связи этих полиморфизмов с риском развития РМЖ в узбекской популяции на выборке большего объема (рис. 5).

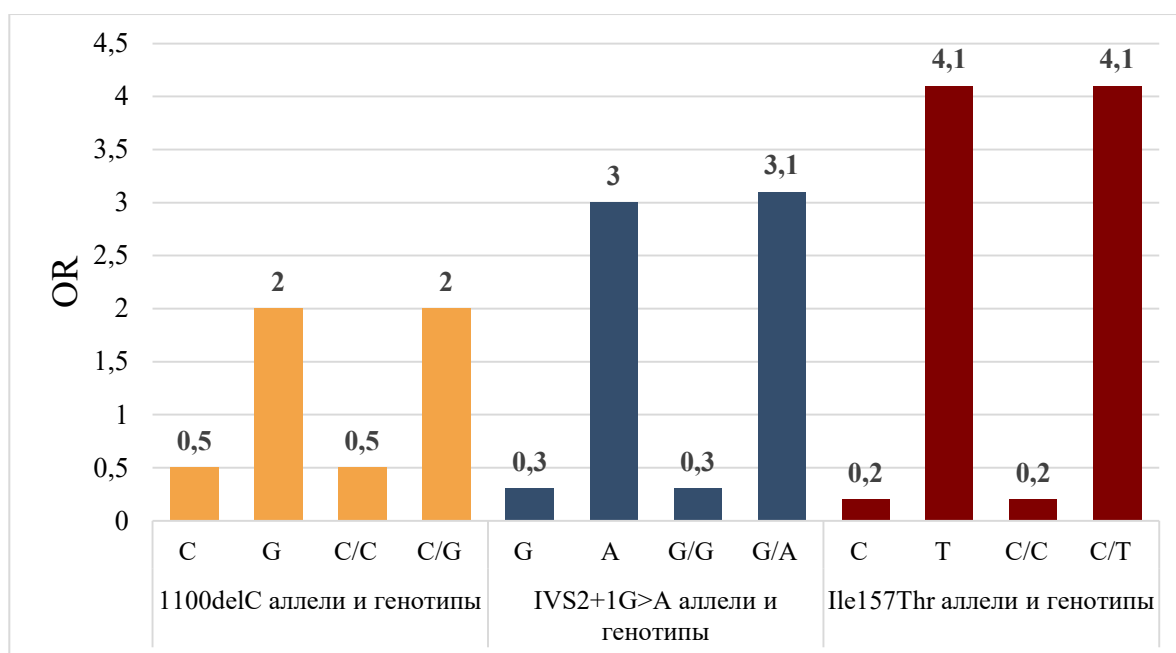


Рис. 5. Аллельные и генотипические показатели полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* в основной и контрольной группах.

В разделе III главы “Ассоциация полиморфизмов гена *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr) с иммуногистохимическими маркерами (ER, PR, HER2/neu, Ki67)” представлены результаты анализа взаимосвязи полиморфизмов гена *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr) с иммуногистохимическими маркерами ER, PR, HER2/neu и Ki67. Анализ полученных статистических показателей показал тенденцию к ассоциации полиморфизма 1100delC с ER-позитивным (OR=0,61; 95% CI: 0,08–4,34) и

Ki67-позитивным (OR=0,59; 95% CI: 0,06–5,85) фенотипами опухоли. Полиморфизм IVS2+1G>A чаще выявлялся в PR-позитивных опухолях (OR=3,82; 95% CI: 0,44–33,30). Полиморфизм Ile157Thr продемонстрировал тенденцию к положительной ассоциации с ER-позитивным фенотипом, тогда как с экспрессией HER2/neu наблюдалась обратная связь (OR=0,37; 95% CI: 0,04–3,04).

Полученные результаты подтвердили различную степень ассоциации полиморфизмов гена *CHEK2* с молекулярными подтипами рака молочной железы, гормон-рецепторным статусом и пролиферативной активностью опухоли, а также продемонстрировали потенциальную возможность использования данных вариантов в качестве дополнительных молекулярно-генетических биомаркеров (рис. 6).

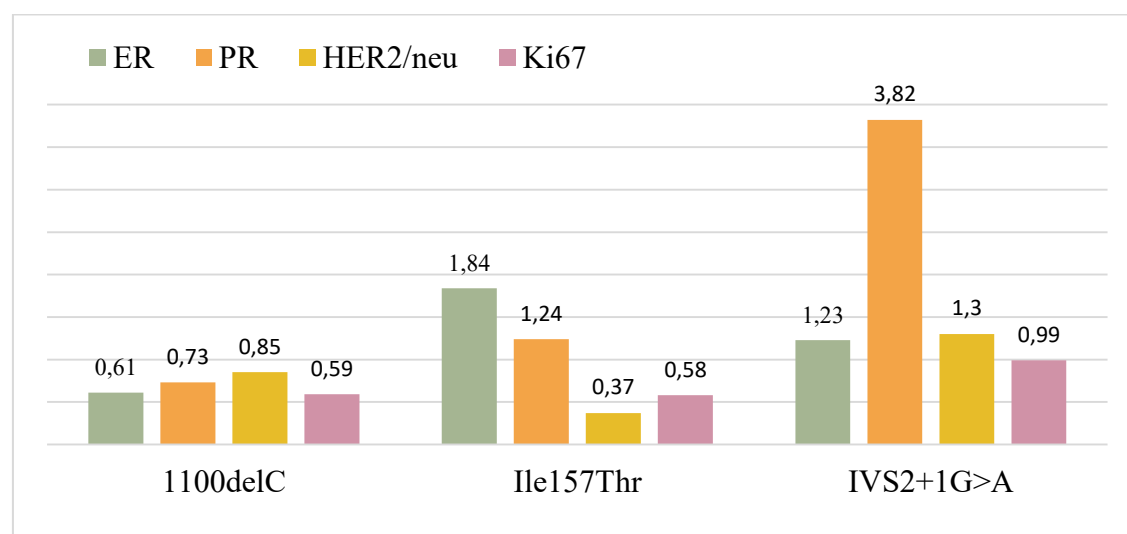


Рис. 6. Ассоциация полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* с маркерами ИГХ (ER, PR, HER2/neu, Ki67).

Результаты подтвердили различные ассоциации полиморфизмов *CHEK2* с молекулярными субтипами РМЖ, в зависимости от гормональных рецепторов и пролиферативной активности, и показали возможность применения этих вариантов в качестве дополнительных молекулярно-генетических биомаркеров.

IV глава диссертации “Генетические основы и механизмы развития рака молочной железы” состоит из двух разделов. В первом разделе проведён анализ генетических вариаций полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* в основной и контрольной группах (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели Н(obs) и Н(exp) исследуемых полиморфизмов гена *CHEK2* (в основной и контрольной группах)

Показатель	1100delC		IVS2+1G>A		Ile157Thr	
	осн. группа	контр. группа	осн. группа	контр. группа	осн. группа	контр. группа
p	0.99	0.995	0.985	0.995	0.98	0.995

q	0.01	0.005	0,015	0.005	0.02	0.005
H(exp)	0.0198	0.00995	0.02955	0.00995	0.0392	0.00995
H(obs)	0.02	0.01	0.03	0.01	0.04	0.01
Коэф. D*	0,0002	0,00005	0.00045	0.00005	0.0008	0.00005

Примечание: *p* - аллель нормы, *q* - минорный аллель, *H(exp)* - ожидаемое число гетерозигот, *H(obs)* - наблюдаемое число гетерозигот, коэф. *D** - разница между наблюдаемыми и ожидаемыми группами гетерозигот.

Первоначально наблюдаемые и ожидаемые показатели генотипов этих полиморфизмов в основной и контрольной группах были сопоставлены между собой. Полученные результаты показали, что все три полиморфизма гена *CHEK2* характеризуются весьма низкими значениями *H(obs)* и *H(exp)* как в основной, так и в контрольной группах, а положительные и низкие значения коэффициента *D** свидетельствуют о сохранении равновесия Харди-Вайнберга (HWE) по полиморфизмам 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* в узбекской популяции.

С целью системной оценки взаимосвязи генетических изменений с возрастными биологическими факторами пациентки основной группы были распределены по подгруппам в зависимости от менопаузального статуса (*A*₁ и *A*₂) и наличия метастатического процесса в регионарных лимфатических узлах (*B*₁ и *B*₂) и сопоставлены с контрольной группой.

Аллельное и генотипическое распределение полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* сравнительно изучено у женщин менопаузального (*A*₁, ≥50 лет) и пременопаузального (*A*₂, <50 лет) возраста с контрольной группой (рис. 7).

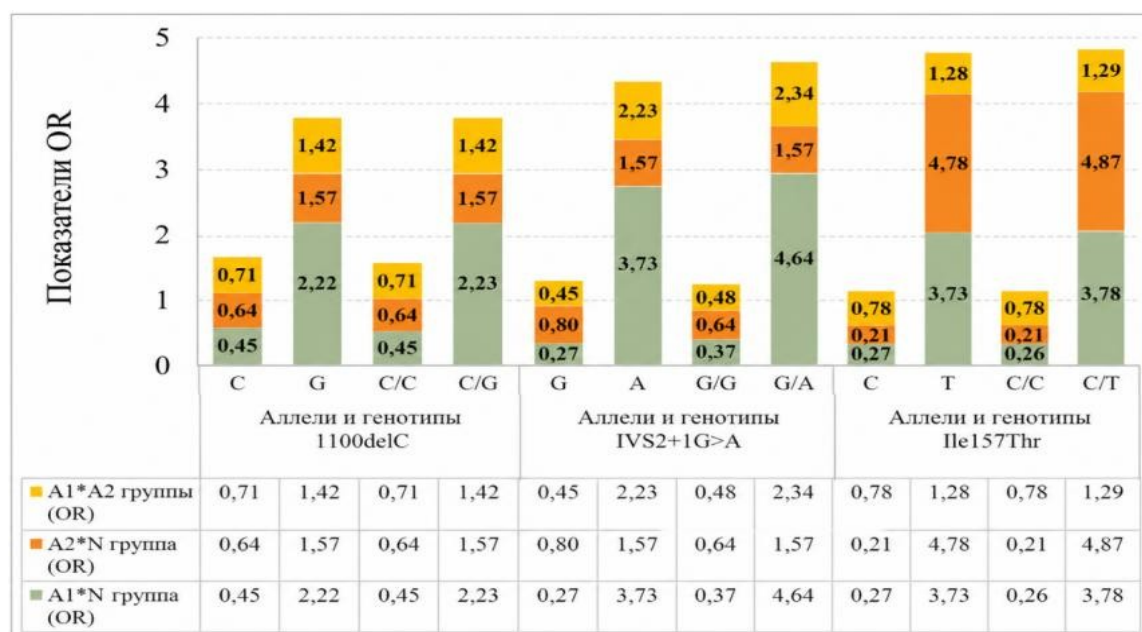


Рис. 7. Различия в распределении полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* в подгруппах *A*₁, *A*₂ и контрольной группе. Примечание: *A*₁ - женщины менопаузального возраста (≥50 лет или период более 12 месяцев после прекращения менструального цикла), *A*₂ - женщины пременопаузального возраста (<50 лет), *N/gh* - контрольная группа.

По полиморфизму 1100delC в группе A_1 для минорного аллеля G зафиксировано $OR=2,22$ (95% CI: 0,23 - 21,46), что отражает тенденцию к повышению вероятности развития РМЖ в 2,22 раза у носителей этого аллеля в менопаузальном возрасте. По полиморфизму IVS2+1G>A в группе A_1 для генотипа G/A зафиксировано $OR=4,64$ (95% CI: 0,52-41,16), указывающее на тенденцию к повышению вероятности развития заболевания в 4,64 раза у носителей генотипа при менопаузе по сравнению с контрольной группой.

В группе A_2 $OR=1,57$ (95% CI: 0,10-25,58), при межгрупповом сравнении $OR=2,34$ (95% CI: 0,26 - 20,7). По полиморфизму Ile157Thr в группе A_1 для генотипа C/T зафиксировано $OR=3,78$ (95% CI: 0,43 - 32,95), в группе A_2 - $OR=4,87$ (95% CI: 0,50 - 48,0), что указывает на вероятность повышения риска рака молочной железы полиморфизмом Ile157Thr независимо от менопаузального статуса, через механизм, не связанный с возрастом.

Анализ полиморфизмов гена *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr) показал, что их связь с развитием рака молочной железы и клиническими подгруппами проявляется неодинаково (рис. 8).

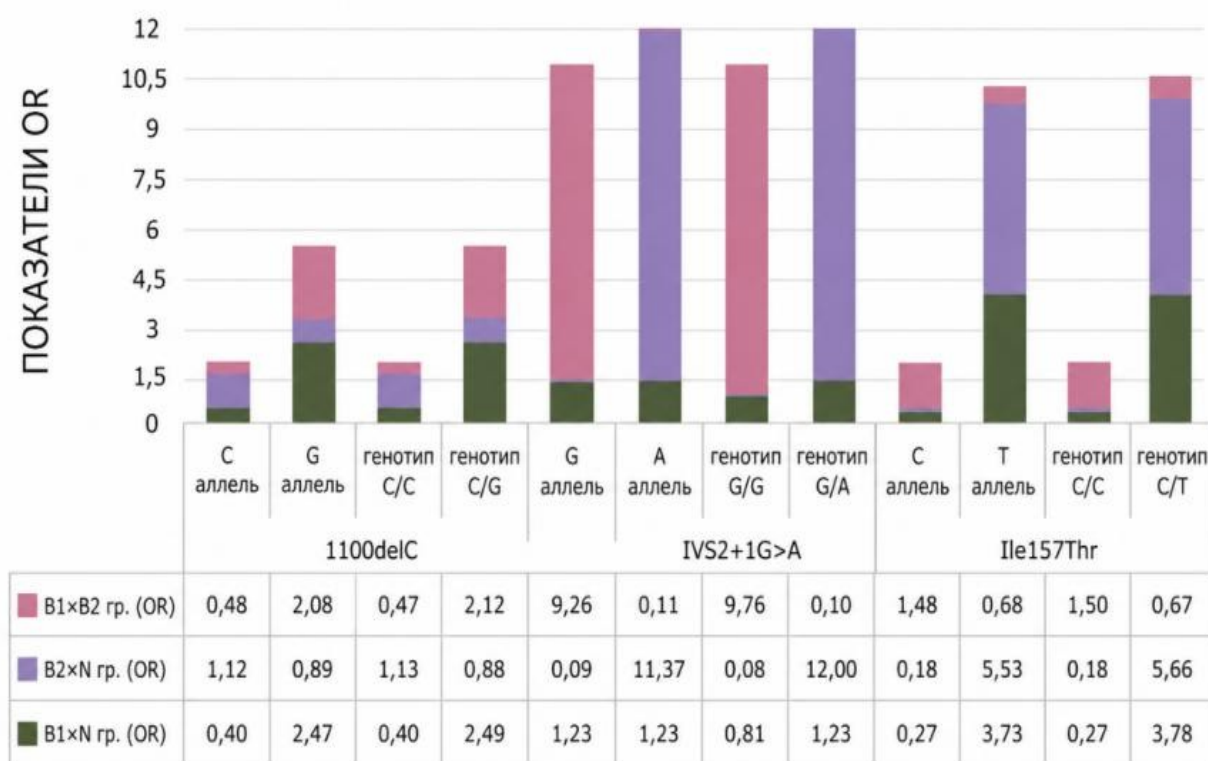


Рис. 8. Различия в распределении полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* в подгруппах B_1 , B_2 и контрольной группе.

Примечание: B_1 - пациентки с метастатическим распространением на регионарные лимфатические узлы ($N>0$), B_2 - пациентки без метастатического распространения на регионарные лимфатические узлы ($N0$), N/gh – контрольная группа.

Для полиморфизма 1100delC при сравнении группы B_1 с контрольной выявлена тенденция к повышению риска для G аллеля ($OR=2,47$; 95% CI: 0,27 - 22,28) и генотипа C/G ($OR=2,49$; 95% CI: 0,27–22,61), однако данные

различия не достигли статистической значимости. Аналогичная тенденция наблюдалась и при сравнении групп В₁ и В₂: для G аллеля (OR=2,08; 95% CI: 0,11–39,0) и генотипа C/G (OR=2,12; 95% CI: 0,11-40,16) отмечено умеренное повышение риска без статистической значимости. Наиболее выраженные различия выявлены для полиморфизма IVS2+1G>A. При сравнении группы В₂ с контрольной установлено статистически значимое увеличение частоты A аллеля (OR=11,37; 95% CI: 1,25-54,96; p=0,018) и генотипа G/A (OR=12,00; 95% CI: 1,29-111,2; p=0,018).

При сравнении групп В₁ и В₂ также отмечено более высокое распространение генотипа G/A в группе В₂ (10,8% против 1,2%; OR=0,10; 95% CI: 0,018-0,58; p=0,011), что свидетельствует о неравномерном распределении данного полиморфизма в клинических подгруппах и указывает на его возможную роль в формировании клинко-генетических особенностей заболевания, в частности процессов лимфогенного метастазирования. Для полиморфизма Ile157Thr распределение генотипа C/T в группах В₁ и В₂ было сопоставимым (соответственно OR=3,78; 95% CI: 0,45-31,90 и OR=5,66; 95% CI: 0,50-64,34), что позволяет предположить участие данного варианта преимущественно на ранних этапах опухолевого процесса без выраженной дифференциации между клиническими подгруппами.

В разделе диссертации “Показатели прогностической эффективности генетических маркеров CHEK2 (1100delC, IVS2+1G>A, Ile157Thr) при раке молочной железы” проведён анализ диагностической эффективности исследуемых полиморфизмов (рис. 9).

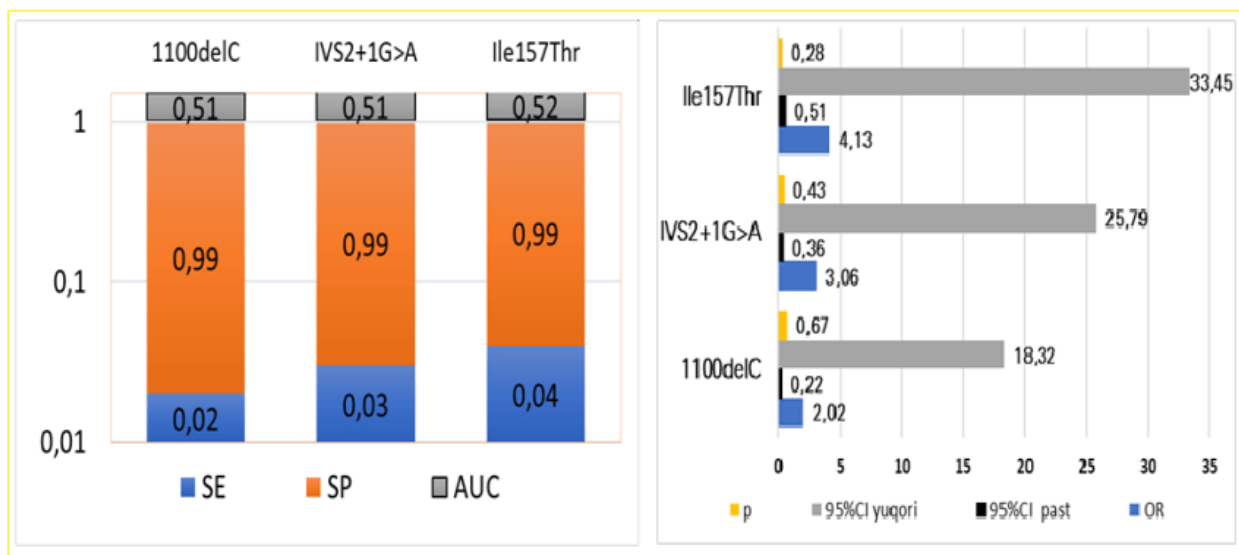


Рис. 9. Показатели прогностической эффективности исследуемых генетических маркеров.

Примечание: SE - чувствительность; SP - специфичность; AUC - значение, выражающее прогностическую эффективность; p - точный критерий Фишера. $AUC = (SE + SP)/2$ ($AUC < 0,5$ - маркер случаен; $0,5 \leq AUC < 0,6$ - неудовлетворительный результат; $0,6 \leq AUC < 0,7$ - средний; $0,7 \leq AUC < 0,8$ - хороший; $AUC \geq 0,8$ - отличный уровень классификации).

Полученные результаты оценены с помощью показателей SE, SP и AUC. Для 1100delC: AUC = 0,51 (SE = 0,02, SP = 0,99); для IVS2+1G>A: AUC = 0,51 (SE = 0,03, SP = 0,99); для Ile157Thr: AUC = 0,52 (SE = 0,04, SP = 0,99). Во всех полиморфизмах зафиксирована высокая специфичность (SP = 0,99). Значения AUC в диапазоне 0,51-0,52 указывают на ограниченную самостоятельную диагностическую ценность данных маркеров. Вместе с тем последовательное возрастание показателей OR (OR(1100delC) = 2,02; OR(IVS2+1G>A) = 3,06; OR(Ile157Thr) = 4,12) обосновывает биологическую значимость этих полиморфизмов гена *CHEK2* в развитии РМЖ и необходимость их верификации на выборках большего объёма

В разделе диссертации “Связь полиморфизмов гена *CHEK2* с полиморфизмом *TP53 Arg72Pro*” полиморфизмы 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* оценены в качестве основных молекулярных объектов, а также изучено клинико-морфологическое значение их комбинации с полиморфизмом *Arg72Pro* гена *TP53*. Первоначально в группе пациенток с гетерозиготным генотипом по исследуемым полиморфизмам гена *CHEK2* (n=18) был проведён анализ распределения генотипов *TP53 Arg72Pro*. Согласно результатам, у носителей варианта 1100delC генотип *Arg/Pro* гена *TP53* составил 75% (n=3), генотип *Pro/Pro* 25% (n=1), генотип *Arg/Arg* не выявлен. При варианте IVS2+1G>A генотип *Pro/Pro* составил 50% (n=3), *Arg/Pro* 33% (n=3), *Arg/Arg* 17% (n=1). Вариант Ile157Thr преимущественно проявился в сочетании с генотипами *Arg/Arg* 62,5% (n=5) и *Pro/Pro* 37,5% (n=3), комбинация *Arg/Pro* не наблюдалась.

Данные результаты показали, что полиморфизмы 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* распределяются неравномерно на фоне генотипического фона *TP53*, что указывает на возможное существование неслучайных комбинаций между ними (табл. 2).

Таблица 2.

Распределение генотипов полиморфизма *TP53 Arg72Pro* у носителей патогенных вариантов *CHEK2*.

полиморфизм	всего (n=18)	<i>TP53 Arg72Pro</i>					
		<i>Arg/Arg</i>		<i>Arg/Pro</i>		<i>Pro/Pro</i>	
		n	%	n	%	n	%
1100delC	4 (100%)	0	0%	3	75%	1	25%
IVS2+1G>A	6 (100%)	1	17%	2	33%	3	50%
Ile157Thr	8 (100%)	5	62.5%	0	0%	3	37.5%

На следующем этапе в группе пациенток с гетерозиготным генотипом по исследуемым полиморфизмам гена *CHEK2* (n=18) и в разрезе основной группы больных (n=200) проведён анализ взаимосвязи генетической нагрузки

(0, 1, 2 и 3 минорных аллелей), сформированной на основе полиморфизмов генов *CHEK2* и *TP53*, с клинико-морфологическими и иммуногистохимическими показателями. Полученные данные сопоставлены в сравнительном аспекте, изменения, наблюдаемые с нарастанием генетической нагрузки, проанализированы в общем контексте. Результаты показали наличие определённых тенденций в ряде клинических показателей по мере увеличения числа минорных аллелей. В частности, в малой подгруппе с выявленным гетерозиготным генотипом зафиксировано увеличение доли категории N₂, отражающей глубокое поражение регионарных лимфатических узлов, от 0,0% до 33,3% с нарастанием числа минорных аллелей. Аналогичная тенденция наблюдалась и в основной группе больных: показатель N₂ возрос от 9,1% до 33,4% (рис. 10).



Рис. 10. Изменение клинико-морфологических показателей у пациенток при увеличении генетической нагрузки *CHEK2* и *TP53*.

Примечание: с увеличением числа минорных аллелей отмечается усиление лимфогенной инвазивности (доля N₂ возросла с 9,1% до 33,3%), сохранение высокого уровня Ki67 и тенденция к росту ER-негативных случаев; чёткой зависимости по PR не выявлено.

Полиморфизмы гена *CHEK2* и их связь с иммуногистохимическими маркерами были изучены с использованием корреляционно-регрессионного анализа с целью определения направления и силы взаимосвязей. По результатам анализа установлено, что между полиморфизмом *TP53* Arg72Pro и экспрессией ER выявлена отрицательная корреляция средней силы ($r = -0,38$; $R^2 = 0,14$), что может свидетельствовать об обратной связи данного полиморфизма с ER-позитивным фенотипом. Данный результат позволяет предположить, что наличие полиморфных вариантов *TP53* может быть связано с изменением гормон-рецепторного статуса опухоли.

Наиболее значимый результат был получен для взаимосвязи *TP53* и пролиферационного маркера Ki67: выявлена относительно сильная положительная корреляция ($r = 0,53$; $R^2 = 0,28$), что указывает на связь полиморфизма *TP53* Arg72Pro с пролиферативной активностью опухолевых клеток и его потенциальную значимость при оценке биологической агрессивности рака молочной железы. Следовательно, полученные данные могут рассматриваться как дополнительное основание для дальнейшего изучения роли *TP53* Arg72Pro в прогнозировании течения заболевания и индивидуализации диагностического подхода (табл. 3).

Таблица 3.

Регрессионный анализ между генами *CHEK2* и *TP53* и маркерами ИГХ

Ген	Маркер	r	R ²	Уравнение регрессии	Направление	Степень связи
<i>CHEK2</i>	ER	0,37	0,14	$y = 1,22x + 1,62$	положительное	умеренная
	PR	0,11	0,01	$y = 0,41x + 2,61$	положительное	слабая
	Ki-67	0,29	0,09	$y = 7,47x + 20,87$	положительное	слабая
<i>TP53</i>	ER	-0,38	0,14	$y = -1,15x + 4,20$	отрицательное	умеренная
	PR	-0,02	0,00	$y = -0,07x + 3,18$	отрицательное	нет связи
	Ki-67	0,53	0,28	$y = 12,52x + 18,18$	положительное	заметная

Примечание: Значение r варьирует в диапазоне от -1 до +1, положительные значения указывают на прямую, а отрицательные на обратную связь. Согласно шкале Чеддока: $r = 0,10-0,29$ - слабая связь; $r = 0,30 - 0,49$ - умеренная; $r = 0,50 - 0,69$ - заметная; $r = 0,70 - 1,00$ - сильная связь.

ВЫВОДЫ

По результатам диссертационного исследования на тему «Молекулярно-генетическая оценка развития рака молочной железы в узбекской популяции» представлены следующие выводы:

1. У женщин узбекской популяции определено распределение аллелей и генотипов полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* в основной (больные) и контрольной (здоровые) группах. Отмечено, что распределение минорных аллелей в основной группе (1,0–2,0%) близко к показателям европейских и центральноазиатских популяций.

2. Оценена ассоциация между полиморфизмами гена *CHEK2* и иммуногистохимическими маркерами (ER, PR, HER2/neu, Ki-67). Полученные результаты показали, что у носителей генотипа G/A полиморфизма *CHEK2* IVS2+1G>A отмечался заметно более высокий

показатель по сравнению с пациентами с генотипом G/G (OR = 3,82 (0,44 - 33,30)); у носителей генотипа C/T полиморфизма Ile157Thr наблюдалась тенденция к снижению частоты HER2/neu-положительного статуса по сравнению с носителями генотипа C/C (OR = 0,37 (0,04 - 3,04)).

3. Генотип C/G полиморфизма 1100delC гена *CHEK2* в основной группе составил 2,0% (OR=2,0); генотип G/A полиморфизма IVS2+1G>A в основной группе - 3,0% (OR=3,1); генотип C/T полиморфизма Ile157Thr в основной группе - 4,0% (OR=4,1). Данные полиморфизмы оценены как генетические факторы, предрасполагающие к повышению риска развития РМЖ, и подтверждено их участие в многофакторном процессе развития РМЖ.

4. Выявлена тенденция к взаимосвязи между повышением генетической нагрузки, обусловленной комбинированным влиянием полиморфизмов генов *CHEK2* и *TP53*, поражением лимфатических узлов и пролиферативной активностью опухоли. Отмечено, что увеличение числа минорных аллелей ассоциировано с признаками относительно более агрессивного фенотипа опухоли. Между полиморфизмом *TP53* Arg72Pro и Ki-67 установлена умеренная положительная корреляция ($r=0,53$), а между *TP53* и ER — умеренная отрицательная корреляция ($r=-0,38$). Подтверждена связь увеличения числа минорных аллелей с признаками более агрессивного фенотипа опухоли.

5. Оценена диагностическая значимость полиморфизмов гена *CHEK2* (Se=0,02-0,04; Sp=0,99; AUC=0,51-0,52). Высокий показатель специфичности определил целесообразность применения данных полиморфизмов в качестве дополнительного маркера в составе комплексного мультигенного анализа.

6. Для оценки предрасположенности к развитию рака молочной железы у женщин узбекской популяции, а также для установления связи РМЖ с иммуногистохимическими фенотипами рекомендовано использование полиморфизмов 1100delC, IVS2+1G>A и Ile157Thr гена *CHEK2* в качестве дополнительного молекулярно-генетического маркера.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.03/2025.27.12.B.01.15 FOR THE
CONFERMENT OF ACADEMIC DEGREES AT THE NATIONAL
UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

KHUDOYBERDIEVA NILUFAR VALIYEVNA

**MOLECULAR GENETIC ASSESSMENT OF BREAST CANCER
DEVELOPMENT IN THE UZBEK POPULATION**

03.00.09–General genetics

ABSTRACT
of the dissertation of the doctor of philosophy (phd) in biological sciences

Tashkent-2026

This dissertation of PhD in Biological Sciences was registered with the Higher Attestation Commission under the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan under the number B2026.1.PhD/B1082.

The dissertation was completed at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal.

Scientific supervisor:

Amanturdiev Ikrom Gulomovich

Doctor of biological Science, Associate professor

Official opponents: :

Yakubov Mirakbar Daniyarovich

Doctor of biological Science, Senior scientist

Shermatov Shuxrat Ermatovich

PhD in Biological sciences, Senior scientist

Leading organisation:

Chirchik State Pedagogical University.

The defense of the dissertation will be held on 30 october 2026, at 13:00 at the meeting of the Scientific Council DSc.03/2025.27.12.B.01.15 for the Awarding of Academic Degrees at the National University of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, Almazar district, University Street, 4, building of the Faculty of Biology and Ecology of the National University of Uzbekistan, 2nd floor, room 203. Tel.: (+998 71) 227-15-44)

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the National University of Uzbekistan under the Ministry of Higher Education, Science, and Innovation (registered under №. 229). Address: 100174, Tashkent, Almazar district, University Street, House . Tel.: (+99871) 227-15-44

Abstract of dissertation is distributed on «16» october 2026

Protocol at the register №17 dated «16» october 2026



Kh.S.Eshova

Chairman of the Scientific Council
for awarding of the scientific degrees,
Doctor of Biological Sciences, Professor

J.A.Mirzayev

Scientific Secretary of the Scientific
Council for awarding of the scientific
degrees, PhD in Biological sciences,
docent.

S.G.Boboyev

Chairman of the scientific seminar at the
Academic Council awarding academic
degrees, Doctor of Biological Sciences,
Professor

INTRODUCTION (Abstract of the Dissertation of Doctor of Philosophy (PhD)).

The aim of the research. To determine the molecular genetic significance of *CHEK2* gene polymorphisms in the development of breast cancer in the Uzbek population, and to evaluate their functional interrelationship with the TP53 gene.

The object of the research The study included 200 women from the Uzbek population with a confirmed diagnosis of breast cancer, who constituted the main study group, and 100 apparently healthy women who formed the control group, as well as venous blood samples collected from all participants.

Research methods. The study employed methods of molecular genetics, biotechnology, bioinformatics, biochemical methods and methods of statistical analysis.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, the allele and genotype distributions of the 1100delC (rs555607708), IVS2+1G>A (rs121908698), and Ile157Thr (rs17879961) polymorphisms of the *CHEK2* gene were determined among women of the Uzbek population, including patients with breast cancer in the study group and healthy individuals in the control group;

the associations between *CHEK2* gene polymorphisms and immunohistochemical tumor markers (ER, PR, HER2/neu, Ki-67) were evaluated, and their relationships with hormone receptor-defined tumor subtypes were investigated;

the risk of developing breast cancer among carriers of the 1100delC, IVS2+1G>A, and Ile157Thr variants of the *CHEK2* gene was assessed using odds ratios (ORs) obtained from association analysis;

the diagnostic performance (sensitivity, specificity, and area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of *CHEK2* gene polymorphisms in assessing breast cancer risk was evaluated, demonstrating the rationale for investigating these variants as part of a comprehensive multigene analysis;

the combined effects of *CHEK2* and *TP53* (Arg72Pro) gene polymorphisms were analyzed among women of the Uzbek population, and the association between increased genetic burden and the clinicopathological characteristics of breast tumors was evaluated.

Reliability of the research results. A retrospective analysis of immunohistochemical and mammographic findings was conducted in female patients diagnosed with breast cancer (BC). Molecular biological methods, including DNA extraction, polymerase chain reaction (PCR), spectrophotometry, and horizontal gel electrophoresis, were employed. Mathematical and statistical analyses were performed using Pearson's chi-square (χ^2) test, Fisher's exact test, Pearson's correlation coefficient, and odds ratios (ORs).

Implementation of the Research Results. Based on the scientific findings obtained from investigating the role of *CHEK2* gene polymorphisms in the development of breast cancer and improving approaches to molecular genetic diagnostics:

the scientific and practical findings aimed at assessing hereditary predisposition to breast cancer through the detection of the 1100delC polymorphism of the *CHEK2* gene have been implemented in the clinical practice of the Kashkadarya Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 02-28/11509 dated April 28, 2026). Assessment of the association between this genetic variant and breast cancer risk has expanded the possibilities for identifying hereditary predisposition, conducting comprehensive examinations of patients while taking genetic risk factors into account, and improving individualized diagnostic approaches;

the scientific and practical findings aimed at detecting the Ile157Thr and IVS2+1G>A polymorphisms of the *CHEK2* gene and evaluating their associations with the clinicopathological characteristics of breast cancer and immunohistochemical markers (ER, PR, HER2/neu, Ki-67) have been implemented in the clinical practice of the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Medical Center (Certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 02-28/11509 dated April 28, 2026). The assessment of trends toward associations between these genetic variants and immunohistochemical parameters has expanded the scientific and practical possibilities for comprehensively investigating genetic predisposition to breast cancer, identifying the molecular genetic characteristics of patients, and improving individualized diagnostic and prognostic approaches.

Structure and Scope of the Dissertation. The dissertation comprises an introduction, four chapters, conclusions, and a list of references. The total volume of the dissertation is 120 pages.

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

I bo'lim (I часть; I part)

1. N.V. Khudoyberdiyeva Ассоциация мутаций IVS2+1G>A и 1100delC гена CHEK2 с раком молочной железы в узбекской популяции // Научное Обозрение. Биологические Науки. 2025.- Т.2. – С.45-50.

<https://inlibrary.uz/index.php/universaljurnal/article/view/110785/112381>

2. N.V. Khudoyberdiyeva, Boboyev Qodirjon T. DNKdagi kichik o'zgarish – katta xavf: CHEK2 1100delC mutatsiyasining onkologik ahamiyati // Qo'qon DPI Ilmiy xabarlar 2025. – Т.11. – А.726-737

<https://journals-kokandsu.uz/index.php/kspi/article/view/3486/3418>

3. N.V. Khudoyberdiyeva, Amanturdiyev I., Boqiyeva G., Arabova N., Shakarboeva Sh., Ziyamukhamedova S., Umorov M., Avezov, N., Akhmedov Kh., Burieva Kh. Population-based analysis of CHEK2 pathogenic variants and their functional role in breast cancer development // Regulatory Mechanisms in Biosystems 2026. – P.17(1) - e26016.

<https://medicine.dp.ua/index.php/med/article/view/1534/1488>

4. Xudoyberdiyeva N.V. Ko'krak Bezı Saratonida *CHEK2* Ile157thr: O'zbekiston Tajribasi // Namangan Davlat Universiteti Ilmiy Axborotnomasi. 2026 – Т.4 – В.480-484 <https://journal.namdu.uz/file/2026061607030206.pdf>

5. Khudoyberdiyeva N.V. Amanturdiyev I.G., Boqiyeva G.Kh., Tillyashaykhov M.N., Turganbayeva G.S., Umarov M.Kh. Polymorphism of The Chek2 Gene 1100delC: Association with Molecular Subtypes of Mortal Cancer In The Uzbek Population. // Science and Education in Karakalpakstan. 2026.-Т. 1(1). P.201-209.

https://api.ziyonet.uz/uploads/books/795806/5e7071c627f5d.pdf?XVKOutRbfAQP6Pfs_tZao

II bo'lim (II часть; II part)

1. N.V. Khudoyberdiyeva, Амантурдиев Икром Г. Global research trends on the CHEK2 gene in breast cancer: a bibliometric analysis // Вестник Науки и Образования 2026. – Т.2 (1). – С.23-26

<https://scientificjournal.ru/images/PDF/2026/169/VNO-2-169-I-.pdf>

2. N.V. Khudoyberdiyeva Connecting functional consequences to cancer risk through CHEK2 variants // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences Innovative Academy Research Support Center. 2024. – Т.4(1). – P.221-234 <https://doi.org/10.5281/zenodo.10496911>

3. N.V.Khudoyberdiyeva Связь полиморфизма CHEK2 Ile157Thr с иммуногистохимическим профилем (ER, PR, HER2/Neu, Ki-67) у пациенток узбекской популяции // Вестник Науки и Образования 2025. – Т.12 – Р. 92- 97

<https://scientificjournal.ru/images/PDF/2025/167/VNO-12-167-II-.pdf>

4. N.V. Khudoyberdiyeva, Boboyev Qodirjon T. CHEK2 Ile157Thr polymorphism: a clinicomolecular study in uzbek breast cancer cases // Science and Innovation International Scientific 2025. – T.4(10). – P. 130-139
<https://doi.org/10.5281/zenodo.17468255>
5. N.V. Khudoyberdiyeva, Boboyev Qodirjon T. DNKdagi kichik o'zgarish – katta xavf: CHEK2 1100delC mutatsiyasining onkologik ahamiyati // Qo'qon DPI Ilmiy xabarlar 2025. 11-son. – B.726-737
https://herald.kokanduni.uz/index.php/public_html/about
6. Khudoyberdiyeva N.V. Amanturdiyev I.G., Boqiyeva G.Kh., Tillyashaykhov M.N., Turganbayeva G.S., Umarov M.Kh. Polymorphism of The Chek2 Gene 1100delc: Association With Molecular Subtypes of Mortal Cancer In The Uzbek Population. // Science and Education in Karakalpakstan. 2026 .-T. 1(1). P.201-209.
https://api.ziyonet.uz/uploads/books/795806/5e7071c627f5d.pdf?XVKOutRbfAQP6Pfs_tZao
7. N.V. Khudoyberdiyeva, Boqiyeva G., Sayfiyeva H., Ziyamukhamedova S. CHEK2 1100delc polymorphism and breast cancer susceptibility in uzbek women: association with immunohistochemical tumor markers // Муғаллим ҳам Ўзликсиз Билимлендириш 2026. – Т.01-044.-P.196-203.
8. Худойбердиева Н.В. Анализ распространённости генетических вариантов 1100delc и IVS2+1G>A гена CHEK2 у женщин узбекской популяции с раком молочной железы // Ta'limning zamonaviy transformatsiyasi 2026, V. 36 (1) - С.359-362 <https://confersns.com/index.php/tzt/article/view/4308>
9. N.V. Khudoyberdiyeva Bibliometric analysis: CHEK2 geni va ko'krak bezi saratoni // Yosh olimlar ilmiy-amaliy konferensiyasi Toshkent, 2024, 10-yanvar. - B.86-87 www.doi.org/10.5281/zenodo.10491341
10. N.V. Khudoyberdiyeva Association of the CHEK2 1100delC genetic variant with immunohistochemical markers in breast cancer // International conference on health & technology Germany, Berlin 2025, on October 23 – P.134-135. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17449369>
11. N.V. Khudoyberdiyeva New directions in breast cancer research related to the CHEK2 gene: bibliometric and molecular analysis // International conference on medicine & agriculture Japan, Tokiyo, 2025, on October. 25 – P.43-44. Hosted from Tokyo, Japan <https://doi.org/10.5281/zenodo.17452980>

Avtoreferat «O‘zMU xabarları» jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi.

Bosishga ruxsat etildi: 15.10.2026-yil.
Bichimi 60x84 1/16 , “Times New Roman”
garniturada raqamli bosma usulida bosildi.
Shartli bosma tabog‘i 3.125 Adadi: 50. Buyurtma: №54.
Tel (33) 273 44 44.
Guvohnoma reestr № 1191485
“RENOVA PRINT” MCHJ nashriyotida bosildi.
Toshkent sh., Navnihol MFY,
Shaxriobod ko‘chasi, 42, 42/1-uy