

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ЗАКИРОВА ЛОЛАХОН ТУЛКУНОВНА

**ЁШ АЁЛЛАРДА СУТ БЕЗИ САРАТОННИ ПРОГНОЗЛАШДА
МОЛЕКУЛЯР-БИОЛОГИК МАРКЕРЛАРНИНГ ЎРНИ**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент –2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Закирова Лола Тулкуновна

Ёш аёлларда сут беши саратонини
прогнозлашда молекуляр-биологик
маркерларнинг ўрни.....3

Закирова Лола Тулкуновна

Роль молекулярно-биологических
маркеров в прогнозе рака молочной
железы у молодых женщин.....21

Zakirova Lola Tulkunovna

The role of molecular biological markers
in the prognosis of breast cancer.....41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....45

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ЗАКИРОВА ЛОЛАХОН ТУЛКУНОВНА

**ЁШ АЁЛЛАРДА СУТ БЕЗИ САРАТОННИ ПРОГНОЗЛАШДА
МОЛЕКУЛЯР-БИОЛОГИК МАРКЕРЛАРНИНГ ЎРНИ**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент –2020

Фалсафа доктори (PhD)диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.PhD/Tib656 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб–саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва “ZiyoNet” ахборот–таълим порталида (www.ziynet.uz) манзилларида жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Алимходжаева Лола Телмановна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Исламбекова Зулфия Астанакуловна
тиббиёт фанлари доктори

Джураев Миржалол Дехканович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Тожикистон Республика Онкология Илмий
Маркази (Душанбе, Тожикистон
Республикаси)**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 рақамли илмий кенгашнинг 2020 йил «_____» _____ соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246–15–96; e–mail: info@cancercenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказининг Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин _____рақами билан рўйхатга олинган. Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383 уй. Тел.: (+99871) 227–13–27; факс: (+99871) 246–15–96; e–mail: info@cancercenter.uz).

Диссертация автореферати 2020 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2020 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов

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

А.А. Адилходжаев

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

М.Х. Ходжибеков

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда сут беzi саратони (СБС) аёлларда хавфли ўсмалар орасида биринчи ўринни эгаллаб, замонавий онкологиядаги долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Ҳар йили сут беzi саратонидан 1 бир миллиондан ортиқ янги ҳолати аниқланади, ва ундан 50% ортиғи ўлим билан тугайди. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти маълумотлари кўра сут беzi саратони билан касалланиш дунё бўйича 46,3 100минг аҳолига, ўлим кўрсаткичи эса 13,0га тенг. Ҳозирги вақтда СБС «ёшариши» инкор этиб бўлмайдиган ҳақиқат «...ушбу патология кекса аёлларга хос бўлишига қарамай, охириги ўн йилликларда 40 ёшгача бўлган аёлларда ҳам кузатилмоқда...»¹. Юқоридагиларни инобатга олиб касалликни самарали ташхислаш ва даволаш тизимини жорий қилиш соҳа ходимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда ёш аёлларда сут беzi саратони даволашда ва прогнозлашда молекуляр-биологик маркерлар баҳолашни юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада худудларда ёш аёллар орасида сут беzi саратони эпидемиологик хусусиятларини асослаш; ўсманинг гистогенетик типлари асосида ўсма биологияси индивидуал хусусиятларини асослаш ва сут беzi саратони билан хасталанган ёш аёлларда, соғлом аёллар ҳамда сут беzi хавфсиз ўсмаларида қон плазмасида хужайрадан ташқари ДНКнинг миқдор ва сифат ўзгаришларини инобатга олиб, касалликни эрта босқичда аниқлаш ва касалликни кечишини башоратлашдан иборат. Сут беzi саратонини кечишини прогнозлашда ўсма супрессияси гени (RARβ2) метилланиш даражасининг аҳамиятини баҳолаш тизимини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, хавфли ўсма касалликларини камайтириш мақсадида соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисидаги фармонда мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар ёш аёллар орасида сут беzi саратонини ташхислаш ва даволашни янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали ўсма касалликларни камайтириш, беморларнинг ҳаёт тарзини яхшилаш имконини беради.

¹В.Ф. Семиглазов и др. Иммунология рака молочной железы / под ред. проф. В.Ф. Семиглазова. — М: СИМК, 2019. — 204 с.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947–сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866-сон “2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора–тадбирлари тўғрисида”ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-307-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хужайрадан ташқари ДНКга алоҳида қизиқиш уларнинг сони ўсма касалликларида сезиларли даражада кўпайиши, бу эса ушбу патологияларнинг эрта белгиси сифатида ишлатишга имкон бериши мумкинлиги исботланган (Фоменко Ю.М.2018). Турли муаллифлар томонидан олинган натижаларнинг ноаниқлиги ҳтДНК даражасини аниқлаш учун баённомаларнинг хилма-хиллиги, тўғри аналитик валидацияга турлича ёндашувлар билан изоҳланади. Бундан ташқари, тадқиқотчилар ушбу биомаркернинг ўсма касалликлари лаборатор ташхисотида тутган ўрни ва фойдаланиш мумкинлиги тўғрисида аниқ бир хулосага келишмаган. ҳтДНК диагностик маълумотнинг ишончли манбаларидан бири ҳисобланади (Филипенко М.Л., 2017). Ўсма касалликлари эрта ташхисоти ҳамда ўсмага қарши самарадор препаратларни танлашда янги имкониятлар яратади. Шу сабабли хавфли ўсмалар ривожланганда, қон плазмаси ёки зардобиди айланиб юривчи ДНКни микдорий ва сифатий ўзгаришини ўрганишга катта аҳамият берилмоқда. Катор тадқиқотлар ўсма хужайралари қон оқимида ва бошқа биологик суюқликларга ҳтДНКни аниқлайдиган фрагментларини ажратишини, ҳамда улар ўзида келиб чиққан ўсма учун хос бўлган ноёб генетик ва эпигенетик ўзгаришларни сақлаши исботланган (Wan С.М., 2017). Дастлабки тадқиқотларнинг кўрсатишича, ҳтДНКнинг асосий қисми фаол хужайра секретларидан келиб чиқади (Gajdos С. et al, 2010).

Сўнги тадқиқотлар тасдиқлашича, ҳтДНКни ўрганишдаги технологик ютуқлар муаммоларни енгиб чиқиши ва хавфли ўсмалар, жумладан, ёш аёлларда сут бези саратонини (СБС) эрта даврда ташхис куйиш учун имкон яратиши мумкин. (Aravanis А.М, Lee М., Klausner R.D., 2017). Ўзбекистонда сут бези саратонини диагностикаси ва даволашга замонавий ёндашувига оид

катор илмий ишлар олиб борилган (Алимходжаева Л.Т., 2011), СБС беморларида core-биопсия бўйича морфологик ва диагностик имкониятларни баҳоланган, бироқ, ёш аёлларда сут беzi саратони даволашда ва прогнозлашда молекуляр-биологик маркерларнинг ўрни асосланмаган.

Ҳозирги кунда сут беzi саратони билан касалланган беморларда бир томондан кимёвий даволашни сезиларли даражада оптималлаштирадиган, ҳамда давога резистент ва кам сезгир ўсма турларида беморларни токсик ва қиммат кимёпрепаратлари билан даволашдан халос қиладиган, бошқа томондан эса беморларни самарали даволашга имкон берадиган, даволаш самарадорлигини баҳолайдиган умумий қабул қилинган прогноз омиллари мавжуд эмас. Шундай қилиб, тадқиқотлар хТДНК ни саратон касаллигини эрта аниқлаш ва ташхислаш учун маркер сифатида юқори потенциалини ва аҳамиятини намоиш этади, уни клиник шароитда қўллаш ва тавсия этишдан олдин ўрганиш керак бўлган жиддий муаммолар мавжуд.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (РИОваРИАТМ) илмий-тадқиқот ишлари режасининг “Ёш аёлларда сут беzi саратонини даволаш натижаларини клиник иммунологик, молекуляр генетик ва патоморфологик аспектлар ёрдамида прогнозлаш”(2018-2020)мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: ёш аёлларда сут беzi саратони кечишини молекуляр-биологик маркерлар асосида прогнозлаш тартибини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

мамлакатимизда (2013-2017 йй. давомида) ёш аёлларда сут беzi саратони эпидемиологик хусусиятларини таҳлил қилиш;

ўсманинг гистогенетик (биологик) типлари асосида ўсма биологиясининг индивидуал хусусиятларини баҳолаш;

Хужайрадан ташқари ДНКни микдор ва сифат ўзгаришларини сут беzi саратони билан хасталанган ёш аёлларда, соғлом аёллар ҳамда сут беzi хавфсиз ўсмалари билан солиштиргандаги прогностик аҳамиятини баҳолаш;

касаллик кечишини прогнозлаш учун ўсма супрессияси гени (RAR β 2) метилланиш даражасининг аҳамиятини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2013-2017 йилларда эпидемиологик таҳлил ўтказиш учун Давлат статистика қўмитасида аҳоли орасида аёллар сони бўйича маълумотлари, 7-SSV расмий ҳисоботлари, РИОваРИАТМ онкомамология бўлимида текширувдан ўтган ва даволанган СБС верификацияланган ташхис билан 45 ёшгача бўлган 80 нафар, T₁₋₄N₀₋₂M₀ босқич (II-III клиник босқич) беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида СБС саратони эпидемиологик хусусиятларини излаш ва касалланиш, қўпол ва стандартлаштирилган кўрсаткичлар, ўсиш ва пасайиш даражаси, 95% ишонч интервали, ўртача ёш,

касалланиш тренди, корреляция коэффиценти, кумулятив кўрсаткичлари, хавф, касалланишни прогношлаш, шунингдек, ўсманинг биологик тури, онкоген экспрессияси даражасини аниқлаш билан имуногистокимёвий таҳлил ўтказиш учун биопсия материали намуналари, ҳамда хтДНКни сифат ва миқдор жиҳатдан аниқлаш учун қон материали олинган.

Тадқиқот усуллари. Қўйилган вазифаларни ҳал этиш ва тадқиқот мақсадига эришиш учун онкоэпидемиологик таҳлил, биокимёвий, молекуляр-биологик, иммуногистокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сут беши саратони билан касалланган ёш аёлларда касаллик кечишини башоратлашда эпидемиологик таҳлиллар, ҳамда ҳужайрадан ташқари ДНКнинг миқдорий ва сифатий ўзгаришинг ўрни асосланган;

сут беши саратони билан хасталанган ёш аёлларда люминал В ва уч карра салбий турида RAR β 2 гени гиперметилланиши энг ёмон кўрсаткичларга эга эканлиги исботланган;

RAR β 2 гени гиперметилланишини баҳолаш орқали сут беши саратони билан касалланган ёш беморларни касаллигни назорат қилишга даво-тактикаситакомиллаштирилган;

ҳужайрадан ташқари ДНК гиперэкспрессиясини баҳолаш натижасида ёш аёлларда сут беши саратонини хавфини башоратлашда мультифакториал ёндашув тартиби такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти қуйидагилардан иборат.

Касалланган ёш аёллар орасида ёшга доир ўзига хослик аниқланган (35-39 ёш чўққиси), касалланиш даражаси кўрсаткичини бирламчи тизимдаги шифокорлар томонидан аҳамият берилиши, сут беши саратонини эрта ташхислаш ва профилактикасида 35-40 ёшдаги аёлларда орасида амалга оширишда кўпроқ аҳамият бериш асосланган;

ёш аёлларда СБС келиб чиқиш хавф омилларини аниқлаш учун кўшимча текширувлар ҳамда ҳудудий вариабеллик ва ушбу патологияни Республика ҳудудлари бўйича тарқалишини кенгайтирилган ўрганишни талаб қилувчи ёш аёлларда СБС касалланиши онкоэпидемиологик таҳлили ўтказиш тавсия қилинган;

ўтказилган онкоэпидемиологик таҳлиллар мониторинги динамикада саратонга қарши курашишни, хавфли ўсма касалликлари профилактикасини, уларга қарши курашишни, шунингдек онкологик хизматни режалаштириш ва татбиқ этиш чоралар-тадбирлари асосланган;

ёш аёлларда СБС эрта ташхисоти, прогношлаш ва персоналлашган мониторинг муаммоларини ечишга янгича ёндашув тавсия қилинган;

СБС ривожланиши хавф гуруҳини ажратиш билан, ёш аёлларда клиник-морфологик ва молекуляр-биологик хусусиятларини баҳолаш асосида хтДНК миқдорини ўзгаришига қараб даволаш натижаларини баҳоланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий

жихатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарличалиги, клиник, биокимёвий, инструментал, морфологик ва статистик текширув усулларига асосланилганлиги, маълумотларга статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти мамлакатимизда ёш аёлларда сут бези саратони бўйича онкоэпидемиологик вазиятни ўрганишга катта хисса қўшади, 35-39 ёшдан 45 ёшгача бўлган контингент орасида касалланишнинг ёш чўққиси аниқланган, бу кейинги кенгайтирилган онкоэпидемиологик текширувлар, биринчи навбатда скрининг тадбирларини олиб бориш зарур бўлган касалланиш юқори даражадаги ҳудудларни баҳолаш, шунингдек, ушбу патологиянинг келиб чиқиш хавф омилларини баҳолаш зарурлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ёш аёлларда сут бези саратони бўйича онкоэпидемиологик мониторинг асосида бўйича касалланиш кўрсаткичлари қиёсий баҳолаш ўтказилган, бунда кейинчалик 2021 йилгача касалланишнинг яқин прогнозини тузиш билан ёш аёллар орасида касалланишнинг ёш чўққилари аниқланганлиги амалий аҳамиятга эга бўлиши билан изоҳланади. Сут бези саратонида ўтказилган стандарт FACS схемаси бўйича махсус давога жавоб сифатида хТДНКнинг микдорий ўзгариши даволаш самарадорлигини баҳолашда ва мониторингида биомаркер сифатида қўллаш имкониятини беради. Сут бези саратони келиб чиқиши хавфи бўлган аёллар гуруҳини ажратишда, ҳамда касалликни прогнозини кўрсата оладиган молекуляр-биологик маркерлари аниқланганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ёш аёлларда сут бези саратони даволашда ва прогнозлашда молекуляр-биологик маркерлар ўрни ни асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Ёш аёлларда сут бези саратонини даволаш натижаларини прогнозлаш усули” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 17 сентябрдаги 8н-р/356-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома прогнозлаш усули ёрдамида ёш аёлларда сут бези саратонини даволаш натижаларини яхшилаш имконини берган;

Ёш аёлларда сут бези саратонини прогнозлашда молекуляр-биологик маркерларнинг ўрнини асослаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, РИОваРИАТМ Сирдарё ва Фарғона филиалларининг клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 18 декабрдаги 8н-д/210-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши ёш аёлларда сут безисаратонини даволаш натижаларини прогнозлаш, касалликни эрта

эпидемиологик таҳлиллар асосида ташхислаш ва касалликни даволаш самарадорлигининг таъминлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 2 та Республика анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 1 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Ёш аёлларда сут бези саратони прогнозида молекуляр-биологик маркерларнинг замонавий ҳолати”** деб номланган биринчи бобида ушбу патология бўйича замонавий адабиётларга мувофиқ, ҳамда ёш аёллардаги СБС эпидемиологияси, ташхисоти муаммоси ҳолати, муаммонинг охириги ўн йилдаги замонавий адабиётлар таҳлили келтирилган. Адабиётлар шарҳида эпидемиологик аспектларининг ҳамда ёш аёлларда СБСда ўсма хатти-ҳаракатининг клиник-морфологик ва молекуляр-биологик хусусиятларининг ноаниқлигига таъкидланган. Мавжуд замонавий илмий қарашларни эътиборга олган ҳолда бу соҳада илмий изланишлар ўтказиш мақсадга мувофиқлиги тўғрисида хулоса чиқарилган.

Диссертациянинг **«Ёш аёлларда сут бези саратони онкоэпидемиологик статистикаси, материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида онкоэпидемиологик ва биостатистика усуллари батафсил тасвирланган, унга кўра “кўпол” ва “стандартлаштирилган” кўрсаткичлар, трендларни, ўсиш ва камайиш темпларини аниқлаш билан касалланиш ҳисобланган. Юқорида келтирилган кўрсаткичлар асосида 2021 йилга ёш аёлларда СБС билан касалланиш даражасини кўрсаткичларини ҳисоблаш билан математик моделлаштириш ўтказилган. Онкологик муассасалар томонидан тақдим қилинган ЎЗР ССВ–7SSV ҳисобот хужжатлари шаклига мувофиқ 2013-2017 йй. (5 йил) да ёш аёлларда СБС барча ҳолатлари бўйича статистик маълумотлар тадқиқотимизнинг объекти бўлди. Ёш аёлларда СБС билан касалланиш

кўрсаткичлари ўрганилди. Бу патологиядан касалланиш маълумотлари бўйича ишончли ахборот олиш ҳамда касалланиш кўрсаткичларини кейинчалик ҳисоблаш учун Ўзбекистон Республикаси Давлат статистика кўмитасига ўрганилаётган параметрлар бўйича мурожат қилинди. Тиббий-биологик статистиканинг умум қабул қилинган усуллари ёрдамида экстенсив, ёш, кўпол, стандартлаштирилган кўрсаткичларини ҳамда СБС ривожланиши кумулятив хавфини ҳисоблаш амалга оширилган.

Тадқиқотга 23-45 ёшдаги, ўртача ёши 32,5 йил бўлган СБС верификацияланган ташхис билан 80 бемор аёллар киритилган, уларда СБС фенотипини аниқлашда ҳамда биологик таснифлашда клиник-морфологик, молекуляр-биологик хусусиятларини имуногистокимёвий таҳлилидан фойдаланиб ўрганилган. Уларнинг ўзгаришига қараб онкооқсил Her2/neu экспрессияси, Ki-67 ни аниқлаш билан ўсма хужайраларининг пролифератив фаоллиги, ҳамда хтДНК нинг миқдор ва сифат ўзгаришлари даражаси, кейинчалик олинган маълумотларни статистик-математик ишлов бериб ўрганилган. Имуногистокимёвий текширув усуллари, қон таркибидаги лейкоцитлардан хтДНКни ажратиб олиш, хтДНКнинг молекулярной оғирлигини аниқлаш, электрофорез, ПЗР ва RARβ2 генини метилланиш усуллари курсатилган.

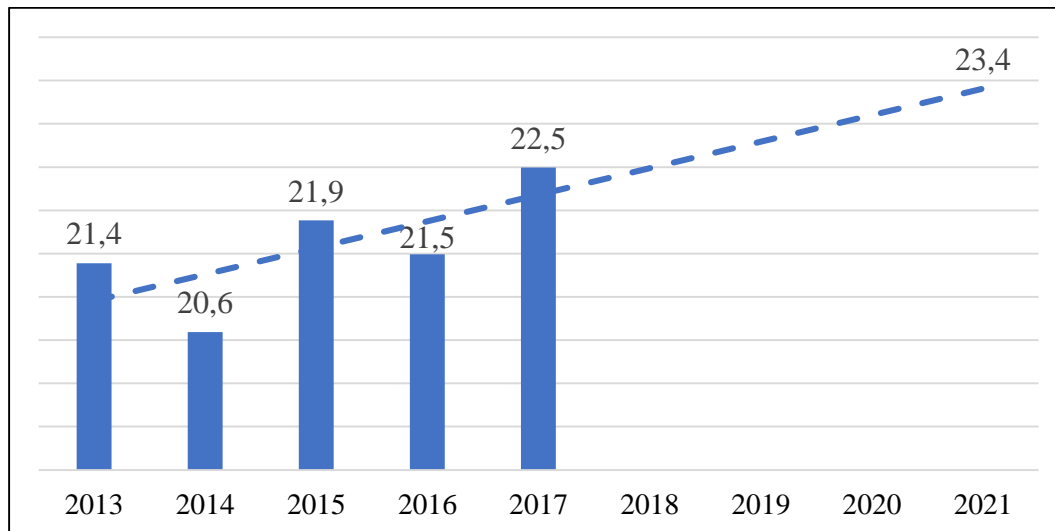
Диссертациянинг «**Сут беги саратони замонавий босқичдаги онкоэпидемиологиктаҳлили**» деб номланган учинчи бобида 2013-2017 йй. даврида ёш аёлларда СБС билан касалланишни ўрганиш амалга оширилган.

СБС билан касалланиш даражаси бўйича вазиятни аниқлаш учун бутун дунёда, шунингдек, ёш аёллардаги онкоэпидемиологик вазиятнинг дастлабки таҳлили ўтказилди. У дунёнинг турли бурчакларида СБС эрта ташхислаш ва онкоскрининг бўйича турли ихтисослаштирилган онкологик хизматларнинг саъй-ҳаракатларига қарамай, ҳозирги кунда бу муаммо долзарб бўлиб қолаётганини кўрсатди. Ёши бўйича СБС таҳлил қилинганда, дунёнинг кўплаб мамлакатларида СБС нинг тарқалиш тенденцияси ва ушбу патологиянинг фаол «ёшариш» жараёни аниқланади, бу эса ушбу ёш тоифасида юқори даражадаги касалланиш ва ўлим кўрсаткичига олиб келади.

Ўзбекистон Республикасида таҳлил кўрсатишича, ўрганилган муддатда ёш аёлларда СБС қайд қилинган ҳолатлари 2013-2017 йй.да беморлар умумий сонига нисбатан 3573 (32,2%) ни ташкил қилган, 5 йил ичида СБС билан биринчи марта ҳисобга олинган беморлар- 14240. Ўзбекистонда ёш аёлларда СБС билан касалланишнинг ёш гуруҳлари бўйича тарқалиши куйидагича: 18-19 ёш – 12 (0,11%); 20-24 ёш – 36 (0,32%); 25-29 ёш – 185 (1,67%); 30-34 ёш – 652 (5,89%); 35-39 ёш – 1112 (10%); 40-44 ёш – 1576 (14,2%).

Республикада ёш аёлларда СБС беморларининг ўртача ёшининг таҳлили 37,5±0,10 ёш, йиллар бўйича динамик ўзгариши аҳамиятсиз тебранишларни аниқлади, умуман 2017 йилгача ёш ўзгаришлари ўзгармади, у 37,5 ёшни ташкил қилди, динамикада ёш-жинс трендларини ўрганиш пасайиш тенденциясини кўрсатди ва тенглаштирилган кўрсаткичларнинг ўртача йиллик пасайиш темпи $T_{y6} = -0,1\%$ ни ташкил қилди.

Имкони бўлган прогноз кўрсаткичларини ўрганиб, ёш аёлларда СБС нинг касалланиши стандартлаштирилган кўрсаткичларини дунё стандартларига ҳисоблаб, маълум кўрсаткичлардан келиб чиқиб, 2021 йилга ёш аёлларда СБС касалланиши ҳисобланган, у Ўзбекистон Республикасида касалланиш трендлари чизиклилиги сақланганда $5,5 \pm 0,10\%$ (95%ИИ = 4,0-4,4%) бўлиши мумкин (1-расмга қаранг).



1-расм. Ўзбекистон Республикасида 2021 йилгача ёш аёлларда СБС билан касалланиш кўрсаткичини прогнозлаш

Диссертациянинг “Сут беи саратони билан хасталанган ёш аёлларда молекуляр-биологик маркерлар, уларнинг хусусиятлари ва прогностик аҳамияти” деб номланган тўртинчи боби ЎзРССВ РИОваРИАТМ онкомамология бўлимида даволанган 23-45 ёшдаги бирламчи СБС $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ босқичидаги 80 бемор аёлда ўтказилган молекуляр-биологик маркерлар, уларнинг хусусиятлари ва прогностик аҳамиятига бағишланган.

Беморлар касаллик босқич, клиник шакллари, гистологик типлари бўйича тақсимланган, уларга махсус даволашдан олдин комплекс иммуногистохимёвий текширув стероид гормонлар рецепторлари: эстроген, прогестерон ва онкооксил HER2/neu (биопсия материали) экспрессияси даражасини аниқлаш билан бирга ўтказилган. Энг кўп беморлар сони IIb - 8,7%, IIIa - 32,5% ва IIIb - 56,2% да, эрта босқичларда беморлар сони IIa - 2,5%, бўлган. СБС беморлари клиник шаклларини ўрганиш кўрсатишича, улар қуйидагича тақсимланди: энг кўп шишл-инфилтратив шакли – 46,3%; тугунли– 43,7%, панцир ва Педжет саратони – 3,75%; маститсимон тури – 2,5%.

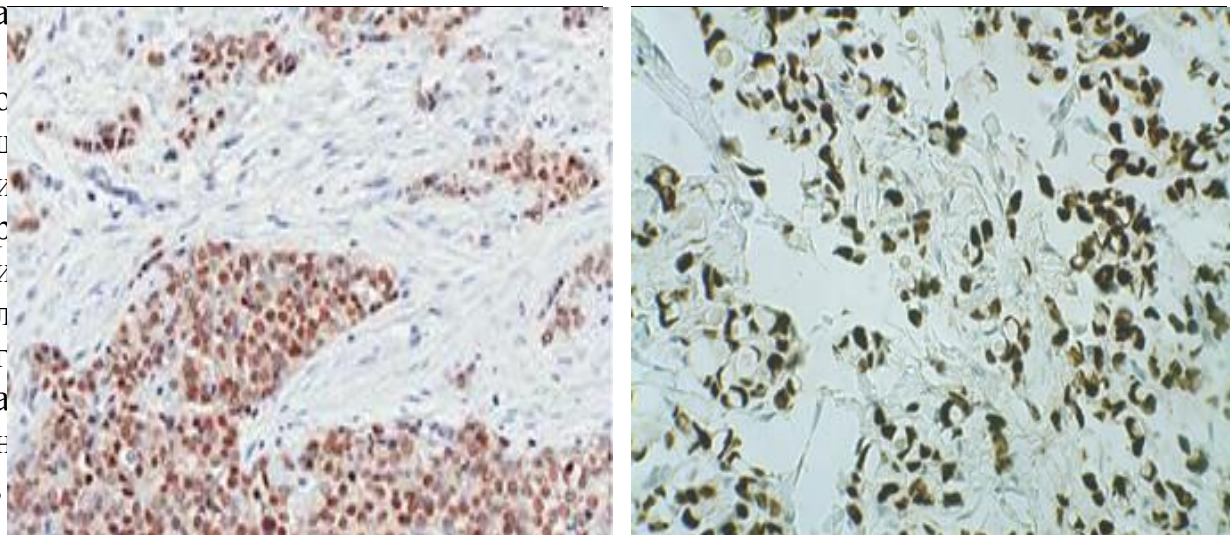
Беморлар ўртача ёши 30-35 ёшни ташкил қилди, бунда СБС энг кўп 35 ёшгача – 35%; 30 ёшгача – 26,3%; 41-45 ёш – 21,3%; энг кам кўрсаткич 36-40 ёшли беморларда бўлган – 17,5% бўлган.

Тадқиқот гуруҳида кўп ўсмалар гистологик шакли бўйича инвазив-сут йўли саратони – 83,8%; инвазив- булак саратони– 6,3%; энг каммиқдорда эса медулляр ва Педжет саратони–3,8%; ва бошқа турлари 2,5% кўринишида намоён бўлган.

Ушбу тадқиқотда иммуногистохимёвий текшириш усуллари ёрдамида эстроген ва прогестерон рецепторлари, Her2/neu, Ki67 ўрганилган.

Иммуногистохимёвий текшируви СБС верификацияланган 80 та беморда

а
м
а
л
л
г
а
с
п
и
р
и
л
г
а
н
,



э
с
т
р
о
ф
у
р
г
и
с
т
е
р
о
н
,

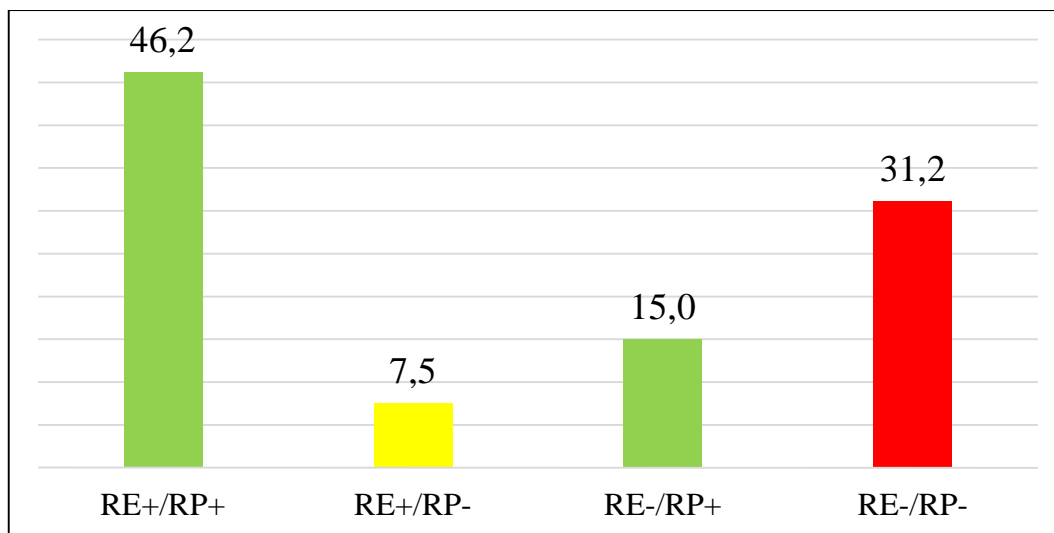
а б
2-расм. а) СБС хужайраларида эстроген рецепторлари, ИГК усули.

(Катталаштириш x200.) б) СБС хужайраларида прогестерон рецепторлар, ИГК усули.
(Катталаштириш x200.)

Ёш аёлларда СБСда эстроген ва прогестерон рецепторларини ўрганишда, эстроген(RE)ва прогестерон(RP) рецепторлариэкспрессиясини аниқлашни аҳамиятини эътиборга олиб, RE ва RP ларнинг мусбат кўрсаткичи (RE+/RP+) 37 (46,2%) беморларда; манфий RE ва мусбат RP (RE-/RP+) 6 (7,5%); мусбат RE ва манфий RP (RE+/RP-) 12 (15,0%); манфий RE ва RP (RE-/RP-)- 25 (31,2%) беморда аниқланган.

а Бунда СБС билан хасталанган беморлар орасида корреляцион таҳлилда REэкспрессияси даражаси билан бемор ёши орасида ишончли мусбат корреляция ($r=0,62$; $p<0,05$)кўрсатди.

ва Ki67 Dako Cytomation, (K0673), Дания тўплами ёрдамида аниқланган, Эстроген ва прогестерон рецепторлари экспрессиясига боғлиқ хужайралари ядроси оч суёт рангдан тўқ жигар ранггачабўялган, уларнинг аниқланиши эса

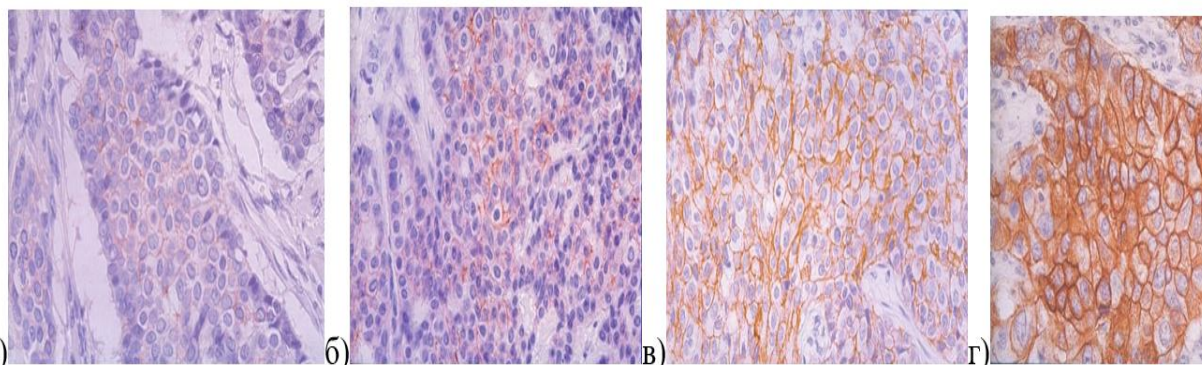


3-расм. Эстроген ва прогестерон рецепторлари экспрессияси

80 нафар СБС билан хасталанган ёш аёлларда биопсия материалидан

И
М
У
Н
Ө
У
Ф
Ф
Ф
У
Ж
Ў
ё
в
Н
Й
а
Й
Ф
Ф
Ф
У
Ж
Ў
ё
в
Н
Й
а
Й

1
2
3
4



4-расм. СБС ҳужайраларида фенотипга боғлиқ Her2/neu оксил экспрессияси, (а–манфий; б – кучсиз мусбат; в – мусбат; г – уч карра мусбат)

СБС билан хасталанган 80 нафар ёш аёлларда Her2/neu экспрессиясини

экспрессияси ўзгариши ҳамда ёш бўйича хусусиятларини ўрганиш учун СБС билан хасталанган ёш аёлларда турли ёш даврларига боғлиқ равишда ўрганиш (3-расм, а, б, в, г). Her2/neu экспрессияси баҳоланганда беморлар ўшига экспрессиянинг тўғри боғланиши аниқланган. Экспрессия 31-35 ёшдаги гиперэкспрессияси нафақат ёмон прогностик омил (рецидивлар хавфи ошади), балки ўтказилган кимё-гормонтерапиянинг самарадорлигини пасайтирувчи ҳисобланади. Экспрессия 35 ёшгача бўлган аёллар гуруҳида кучлироқ намоён бўлган (1-жадвалга қаранг).

Н
А
Н
,14
Н
ё
Ф

1-жадвал.

онкооксил экспрессиясининг беморлар
ёшига боғлиқлиги

Ёш	Н								жами	
	0 (-)		1(+)		2(++)		3(+++)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25-30 ёш	7	8,8	3	3,8	2	2,5	5	6,3	17	21,3
31-35 ёш	16	20	3	3,8	5	6,3	8	10	32	40
36-40 ёш	5	6,3	4	5	2	2,5	2	2,5	13	16,3
41-45 ёш	8	10	5	6,3	3	3,3	2	2,5	18	22,5
жами	36	45	15	18,8	12	15	17	21,3	80	100

Ў

Т
к
а
з
и
л
Г
а
н
Т
а
Д
қ
и

2-жадвал

Беморларнинг молекуляртур ости (подтип) бўйича тақсимланиши

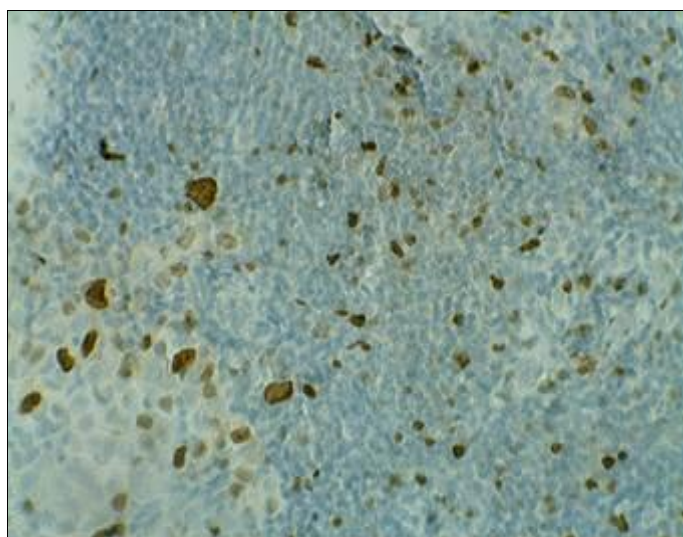
	Молекуляртур ости	ЭР	ПР	Н е	жами	
					сон	%
1	Люминал А	+	+	-	14	17,5
2	Л	+	-	-	19	23,8
	Н	+	+/-	+	16	20
3	Н	-	-	+	13	16,3
4	Уч қарра салбий	-	-	-	18	22,5
	Жами				80	100

СБС билан хасталанган ёш аёлларда Кі67 экспрессиясини ўрганиш. Ўсма
Холатига таъсир қилувчи прогностик омиллардан бири ҳужайраларнинг
Пролифератив фаоллигини кўрсатувчи Кі67 ҳисобланади.
Имуногистохимёвий текширувида гистологик препаратларда Кі67 жигар
рангга бўялган ўсма ҳужайралари кўринишида аниқланган, бунда мусбат
бўялган ўсма ҳужайралари даражасига боғлиқ мусбат бўялган ядролар
Микдори фоизда ҳисобланган (5-расмга қаранг).

Ю
м
и
н
а
л

А

Т
У
р



5-расм. СБС хужайраларида Ki-67 антигенэкспрессияси (Катталаштириш.х200)

Ki67 индекси 34 дан 97% гача қайд қилинган ва ўртача $57,8 \pm 8,4\%$ ни ташкил қилган, бунда беморлар ўртача ёши $31,3 \pm 3,3$ йил; Ki67 хужайраларнинг экспрессияси даражаси беморлар ёшига нисбатан корреляцион боғлиқликни кўрсатди ва $r=0,04$, $p>0,05$ ни ташкил қилди, бу 35 ёшдан кичик СБС билан хасталанган аёлларда юқори пролифератив фаолликни исботлайди, бунда 35 ёшдан катта беморларда Ki67 ёшга боғлиқ бўлмаган ва корреляцион боғлиқлик манфий ($r=-0,02$, $p>0,05$).

3-жадвал.

СБС билан хасталанган ёш аёлларнинг жараён босқичи ва Ki-67 пролиферация индекси даражасига боғлиқ тақсимланиши

СБС босқичи	Ki-67 антиген экспрессия даражаси			
	<35-44%	45-60%	61-75%	75-95%
IIa- ($T_2N_0M_0$)	-	-	1,3	1,3
IIb- ($T_2N_1M_0$, $T_3N_0M_0$)	3,8	7,5	12,5	16,3
IIIa- ($T_{1-2}N_2M_0$, $T_3N_{1-2}M_0$)	1,3	6,3	13,8	21,3
IIIb- ($T_4N_{1-2}M_0$)	-	3,8	6,3	5,0
Жами:	5,0	17,5	33,8	43,8

Тадқиқотда Her2/neu экспрессияси ва жараён босқичига боғлиқ Ki-67 пролиферация индекси ҳам ўрганилган. Таҳлил кўрсатишича, ўсманинг 2 см дан кичик ўлчамида ҳам, маҳаллий лимфа тугунларида метастазлар йўқлигида ўсма хужайраларининг юқори пролифератив фаоллиги - Ki-67 экспрессияси 75%дан кўп, IIa ва IIb – 17,6%, жараён босқичи ошиши билан Ki-67 индекси ошиши кузатилади, IIIa да – 43,8% ни ташкил қилган. Бу ўсма хужайраларининг хатто кичик ўлчамда ҳам юқори тажовузкорлигидан далолат беради (3-жадвалга қаранг).

Иммуногистокимёвий таҳлиллар натижасига кура, локал рецидивлар ва метастазлар 35 ёшгача булган беморларда келиб чиқиш эхтимоли юқори. Тадқиқот гуруҳида метастазлар бошқа ёш тоифасига нисбатан 35 ёшгача аёлларда энг кўп юзага келди.

Ўсма хужайралари юзасида эстроген ва прогестерон рецепторларининг бўлмаслиги касаллик агрессивроқ кечишини кўрсатади. Бундай фенотипли беморларда маҳаллий лимфа тугунларида метастазлар кўпроқ учрайди. Ўсма хужайраларида онкооксил HER-2 neu максимал экспрессияси ёш аёлларда СБС клиник кечиши прогнозининг мустақил омили ҳисобланади, у ўсманинг юқори метастатик потенциали билан боғлиқ ва СБС гормон-негатив

ф
е
н **Диссертациянинг «Ўсма касалликлари бўлган беморларда хужайрадан ташқари ДНК миқдор ва сифат бузилишлари таҳлили»** деб номланган бешинчи бобида СБС билан хасталанган ёш аёллар плазмасида хтДНК концентрацияси, клиник ва диагностик мезонларга бағишланган. СБС билан хасталанган ёшаёллар қони плазмасида хтДНК концентрацияси 120 нг/мл дан 197 нг/мл гачани ташкил қилган ва ўртача 157,2 нг/млни ташкил қилган. СБС да беморлар плазмасида хтДНК миқдори ўртача 57% гача ошиши кўрилди. Биз томондан СБС беморларида хтДНК концентрацияси ишончли бўлиши кўрсатилди. Ушбу беморлар плазмасида хтДНК концентрацияси меъёрига нисбатан фарқ қилиши кўрилди.

у Хужайрадан ташқари ДНК ни ташхисотнинг кам инвазив усулларини яратиш учун организмнинг биологик суюқликларида детекция қилиш мумкин. Биз томонимиздан қон плазмасидаги хтДНК концентрацияси ва таркиби СБС ривожланганда сезиларли даражада ўзгаришини, ушбу патологиянинг эрта шакллари аниқлашда прогностик маркер бўлиши кўрсатилган.

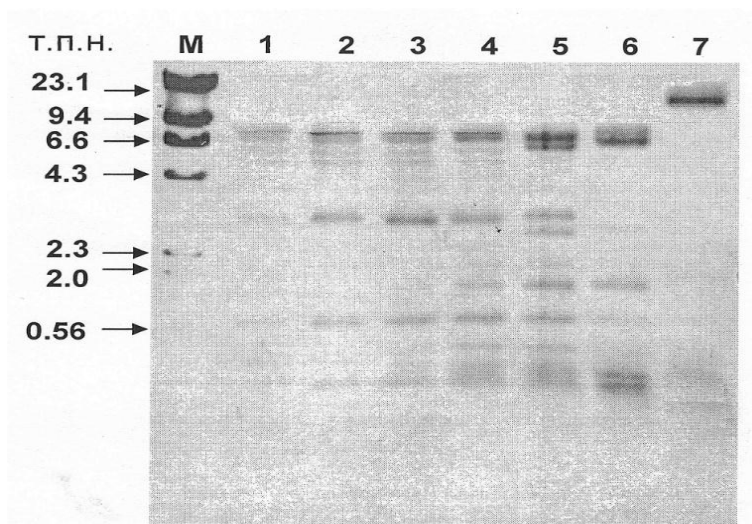
х Шундай қилиб, СБС бўлган ёш аёллар плазмасида хтДНК миқдори бўйича маълумотлар асосида хулоса қилиш мумкин-ки, қон плазмасидаги хтДНК концентрацияси миқдорий ва сифат ўзгаришларини аниқланиши СБС эрта ташхисотида самарадор кўрсаткич бўлиб хизмат қилиш мумкин ва касаллик босқичи, мониторинги ва даволаш прогнозини баҳолаш учун ршлатилиши мумкин.

. Ўсма касалликларида плазмадаги хтДНК нинг нафақат миқдорий ўзгариши, балки сифат бузилишлари, яъни ДНК фрагментацияси, қуйи Молекуляр нуклеосом ДНК пайдо бўлиши кузатилади. Айланаётган қонда Нуклеосомаларнинг аниқланиши касаллик ташхисоти ва босқичини аниқлаш учун қўлланиши мумкин.

Шу мақсадда текширилган гуруҳларда ёш аёлларда СБС беморлари плазмаси хтДНК таркиби сифат томонидан баҳоланган. хтДНК молекуляр вазирлиги 2% агароз гелда электрофорез усули ёрдамида таҳлил қилинган.

н
г

р
е
ц
е
п
т
о
р



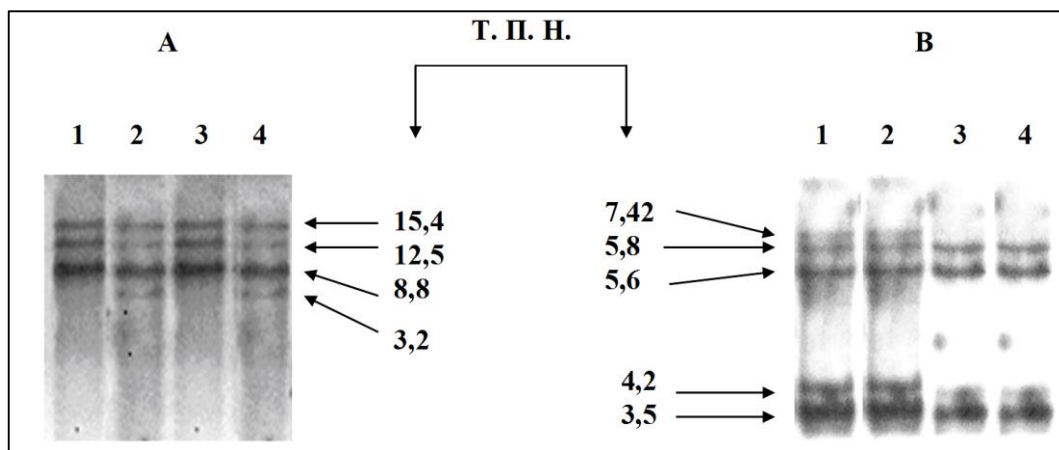
6-расм. СБС беморлари қон плазмасида хтДНК сифат баҳоси
(m – ДНК маркер 100kb, M – λ EcoR I; 1-(9,4; 6,6 т.п.н.), 2 – (9,4; 3,5 т.п.н.); 3- (9,4; 3,2; 2,0; 0,6; 0,4 т.п.н.); 4-(9,4; 6,8;1,8; 0,6; 0,2 т.п.н.); 7 – меъёр (22,1 т.п.н.).

Ўтказилган таҳлилда (6-расмга қаранг) соғлом аёллар ва СБС билан хасталанган ёш аёлларда хтДНК электрофореграммаси тасвирланган, ёш аёлларда СБС мавжуд бўлганда қуйи молекуляр фрагментлар пайдо бўлади, улар ўлчами турлича бўлиб, СБС беморларида хтДНК фрагментацияси юзага келиши билан боғлиқ. Бунда СБС билан хасталанган ёш аёлларда ДНК фрагментациясини электрофоретик усул билан аниқлаш имконини айтиб ўтиш жоиз, бу усулни бажариш осон, у нисбатан арзон ва қимматбаҳо жиҳоз ва реактивларни талаб қилмайди, шунинг учун ёш аёлларда СБС эрта ташхисотида қўлланиши мумкин.

Шундай қилиб, СБС билан хасталанган ёш аёллар плазмасида хтДНК фрагментланган қисмларини аниқлаш ўсма олди ўзгаришларининг ривожланишида, эрта ташхисот ва касаллик клиник кечишини прогнозлашда эрта маркер сифатида ҳисоблашга имкон беради, уни ёш аёлларда СБС ташхисоти ва мониторинги учун хавф гуруҳларини аниқлашда тавсия қилишга имконият яратади.

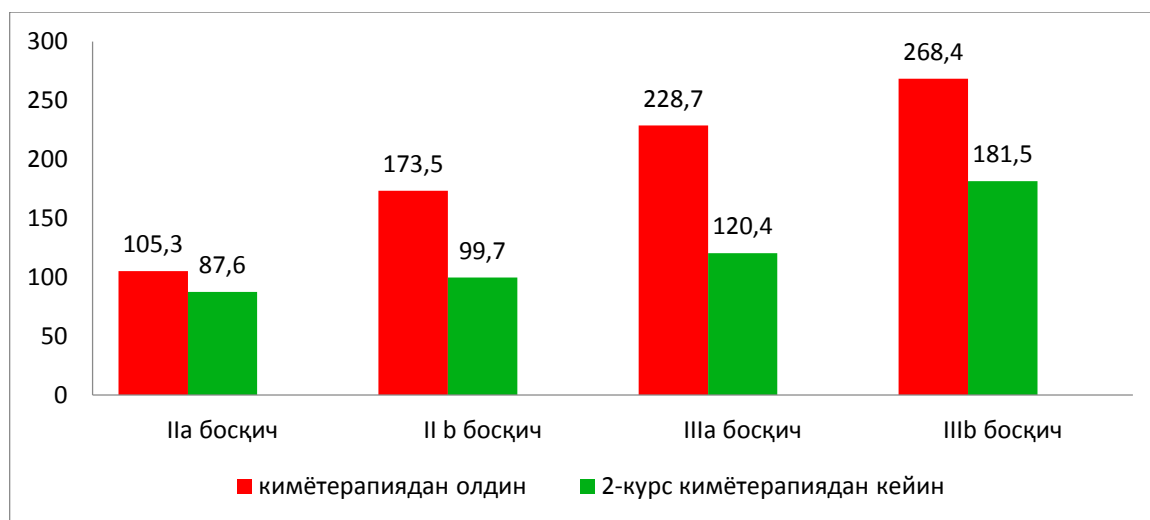
Ёш аёлларда СБС да хтДНК онкомаҳсус кетма-кетлигини аниқлашда ПЦР реакциялари RAR β 2 ген праймерлари билан ишлатилган. СБС да хтДНК билан ПЦР реакциясида RAR β 2 ген учун маҳсус праймерларнинг ишлатилиши статистик ишончилиқни кўрсатди ($\pi^2=4,1$; $p=0,03$; OR=2,6 95%ДИ-1,2-12,2). Шундан келиб чиқиб, биз ёш аёлларда СБС да плазмасидан ажратиб олинган хтДНКнинг сут беги тўқимаси учун маҳсуслигининг исботини олдиқ, у RAR β 2 ген учун хос кетма-кетликни сақлагани учун ажратиб олинган хтДНК га нисбатан ўсма, тўғрироғи СБС га нисбатан исботини тасдиқлай олади.

Ўтказилган тадқиқотлар кўрсатишича, СБС билан хасталанган ёш аёллардан олинган хтДНК RAR β 2 ген учун маҳсус онко кетма-кетликка эга, яъни унинг ўсма табиатини тўлиқ тасдиқлайди (7-расмга қаранг).



7-расм. Ёш аёлларда СБС да RARβ2 ген ПЗР электрофореограммаси

Ёш аёлларда СБС да RARβ2 ген аномал эпигенетик регуляцияга учрайди, шунинг учун ушбу генда аниқланган промотор соха метилланиши аниқланади. Бу геннинг функционал бузилишлари ёш аёлларда СБС да фаолликни юқори даражада кўрсатади ва уни ёш аёлларда СБС да канцерогенез диагностик маркерлар тизими сифатида тавсия қилишга имкон беради. Геннинг CpG-оролчаларининг метилланишини ўрганиш ва юқори частоталарини аниқлаш ёш аёлларда СБС диагностик тест-тизимларини қайта ишлаб чиқиш учун фундаментал база ҳисобланади. FACS схемаси: циклофосфан, 5-фторурацил и доксорубицин билан стандарт кимё терапияни қўллаш динамикасида, кейинчалик 2 курс кимё терапия ўтказгандан кейин хТДНК даражаси ўзгариши ўрганилган. Бу мақсадда ёш аёлларда СБС беморлари гуруҳи шакллантирилган, уларда кимё терапиядан олдин ва кейин хТДНК текшируви учун қон плазмаси олинган.



8-расм. Ёш аёлларда СБС да қон плазмасида хТДНК концентрацияси ўзгариши, кимётерапиядан аввал ва кейин (2 курс)

Текширувлар ёш аёлларда СБС да касаллик авж олганда хТДНК 53,7% ҳолат (80 бемордан 43 тасида)да концентрацияси ошганини кўрсатди. Неoadювант химиятерапия (2 курс) ўтказгандан кейин хТДНК динамик пасайиши, кейин қайта ошиши, баъзи беморларда (I-II босқич) хТДНК

меъёргача камайиши кузатилган. Шу боис, беморларни динамикада кузатувда ҳамда касаллик рецидивини эрта аниқлаш (прогноз) да қон плазмасидаги хтДНК концентрациясини аниқлаш ўтказилган даволаш самарадорлигини баҳолаш ва мониторингида истиқболли ҳисобланади.

Ўтказилган тадқиқотлар СБС билан хасталанган беморлар қонида хтДНК юқори миқдорда сақланиши жараён босқичига боғлиқлиги, нохуш якунини олдиндан билдириши, ҳамда даволашнинг самарасизлиги ҳақида дастлабки хулоса қилишга имкон яратади, бу эса махсус даволаш ўтказиш даврида динамик ўзгаришлар мониторингини амалга ошириш учун зарур ҳисобланади. Шу сабаб СБС билан хасталанган ёш аёлларда хтДНК нинг миқдорий баҳолаши организмнинг кимё препаратлари терапевтик таъсирига индивидуал сезувчанлигини аниқлашда биомаркер сифатида қўлланиши мумкин.

Шундай қилиб, олинган натижалар асосида СБС билан хасталанган ёш аёллар плазмасида аниқланадиган хтДНК сут беши тўқимаси учун махсус онко кетма-кетликни сақлайди ва ушбу патологияли беморлар ташхисотида маркер сифатида қўлланиши мумкин деб хулоса қилса бўлади.

ХУЛОСАЛАР

1. Ўзбекистон Республикасида СБС онкоэпидемиологик таҳлили касалланиш тенденцияси ошиб боришини кўрсатди, барча ёш гуруҳларида касалланиш тренди ўсиш тенденциясига эга бўлди: 20-24 ёш – $T_{пр}=+0,007\%$; 25-29 ёш - $T_{пр}=+0,28\%$; 35-39 ёш - $T_{пр}=+0,56\%$; 40-44 ёш - $T_{пр}=+0,65\%$.; Республикада ёш аёлларда СБС беморлари ўртача ёши 37,5 йилни ташкил қилди.

2. Сут беши саратони билан касалланган ёш аёлларда биологик турларини ўрганишда, 35 ёшдан кичик бўлган аёлларда уч карра манфий ва Люминал В тури кўпроқ учради (23,7% ва 22,5%), бу эса касалликни агрессивлиги ва хавфлилик даражасини юқорилигини кўрсатади.

3. Қон плазмасидаги ўртача хтДНК миқдорини ўрганишда қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: соғлом аёлларда 54,2%, хавфсиз ўсма касалликлари билан эса 87,8%, сут беши саратони билан касалланган аёлларда эса 157,2% ни ташкил қилди. Сут беши саратонига хавф гуруҳлар ажратиб олинди. Хужайрадан ташқари ДНКнинг миқдорий ва сифат кўрсаткичини яққол ошиши 31-35 ёшдаги беморларда аниқланди. Бу эса ўз навбатида эса 35 ёшдан ёш аёлларда касалликни агрессив кечишидан далолат беради.

4. RARβ2 генини метилланиши сут беши саратонини Люминал А турида Люминал В турига қараганда 2,3 марта кам бўлади (14,8%/34,0%). Уч карра манфий ва Люминал В биологик турларида хужайрадан ташқари ДНКни метилланиши юқорилигини кўрсатади, бу эса бу маркерларни касалликни прогнозлашда катта ахамиятга эга эканлигини кўрсатади ва касалликка индивидуал ёндашиш стратегиясида ёрдам беради. Сут беши саратони билан хасталанган ёш аёллар плазмасида хтДНК юқори миқдори касалликнинг нохуш якунини олдиндан белгилаб беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2018. Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

ЗАКИРОВА ЛОЛАХОН ТУЛКУНОВНА

**РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В
ПРОГНОЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН**

14.00.14 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PHD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии зарегистрированав Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2018.2.PhD/Tib656

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом центре онкологии и радиологии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и на информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Алимходжаева Лола Телмановна доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Исламбекова Зулфия Астанакуловна доктор медицинских наук Джураев Миржалол Дехканович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Республиканский Онкологический Научный Центр (Республика Таджикистан, Душанбе)

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 г. в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871)246-15-96; e-mail:info@cancercenter.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383, Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871)246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2020 г.).

М.Н. Тилляшайхов
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Адилходжаев
Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х. Ходжибеков
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день одним из актуальных вопросов современной онкологии остается проблема рака молочной железы (РМЖ), занимающая первое место в структуре злокачественных новообразований у женщин. Ежегодно в мире выявляется более 1 млн. новых случаев РМЖ, при этом более 50% женщин погибают от этой патологии. По данным Всемирной Организации Здравоохранения заболеваемость по РМЖ составляет 46,3 на 100 тысяч населения а, при этом смертность 13. Процесс «омоложения» РМЖ в настоящее время становится неоспоримым фактом, несмотря на то, что «...данная патология является характерной для женщин более старшего возраста, за последние десятилетия наблюдается рост больных в более молодом возрасте до 40 лет...»¹.

В мире проводится ряд научных исследований по изучению роли молекулярно-биологических маркеров в прогнозе рака молочной железы у молодых женщин. В том числе, важное значение имеет обоснование эпидемиологических особенностей рака молочной железы, оценить индивидуальные особенности биологии опухоли на основе иммуногистохимического статуса у больных РМЖ молодого возраста в зависимости от биологических подтипов. В этой связи, особое значение имеет оценка эффективности и значимость количественных и качественных изменений вкДНК в плазме крови у больных РМЖ молодого возраста, у здоровых доноров и женщин с доброкачественными новообразованием. А также анализ статуса метилирования гена опухолевой супрессии (RAR β 2) в качестве маркера диагностики и эффективности при прогнозе и мониторинге течения РМЖ молодого возраста.

В нашей стране для развития медицинской сферы по мировым стандартам, снижения онкологических заболеваний в соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан УП №5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» определены задачи «...по повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания системы медицинской стандартизации, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации...»². Выполнение поставленных задач будет способствовать снижению уровней заболеваемости и смертности злокачественными новообразованиями (ЗН) за счет повышения и внедрения современных диагностических методов исследования, активного скрининга и профилактических мероприятий.

¹ В.Ф. Семиглазов и др. Иммунология рака молочной железы / под ред. проф. В.Ф. Семиглазова. — М: СИМК, 2019. 204 с.

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренные в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 4 апреля 2017 года, ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере деятельности.

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

Степень изученности проблемы. Особый интерес к внеклеточным ДНК неизмеримо возрос после того, как выяснилось, что их количество может существенно возрастать при онкологических заболеваниях, что возможно использовать как ранний признак соответствующих патологий (Фоменко Ю.М., 2018). Неоднозначность результатов, полученных разными авторами, объясняется многообразием протоколов определения уровня вкДНК, разными подходами к корректной аналитической валидации. Кроме того, исследователи не пришли к однозначным выводам о роли и возможном применении данного биомаркера в лабораторной диагностике онкологических заболеваний. ВкДНК считается одним из самых ценных источников диагностической информации (Филипенко М.Л., 2017). Использование вкДНК открывает новые возможности для неинвазивной диагностики широкого спектра заболеваний человека, в том числе для ранней диагностики опухолей и подбора эффективных противораковых препаратов. В связи с этим, в настоящее время большое внимание уделяется изучению ДНК, циркулирующих в плазме или сыворотке крови (цирДНК), концентрация и состав которых существенно изменяются при развитии ЗН, в том числе и к РМЖ, что явилось предпосылкой к проведению настоящего исследования. Дальнейшие исследования подтвердили, тот факт, что опухолевые клетки высвобождают обнаруживаемые количества фрагментов вкДНК в кровотоки и другие биологические жидкости, а также они несут в себе уникальные генетические и эпигенетические изменения, характерные для опухоли, из которой они происходят (Wan С.М., 2017). Ранние исследования показали, что значительная часть вкДНК происходит из активных клеточных секретов (Gajdos С. et al, 2010). В исследованиях *in vitro* было показано, что латеральный перенос вкДНК, который происходит из здоровых клеток, может остановить пролиферацию раковых клеток (Garcia-Arranz M. et al, 2016).

Недавние исследования подтверждают, что технологический прогресс в анализе вкДНК может преодолеть эти проблемы и, возможно, ускорить раннюю диагностику злокачественных новообразований, в том числе РМЖ у женщин молодого возраста, являясь чувствительной и точной методикой (Aravanis A.M., Lee M., Klausner R.D., 2017). В Узбекистане выполнены ряд работ по современным подходам к диагностике и лечению РМЖ (Алимходжаева Л.Т., 2011), по оценке морфологических и диагностических возможностей core-биопсии, но не определена роль молекулярно-биологических маркеров в прогнозе и лечении у больных РМЖ.

На сегодняшний день существует общепринятых предсказательных факторов эффективности терапии больных при РМЖ, которые позволили бы с одной стороны, значительно оптимизировать химиотерапию и избавить пациентов с резистентными и малочувствительными опухолями от токсичного и дорогостоящего лечения, с другой стороны позволили бы проводить эффективную терапии больных. Таким образом, проведенные исследования демонстрируют высокий потенциал и значимость вкДНК в качестве маркера для раннего выявления и диагностики рака, существуют серьезные проблемы, которые необходимо изучать, прежде чем использовать и рекомендовать его применение в клинических условиях.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан по научно-исследовательскому гранту Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) на тему «Разработка методов прогнозирования результатов лечения рака молочной железы у женщин молодого возраста на основе клинико-иммунологических, молекулярно-генетических и патоморфологических аспектов» (2018-2020гг).

Целью исследования: является прогнозирование течения рака молочной железы у молодых женщин на основе значимых молекулярно - биологических маркеров.

Задачи исследования:

изучить эпидемиологические особенности рака молочной железы у молодых женщин в Республике Узбекистан (за период 2013-2017гг.);

изучить индивидуальные особенности биологии опухоли на основе гистогенетических (биологических) подтипов;

оценить прогностическую значимость количественных и качественных изменений вкДНК в плазме крови у больных раком молочной железы молодого возраста в сравнении со здоровыми женщинами и при доброкачественных новообразованиях молочной железы;

определить значимость уровня метилирования гена опухолевой супрессии (RAR β 2) для прогноза течения заболевания.

Объектом исследования: Объектом клинического исследования

являлись 80 больных до 45 лет, с верифицированным диагнозом РМЖ, T₁₋₄N₀₋₂M₀ стадий (II-III клинические стадии), проходивших обследование и лечение в отделении онкомамологии РСНПМЦОиР МЗРУз.

Для проведения эпидемиологического анализа изучены данные, полученные из официальных отчетов - «Отчет о заболеваниях злокачественными новообразованиями» (учетная форма №7-SSV) за 2013-2017гг. и данные Госкомстата РУз о численности женского населения по РУз за 2013-2017гг., с последующим проведением расчета показателей заболеваемости у больных РМЖ молодого возраста.

Предметом исследования: объектом исследования клинического материала служили образцы полученного биопсийного материала для проведения ИГХ-анализа с определением биологических подтипов опухоли, уровней экспрессии онкогенов, а также образцы крови для проведения количественного и качественного определения вкДНК. Эпидемиологические исследования проведены на основе изучения и анализа заболеваемости, грубые и стандартизованные показатели, темпы прироста/убыли, 95% доверительный интервал, средний возраст, тренды заболеваемости, коэффициент корреляции, кумулятивные показатели, риск, прогнозирование заболеваемости.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы: онкоэпидемиологический анализ, биохимические, молекулярно-биологические, иммуногистохимические, статистические методы обработки полученных результатов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определена роль вкДНК и гена RAR β 2 в прогнозе течения заболевания у молодых больных раком молочной железы.

доказано, что гиперметилирование гена RAR β 2 у молодых больных раком молочной железы обладает наихудшим прогнозом при люминальном В и трижды негативном подтипе.

усовершенствована тактика ведения пациенток молодого возраста раком молочной железы путем определения гиперметилирование гена RAR β 2.

усовершенствован мультифакторный подход прогнозирования индивидуального риска рака молочной железы у молодых, на основании изучения гиперэкспрессии вкДНК.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы выявленные возрастные особенности среди женщин молодого возраста (35-39 лет и 45 лет - пик заболеваемости) по показателям заболеваемости, которые необходимо учитывать и принимать во внимание врачами первичного звена здравоохранения, что может способствовать концентрации внимания и решению проблем ранней диагностики и профилактики РМЖ в этом возрастном периоде;

уточнено, что проведение онкоэпидемиологического мониторинга в динамике является необходимым для решения вопросов противораковой

борьбы, организации работ по профилактике ЗН, в том числе и РМЖ молодого возраста, а также планирования и функционирования онкослужбы в целом.

разработан новый подход к решению проблем диагностики, прогнозирования и персонализированного мониторинга РМЖ молодого возраста;

доказано, что дифференциальная диагностика РМЖ у женщин молодого возраста посредством оптимизации методов раннего прогнозирования заболевания, на основе изучения изменений уровней вкДНК позволит улучшить результаты лечения этой категории больных;

определена значимость изучения клинико-морфологических и молекулярно-биологических особенностей течения РМЖ молодого возраста, которые позволят использовать современные и эффективные схемы комбинированного и комплексного лечения.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена применением в научном исследовании современных теоретических методов и подходов, методологически правильных исследований, достаточным количеством больных, обоснованностью эпидемиологических, клинических, биохимических, молекулярно-биологических, иммуногистохимических статистических методов. Обработкой полученных данных с помощью статистических методов, а также результаты исследования были сопоставлены с результатами зарубежных и отечественных исследований, заключении и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами. Применение статистических методов обеспечили достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная ценность заключается в том, что полученные результаты вносят существенный вклад в изучение онкоэпидемиологической ситуации по РМЖ молодого возраста в РУз. Определены возрастные пики заболеваемости среди этого контингента 35-39 лет и 45 лет, что является необходимым для проведения последующих расширенных онкоэпидемиологических исследований, выявления регионов с повышенным уровнем заболеваемости, в которых необходимо первоочередное проведение скрининговых мероприятий, а также изучение возможных факторов риска возникновения данной патологии.

Практическая значимость результатов исследования заключалась в том, что на основе онкоэпидемиологического мониторинга РМЖ у молодых женщин проведена сравнительная оценка показателей заболеваемости на МС, при этом определены возрастные пики заболеваемости среди молодых женщин, с последующим составлением ближайшего прогноза заболеваемости до 2021г. Выявленное изменение уровней вкДНК в ответ на проведенное специальное лечение РМЖ по стандартной схеме ФАС, позволяет рассчитывать на возможность его применения как биомаркера эффективности лечения и его мониторинга. Определены молекулярно-биологические маркеры РМЖ, которые позволяют выделить группу пациентов с

повышенным риском развития РМЖ у женщин молодого возраста, а также определить прогноз и исход заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по обоснованию роли молекулярно-биологических маркеров в прогнозе рака молочной железы у молодых женщин:

утверждены методические рекомендации «Способ прогнозирования результатов лечения рака молочной железы у молодых женщин» (Заключение Министерства здравоохранения 8н-р/356 от 17.09.2019). Методические рекомендации позволили улучшить результатов лечения рака молочной железы у молодых женщин с помощью способа прогнозирования.

Полученные научные результаты по обоснованию роли молекулярно-биологических маркеров в прогнозе рака молочной железы у молодых женщин внедрены в практическое здравоохранение, в том числе, в клиническую деятельность Сырдарьинского и Ферганского филиалы Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (Заключение Министерства здравоохранения № №8н-д/210 от 18.12.2019 года). Внедрение этих методических рекомендаций позволило использовать способ прогнозирования результатов лечения рака молочной железы у молодых женщин, что дало возможность достоверно увеличить эффективность терапии.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 6 научно – практических конференциях, в том числе на 4 международных и 2 республиканских научно – практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и необходимость темы диссертации, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы важным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан. А также раскрывается научная новизна, приводятся практические результаты исследования, обоснованы достоверность результатов, указывается их теоретическое и практическое значение, акт внедрения результатов на практике, степень объявленности, информация об опубликованных трудах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное состояние молекулярно-биологических маркеров в прогнозе рака молочной железы у молодых женщин**» в которой проведен анализ имеющейся современной литературы за последние 10 лет по проблеме данной патологии, согласно мировой литературы,

а также о состоянии проблемы эпидемиологии, диагностики РМЖ у женщин молодого возраста. В обзоре литературы сделан акцент о неопределенности эпидемиологических аспектов, а также клинико-морфологических и молекулярно-биологических особенностей поведения опухоли при РМЖ у женщин молодого возраста. Сделано заключение о целесообразности проведения научных изысканий в этой области с учетом имеющихся современных научных взглядов.

Во второй главе **«Материалы и методы онкоэпидемиологической статистики рака молочной железы у молодых женщин»**, в ней подробно представлены методы онкоэпидемиологической и биостатистики по которым проведены расчеты заболеваемости, как «грубые», так и «стандартизованные» показатели, с определением трендов, темпов прироста и убыли. На основе вычисленных вышеуказанных показателях проведено математическое моделирование с расчетом прогнозных показателей заболеваемости РМЖ у женщин молодого возраста на 2021 год. Объектом исследования были статистические данные о всех случаях РМЖ у женщин молодого возраста РУз по информации, предоставляемой онкологическими учреждениями, согласно принятой форме учетно-отчетной документации МЗ РУз – 7SSV за 2013-2017гг. (5 лет). Изучены показатели заболеваемости РМЖ у женщин молодого возраста. Для получения достоверной информации по данным заболеваемости от этой патологии с последующим просчетом показателей заболеваемости сделан запрос в Государственный комитет по статистике республики Узбекистан по изучаемым параметрам.

В исследование включены 80 больных женщин с верифицированным диагнозом РМЖ, в возрасте 23-45 лет, средний возраст больных составил $32,5 \pm 2,5$ лет, у которых проведено изучение клинико-морфологических, молекулярно-биологических особенностей с использованием ИГХ анализа при определении фенотипов РМЖ, а также их биологической классификации. В зависимости от их изменений изучены уровни экспрессии онкобелка Her2/neu, пролиферативная активность клеток опухоли с определением Ki-67, а также уровни изменения количественных и качественных изменений вкДНК с последующей статистико-математической обработкой полученных данных. Использован молекулярно-генетические метод, метод рестрикционного анализа внеклеточной ДНК, методика выделения ядерной ДНК из лейкоцитов крови, определен анализ молекулярной массы вкДНК, методика определения метилирования гена RAR β 2

В третье главе **«Онкоэпидемиологический анализ рака молочной железы на современном этапе»** проведено изучение заболеваемости РМЖ у молодых женщин за период с 2013 по 2017гг.

Для представления существующей ситуации на современном этапе по уровню заболеваемости РМЖ был проведен предварительный анализ онкоэпидемиологической ситуации в целом по миру, а также среди женщин молодого возраста. Он показал, что проблема на сегодняшний день остается актуальной, несмотря на большие усилия различных специализированных

онкологических служб по проведению ранней диагностики и онкоскрининга РМЖ повсеместно во всем мире. При анализе РМЖ по возрастной разбивке определяется увеличивающаяся тенденция заболеваемости РМЖ и активный процесс «омоложения» данной патологии во многих странах мира, что обуславливает высокие показатели заболеваемости и уровня смертности в данной возрастной категории.

Анализ по республике Узбекистан показал, что за изученный период число зарегистрированных случаев РМЖ в молодом возрасте (до 45 лет) с 2013-2017гг. составило 3573 (32,2%) от общего числа больных, впервые взятых на учет за 5 лет с диагнозом РМЖ – 14240. Распределение заболеваемости РМЖ у женщин молодого возраста в Узбекистане по возрастным группам было следующим: в группе 20-24 лет – 36 (0,32%); 25-29 лет – 185 (1,67%); 30-34 лет – 652 (5,89%); 35-39 лет – 1112 (10%); 40-44 года – 1576 (14,2%).

Анализ среднего возраста больных РМЖ молодого возраста по Республике составил $37,5 \pm 0,10$ лет, динамические изменения по годам выявили незначительные колебания, в целом значения возраста не изменялись и к 2017г. он составил 37,5 лет, а изучение повозрастных трендов в динамике показали тенденцию к снижению и среднегодовой темп убыли выровненных показателей составил $T_{y6} = -0,1\%$.

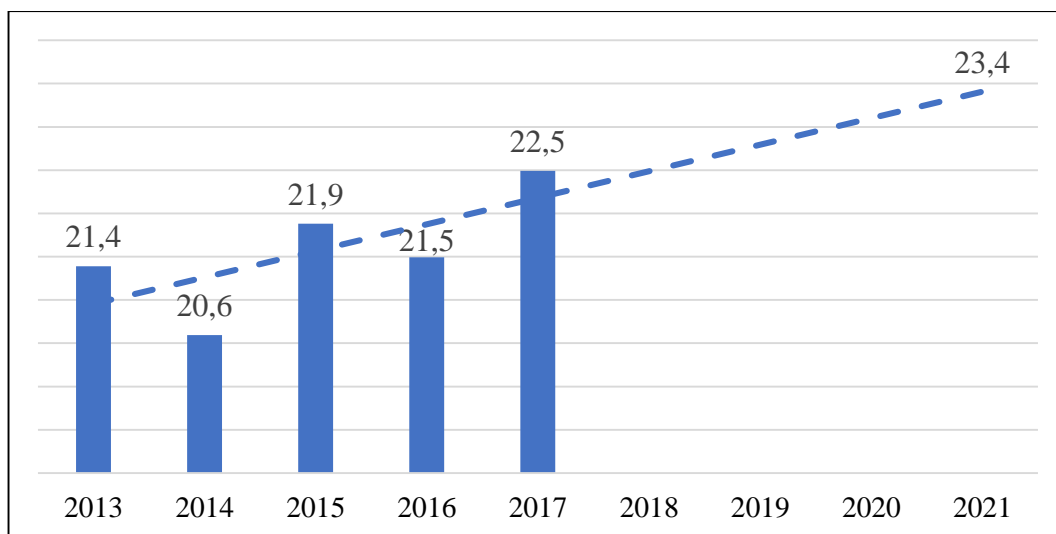


Рис.1. Прогнозирование показателя заболеваемости РМЖ у женщин молодого возраста до 2021г. по республике Узбекистан.

Изучение возможных прогнозных показателей, проведено вычислением стандартизованных показателей заболеваемости РМЖ молодого возраста на мировой стандарт, исходя из определённых показателей математически рассчитана заболеваемость РМЖ у женщин молодого возраста к 2021 году, которая по республике Узбекистан, при сохранении линейности трендов заболеваемости, возможно составит $5,5 \pm 0,10^{0/0000}$ (95%ДИ = $4,0-4,4^{0/0000}$) (смотрите Рисунок 1).

В четвертой главе под названием «Молекулярно-биологические маркеры, их особенности и прогностическая значимость у больных РМЖ

молодого возраста», посвященной изучению молекулярно-биологических маркеров, их особенностей и прогностической значимости. Было обследовано 80 больные молодого возраста с верифицированным диагнозом (первичным) РМЖ в стадии T₁₋₄N₀₋₃M₀, получившие лечение в отделении онкомамологии РСНПМЦОиР МЗ РУз, в возрасте 23-45 лет.

Больные были распределены по стадиям процесса, клиническим формам, гистологическим типам, которым до начала специфического лечения проведены комплексные иммуногистохимические исследования с определением уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов: эстрогенов, прогестерона и онкобелка HER2/neu (биопсийный материал). Наибольшее число больных было в IIb - 56,2% и IIIa-32,5%, в IIb- 8,7%, на ранних стадиях число больных было наименьшим IIa- 2,5%. Изучение клинических форм у больных РМЖ показало, что они были распределены следующим образом: больше всего встречалась отечно-инфильтративная форма-46,3%; узловая-43,7%; панцирная и рак Педжета соска-3,75%; маститоподобная-2,5%.

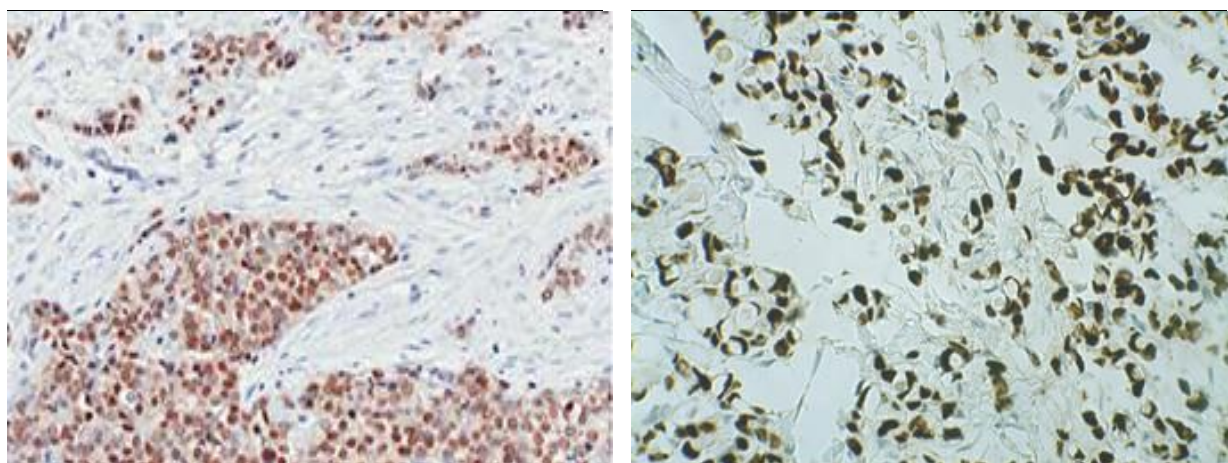
Средний возраст больных составил 30-35 лет, при этом РМЖ наиболее часто встречался до 35 лет – 35%; до 30 лет – 26,3%; 41-45 лет – 21,3%; наименьшее число больных было в возрасте 36-40 лет – 17,5%.

Большинство опухолей в исследуемой группе по гистологической форме были представлены инвазивно-протоковый рак – 83,8%; инвазивно-дольковый рак - 6,3%; меньше всего - медуллярный - 3,8%; рак Педжета соска –3,7% и другие формы – 2,5%.

Также в данной работе проведено изучение с использованием иммуногистохимических (ИГХ) методов исследования по определению эстроген и прогестерон рецепторов, Her2/neu, Ki67.

ИГХ исследование было выполнено 80 больным с верифицированным диагнозом РМЖ. Рецепторы эстрогена и прогестерона, HER2/neu определяли наборами Dako Cytomation, (K0673), Дания. В зависимости от экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона ядро клеток РМЖ окрашивались от светло-бежевого до темно-коричневого. Определение эстроген и прогестерон рецепторов, Her2/neu, Ki67 рассматривается на сегодняшний день как один из стандартов для проведения успешного гормонального и таргетного лечения.

Изучение гормональных рецепторов показало (смотрите Рисунок 3), что положительная экспрессии RE и RP (RE+/RP+) была выявлена у 37(46,2%); отрицательная RE и положительная RP (RE-/RP+) у 6 (7,5%); положительная RE и отрицательная RP (RE+/RP-) у 12 (15%); отрицательная RE и RP (RE-/RP-) - у 25 (31,2%) больных (смотрите Рисунок 2).



а

б

Рис.2. а) ИГХ метод рецепторы эстрогенов в клетках РМЖ. (Ув. х200.) б) ИГХ метод рецепторы прогестеронов в клетках РМЖ. (Ув. х200.)

Изучение гормональных рецепторов показало (смотрите Рисунок 3), что положительная экспрессии RE и RP (RE+/RP+) была выявлена у 37(46,2%); отрицательная RE и положительная RP (RE-/RP+) у 6 (7,5%); положительная RE и отрицательная RP (RE+/RP-) у 12 (15%); отрицательная RE и RP (RE-/RP-) - у 25 (31,2%)больных.

При этом корреляционный анализ среди обследованных пациенток с РМЖ показал, достоверно положительную корреляцию возраста с уровнем экспрессии РЭ ($r=0,62$; $p<0,05$).

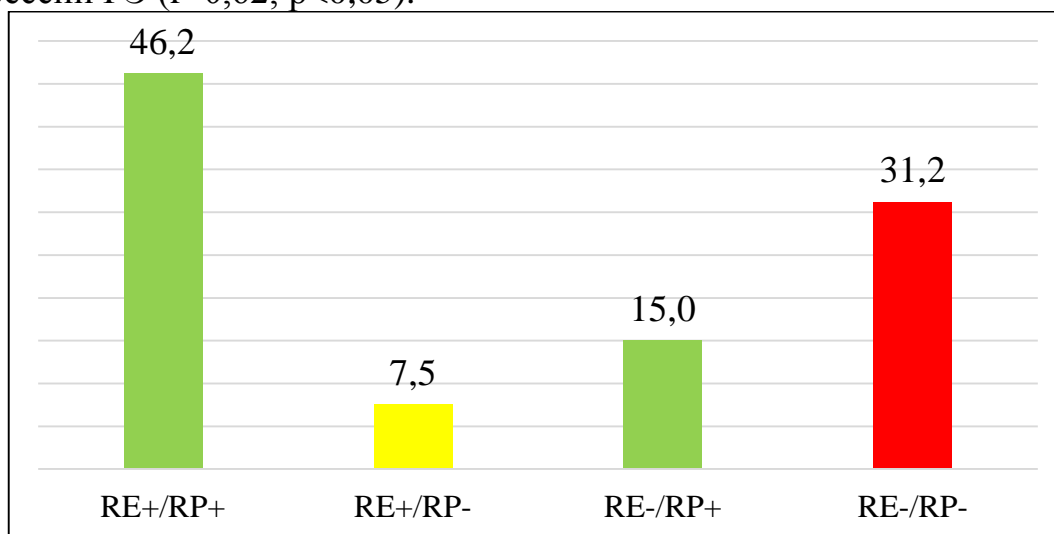


Рис.3. Экспрессия эстроген и прогестерон рецепторов

Определение экспрессии рецепторов Her2/neu проведено у 80 больных РМЖ у женщин молодого возраста в биопсийном материале с иммуногистохимическим исследованием, при этом в зависимости от уровня экспрессии больные были разделены на 4 группы:

- 1-группа - в опухолях Her2/neu онкобелок (0) отсутствует;
- 2-группа - со слабой экспрессией Her2/neu онкобелка (1+);
- 3-группа - с умеренной экспрессией онкобелка Her2/neu (2+);

4-группа - с сильной (3+) гиперэкспрессией Her2/neu, (смотрите Рисунок 4, а,б,в,г).

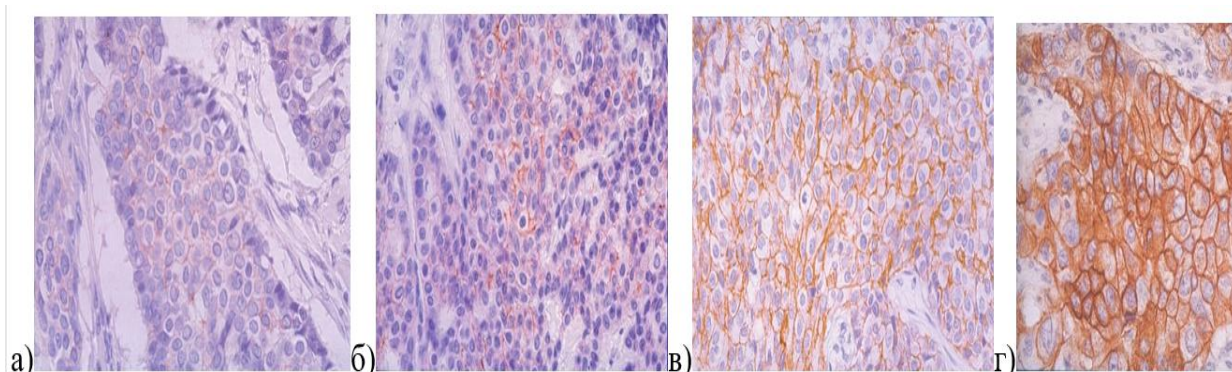


Рис.4. Экспрессия онкобелка Her2/neu в клетках РМЖ в зависимости от фенотипов (а–отрицательный; б – слабо-положительный; в – положительный; г – трижды положительный)

Изучение экспрессии Her2/neu у больных РМЖ молодого возраста проведено у 80 больных. Экспрессия Her2/neu в клетках РМЖ отсутствовала (Her2/neu (-) отрицательный фенотип), у 37 больных, это составило - 46,3%; у 16 определялся слабоположительный фенотип (Her2/neu (1+))- 20%; Her2/neu(2+) положительный фенотип у 11 - 13,8%; (Her2/neu(3+)) трижды положительный у 16 - 20%.

Для изучения возрастных особенностей и изменения уровня экспрессии периодов у больных РМЖ молодого возраста. При оценке экспрессии HER-возраста больных. Экспрессия выражена сильнее в группе больных 31-35 лет

Г
и
п
е
р
э
к
с

Таблица 1

Уровни экспрессии онкобелка Her2/neu при раке молочной железы в зависимости от возраста пациентов

Возраст	Her2/neu								Всего	
	0 (-)		1(+)		2(++)		3(+++)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25-30 лет	7	8,8	3	3,8	2	2,5	5	6,3	17	21,3
31-35 лет	16	20	3	3,8	5	6,3	8	10	32	40
36-40 лет	5	6,3	4	5	2	2,5	2	2,5	13	16,3
41-45 лет	8	10	5	6,3	3	3,3	2	2,5	18	22,5
Всего	37	45	15	18,8	11	15	16	21,3	80	100

п
е
п
и
о
д
т
и

Проведенные исследования показали, что пациенты с люминальным А

является не только плохим прогностическим фактором (увеличивается риск рецидивов), но и снижающим эффективность проводимой химио-гормонотерапии. Экспрессия была выражена сильнее в группе больных до 35 лет, но с увеличением возраста отмечалось её снижение (смотрите Таблицу 1).

neu с фенотипом RP(-)/RE(-) - 16,3%; тройной негативный под тип - 22,5% (смотрите Таблицу 2).

Таблица 2

Распределение больных по молекулярным подтипам

Молекулярные подтипы	RE	RP	HER-2	Итого	
				n	%
Люминальный А	+	+	-	14	17,5
Люминальный В HER-2 отр. (-)	+	-	-	19	23,8
HER-2 полож. (+)	+	+/-	+	16	20
С гиперэкспрессией HER-2	-	-	+	13	16,2
Тройной негативный	-	-	-	18	22,5
Всего				80	100

Одним из прогностических факторов, влияющих на поведение опухоли, является пролиферативная активность клеток, определение которых проводилось ИГХ методом путем подсчета индекса Ki67, в биопсийном материале, полученным из опухолей больных РМЖ. При ИГХ исследовании в гистологических препаратах Ki67 определялся в виде окрашенных в коричневый цвет опухолевых клеток, при этом в зависимости от уровня положительно окрашенных опухолевых клетках подсчитывался процент количества положительно окрашенных ядер (смотрите Рисунок 5).

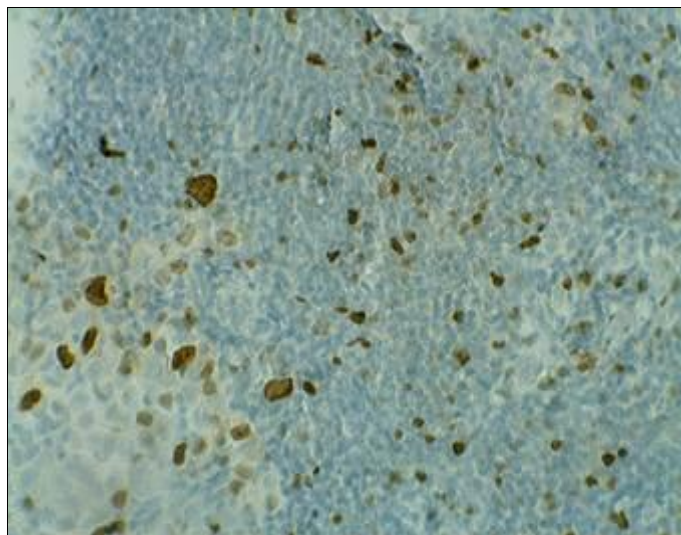


Рис.5. Экспрессия антигена Ki-67 в клетках РМЖ (Ув.х200)

В работе также изучен индекс пролиферации Ki-67 в зависимости от стадии процесса и экспрессии Her2/neu. Анализ показал, что даже при маленьких размерах опухолей, менее 2см, при отсутствии метастазов в регионарные л/у выявляется высокая пролиферативная активность опухолевых клеток – экспрессия Ki-67 более 75% во IIa и IIb – 17,6%, с увеличением стадии процесса отмечается увеличение индекса Ki-67, который

при IIIa составил - 43,8%. Это является свидетельством высокой агрессивности опухолевых клеток, даже при её малых размерах (смотрите Таблицу 3).

Таблица 3

Распределение больных РМЖ МЖ в зависимости от стадии процесса и уровня индекса пролиферации Ki-67

Стадии РМЖ	уровень экспрессии антигена Ki-67			
	<35-44%	45-60%	61-75%	75-95%
IIa- (T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂ N ₀ M ₀)	-	-	1,3	1,3
IIb-(T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀)	3,8	7,5	12,5	16,3
IIIa - (T ₁₋₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁₋₂ M ₀)	1,3	6,3*	13,8	21,3
IIIb- (T ₄ N ₁₋₂ M ₀)	-	3,8	6,3	5,0
Всего:	5,0	17,5	33,8	43,8

Примечание: * - статистически достоверное отличие p<0, 05

Исходя из результатов иммуногистохимических анализов, отмечено что, частота возникновения локальных рецидивов и отдаленных метастазов достоверно выше у больных до 35 лет. Отдаленные метастазы в исследуемой группе возникали наиболее чаще у женщин до 35 лет, чем в остальных возрастных категориях.

При отсутствии рецепторов эстрогена и прогестерона на поверхности опухолевых клеток наблюдается более агрессивное течение заболевания. У пациентов с такими фенотипами опухолей достоверно чаще встречаются

м
е
т
а
с
т
а
з

В пятой главе «Анализ количественных и качественных нарушений внеклеточной ДНК онкологических больных», проведен изучение клинических и диагностических критериев, концентрации вкДНК плазмы больных РМЖ женщин молодого возраста. Концентрации вкДНК плазмы больных РМЖ женщин молодого возраста варьировала от 120 нг/мл до 197 нг/мл и в среднем составляла 157,2 нг/мл. Содержание вкДНК плазмы пациентов при РМЖ увеличивается в среднем на 57%, по сравнению с контролем. Нами показано достоверное увеличение концентрации вкДНК у больных РМЖ. Концентрация вкДНК плазмы данных больных достоверно отличается от нормы.

а
р
н
ы
е

Внеклеточную ДНК можно детектировать в биологических жидкостях организма, для создания методов малоинвазивной диагностики. Нами показано, что концентрация и состав вкДНК плазмы крови существенно изменяются при развитии РМЖ, являясь прогностическим маркером при определении ранних форм данной патологии.

При онкологических заболеваниях происходят не только количественные изменения уровней вкДНК плазмы, но и качественные нарушения, т.е. фрагментация ДНК, с появлением низкомолекулярных нуклеосомных ДНК. Определение нуклеосом в циркулирующей крови (ЦК) можно использовать для диагностики и определения стадии заболевания.

С этой целью проведена качественная оценка состава вкДНК плазмы больных РМЖ МЖ в исследуемых группах. Анализ молекулярной массы вкДНК проводился с использованием метода электрофореза в 2% агарозном геле.

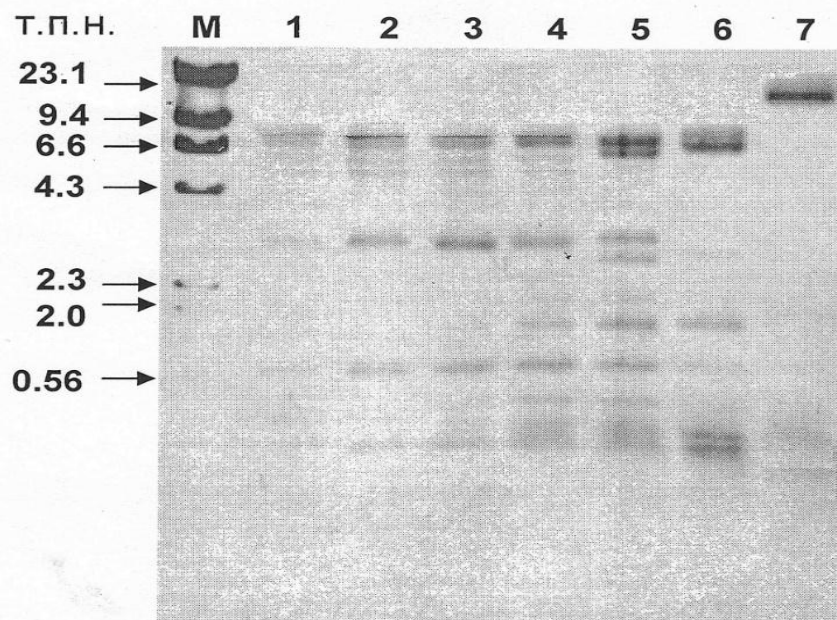


Рис.6. Качественная оценка вкДНК плазмы крови больных РМЖ (m – ДНК маркер 100kb, М – λ EcoR I; 1-(9,4; 6,6 т.п.н.), 2 – (9,4; 3,5 т.п.н.); 3- (9,4; 3,2; 2,0; 0,6; 0,4 т.п.н.); 4-(9,4; 6,8;1,8; 0,6; 0,2 т.п.н.); 7 – норма (22,1 т.п.н.).

Из полученного анализа (смотрите Рисунок 6), на котором представлена электрофореграмма вкДНК здоровых женщин и больных РМЖ молодого возраста, при наличии РМЖМЖ появляются низкомолекулярные фрагменты, имеющие различные размеры, что связано с происходящими фрагментациями вкДНК у больных РМЖ. При этом следует отметить возможность определения фрагментаций ДНК у больных РМЖ молодого возраста электрофоретическим методом, который прост в воспроизведении, относительно недорогой и не требует дорогостоящего оборудования и реактивов, в связи с чем, он может быть использован для выявления и ранней диагностики РМЖ у женщин молодого возраста.

Таким образом, на основании данных по содержанию вкДНК в плазме при РМЖ у молодых женщин можно сделать заключение, что количественное

и качественное определение концентрации вкДНК плазмы может служить эффективным показателем при дифференциальной диагностике РМЖ и использовано для оценки стадии заболевания, мониторинга и прогноза лечения.

Определение фрагментированных участков вкДНК в плазме больных позволяет считать его маркером прогноза при развитии предопухолевых изменений, что дает возможность рекомендовать его для использования выявления групп потенциального риска развития РМЖ.

Для определения онкоспецифических последовательностей вкДНК при РМЖ молодого возраста были использованы ПЦР реакции спраймерами гена RARβ2. Использование праймеров, специфичных для гена RARβ2 при РМЖ в ПЦР реакции с вкДНК показало статистическую достоверность ($\pi^2=4,1$; $p=0,03$; OR=2,6 95%ДИ-1,2-12,2). Исходя из этого, мы получили подтверждение доказывающее принадлежность вкДНК выделенную из плазмы больных РМЖ молодого возраста, являющуюся специфичной для ткани молочной железы, так как она содержит последовательности характерные для гена RARβ2, что позволяет доказательно говорить об отношении выделенных вкДНК к опухолевым, а именно к РМЖ.

Проведенные исследования показали, что вкДНК полученная от больных РМЖ молодого возраста имеет онкопоследовательности, специфичные для гена RARβ2, т.е. полностью подтверждает её опухолевую природу (смотрите Рисунок 7).

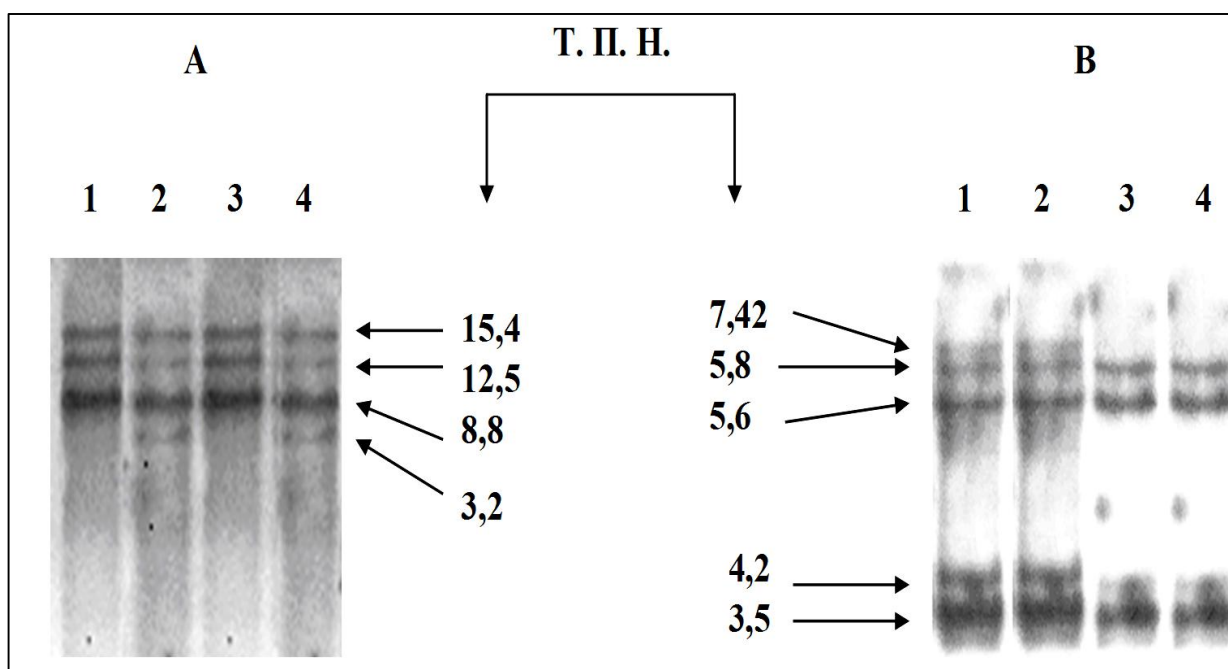


Рис.7. Электрофореограмма ПЦР продукта гена RARβ2 при РМЖ молодого возраста

Ген RARβ2 при РМЖ молодого возраста подвергается аномальной эпигенетической регуляции, в связи с чем, определяется метилирование промоторной области, выявляемые на данном гене. Обнаруженные функциональные нарушения этого гена, которые в наибольшей степени показывают активность при РМЖ молодого возраста позволяют

рекомендовать его в качестве системы диагностических маркеров канцерогенеза при РМЖ молодого возраста. Изучение метилирование CpG-островков гена с определением наиболее высоких частот является фундаментальной базой для дальнейшей разработки диагностических тест-систем РМЖ МЖ.

Изучены изменения уровней вкДНК в динамике при использовании стандартной химиотерапии по схеме FАС: Циклофосфан, 5-фторурацил и доксорубин, с последующей их оценкой после проведения 2-х курсов химиотерапии. С этой целью было сформирована группа больных РМЖ молодого возраста, у которых получены плазма крови для исследования вкДНК до и после проведения курса химиотерапии.

Исследования показали, что у больных РМЖ молодого возраста при прогрессировании заболевания наблюдается повышение концентрации вкДНК в 53,7% случаях (из 80 больных у 43). После проведения НПХТ (2 курса) наблюдается динамичное снижение концентрации вкДНК, а затем повторное повышение, у некоторых больных (II стадия) содержание вкДНК снижалось до уровня нормы. В связи с этим определение концентрации вкДНК плазмы крови по-всей видимости является перспективным в плане оценки эффективности и мониторинга проводимой терапии при наблюдении больных в динамике, а также раннего выявления рецидива заболевания (прогноз) (смотрите Рисунок 8).

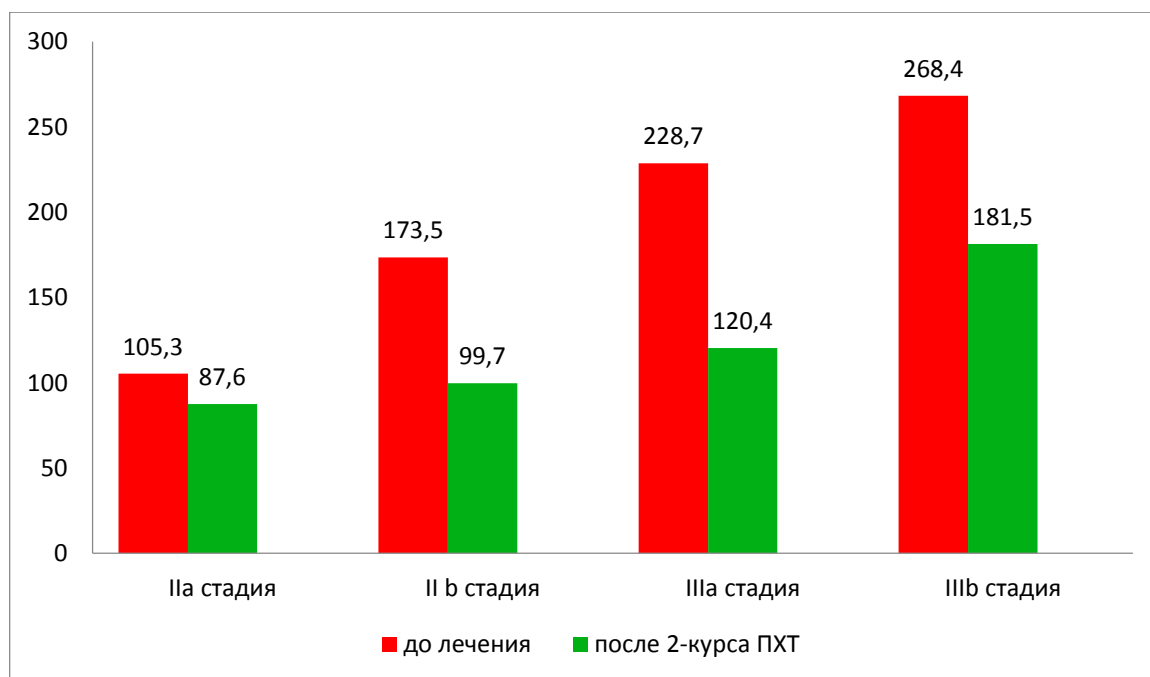


Рис.8. Изменение концентрации вкДНК в плазме крови больных РМЖ молодого возраста до и после проведения НПХТ (2 курса)

Проведенные исследования позволяют сделать предварительный вывод, о том, что повышение содержания вкДНК в плазме крови больных РМЖ зависит от стадии процесса, может предопределять неблагоприятный исход, а также неэффективность лечения, что является необходимым при проведении мониторинга динамических изменений в период проведения специальной

терапии. В этой связи количественная оценка содержания вкДНК у больных РМЖ молодого возраста может быть использована в качестве биомаркера по определению индивидуальной чувствительности организма к терапевтическому воздействию химиопрепаратов.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что вкДНК, определяемая в плазме больных РМЖ молодого возраста, содержит онкопоследовательности специфичные для ткани молочной железы и может быть использована в качестве маркера диагностики у больных с этой патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Роль молекулярно-биологических маркеров в прогнозе рака молочной железы у молодых женщин» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Общая тенденция роста РМЖ МЖ по Республике Узбекистан связана с увеличением заболеваемости в возрастной группе в 20-24 и 25-29 лет. Соответственно тренды заболеваемости во всех возрастных группах имели тенденцию к росту: 20-24 лет – $T_{пр}=+0,007\%$; 25-29 лет - $T_{пр}=+0,28\%$; 35-39 лет - $T_{пр}=+0,56\%$; 40-44 года - $T_{пр}=+0,65\%$, кроме возрастной группы - 30-34 лет - $T_{уб}=-0,006\%$. Средний возраст больных РМЖ молодого возраста по Республике составил 37,5 лет.

2. Изучение биологических особенностей опухоли молочной железы у молодых женщин показало, что у больных моложе 35 лет, чем в более старших возрастных группах в большинство случаев имело место трижды-негативный и Люминальный В подтип РМЖ (23,7% и 22,5%), что говорит о высокой злокачественности и агрессивности заболевания у пациентов моложе 35 лет, что также подтверждается высокой концентрацией и уровнем метилирования вкДНК.

3. При изучении среднего уровня содержания вкДНК в плазме исследуемых групп, выявлено что, у здоровых доноров он составил в среднем 54,2 нг/мл, у женщин с доброкачественными изменениями молочных желез 87,8 нг/мл и у пациентов РМЖ 157,2 нг/мл. Следует отметить, что явные количественные и качественные изменения вкДНК был у больных в возрасте 31-35 лет. Повышенное содержание вкДНК в плазме крови у больных РМЖ молодого возраста определяет неблагоприятный исход заболевания.

4. Полученные данные позволили выявить особенности экспрессии вкДНК и уровня метилирования RAR β 2 при различных гистогенетических подтипах РМЖ. Гиперметилирование RAR β 2 ассоциируется с неблагоприятным клиническим течением РМЖ, что позволяет включить его в систему биомаркеров прогнозирования течения и клинического исхода заболевания, а так же для разработки стратегии персонализации лечения РМЖ. Эпигенетические изменение этого гена могут являться молекулярным маркером ранней злокачественной трансформации РМЖ ещё до её появления

и показателем прогноза заболевания, а также в мониторинге после проведенной специализированной терапии.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 AT REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL CENTER OF
ONCOLOGY AND RADIOLOGY ON AWARD SCIENTIFIC DEGREE**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC – PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

ZAKIROVA LOLAKHON TULKUNOVNA

**THE ROLE OF MOLECULAR - BIOLOGICAL MARKERS IN THE
PROGNOSIS OF BREAST CANCER IN YOUNG WOMEN**

14.00.14 – Oncology

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

TASHKENT–2020

The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in №B2018.2.PhD/Tib 656.

The doctoral (PhD) dissertation has been done in the Republican specialized scientific–practical medical center of oncology and radiology.

Abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been posted on the website of Scientific Council (www.cancercenter.uz) information-educational portal “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Scientific mentor:	Alimkhodjaeva Lola Telmanovna Doctor of Medical Sciences
Official opponents:	Djuraev Mirjalol Dehkanovich Doctor of Medical Sciences, Professor Islambekova Zulfiya Astanakulova Doctor of Medical Sciences
Leading organization:	Republican Oncological Scientific Center (Republic of Tajikistan, Dushanbe)

The defense will be taken place on «____» _____ 2020 at _____ o'clock at the meeting of the scientific council on “_____” _____ 2019, DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Address: 383 Farobi str., 100174, Tashkent city. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-19; e-mail: info@cancercenter.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registration number №____). Address: 383 Farobi str., 100174, Tashkent city. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-19; e-mail: info@cancercenter.uz.

Abstract of the dissertation sent on «_____» _____ 2020.
(mailing report №_____ on _____ 2020).

M.N. Tillyashaykhov

Chairman of the scientific council to award of scientific degree, doctor of medical sciences, professor

A.A. Adilkhodjayev

Scientific secretary of the scientific council for award of scientific degree, doctor of medical sciences

M.Kh. Khodjibekov

Chairman of the scientific seminar at the scientific council for award scientific degree, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD Dissertation)

The aim of the research work is a improving the results of diagnosis and prognosis of breast cancer in young women based on the identified molecular biological changes with an epidemiological assessment of the situation in the Republic of Uzbekistan.

The object of the scientific research for epidemiological analysis was the data obtained from official reports - "Report on diseases of malignant neoplasms" (accounting form No. 7-SSV) for 2013-2017 and data of the State Statistics Committee of the Republic of Uzbekistan on the number of female population in the Republic of Uzbekistan for 2013-2017. The object of the clinical study was 80 patients up to 45 years old, with a verified diagnosis of breast cancer, stages $T_{1-4}N_0-2M_0$ (II-III clinical stages), who were examined and treated in the mammology department of the Republican Specialized Scientific and Practical medical Center of Oncology and Radiology of Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

The scientific novelty of the research is to obtain the following results:

was substantiated oncoepidemiological assessment of the incidence of breast cancer and breast cancer in young women in the Republic of Uzbekistan in dynamics over 2013-2017;

a miscalculation of the trends in incidence was proved, followed by the calculation of the prognosis for women with breast cancer breast cancer in young women by 2021 in the Republic of Uzbekistan;

criteria for predicting and predicting the disease are substantiated, depending on the clinical, morphological and molecular biological characteristics of breast cancer in young women;

the possibility of predicting and using cfDNA as a biomarker for early diagnosis is proved, and the need for a personalized approach to the problem of breast cancer in young women is justified;

quantitative and qualitative changes in cfDNA are substantiated, the results of which can be used in early and differential diagnosis of breast cancer in young women, determining the stage of the disease and prognosis;

analyzed the methylation status of RAR β 2 genes, which showed the possibility of its use in identifying tumor tissue in breast cancer, as well as in predicting and monitoring breast cancer in young women after specialized therapy.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained to substantiate the role of molecular biological markers in the prognosis of breast cancer in young women:

approved the methodological recommendations "A method for predicting the results of treatment of breast cancer in young women" (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r / 356 dated September 17, 2019). Methodical recommendations have improved the results of treatment of breast cancer in young women using the forecasting method;

The scientific results obtained to substantiate the role of molecular biological markers in the prognosis of breast cancer in young women have been introduced into practical healthcare, including the clinical activities of the Syrdarya and Ferghana

branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology (Ministry of Health Conclusion No. 8n -r / 356 dated 09/17/2019). The implementation of these guidelines allowed the use of a method for predicting the results of treatment of breast cancer in young women, which made it possible to significantly increase the effectiveness of therapy.

Structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusion, list of used literature and the volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Алимходжаева Л.Т., Закирова Л.Т., Зиявутденова С.С. Молекулярно биологическое исследование рака молочной железы у женщин молодого возраста // Журнал теоретической и клинической медицины 2016. №5. – С.97-99. (14.00.00; №3)

2. Zakirova L., Alimkhodjaeva L., Kadirova D.A. Chromosomal Disorders and Aberrant DNA Methylation as Ealy Biomarkers of Breast Cancer Risk in young women // Journal of Life Science and Biomedicine 2018. - №8(1).(14.00.00, GIF (6) GIF 0,876)

3. Alimkhodjaeva L.T, Zakirova L.T, Nigmanova N.A., Hodjaev A.V., Norbekova M.H., Zahirova N.N. Morphological characteristics of methods for assessing Ki67 in infiltrating breast cancer // European Journal of Pharmaceutical and Medical Research 2019. - №6(3). P. 94-95. (14.00.00, SJIF 4,897 (24))

4. Alimkhodjaeva L.T, Zakirova L.T, Nigmanova N.A., Hodjaev A.V., Norbekova M.H., Zahirova N.N. Immunological differences three negative luminal breast cancer in young patients // European Journal of Pharmaceutical and Medical Research 2019. - №6(3). P. 92-93. (14.00.00, SJIF 4,897 (24)).

5. Alimkhodjaeva L.T., Zakirova L.T., Nigmanova N.A., Hodjaev A.V., Norbekova M.H., Zahirova N.N. Diagnostic Significance Molecular Genetic Prognosis of the Breast cancer Clinical Course // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2019 - 9(9). P. 325-328. (14.00.00, №1)

II бўлим (II часть; II part)

1. Закирова Л.Т., Алимходжаева Л.Т. Рак молочной железы у женщин молодого возраста // Материалы научно-практической конференции. «Актуальные проблемы опухолей опорно - двигательного аппарата и головы – шеи». – Нукус, 2014. – С. 38-39

2. Zakirova L., Alimkhodjaeva L. The breast cancer in young women during pregnancy and lactation. BCY2- 2nd Breast cancer in young women Conference, Dublin, Ireland, 2014. Abstract book. P. 17-23

3. Закирова Л.Т., Алимходжаева Л.Т. Рак молочной железы у молодых женщин // Евразийский Онкологический Журнал. Тезисы VIII Съезда Онкологов и Радиологов СНГ и Евразии 2014. №3(03).С. 239.

4. Alimkhodjaeva L., Zakirova L., Diagnostic value of immunochemical and molecular biological in younger patients with breast cancer // Annals of Oncology ESMO Asia International Congress 2015. Volume 26, Supplement 9, P. 26.

5. Alimkhodjaeva L., Zakirova L. Clinical and diagnostic substantiation of new approaches in predicting breast cancer in fertile age women // Annals of Oncology ESMO Asia International Congress 2015. Volume 26, Supplement 9, 2015.

6. Zakirova L., Aloeв B., Alimkhodjaeva L. Modernization of treatment methods in young women with breast cancer. ICACT 2016. (International Conference)

7. Zakirova L.T. Molecular mechanisms of regulation of proliferation markers of breast cancer in young patients // Annals of Oncology ESMO Asia Congress 2016. Annals of Oncology 27 (Supplement 9), 2016.

8. Закирова Л.Т., Алимходжаева Л.Т., Ходжаев А.В., Нигманова Н.А. Аберрантное метилирование ДНК – как биомаркер ранней диагностики РМЖ // Клиническая и Экспериментальная Онкология. Материалы конференции 2018. С. 90.

9. Закирова Л.Т. «Хромосомные нарушение и аберрантное метилирование ДНК – как биомаркер ранней диагностики рака молочной железы». Евразийский Онкологический Журнал. X Съезда Онкологов и Радиологов СНГ и Евразии 2018. Том 6. №1. С. 150.

Автореферат “Клиник ва экспериментал онкология” журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлари мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди 23.01.2020 й. Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси. Шартли босма табағи 3. Адади 100. Буюртма № 15.

Гувоҳнома реестр №10-3719.
«Тошкент кимё-технология институти» босмахонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.