Национальный Центр Онкологии и Гематологии при МЗ КР

Кыргызская Государственная Медицинская Академия имени И.К. Ахунбаева

УДК 618.146-006-036.22:575.174.015.3(575.2)

На правах рукописи

БУКУЕВ НУРБЕК МЕДЕТБЕКОВИЧ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ НА МОДЕЛИ КЫРГЫЗСТАНА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук
14.01.12-онкология

Бишкек 2021

Научный консультант:	**Султангазиева Бактыгуль Бекбоевна** доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	**Сатылганов Ишенбек Жусуевич** доктор медицинских наук, профессор, зав.кафедры Патологической анатомии КГМА им. И.К. Ахунбаева
	Огнерубов Николай Алексеевич доктор медицинских наук, профессор, зав.кафедрой Онкологии, Медицинского института ТГУ им. Г.Р.Державина
	Чингисова Жанна Казбековна доктор медицинских наук, профессор, главный врач ТОО Burch Medical
Ведущее учреждение:	ФГБУ НМИЦ им. Н.Н.Блохина

Защита состоится « » июня 2021 г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 14. 19. 604 при Национальном центре онкологии и гематологии МЗ КР (720010, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92) и Кыргызской Государственной Медицинской Акакдемии им. И.К. Ахунбаева (720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке КГМА им. И.К. Ахунбаева

Автореферат разослан «___» _____2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета кандидат медицинских наук Тургунбаев У.А.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Проблема рака шейки матки (РШМ) является одной из наиболее актуальных проблем в современной онкологии, так как это заболевание является одним из самых распространенных среди женской популяции. РШМ является ведущим в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся странах Азии и Африки (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2014; Hansen B.T. et al., 2014), а также важной медицинской и социальной проблемой в экономически развитых странах мира (Бахлаев И.Е. 2011; Kelava I. et al., 2012; Jung K.W. et al., 2013; Karadag G. et al., 2014).

По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляется более 530 тыс. больных РШМ, что составляет 5% от всех локализаций (Parkin D.M., et al., 2014). В Российской Федерации по сравнению с другими экономически развитыми странами заболеваемость РШМ остается довольно высокой — 17-19 на 100 тыс. женского населения (Зароченцева Н.В., 2017; Клинышкова Т.В. и др. 2018). В России РШМ занимает 6-е место (5,2%) в структуре заболеваемости и 7-е место (5,0%) в структуре смертности от злокачественных новообразований, а среди онкогинекологической патологии РШМ удерживает 2-е ранговое место (Чиссов В.И., 2011; Давыдов М.И., Аксель Е.М. , 2014).

Показатели заболеваемости РШМ варьируют по всему миру. Максимальные показатели заболеваемости зарегистрированы на Гаити, в Никарагуа, Боливии, Гвинее; минимальные – в Китае, Турции, Сирии, Греции, Израиле. Имеются этнические особенности в распространении РШМ в мире (Mihajlović J., et al., 2013; Bagcchi S. etl., 2014; Song B.,2017; Chan D.N.S., 2017).

Повозрастной показатель заболеваемости РШМ имеет тенденцию к омоложению. Если ранее большинство женщин заболевали в 40-50 лет, то в последнее десятилетие, несмотря на то, что имеет место снижение уровня заболеваемости РШМ в экономически развитых странах, отмечается рост заболеваемости женщин в возрасте до 35 лет (Англия, Австралия, Новая Зеландия) (Gompel A., et al., 2013; Henley S.J. et al., 2014; Lynge E. et al., 2014).

В Кыргызстане РШМ в общей структуре заболеваемости занимает 4-е место, что составляет 11% среди всех опухолей женщин. Среди заболеваемости онкопатологией у женщин РШМ занимает 2-е место после рака молочной железы. Отличительной чертой РШМ в Кыргызстане является запущенность опухолевого процесса. По данным некоторых авторов РШМ II-III стадией составляет 83,9%, а пятилетняя выживаемость больных с этими стадиями составляет 30-32% (Камарли З.П., 2003; Измайлова З.М. и др., 2007). При Iб стадии метастазирование наблюдается в 20%; II стадии – до 30-35% больных.

В настоящее время изучены факторы риска, приводящие к развитию предопухолевых процессов и РШМ: количество сексуальных партнеров, курение, этническая принадлежность, низкий социально-экономический статус и наличие папилловирусной инфекции. Так рядом исследований

последних лет доказана роль высокоонкогенных типов вирусов папиломы человека (ВПЧ) в возникновении цервикальных внутриэпителиальных неоплазий и их прогрессии в РШМ (Новик В.И., 2002; Мзарелуа Г.М., и др., 2018; Vaccarella S.et al., 2014; Thompson B., et al, 2014).

Молекулярный механизм действия белков ВПЧ (Е2, Е5, Е6, Е7) описан в ряде работ, в которых установлено действие этих белков на репликацию и транскрипцию генома клеток, инактивацию функции некоторых генов, а также их связь с рецепторами факторов роста (Сафронникова Н.Р. и др., 2003; Суламанидзе Л.А. и др., 2016; Рудакова А.В. и др. 2017). По международным данным пик инфицирования ВПЧ приходится на 25-29 лет, а первый пик заболевания РШМ возникает через 10 лет у женщин в возрасте 35-39лет. Около 76,7% случаев РШМ в мире вызывается ВПЧ 16 и 18 типов (Bosch F.X. et al., 2002; Tay S.K.. et al., 2012; Guan P. et al., 2012; Agorastos T., et al., 2014).

В подавляющем большинстве случаев инфекция HPV проходит транзиторно, однако примерно у одной десятой части инфицированных женщин возникают дисплазии шейки матки и лишь 1% легких дисплазий переходит в РШМ (Garland S.M., et al., 2012; Gaudet M., et al., 2014; Vicus D., et al., 2014; Whiteman D.C., et al., 2015).

Гистологическая верификация послойных срезов операционного или биопсийного материала, выявляет множественность фокусов патологически измененного эпителия шейки матки в ряде случаев CIN и РШМ (Актанко А.П., 2009). Подробный молекулярный анализ всех таких фокусов дисплазий различной степени тяжести и/или РШМ у больных с использованием микродиссекционной техники, делает возможным выявление генетической и вирусной гетерогенности неоплазий (Киселев В.И. и др., 2008; Бахидзе Е.В. и др., 2016; Bansal A., et al., 2016).

Поскольку гены, отвечающие за иммунный ответ (группа генов HLA, гены цитокинов) являются высокополиморфными, представлялось актуальным изучить генетический полиморфизм этих генов у больных с дисплазиями и РШМ (Chen X., et al., 2011; Habbous S., et al., 2012).

Таким образом, в настоящее время в Кыргызстане отсутствуют достоверные данные о заболеваемости и состоянии онкологической помощи пациенткам РШМ. Среди причин летальности онкологических больных РШМ выходит на ведущие позиции. Вопросы планирования, экономии и упорядочения материальных ресурсов поставлены не на должном уровне. Генетические особенности РШМ в разных этнических группах населения республики вообще не изучались. Известно, что определенные гены, участвующие в регуляции клеток и развитии опухоли шейки матки, могут изменяться, подвергаться повышенной экспрессии. Изучение данных феноменов носит фундаментальный характер, т.к. позволяет выявить этиологические ключи, наметить пути профилактики и определить прогноз злокачественных опухолей человека.

Цель исследования: установление закономерностей распространения и генетических особенностей рака шейки матки в Кыргызской Республике.

Задачи исследования:

1. Выявить и изучить основные закономерности в распространении рака шейки матки в общей структуре общей онкологической заболеваемости в Кыргызской Республике.
2. Изучить клинические стадии рака шейки матки в динамике и выявить конкретные причины увеличения запущенных форм заболевания.
3. Изучить ассоциацию полиморфизма полиморфных вариантов генов *TP* 53(rs104252) и *XRSS 1*(rs25487 и rs1799782) у женщин раком шейки матки и в контрольной группе.
4. Определить частоту полиморфизма генов *TP* 53(rs104252) и *XRSS 1*(rs25487 и rs1799782) с развитием рака шейки матки.
5. Оценить ассоциации выбранных полиморфных вариантов генов с морфологическими показателями, ВПЧ 16 и 18 типа, а также уровнями онкомаркеров SCC и РЭА в крови у женщин раком шейки матки.

Научная новизна

Исследование представляет собой решение актуальной проблемы в изучении клинико-эпидемиологических и генетических особенностей рака шейки матки в Кыргызской Республике.

1. Впервые проведен научный анализ основных закономерностей в распространении рака шейки матки в общей структуре общей онкологической заболеваемости в Кыргызской Республике.
2. Впервые проведен анализ динамики заболеваемости, географической вариабельности, этнических и возрастных особенностей распространения рака шейки матки.
3. Впервые проведена оценка генетического полиморфизма при раке шейки матки в основных этнических группах населения.

Практическая значимость

1. Результаты проведенного исследования позволят создать объективную научную основу для определения диагностических критериев и групп повышенного риска для РШМ.

2. Полученные выводы и рекомендации позволят разработать современные программы профилактики РШМ и реабилитационные мероприятия больных раком шейки матки.

3. Количественные оценки частоты распространения РШМ, его пространственные и временные характеристики, факторы прогноза создадут платформу для углубленного понимания этиологических причин возникновения опухолевого процесса.

4. Оценки и выводы диссертации позволят разработать научную основу при создании ракового регистра по РШМ в Кыргызской Республике.

5. Результаты проведенных исследований позволят актуализировать методические пособия и протоколы диагностики рака шейки матки для практического здравоохранения Кыргызской Республики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Заболеваемость женского населения раком шейки матки в Кыргызстане неравномерная
2. Имеется географическая, повозрастная и этническая вариабельность в распространении рака шейки матки среди женского населения республики;
3. Имеется генетический полиморфизм генов при раке шейки матки. У женщин кыргызской национальности с папилломавирусной инфекцией полиморфный маркер Arg72Pro гена P53 ассоциирован развитием рака шейки матки.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на VI съезде онкологов Республики Казахстан (Алматы, 2016); на Международной научно-практической конференции Международной высшей школы медицины, посвященной 70-летию проф. Чынгышпаева Ш.М. (Бишкек, октябрь, 2018); на Международной конференции «Вопросы науки и практики – 2018 (2 сессия)», Москва, 2018; Международной конференции «Сахаровские чтения», Минск, 2020, межотделенческой конференции кафедры хирургических болезней Международной высшей школы медицины, кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского университета, кафедры онкологии Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева (2020);

Личный вклад автора

Все материалы необходимые для проведения данного исследования были проработаны непосредственно автором: на этапах постановки цели и задач, проведения исследования. Статистическая обработка и анализ полученных данных были выполнены автором лично.

Опубликованность результатов

По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 11 в журналах рекомендуемых ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения; двух глав, включающих обзор литературы и материалы и методы исследования; 3-х глав собственных наблюдений; заключения; выводов; практических рекомендаций и списка использованных источников (222), из которых 85 на русском и 129 на иностранных языках. Диссертация изложена на 158 страницах, иллюстрирована 40 таблицами и 21 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика материала методов исследования

Исследование охватывает период с 2002 по 2015 гг. (14 лет). Материалом исследования служили данные обо всех случаях РШМ по материалам Национального центра онкологии и гематологии (НЦОГ), Ошского Межобластного Центра Онкологии и онкологического отделения Жалалабатской областной больницы. Из данных специализированных учреждений данные о впервые выявленных пациентках собирались по

материалам «Извещений», в котором отражались паспортные, адресные и клинические аспекты. Обязательно проводилась фиксация о верификации диагноза – клинической или морфологической. Всего за исследуемый период времени были зарегистрировано 3728 первичных больных РШМ. Пациентки находились в возрасте от 15 лет и старше.

Методы эпидемиологического исследования

В связи с тем, что основными направлениями дескриптивной эпидемиологии является изучение пространственных и временных изменений частоты злокачественных опухолей, проведено вычисление стандартизованных показателей заболеваемости РШМ. Использованы методы графического и пространственного анализа, исследования по картографированию частоты рака шейки матки в определенном регионе.

Для подсчета показателей заболеваемости РШМ использованы данные погодовой численности населения по областям, по этническому происхождению и в зависимости от условий проживания (город, село, высота над уровнем моря). Рассчитаны грубые, повозрастные и стандартизованные по мировому стандартному населению показатели заболеваемости на 100 000 населения. При обработке материала, характеризующего заболеваемость раком шейки матки у взрослого населения республики, проведено распределение по областям, месту проживания (город, село), возрасту, этническому происхождению, отдельно по годам и за весь период исследования.

Методы молекулярно-генетических исследований

Выявление и дифференциацию ДНК ВПЧ 16 и 18 генотипов в клетках эпителия цервикального канала проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с набором реагентов «АмплиСенс ВПЧ 16/18-FL» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Россия). Уровень ракового эмбрионального антигена (РЭА) и SCC (squamous cell carcinoma antigen – плоскоклеточный рак) в сыворотке крови определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA) набором фирмы Abbott (США).

В протокол исследования включено 205 женщин, из них основную группу составили 103 пациента с гистологически верифицированным диагнозом РШМ, которые в период 2014-2016 гг. находились на стационарном лечении в НЦОГ МЗ КР. В группу сравнения вошли 102 условно здоровые женщины (кыргызки), которые на момент забора крови не имели онкологической патологии в анамнезе и не состояли в родстве с пациентами из основной группы.

Выделение ДНК. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациентов. Выделение ДНК проводили стандартным методом фенол-хлороформой экстракции. В работе были использованы реактивы: Tween 20 («Serva», USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N-метилен бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Sigma).

Ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Все остальные реактивы: KCl, $MgCl_2$, $(NH_4)_2SO_4$, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, Cl были отечественного производства. Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в ИХБФМ СО РАН. Исследование полиморфизмов генов проводилось на базе НИИ Молекулярной биологии и медицины при Национальном Центре кардиологии и терапии имени акад. М. Миррахимова МЗ КР.

Исследование полиморфизмов генов. Идентификацию генотипа в полиморфных локусах *TP53* (rs104252) и *XRCC1* (rs25487 и rs1799782) проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Краткая характеристика исследованных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) представлена в табл. 1.

Таблица 1. Краткая характеристика исследованных ОНП

Ген	Хромосома	Локализация в гене	ОНП	Аминокислотная замена
TP53	17p13.1	экзон 4	rs1042522	p.Arg72Pro
XRCC1	19q13.2	экзон 10	rs25487	p.Gln399Arg
XRCC1	19q13.2	экзон 6	rs1799782	p.Arg194Trp

1 – HGVS Names: NG_007462.1
2 – HGVS Names: NM_002392.5
3 – HGVS Names: NG_007406.1

Информация о последовательностях олигонуклеотидов для анализируемых ОНП, а также об используемой эндонуклеазе рестрикции представлены в табл. 2.

Таблица 2. Структура праймеров для амплификации фрагментов полиморфных локусов *TP53* и *XRCC1*

Полиморфизм (ген)	Последовательность олигонуклеотида 5’>3’	Эндонуклеаза рестрикции
p.Arg72Pro (*TP53*)	F: 5’-TTGCCGTCCCAAGCAATGGATGA-3’ R: 5’-TCTGGGAAGGGACAGAAGATGAC-3’	BstUI
p.Gln399Arg (*XRCC1*)	F: 5’-TGCTTTCTCTGTGTCCA-3’ R: 5’-TCCAGCCTTTTCTGATA-3’	MspI
p.Arg194Trp (*XRCC1*)	F: 5’-GCCCCGTCCCAGGTA-3’ R: 5’-AGCCCCAAGACCCTTTCACT-3’	MspI

Полимеразная цепная реакция. При проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) был использован набор синтезированных праймеров (“Promega”, США).

Амплификацию исследованных полиморфных сайтов проводили в 20 мкл реакционной смеси. В состав реакционной смеси входили: GoTaq-полимераза ((“Promega”, США); 10х ПЦР-буфер (100 мМ Трис-HCl, 500 мМ KCl, 0,8% Nonidet P40, pH=8,8), 50 мМ раствор $MgCl_2$ (финальная концентрация ионов Mg^{2+} – 3,0 мМ); 2,0 мМ раствор смеси дНТФ; смесь прямого и обратного праймеров в концентрации 5,0 мкМ.

Для амплификации полиморфного локуса Arg72Pro гена *P53* использовали праймеры: прямой 5` TTGCCGTCCCAAGCAATGGATGA – 3`, обратный 5` TCTGGGAAGGGACAGAAGATGAC– 3`. После амплификации для расщепления ПЦР-продуктов использовали эндонуклеазу BstUI. Продукты ПЦР разделялись путем электрофореза в 3 %-м агарозном геле и визуализировались в ультрафиолетовом свете с помощью гель-документирующей системы GelDoc IT (UVP, Великобритания) (рис. 1).

Идентификацию генотипов полиморфизма Arg399Gln (rs25487) гена XRCC1 проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Для проведения ПЦР использовали праймеры: прямой 5'-TGCTTTCTCTGTGTCCA-3', обратный – 5'-TCCAGCCTTTTCTGATA-3'. После рестрикции ПЦР продуктов эндонуклеазой MspI генотипы полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 идентифицировали электрофоретически в 3% агарозном геле.

О наличии гомозигот дикого типа (Arg/Arg) судили по присутствию в геле фрагментов ДНК длиной 374+241 п.н., фрагменты длиной 615+374+241 п.н. свидетельствуют о гетерозиготе (Gln/Arg), а фрагмент длиной 615 п.н., соответствовал гомозиготному состоянию минорного аллеля (Gln/Gln). М-маркер молекулярных весов 100 п.н.

Идентификация генотипов полиморфного локуса полиморфного локуса ***Arg194Trp*** гена ***XRCC1*** проводилась с использованием праймеров: прямой 5'-GCCCCGTCCCAGGTA-3' и обратный 5'-AGCCCCAAGACCCTTTCACT-3' Для идентификации генотипов ПЦР продукты амплификации обрабатывались эндонуклеазой MspI.

Статистический анализ

Статистический анализ производился с помощью программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и SPSS v.20.0 (IBM, США) и GraphPad Prism v 5.0.

Для всех женщин, составивших основную группу (пациенты с РШМ) и группу сравнения, были определены частоты носительства аллелей и генотипов и проведено сравнение распределения частот генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (Hardy Weinberg equilibrium, HWE).

Для сравнения частот аллелей и генотипов между группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ). Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеванию судили по величине отношения шансов (ОШ). При ОШ 1 ассоциации нет, ОШ >1 – положительная ассоциация заболевания с аллелем или генотипом и ОШ <1 – отрицательная ассоциация. Для всех видов анализа статистически значимым считали $p<0,05$.

Для изучения статистической достоверности между двумя независимыми пропорциями или долями данных использована компьютерная программа VASSARSTAT при которой вычислялся критерий z.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость РШМ (2002-2010 гг.) в городской популяции была зарегистрирована на уровне 15,82±0,2 на 100 тысяч, тогда как в сельской местности показатель был несколько ниже и равен 13,66±0,3. При сравнении данных показателей было выявлено, что значения статистически достоверно отличаются ($t=5,99$, $p<0,001$).

За последующие пять лет (2011 – 2015 гг.) было зарегистрировано 1428 женщин с первичным диагнозом РШМ. В сельской популяции республики было зарегистрировано 889 пациенток РШМ, что составило 72,3%, а в городской – 539 больных РШМ (37,7%). При этом отмечено, что по сравнению с предыдущим периодом исследования, данные незначительно изменились. Так, заболеваемость в городской и сельской популяции практически сравнялись. В первый период исследования заболеваемость РШМ в городской популяции была статистически достоверно выше, чем в сельской. Это свидетельствовало о некоторой вариабельности в структуре и динамике заболеваемости РШМ, проживающих в городской и сельской местностях КР.

При сравнении пропорции больных РШМ, зарегистрированных в сельской местности в двух периодах исследования показало, что, наоборот, в отличие от городского населения, доля пациенток из сельской местности несколько увеличилась: с 61,4% до 62,2% ($z = 0,501$ или $p > 0,05$).

Региональные особенности распространения рака шейки матки

Из 2300 больных РШМ за 2002 – 2010 гг. наибольшее число больных было зарегистрировано в трех регионах – Чуйской области (514 или 22%), г. Бишкеке (456 или 20,0%) и Иссык-кульской области (323 или 14%). На эти три региона приходилось более половины пациенток раком шейки матки (56%). Показатель заболеваемости РШМ был наиболее высоким в Иссык-Кульской области и зарегистрирован на уровне 25,2 на 100 тысяч женской популяции. Затем идет целый ряд областей и регионов примерно с одинаковыми уровнями заболеваемости от 17 до 19 на 100 тысяч. Это были Чуйская, Нарынская, Таласская области и г Бишкек. Эти регионы мы отнесли к зонам со средним уровнем заболеваемости.

К регионам с относительно невысокими уровнями заболеваемости были отнесены г. Ош (14,5 на 100 тысяч), Баткенская область (11,8) и Ошская область (10,3).

При исследовании заболеваемости по регионам за второй период наблюдения с 2011 по 2015 гг. было зарегистрировано 1428 пациенток РШМ). Среднегодовое число пациенток за 5 лет составило 285 больных. Больше всего пациенток РШМ было зарегистрировано в Чуйской области (341 или 23,9%), затем в Ошской области (291 или 20,4%). На третьем месте по числу больных (абсолютных и относительных) находился г. Бишкек с показателями – 259 или 18,1%. Традиционно высокие показатели заболеваемости раком шейки матки были зарегистрированы в Иссык-кульской области, где они были отмечены на уровне 28,12 на 100 тысяч соответствующей популяции. Данный регион находился на первом месте. На втором месте по уровню заболеваемости

находилась Нарынская область – 26,10 на 100 тысяч. Примечательно, что на третье место по показателям заболеваемости вышла Ошская область, с показателем 22,25 на 100 тысяч (табл.3).

Таблица 3. Абсолютное число, удельный вес и показатели заболеваемости раком шейки матки по регионам с 2011 по 2015 гг.

Области /Регион	Число больных		Численность населения (женщины)	Показатель заболеваемости на 100 тысяч
	Абс.	%		
Чуйская	341	*23,9*	339 513	20,08
Нарынская	106	*7,4*	81 145	26,10
г. Бишкек	259	*18,1*	291 343	17,8
Таласская	54	*3,8*	69 678	15,4
Иссык-кульская	203	*14,2*	144 354	28,12
Ошская	291	*20,4*	261 540	22,25
Жалал-Абадская	108	*7,6*	289 124	7,47
Баткенская	66	*4,6*	127 789	10,32

Сравнение заболеваемости РШМ по регионам в двух исследуемых периодах (за 2002 – 2010 гг. и 2011 – 2015 гг.) показало следующие особенности. Видно, что показатели заболеваемости РШМ имели тенденцию к увеличению практически по всем регионам. Так, в Чуйской области заболеваемость выросла с 17,12 за 2002 -2010 гг. до 19,9 в 2011 – 2015 гг. При подсчете оказалось, что темп роста составил 116,7%, а тем прироста 16,74%. В Иссык-кульской области также наблюдался рост заболеваемости РШМ. При этом темп роста составил 131,15%, темп прироста – 31,15%.

Нарынская область держит первенство по высокой заболеваемости РШМ в течение длительного времени – почти на протяжении 15 лет. Если за 2002 – 2010 гг. в данном регионе была зарегистрирована заболеваемость РШМ на уровне 25,2 на 100 тысяч, то в следующие 5 лет наблюдения она выросла до 28,12. Темпы роста и прироста составили 111,6% и 11,6%, соответственно (табл.4).

Таблица 4. Заболеваемость РШМ за 2002 – 2010 гг. и 2011 – 2015 гг.

Регионы	2002-2010 гг.	2011-2015 гг.
Чуйская	17,12	20,08
Нарынская	19,90	26,10
г. Бишкек	17,96	17,8
Таласская	15,31	15,4
Иссык-кульская	25,19	28,12
Ошская	14,78	22,25
Жалал-Абадская	11,26	7,47
Баткенская	11,76	10,32

Практически не изменился уровень заболеваемости РШМ в г. Бишкеке – 17,96 за первый период наблюдения и 17,8 – во второй. Такая же ситуация наблюдалась в Таласской области, где показатели были еще ниже и находились на уровне 15 на 100 тысяч женского населения региона. Обращает

на себя внимание значительный рост заболеваемости РШМ в Ошской области с 14,78 до 22,25. При этом темпы роста и прироста показателей составили 150,5% и 50,5%, соответственно. В двух других областях, таких, как Джалал-Абадская и Баткенская, отмечены обратные процессы, т.е. снижение показателей заболеваемости: с 11,26 до 7,4 и с 11,76 до 10,32, соответственно.

Заболеваемость раком шейки матки по этническим группам

В КР проблема этнических особенностей распространения и динамики онкологической заболеваемости стоит довольно остро, чем в некоторых других странах региона и в целом по СНГ. Это обусловлено тем, что в стране проживают более 80 национальностей мира. И к сожаленью происходят социальные конфликты на национальной почве. Показатель заболеваемость среди данной коренной этнической группы зарегистрирована на уровне 4,32 ± 0,3 на 100 тысяч соответствующей популяции (все население). При пересчете на женское население, заболеваемость среди кыргызок составила 8,41 ± 0,2. Как было указано выше, второй по численности этнической группой являются узбеки. Заболеваемость РШМ была несколько ниже, чем у кыргызов и отмечена на уровне 4,06 ± 0,3 на 100 000 или 8,12 ± 0,2 в расчете на женское население (табл.5).

Таблица 5. Показатели заболеваемости раком шейки матки в зависимости от этнической группы в Кыргызской Республике (2002-2010 гг.).

Националь-ность	Среднегодовая численность населения (все)	Число больных	Показатель заболеваемости	Достоверность t, P
Кыргызы	3 605 485	1403	4,32 ± 0,3	
Узбеки	740 457	271	4,06 ± 0,3	
Русские	473 723	478	11,21 ± 0,2**	t=16,2,p<0,001
Украинцы	29 997	28	10,36 ± 0,2**	t=16,7,p<0,001
Дунгане	57 461	17	3,28 ± 0,5	
Казахи	37 651	10	2,96 ± 0,6*	t=2,06, p<0,05
Татары	34 343	18	5,82 ± 0,3*	t=3,53, p<0,05
Таджики	45 884	11	2,66 ± 0,6*	t=2,47, p<0,05
Корейцы	18 243	5	3,04 ± 0,6	
Азербайджанцы	16 496	4	2,71 ± 0,6*	t=2,40, p<0,05

Далее можно заметить, что высокие уровни заболеваемости РШМ были отмечены среди лиц европейских национальностей – русских и украинок (рис. 1). Заболеваемость среди русских зарегистрирована на уровне 11,21 ± 0,2 на 100 тысяч соответствующей популяции, что было статистически достоверно выше, чем среди всех других этнических групп (p<0,001, при t=16,0 и более). Также высокий уровень заболеваемости РШМ отмечен среди лиц украинской национальности. При пересчете на только женское население заболеваемость среди русских составила 20,5 ± 0,2.

Самые низкие уровни заболеваемости РШМ в КР были зарегистрированы у таджичек (2,66), азербайджанок (2,71) и казашек (2,96). Значения у данных этнических групп не превышали 3 на 100 000 и были статистически достоверно ниже, чем среди кыргызов (p<0,05).

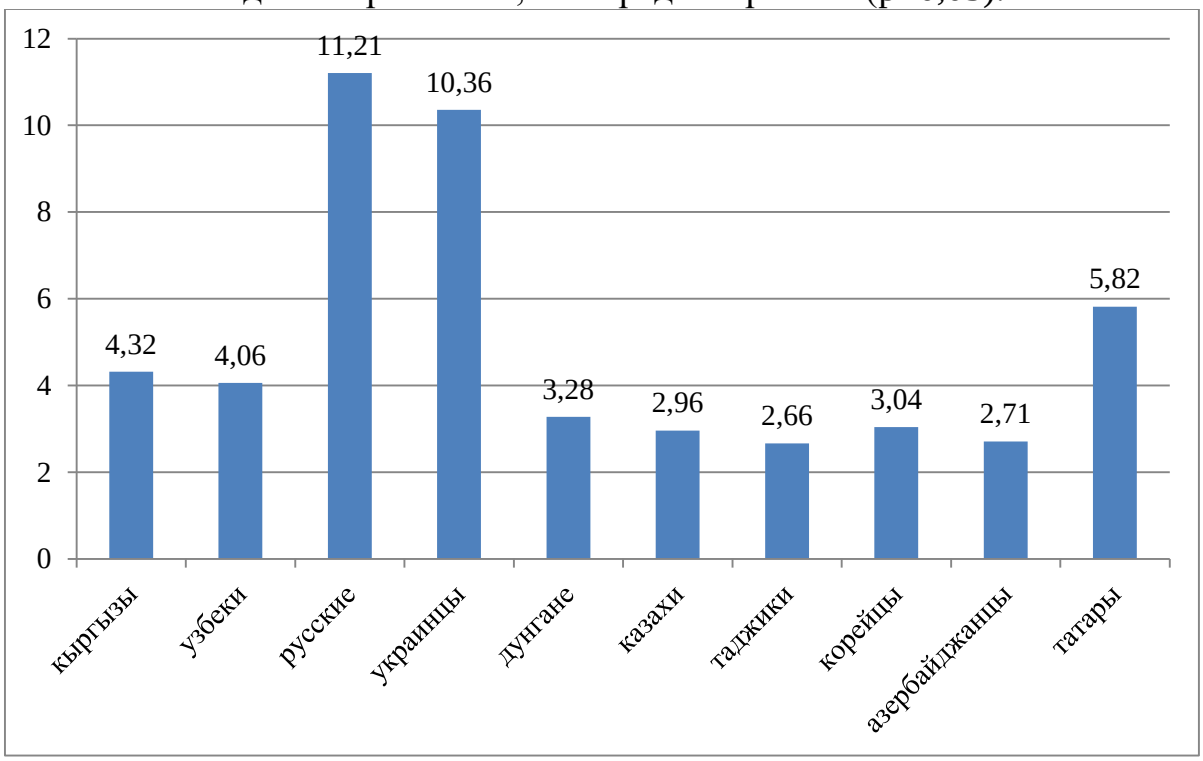

Рис. 1. Заболеваемость РШМ в КР по национальному составу

На уровне 3,28 и 3,04 зарегистрированы показатели заболеваемости среди дунганок и кореянок (все население). Эти показатели были ниже, чем у кыргызок, однако разность была статистически не достоверной. Обращает на себя внимание относительно высокий уровень показателя заболеваемости РШМ среди татарок (все население) – 5,82 ± 0,3. При этом эти значения были статистически достоверно выше, чем у кыргызов, узбеков, дунган, казахов, таджиков и др., за исключением русских и украинцев.

За следующий период наблюдения 5 лет с 2011 по 2015 гг. из всех зарегистрированных больных кыргызки составили 1018 женщин (71,3%), узбечки 131 (9,2%), 42 другие азиатские группы (2,9%) и 10 другие европейские группы (0,7%). Заболеваемость РШМ составила среди кыргызок 11,6 на 100 тысяч соответствующей популяции. По сравнению с предыдущим периодом исследования заболеваемость РШМ у кыргызок увеличилась значительно. Тем роста и прироста составил 138,1% и 38,1%.

Если заболеваемость РШМ среди узбечек в первом периоде исследования составила 8,12, то за второй период она была равна 6,1, т.е. незначительно уменьшилась. Следовательно, тем роста среди данной этнической группы был отрицательным.

Численность русского населения довольно значительно эмигрировало из страны и к 2015 году составило всего 360 тысяч, тогда как к концу развала

СССР их количество составляло почти 800 тысяч человек. Заболеваемость РШМ среди лиц европейской национальности было традиционно высоким (20,5 на 1000 тысяч женщин в 2002 - 2010 гг.), по сравнению с местными или коренными этническими группами. Заболеваемость РШМ среди русских женщин составила 25,2, т.е. также увеличилась и держалась на высоких позициях. Темпы роста и прироста составили 135,1% и 35,1%, соответственно.

Сравнительные данные о динамике показателей заболеваемости в основных этнических группах (по числу проживания), т.е. кыргызках, узбечках и русских представлены на рис. 2.

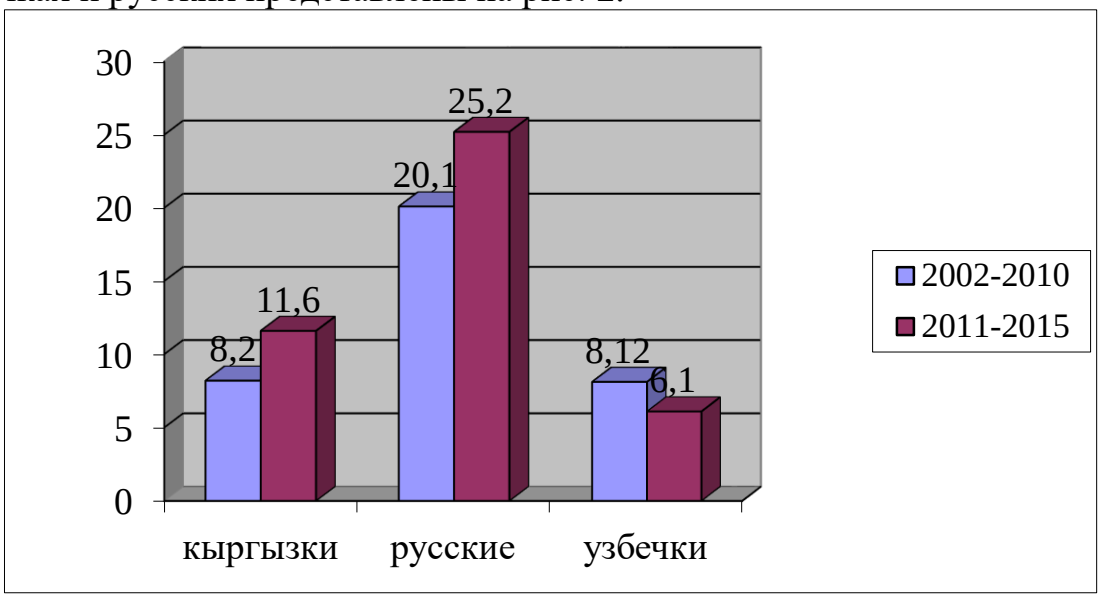

Рис. 2. Динамика заболеваемости РШМ у кыргызок, русских и узбечек с 2002 по 2015 гг.

Удельный вес возрастных групп и стадий при раке шейки матки

Удельный вес пациенток по возрастным группам представлен на следующем рис. 3. Из данного рисунка видно, что на 3 возрастные группы (40-44, 45-49 и 50-54 лет) приходились больше всего пациенток РШМ – 15%, 17% и 14%, соответственно. Вместе взятые они составили 46% от всех зарегистрированных по поводу РШМ. Следовательно, раком шейки матки в основном поражались женщины среднего возраста. Обращает на себя внимание относительно высокая частота или доля пациенток РШМ в молодом возрасте – в 30-39 лет было выявлено 17% больных. По мере увеличения возраста пациенток частота больных уменьшается. Так в 55-59 лет было 11%, 60-64 года – 6%, 65-69 лет -6%, 70-74 лет – 4%, 75-79 лет – 3% и далее по 1% больных.

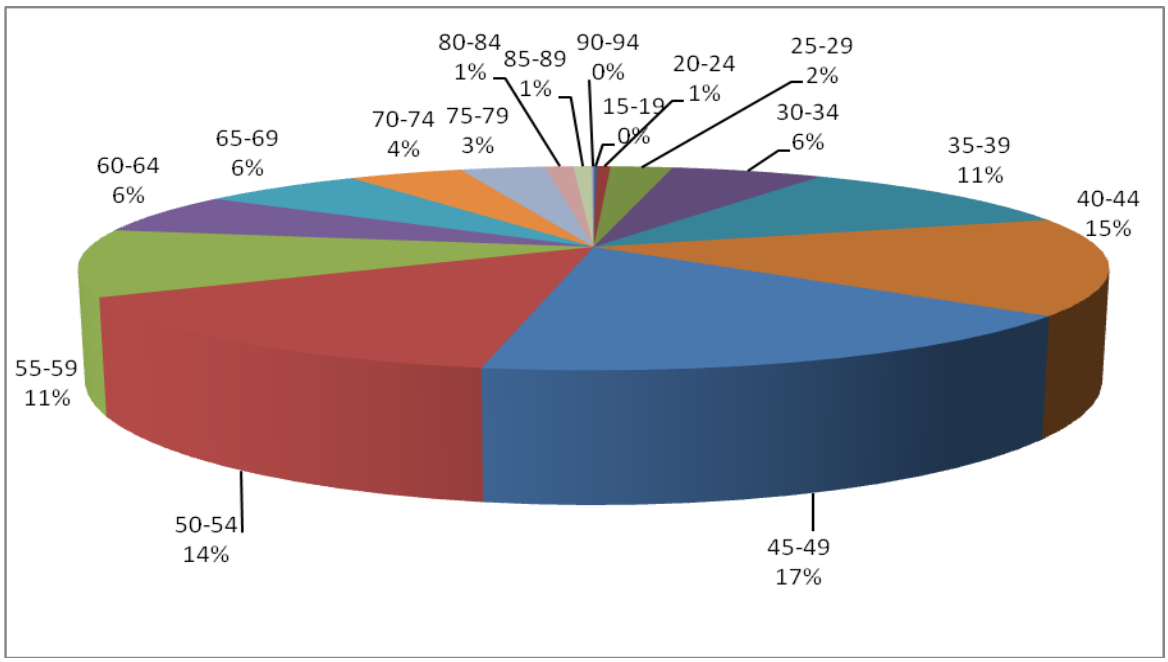

Рис. 4. Удельный вес пациенток раком шейки матки в Кыргызстане по возрастным группам

Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости раком шейки матки в Кыргызстане

При подсчете грубых или интенсивных показателей заболеваемости раком шейки матки в КР за изучаемый период времени (2002 – 2010 гг.) было обнаружено, что среднегодовой грубый показатель заболеваемости РШМ был зарегистрирован на уровне 14,56 на 100 тысяч женской популяции. Самый низкий показатель заболеваемости РШМ отмечен в группе 15-19 лет, т.е. подросткового возраста и равен 1,21 на 100 тыс. соответствующего населения. В следующей возрастной группе уровень заболеваемости повышается до 5,3, и затем снижается до 2,9 в 25-29 лет. Это факт требует научного объяснения, почему идет снижение, когда должно быть повышение показателей. Далее с возрастом значения показателей заболеваемости растут и достигают пика в возрастной группе 50-54 лет – 40,1 на 100 тысяч. Довольно высокие уровни заболеваемости РШМ характерны для следующих возрастных групп – 45-49 лет (33,4) и 55-59 лет (36,8), т.е. в этом диапазоне повозрастная заболеваемость была зарегистрирована на уровне 33-40 на 100 тысяч. На уровне 25-27 на 100 тысяч зарегистрирована заболеваемость РШМ в группах 40-44 и 60-64 лет, соответственно. При этом показатели начинают снижаться после 55 лет, незначительно поднимаясь в 65-69 лет. Этот факт также требует дополнительных изучений.

Подсчет показал, что стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в КР за период с 2002 по 2010 гг. был зарегистрирован на уровне 12,14 на 100 тысяч женщин. Стандартизованный показатель (мировой стандарт) был несколько ниже, чем грубый показатель заболеваемости РШМ.

Таким образом, стандартизованный показатель заболеваемости РШМ был зарегистрирован на уровне 12,14 на 100 тысяч женщин.

На рис. 5 представлена сравнительная кривая интенсивных (грубых) и стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости РШМ в КР. Данная диаграмма иллюстрирует примерно одинаковые тенденции в обоих показателях – постепенный рост показателей заболеваемости по мере увеличения возраста и достигая пика в 50 лет. В этом возрасте интенсивный показатель заболеваемости РШМ равен 20,2 на 100 тысяч соответствующей возрастной группы, а стандартизованный показатель был в два раза выше и зарегистрирован на уровне 40,09 на 100 тысяч (мировое стандартное население). После 50 лет заболеваемость постепенно снижается, достигая минимума в возрастной группе 80-84 лет до 16,15 для стандартизованного показателя и 2,75 для интенсивного показателя в группе 75-79 лет.

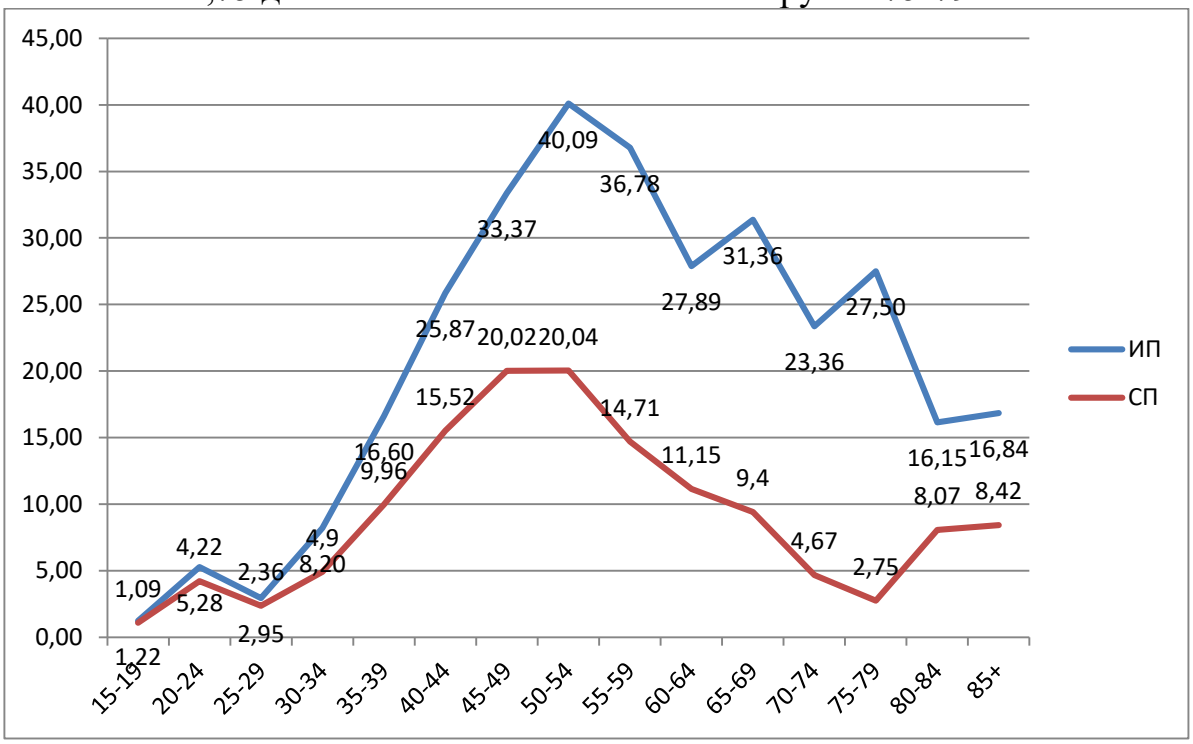

Рис. 5. Повозрастные грубые и стандартизованные показатели заболеваемости раком шейки матки в Кыргызской Республике (2002-2010 гг.)

Следовательно, рассчитанная по формуле, стандартная ошибка равна √0,312 или ±0,556. Таким образом, в завершающем виде стандартизованный показатель (мировой стандарт) заболеваемости РШМ в КР был зарегистрирован на уровне 12,25± 0,55.

Кумулятивная частота или накопленная встречаемость РШМ была равна 1,26%. При подсчете кумулятивного риска, который характеризует средний риск заболеть для каждого жителя (женщины) республики заболеть РШМ за изучаемый период, оказалось, что он равен 0,012.

Динамика и тренды заболеваемости раком шейки матки в Кыргызской Республике за 2002-2010 гг. и 2011-2015 гг.

В динамике интенсивные показатели заболеваемости женщин раком шейки матки во втором периоде исследования (2011 - 2015 гг.) имели тенденцию к повышению (рис.6), в отличие от первого (2002 - 2010 гг.), когда было отмечено некоторое снижение.

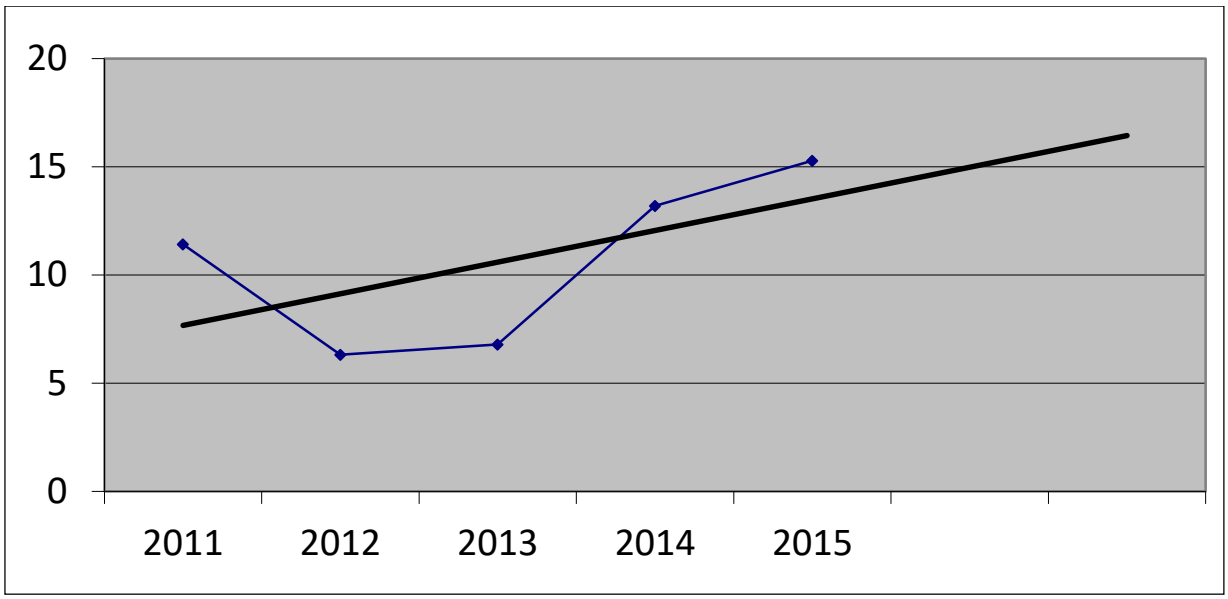

Рис. 6. Тренд заболеваемости раком шейки матки в Кыргызстане (2011-2015 гг.) с охватом на два периода вперед

При объединенном анализе динамики показателей заболеваемости за весь период эпидемиологического дескриптивного исследования нами показано, что за 15 лет росло абсолютное число впервые выявленных больных РШМ. Это подтверждалось повышением и интенсивных показателей заболеваемости женщин РШМ. Показано, что линейный тренд показателей заболеваемости имел четко очерченный вид в сторону повышения показателя заболеваемости РШМ. Из данного рисунка видно, что показатель заболеваемости РШМ имеет стойкое, медленное и устойчивое увеличение показателя заболеваемости, который будет держаться в ближайшие два года на уровне 10,5-11,0 на 100 тысяч (рис.7).

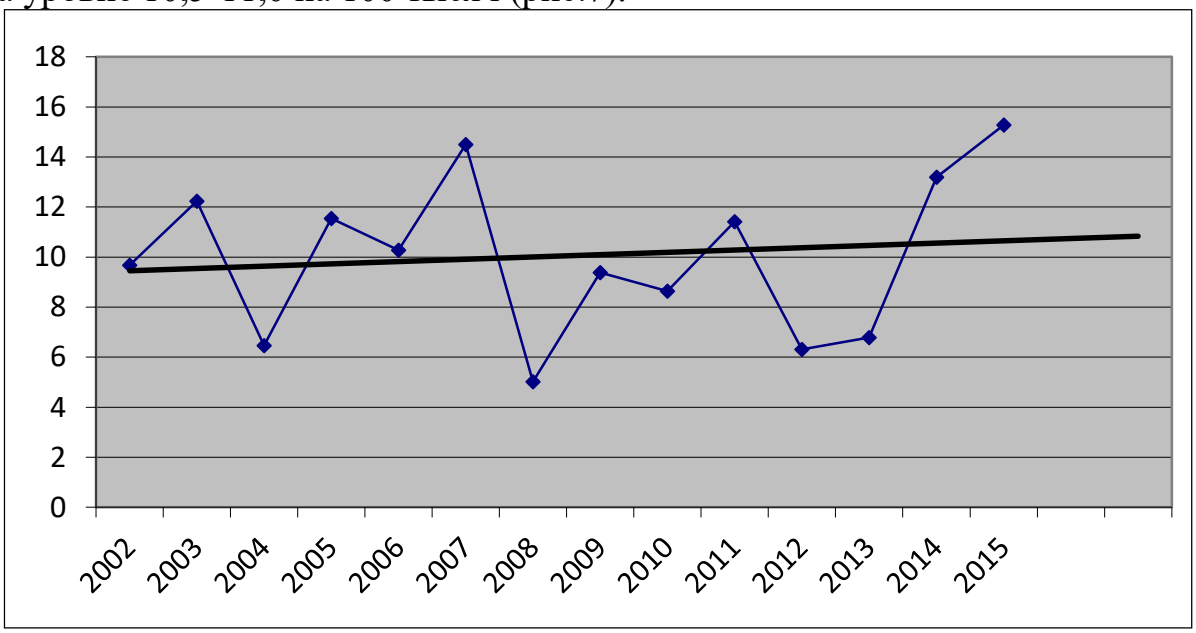

Рис. 7. Тренд заболеваемости раком шейки матки в Кыргызстане (2002-2015 гг.) с охватом на два периода вперед

Динамика клинических стадий при раке шейки матки

Нами были подсчитаны и изучены распространенность РШМ в зависимости от клинических стадий, установленных при первичном диагностировании злокачественного процесса.

Отмечено, что в нашей республике наблюдается неблагополучная ситуация с ранней диагностикой РШМ – все меньше и меньше выявляется число пациенток с начальными формами заболевания. Анализ полученных результатов показал, что около 90% пациенток имели распространенные формы болезни.

За первый период исследования (2002 – 2010 гг.) T in situ был выявлен в 103 (4,5%) случаях. Начальная стадия I отмечалась у 256 (11,1%) больных РШМ. По клиническим стадиям наибольшее число больных РШМ имели вторую и третью стадию опухоли – 1035 (45,0%) и 667 (29,0%), соответственно. Запущенная или распространенная форма опухоли (стадия IV) была зарегистрирована в 86 (3,8%) случаях. К сожалению, стадия не была известна в 153 (6,6%) случаях.

За 2011 – 2015 гг. с I стадией опухолевого процесса было зарегистрировано 132 больных РШМ, что составило 9,2%. Со второй стадией было зарегистрировано 624 пациентки или 43,7%. При этом, ко 2-ой стадии были отнесены пациентки, как IIa, так и со IIb стадией. С третьей стадией опухолевого процесса в шейке матки (IIIa, IIIb) было зарегистрировано 443 (31,0%). С четвертой стадией опухоли было выявлено 92 пациентки или 6,4%. При первичном поступлении стадия опухоли не была установлена в 106 (7,4%) случаях. Нулевая стадия опухолевого процесса или карцинома «на месте» была установлена при первичном поступлении только в 31 (2,2%) случаев.

Сравнительные пропорции больных по стадиям в зависимости от временных интервалов представлены в табл. 6. Из данной таблицы видно, что происходит удручающая ситуация с ранней диагностикой РШМ. По сравнению с первым периодом (4,5%) число пациенток с нулевой стадией во втором периоде (2,2%) исследования уменьшилось. Это было подтверждено с помощью статистического анализа с использованием компьютерной программы Vassarstat с подсчетом критерия z. Критерий z был равен 3,679, одно- и двух-следовая вероятности (P) были <0,001 и <0,002, соответственно (табл. 6).

Пациенток с первой стадией также было зарегистрировано в первом периоде несколько больше, чем во втором, и эта разница была статистически достоверной ($p < 0,05$) – рис. 19.

Разницы по второй стадии опухолевого процесса в двух периодах нами не было выявлено, о чем свидетельствовали значения критерия z и вероятности (достоверности) – $p > 0,05$ (рис. 8).

Такая же ситуация наблюдалась и при анализе пациенток с третьей стадией – разность была не достоверной. Следовательно, клинические стадии II и III встречались примерно с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

Таблица 6. Распределение пациенток раком шейки матки в зависимости от клинических стадий

Стадии	2002 – 2010 гг.	2011 – 2015 гг.	Критерий z	P
T in situ	103 (4,5%)	31 (2,2%)	3,679	<0,001; <0,002
Стадия I	256 (11,1%)	132 (9,2%)	1,834	0,033; 0,06
Стадия II	1035 (45,0%)	624 (43,7%)	0,778	0,22; 0,43
Стадия III	667 (29,0%)	443 (31,0%)	1,313	0,09; 0,19
Стадия IV	86 (3,8%)	92 (6,4%)	3,763	<0,001; <0,002
Стадия не известна	153 (6,6%)	106 (7,4%)	0,9	0,184; 0,368
Всего	2300	1428	-	-

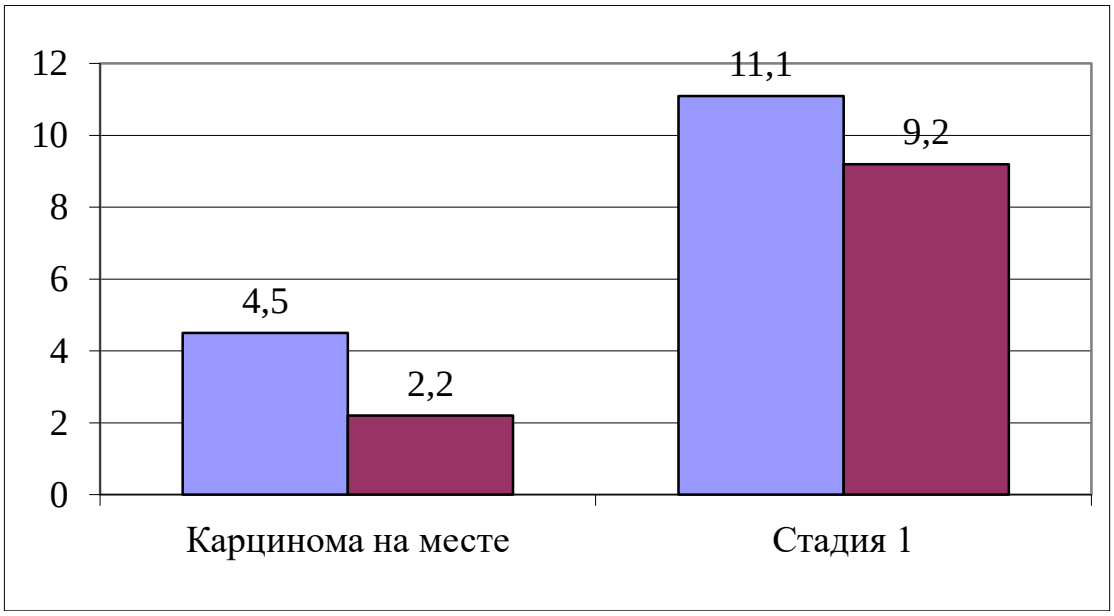

Рис. 8. Пропорция больных с То и Т1 за 2002-2010 гг. и 2011-2015 гг.

При сравнительном рассмотрении доли пациенток с IV стадией РШМ было четко показано, что пропорция больных с данной стадией во втором периоде исследования была достоверно больше, чем в первом. Это означало, что больных с распространенными стадиями становится больше, что отражает неблагополучную ситуацию с профилактикой, ранней диагностикой, а также лечением РШМ в Кыргызстане. Доля больных с неизвестной стадией или с опухолями Тх в двух периодах была примерно одинаковой, а статистическая разность не достоверной.

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПОПТИЧЕСКОГО ДНК–ЗАВИСИМОГО ПРОТЕИНА p53 И ГЕНА РЕПАРАЦИИ ОСНОВАНИЙ ДНК XRCC1 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИРУСА ПАПИЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ОНКОМАРКЕРОВ КРОВИ У ЖЕНЩИН С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

В исследованной группе с РШМ (n=103) женщин моложе 29 лет было 4 человека (3,8%), 30-39 лет – 20 (19,4%), 40-49 лет – 35 (34%), 50- 59 лет – 34 (33%) и в возрасте старше 60 лет – 10 человек (9,7%). Таким образом, наибольшее количество женщин с РШМ (67%) приходилось на возрастную группу от 40 до 59 лет.

По стадиям заболевания РШМ женщины распределились следующим образом: I стадия выявлена у 3 больных (2,9 %), II-я - у 35 (34 %), III-я – у 62 (60,2 %) и IV-я – у 3 (2,9 %). Таким образом, у основной массы женщин (60,2%) РШМ был выявлен на более поздней, III стадии заболевания.

При морфологическом исследовании послеоперационного материала плоскоклеточный рак встретился у 97,1% (100/103) женщин, аденокарцинома – у 2,9% (3/103).

ВПЧ 16 или 18 был выявлен у 70,9% (73/103) исследуемых женщин с РШМ, при этом у 51,5% (53/103) пациентов обнаружен ВПЧ обоих типов.

Полиморфизм гена Arg72Pro экзон 4 белка p53 и рак шайки матки у женщин кыргызской национальности

Важнейшим элементом ответа клетки на стрессорные воздействия является ген p53 и регулируемые им гены. В физиологических условиях активность p53 индуцируется в ответ на различные повреждающие клетку воздействия, что приводит к остановке пролиферации клеток или их программированной гибели.

Изменения p53 могут обусловливать нарушения его нормальной функции и нарушение способности клеток вступать в апоптоз или останавливаться в некоторых точках клеточного цикла в ответ на повреждение. Исследования регуляции p53 показывают, что характер изменений, индуцирующих активность этого белка в ответ на стимулы, определяется стрессорным воздействием, тканевой и видовой принадлежностью клеток, типом аминокислотной последовательности в мутантном p53.

P53 является ядерным белком, имеет молекулярную массу 43,7 кДа, кодируется геном p 53, который располагается на хромосоме 17q13.1. Белок регулирует многие клеточные функции, включая митотический цикл, репарацию поврежденной ДНК, дифференцировку клеток и их гибель по типу апоптоза. Белок p53 постоянно синтезируется клеткой, при этом период его полураспада составляет около 20 мин, поэтому базальная концентрация белка в большинстве нормально функционирующих клеток.
крайне низка, а его уровень резко увеличивается в ответ на воздействие стрессоров, что приводит к подавлению процессов клеточного деления.

Впервые полиморфизм гена p53 выявлен группой ученых в 1986 году, описавших замену аминокислотной последовательности аргинина на пролин в 72 кодоне, определяемой методом ПЦР. SH3-домен - это регион, в котором расположен 72 кодон, относящийся к области богатой аминокислотой пролин и содержащей 5 повторяющихся аминокислотных последовательностей; именно этот регион играет главную роль в апоптозе клеток.

Биохимическая активность белка клеточных линий, содержащих полиморфизмы p53Pro и p53Arg не эквивалентна, транскрипционная активность и чувствительность вдвое выше у белка, содержащего пролин, по сравнению с протеином, содержащим аргинин в 72 позиции, а связывающая способность со специфическими белками, индуцирующими апоптоз, практически одинаковая и не зависит от уровня экспрессии белковых молекул. В исследованиях на функциональную активность оба белка подавляли клеточный рост, однако более низкие антипролиферативные свойства установлены у белка, содержащего пролин, в то время как протеин, содержащий аргинин, продемонстрировал более быстрое эффекторное проапоптотическое действие.

Нами исследован полиморфный локус гена белка апоптоза p53 Arg72Pro экзон 4, который может быть представлен тремя генотипами (Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro) в результате однонуклеотидной замены гуанина (G) на цитозин (C) (CGC – аргинин, CCC – пролин).

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4 гена p53 в группе больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. Результаты исследования гена p53 в группе контроля и в группе больных представлены в табл.12.

Распределение генотипов в ОНП p.Arg72Pro (ген *TP53*), p.Arg399Gln и p.Arg194Trp (ген *XRCC1*) у женщин с РШМ и в группе сравнения соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (**χ^2**=0,019; p=0,88 в группе с РШМ и χ^2=2,80; p=0,093 в группе сравнения).

Сравнительный анализ полученных данных показал отсутствие значимых отличий в распределении частот генотипов и аллелей по исследованным полиморфизмам в группе женщин с РШМ и в группе сравнения (таб.).

Таблица 7. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма по ОНП p.Arg72Pro (ген *TP53*), p.Arg399Gln и p.Arg194Trp (ген *XRCC1*) в исследуемых группах.

Ген/ полиморфизм (rs)	Генотип/ аллель	Частота встречаемости, % (абсолют. знач.)		p
		Основная группа, n=103	Группа сравнения, n=102	
TP53 p.Arg72Pro (rs1042522)	CC	8,7% (9)	12,7% (13)	0,558
	CG	33,0% (34)	35,3% (36)	
	GG	58,3% (60)	52,0% (53)	
	CC/CG	41,7% (43)	48,0% (49)	0,401
	GG	58,3% (60)	52,0% (53)	
	GG/CG	91,3% (94)	87,3% (89)	0,377
	CC	8,7% (9)	12,7% (13)	
	аллель C	25,2%	30,4%	0,241
	аллель G	74,8%	69,6%	

Полиморфизм p.Arg399Gln и p.Arg194Trp гена *XRCC1* и рак шайки матки у женщин кыргызской национальности

Комплексная система энзиматической репарации ДНК играет важную роль в защите генома клетки от воздействий канцерогенов. В системе

репарации повреждений ДНК важны ген XRCCI и его полиморфный маркер Arg399Gln, снижающий активность кодируемого фермента эксцизионной репарации оснований ДНК от аддуктов и продуктов окисления (табл.8).

Таблица 8. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма по ОНП гена *XRCC1*p.Arg399Gln (rs25487) и *XRCC1* p.Arg194Trp(rs1799782) в исследуемых группах.

Ген/ полиморфизм (rs)	Генотип/ аллель	Частота встречаемости, % (абсолют. знач.)		p
		Основная группа, n=103	Группа сравнения, n=102	
XRCC1 p.Arg399Gln (rs25487)	AA	9,7% (10)	11,8% (12)	0,773
	AG	37,9% (39)	33,3% (34)	
	GG	52,4% (54)	54,9% (56)	
	GG/AG	90,3% (93)	88,2% (90)	0,659
	AA	9,7% (10)	11,8% (12)	
	AA/AG	47,6% (49)	45,1% (46)	0,780
	GG	52,4% (54)	54,9% (56)	
	аллель A	28,6%	28,4%	0,962
	аллель G	71,4%	71,6%	
XRCC1 p.Arg194Trp (rs1799782)	TT	2,9% (3)	4,9% (5)	0,770
	CT	33,0% (34)	33,3% (34)	
	CC	64,1% (66)	61,8% (63)	
	TT/CT	35,9% (37)	38,2% (39)	0,773
	CC	64,1% (66)	61,8% (63)	
	CC/CT	97,1% (100)	95,1% (97)	0,498
	TT	2,9% (3)	4,9% (5)	
	аллель T	19,4%	21,6%	0,590
	аллель C	80,6%	78,4%	

Ассоциация полиморфизма генов TP53 и XRCC1 с вирусом папилломы человека у женщин с раком шейки матки

Учитывая ключевую роль ВПЧ в развитии РШМ, пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия и/или отсутствия ВПЧ 16/18 типов с учетом результатов генотипирования. При этом статистически значимые различия были выявлены для полиморфизма p.Arg72Pro (ген *TP53*) (табл. 9).

Таблица 9. Распределение генотипов для ОНП p.Arg72Pro (ген *TP53*) среди пациентов с РШМ (n=103) в зависимости от статуса по ВПЧ

TP53 p.Arg72Pro (rs1042522)	Статус по ВПЧ 16/18 типов (n=103)			p
	нет ни 16, ни 18	имеется или 16, или 18	имеется и 16, и 18	
CC (9)	3,33% (1)	3,77% (2)	30,0% (6)	0,023
CG (34)	33,33% (10)	33,96% (18)	30,0% (6)	
GG (60)	63,34% (19)	62,27% (33)	40,0% (8)	
GG/CG (94)	96,67% (29)	96,23% (51)	70,0% (14)	0,003
CC (9)	3,33% (1)	3,77% (2)	30,0% (6)	
CC/CG (43)	36,67% (11)	37,73% (20)	60,0% (12)	0,191
GG (60)	63,33% (19)	62,27% (33)	40,0% (8)	

Детальный анализ выявил наличие статистически значимой ассоциации генотипа C/C по полиморфизму p.Arg72Pro гена *TP53* со статусом по ВПЧ 18 типа, для ВПЧ 16 типа была отмечена статистически значимая ассоциация с аллелем C (таблица 10).

Таблица 10. Распределение генотипов для полиморфизма p.Arg72Pro (ген *TP53*) среди пациентов с РШМ (n=103) в зависимости от статуса по ВПЧ 16/18 типов.

TP53 p.Arg72Pro (rs1042522)	Статус по ВПЧ 18 типа (n=103)		p
	отрицательный	положительный	
CC (9) CG (34) GG (60)	2,86% (2) 37,14% (26) 60,00% (42)	21,21% (7) 24,24% (8) 54,55% (18)	0,009
GG/CG (94) CC (9)	97,14% (68) 2,86% (2)	78,79% (26) 21,21% (7)	0,005
CC/CG (43) GG (60)	40,00% (28) 60,00% (42)	45,45% (15) 54,55% (18)	0,671
Аллель C Аллель G	21,4% 78,6%	33,3% 66,7%	0,070
TP53 p.Arg72Pro (rs1042522)	Статус по ВПЧ 16 типа (n=103)		p
	отрицательный	положительный	
CC (9) CG (34) GG (60)	4,55% (2) 27,27% (12) 68,18% (30)	11,86% (7) 37,29% (22) 50,85% (30)	0,193
GG/CG (94) CC (9)	95,45% (42) 4,55% (2)	88,14% (52) 11,86% (7)	0,294
CC/CG (43) GG (60)	31,82% (14) 68,18% (30)	49,15% (29) 50,85% (30)	0,106
Аллель C Аллель G	18,2% 81,8%	30,5% 69,5%	0,040

Для ОНП p.Arg399Gln и p.Arg194Trp (ген *XRCC1*) статистически значимых ассоциаций со статусом ВПЧ по 16/18 типам выявлено не было.

Связь данных генотипирования с онкомаркерами РЭА и SCC

К особенностям метаболизма раковых клеток относят продуцирование ими специфических веществ, называемыми онкомаркерами. РЭА и SCC являются неспецифическими онкомаркерами, уровень которых повышается при многих злокачественных заболеваниях, в том числе и при РШМ.

В данной работе была изучена взаимосвязь размера опухоли с онкомаркерами РЭА и SCC. Пациенты в зависимости от размера опухоли были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, размер опухоли у которых был ≤ 4 см (размер группы составил 31,1% от объема всей выборки пациентов с РМШ), вторую группу составили пациенты, у которых размер первичного опухолевого узла превышал 4 см (размер группы – 68,9% всех

пациентов с РШМ). Как показано в таблице 15, между размером опухоли и уровнями синтеза РЭА и SCC имеется взаимосвязь (табл. 11).

Таблица 11. Оценка взаимосвязи размера опухоли с онкомаркерами РЭА и SCC

	Размер опухоли (n=103)		p
	< 4 см	≥ 4 см	
SCC-норма, РЭА-норма	50,0% (16)	21,13% (15)	0,010
либо SCC-патология, либо РЭА-патология	43,75% (14)	61,30% (43)	
SCC-патология, РЭА-патология	6,25% (2)	17,57% (13)	

Случаи патологически высоких уровней онкомаркеров РЭА и SCC среди пациентов с РШМ, имеющих размер первичного опухолевого узла более 4 см, отмечались в 2,8 раза чаще, чем среди пациентов с размером опухоли менее 4 см. В то же время нормальные уровни онкомаркеров РЭА и SCC отмечены у 50,0% всех пациентов с размером первичного опухолевого узла менее 4 см.

В данной работе также выявлено наличие статистически значимой ассоциации между онкомаркерами SCC и РЭА, с одной стороны, и определенными генотипами p.Arg72Pro (ген *TP53*) – с другой (табл.12-13).

Таблица 12. Оценка взаимосвязи статуса по онкомаркеру SCC и генотипом по полиморфизму p.Arg72Pro (ген *TP53*)

TP53 p.Arg72Pro (rs1042522)	Статус по SCC (n=103)		p
	норма	патология	
CC (9) CG (34) GG (60)	11,63% (5) 16,28% (7) 72,09% (31)	6,67% (4) 45,00%(27) 48,33% (29)	**0,008**
GG/CG (94) CC (9)	88,37% (38) 11,63% (5)	93,33% (56) 6,67% (4)	0,485
CC/CG (43) GG (60)	27,91% (12) 72,09% (31)	51,67% (31) 48,33% (29)	**0,025**
Аллель C Аллель G	19,8% 80,2%	29,2% 70,8%	0,130

Таблица 13. Оценка взаимосвязи статуса по онкомаркеру РЭА и генотипом по полиморфизму p.Arg72Pro (ген *TP53*)

TP53 p.Arg72Pro (rs1042522)	Статус по РЭА		p
	норма	патология	
CC (9) CG (34) GG (60)	3,95% (3) 38,16% (29) 57,89% (44)	22,22% (6) 18,52% (5) 59,26% (16)	**0,009**
GG/CG (94) CC (9)	96,05% (73) 3,95% (3)	77,78% (21) 22,22% (6)	**0,009**
CC/CG (43) GG (60)	42,11% (32) 57,89% (44)	40,74% (11) 59,26% (16)	1,0

Аллель C Аллель G	23,0% 77,0%	31,5% 68,5%	0,220

У женщин, имеющих аллель C (генотипы CG и CC), патологический уровень SCC был отмечен статистически значимо чаще, чем у носителей генотипа GG, p=0,025. В то же время, при наличии генотипа CC патологический уровень РЭА был отмечен в 22,22% (6/27) случаев, а при наличии генотипов GG/CG уровень РЭА в пределах нормы был отмечен в 96,05% (73/76) случаев, p=0,009 (табл.14).

Таблица 14. Оценка взаимосвязи статуса по онкомаркеру РЭА и ВПЧ

Статус по ВПЧ 16 типа	Статус по РЭА		p
	норма	патология	
положительный	50,00% (38/76)	77,78% (21/27)	0,014
отрицательный	50,00% (38/76)	22,22% (6/27)	
Статус по ВПЧ 16 типа	Статус по SCC		p
	норма	патология	
положительный	41,86% (18/43)	68,33% (41/60)	0,009
отрицательный	58,14% (25/43)	31,67% (19/60)	
Статус по ВПЧ 18 типа	Статус по РЭА		p
	норма	патология	
положительный	26,32% (20/76)	48,15% (13/27)	0,037
отрицательный	73,68% (56/76)	51,85% (14/27)	
Статус по ВПЧ 18 типа	Статус по SCC		p
	норма	патология	
положительный	32,56% (14/43)	31,67% (19/60)	1,0
отрицательный	67,44% (29/43)	68,33% (41/60)	

Связь данных генотипирования с *ВПЧ 16* и 18 типа

Два типа ВПЧ (16 и 18) вызывают 70% всех случаев РШМ, а тип 16 приводит к раку в 41-54% случаев. При изучении взаимосвязи ВПЧ 16 и 18 типов с высокими уровнями онкомаркеров было выявлено, что с патологически высокими уровнями РЭА и SCC ассоциирован преимущественно ВПЧ 16 типа (табл. 15).

Среди пациентов с РШМ и наличием ВПЧ 16 типа патологический уровень РЭА был отмечен в 77,78% (21/27) случаев, SCC – в 68,33% (41/60) случаев. В то же время среди пациентов с РШМ и позитивным статусом по ВПЧ 18 типа патологический уровень онкомаркера РЭА был выявлен в 48,15% (13/27) случаев. Таким образом, между проанализированными в рамках данного исследования параметрами (полиморфизм p.Arg72Pro (ген *TP53*), статус по ВПЧ 16/18 типов, уровни онкомаркеров РЭА и SCC]), прослеживается взаимосвязь, однако вопрос о том, носит ли эта связь причинно-следственный характер, остаётся открытым. В частности, нами показано, что среди пациентов с РМШ при наличии генотипа Pro/Pro по полиморфизму p.Arg72Pro (ген *TP53*) имеется высокий шанс инфицирования ВПЧ 18 типа в сравнении с альтернативными генотипами Arg/Pro и Arg/Arg –

ОШ=9,15 (95% ДИ=[1,78-46,96]), p=0,002. Так, отрицательный статус по ВПЧ 18 типа среди пациентов с РШМ с генотипами Arg/Pro и Arg/Arg был отмечен в 72,34% (68/94) случаев (рис. 9).

Схожая тенденция имела место и для пациентов с РШМ в отношении статуса по ВПЧ 16 типа: позитивный статус был отмечен в 67,44% (29/43) случаев при наличии генотипов Pro/Pro и Arg/Pro. Рассчитанные значения вероятности наличия позитивного статуса по ВПЧ 16 типа в данном случае – ОШ=1,98 (95% ДИ=[1,01-3,86]), p=0,04. Таким образом, наличие аллеля Pro ассоциировано с повышенной вероятностью инфицирования ВПЧ 16 типа.

Патологический уровень онкомаркеров SCC и РЭА также оказался связан с генетическом профилем по полиморфизму p.Arg72Pro (ген *TP53*). Так, при наличии аллеля Pro (генотипы Pro/Pro и Pro/Arg) повышенный уровень SCC был отмечен у 72,09% (31/43), а генотипа Arg/Arg – только в 48,33% (29/60) случаев: ОШ=2,76 (95% ДИ=[1,20-6,38]), p=0,02. В случае же наличия генотипа Pro/Pro повышенный уровень РЭА был отмечен в 66,67% (6/9) случаев, при наличии генотипов Pro/Arg и Arg/Arg – в 22,34% (21/94) случаев: ОШ=6,95 (95% ДИ=[1,60-30,19]), p=0,004.

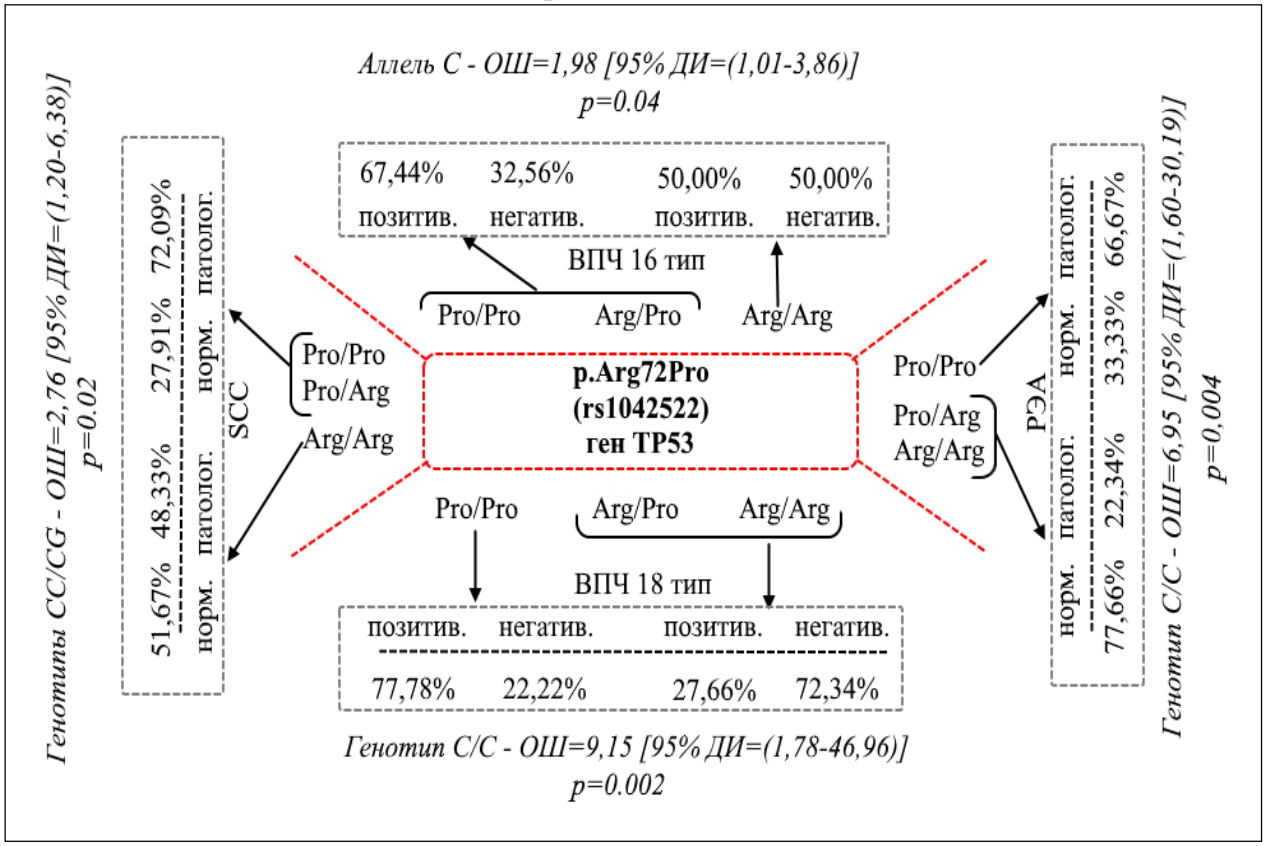

Рисунок 9. Расчет ОШ для ОНП p.Arg72Pro (ген *TP53*) в зависимости от статуса ВПЧ 16/18 типов и уровня онкомаркеров РЭА и SCC

Дополнительно было выявлено, что для пациентов с РМШ статус по РЭА (норма/патология) был ассоциирован со статусом по ВПЧ 16 и 18 типов (положительный/отрицательный), а статус по SCC – со статусом по ВПЧ 18 типа. Так, при наличии ВПЧ 16 типа патологический уровень РЭА был отмечен в 77,78% (21/27) случаев. При нормальном уровне РЭА статус по ВПЧ 16 типа был идентичным и не превышал половины всех наблюдений. Таким

образом, ОШ=3,50 (95% ДИ=[1,27-9,64]), p=0,014. Также при положительном статусе по ВПЧ 18 типа уровень РЭА встречался статистически значимо чаще – ОШ=2,60 (95% ДИ=[1,05-6,47]), p=0,037.

Патологический уровень SCC статистически значимо чаще встречался среди пациентов с РМШ, для которых статус по ВПЧ 16 типа был положительным: повышенный уровень SCC выявлен в 68,33% (41/60) случаев, p=0,009. Рассчитанное значение ОШ=2,99 (95% ДИ=[1,33-6,77]), p=0,009.

Таким образом, в данной работе нами выявлена взаимосвязь между проанализированными генетическими и клинико-биохимическими показателями, а именно: полиморфизмом p.Arg72Pro (ген *TP53*), статусом по ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типы) и уровнями онкомаркеров РЭА и SCC. Корреляционная матрица приведена в табл. 15.

Таблица 15. Корреляционная матрица для полиморфизма p.Arg72Pro (ген *TP53*), статуса ВПЧ 16 и 18 типов, онкомаркеров РЭА и SCC

	p.Arg72Pro (ген *TP53*)	ВПЧ16	ВПЧ18	SCC	РЭА
p.Arg72Pro (ген *TP53*)	-	NS*	0,222** (0,024#)	-0,288 (0,003)	0,263 (0,007)
ВПЧ16	NS	-	NS	0,264 (0,007)	0,247 (0,012)
ВПЧ18	0,222 (0,024)	NS	-	NS	0,206 (0,037)
SCC	-0,288 (0,003)	0,264 (0,007)	NS	-	NS
РЭА	0,263 (0,007)	0,247 (0,012)	0,206 (0,037)	NS	-

* NS (not significant) – p>0,05

** Коэффициент R

уровень статистической значимости p

Таким образом, имеет место наличие корреляций между параметрами, представленными в таблице 8. Полученные данные отражают выявленные ранее ассоциации, но, к сожалению, не позволяют сделать заключение о причинно-следственных связях, что обусловлено рядом причин. В частности, данные по уровню РЭА и SCC, а также статусу по ВПЧ 16 и 18 типам приведены по состоянию до начала клинических (хирургических, лекарственных) манипуляций у пациентов с РМШ. Таким образом, отсутствие соответствующих данных на постклинической стадии не позволяет проследить динамику изменения исследованных параметров. Однако логика исследования позволяет предположить следующую цепь событий: 1) наличие аллеля Pro (генотипов Pro/Pro и Pro/Arg) по полиморфизму p.Arg72Pro (ген *TP53*) в совокупности с положительным статусом по высокоонкогенным ВПЧ 16 и 18 типов значительно модифицирует риск развития РШМ в сторону его возрастания; 2) у пациентов с РШМ, имеющих в анамнезе наличие аллеля Pro

по полиморфизму p.Arg72Pro (ген *TP53*) и ВПЧ 16 и 18 типов, выявлены патологические (выше нормы) уровни онкомаркеров SCC и РЭА.

Наши данные имеют ряд ограничений, обусловленных небольшим размером выборки женщин с РШМ. Найденные нами ассоциации полиморфного локуса p.Arg72Pro гена *TP53* одновременно с ВПЧ и высокими уровнями онкомаркеров РЭА и SCC нуждаются в верификации на больших по численности выборках в различных популяционных группах. Необходимо также изучение проанализированных нами параметров на постклинической стадии, чтобы выявить их зависимость от генотипов полиморфного локуса p.Arg72Pro гена *TP53*.

ВЫВОДЫ

1. В Кыргызской Республике имеется географическая вариабельность в распространении рака шейки матки. За исследуемый период времени (2002-2015 гг.) показатель заболеваемости был наиболее высоким в Иссык-Кульской области и зарегистрирован на уровне 25,2-28,1 на 100 тысяч женской популяции (темп прироста 31,5%). Затем идут Нарынская и Ошская области с показателями 26,1 и 22,2, соответственно. К регионам с относительно невысокими уровнями заболеваемости были отнесены Баткенская (11,8) и Жалал-Абадская области (10,3).
2. Заболеваемость РШМ среди коренных этнических групп женщин (кыргызки и узбечки) относительно низкая и колеблется на уровне 8,0 - 8,3 на 100 тысяч. Высокие уровни заболеваемости РШМ отмечены среди лиц европейских национальностей – русских и украинцев. Заболеваемость среди русских зарегистрирована на уровне 21,1-25,6 на 100 тысяч, что было статистически достоверно выше, чем среди всех других этнических групп.
3. Заболеваемость РШМ была статистически достоверно выше в городской популяции (15,8), чем сельской (13,6), что возможно связано с большей распространенностью вируса папилломы человека в данной популяции. Однако, в последние годы отмечено постепенное выравнивание показателей заболеваемости РШМ в обеих популяциях.
4. Рак шейки матки поражает определенные возрастные группы, так на 3 возрастные группы (40-44, 45-49 и 50-54 лет) приходились больше всего пациенток РШМ – 15%, 17% и 14%, соответственно. Вместе взятые они составили 46% от всех зарегистрированных по поводу РШМ. Следовательно, раком шейки матки в основном поражались женщины среднего возраста.
5. В динамике интенсивные показатели заболеваемости женщин раком шейки матки во втором периоде исследования (2011 - 2015 гг.) имели тенденцию к повышению, в отличие от первого (2002 - 2010 гг.), когда было отмечено некоторое снижение.
6. С каждым годом уменьшается число ранних стадий РШМ. По сравнению с первым периодом число пациенток с нулевой стадией

(4,5%) уменьшилось до 2,2% во втором периоде исследования (p <0,001). Пациенток с I стадией также было зарегистрировано в первом периоде несколько больше, чем во втором, и эта разница была статистически достоверной (p<0,05). Отмечено достоверное увеличение пациенток РШМ с IV стадией – 3,8% до 6,4%, p <0,001.

7. При изучении полиморфных вариантов генов *TP53* (rs104252) и *XRCC1* (rs25487 и rs1799782) у женщин РШМ и в контрольной группе было показано, что частоты исследованных генов во всех группах находилась пределах величин, характерных для азиатских популяций мира.
8. При оценке ассоциации выбранных полиморфных вариантов генов с морфологическими показателями, ВПЧ 16, 18 типа, а также уровнями онкомаркеров SCC и РЭА в крови выявлено ассоциация полиморфизма генов *TP53* и *XRCC1* с наличием ВПЧ 16 и 18 типов и уровнем онкомаркеров (SCC и РЭА) в крови у женщин с раком шейки матки.
9. Для случаев РШМ, имеющих ВПЧ 16 и 18 типов, выявлены патологические (выше нормы) уровни онкомаркеров SCC и РЭА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты эпидемиологических исследований рекомендуются к использованию при проведении целенаправленных профилактических мероприятий по снижению РШМ, при решении вопросов планирования, экономии и упорядочения материальных ресурсов, а также при определении потребности в медицинских кадрах и больничных койках.
2. Учитывая рост заболеваемости РШМ, снижение количества больных с ранними стадиями и увеличение пациенток с распространенными формами болезни, необходимо в срочном порядке организовать профилактические осмотры и санитарно-просветительную работу.
3. В перспективе рекомендовать Министерству здравоохранения проведение скрининговых мероприятий и вакционопрофилактику (ВПЧ).
4. Результаты молекулярно-генетических исследований рекомендуются к использованию при подготовке студентов высших учебных заведений биологического и медицинского профиля, а также в учреждениях здравоохранения и академических лабораториях молекулярно-генетической направленности при формировании групп риска рака шейки матки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рак шейки матки (эпидемиология, скрининг и диагностика) /Н. Букуев // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета; КРСУ Бишкек. 2009. №10. С.111-115.
2. Тенденция онкологической заболеваемости репродуктивной системы женщины за последние годы /К.Б. Макиева, Б.Б. Султангазиева, Н.М.

Букуев //Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета; КРСУ. 2014. №10. С.148-152.
3. Состояние специализированной помощи женщинам с онкогинекологическими заболеваниями в Кыргызстане и Казахстане/Д. К. Айтышова, Р. Ш. Шалбаева, М. Р. Кайрбаев// Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета; КРСУ. 2016. № 11. С.87-91.
4. Возрастные особенности при заболеваемости женщин раком шейки матки в Кыргызстане /Э. К. Макимбетов, Б. Б. Султангазиева, Н. М. Букуев // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета; КРСУ. 2017. № 10. С.61-64.
5. Заболеваемость раком шейки матки у женщин кыргызской национальности /Макимбетов Э.К., Букуев Н.М. //В материалах Международной конференции «Вопросы науки и практики», Москва, 2018 г. С.
6. Этническая вариабельность рака шейки матки в популяции Кыргызстана /Букуев Н.М., Айтышова Д.К., Макимбетов Э.К., Султангазиева Б.Б. //Онкология и радиология Казахстана. Спец выпуск. Сборник тезисов 6 съезда онкологов РК, 27-28 мая 2017 г. С. 124.
7. Возрастные особенности клинического течения, лечения и прогноза предрака и рака шейки матки /Букуев Н.М., Батырканова Г.К., Макимбетова Ч.Э., Айтышова Д.К.//Материалы ежегодной конференции преподавателей КРСУ, Бишкек, 2017. – С.
8. АСПЕКТЫ ДЕМОГРАФИИ И ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ /Букуев Н.М., Макимбетов Э.К. / Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5 URL: http://www.science-education.ru/ru/article/ view?id=28050.
9. НЕКОТОРЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ В КЫРГЫЗСТАНЕ». Юсуфова М.А., Букуев Н.М., Макимбетов Э.К. В матер. XXIV. Международной научно-практической конференции Advances in Science and Technology. 2019. СБОРНИК СТАТЕЙ ЧАСТЬ I. С78-80.
10. Различия при скрининге рака шейки матки в этнических популяциях. Макимбетов Э.К., Букуев Н.М. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. – № 4 – С. 209-214
11. РОЛЬ ГЕНОВ GSTM1, GSTP1, GSTT1 В УВЕЛИЧЕНИИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ. В. А. Курносова, В. Н. Кипень, Ж. Т. Исакова, К. А. Айтбаев, М. А. Юсуфова, Д. В. Винников, Н. М. Букуев, Б. Б. Султангазиева, Н. М. Алдашева. в сборнике трудов конференции САХАРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2020 ГОДА: ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ XXI ВЕКА. Минск, 2020. С. 224-228.
12. Аспекты демографии и этнические особенности рака шейки матки в Кыргызской Республике. Букуев Н.М., Макимбетов Э.К. Современные проблемы науки и образования. – 2018. - № 5 URL: http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=28050

13. Этнический фактор как детерминанта в заболеваемости РШМ. Макимбетов Э.К., Букуев Н.М., Айтышова Д.К. Вестник МУК. - 2018. - № (36). - С.146-150.
14. TP53 Codon 72 Polymorphism and Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer in Kyrgyz Women. Isakova J., Vinnikov D, Bukuev N., Talaibekova E., Aldasheva N. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.- 2019. - 29;20(4): - P.1057-1062.
15. У женщин кыргызской национальности с папилломавирусной инфекцией полиморфный маркер Arg72Pro гена P53 ассоциирован с развитием рака шейки матки. Ж.Т.Исакова,Э.Т. Талайбекова, Н.М. Букуев, К.Б. Макиева, Д.А. Асамбаева, А.А.Алдашев Журнал Вопросы онкологии. - 2017. - №5.- С. 748-752.
16. Ассоциация полиморфизма генов TP53 и XRCC1 с наличием вируса папилломы человека 16 и 18 типов и уровнем онкомаркеров в крови у женщин с раком шейки матки. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Букуев Н.М., Талайбекова Э.Т., Айтбаев К.А., Алдашева Н.М., Тилеков Э.А., Шаимбетов Б.О., Султангазиева Б.Б. Медицинская генетика. - 2019. - №7. - С. 26-33.
17. Межгенные взаимодействия и вклад генов TP53, XRCC1, TNFα, HMMR, MDM2 и PALB2 в формирование предрасположенности к раку молочной железы у женщин кыргызской национальности. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Талайбекова Э.Т., Айтбаев К.А., Алдашева Н.М., Макиева К.Б., Семетей кызы Айгуль., Букуев Н.М., Тилеков Э.А., Шаимбетов Б.О., Кудайбергенова И.О. Вопросы онкологии. - 2019, - ТОМ 65, № 3. - С. 357-367.
18. Gene-to-gene interactions and the association of TP53, XRCC1, TNFα, HMMR, MDM2 and PALB2 with breast cancer in Kyrgyz females. Isakova J, Talaibekova E, Bukuev N, Vinnikov D, Aldasheva N. Breast Cancer. https://doi.org/10.1007/s12282-020-01092-1.
19. Вклад полиморфизма генов семейства глутатионтрансфераз GSTM1, GSTP1, GSTT1 в формирование предрасположенности к раку молочной железы у женщин кыргызской национальности. Ж.Т. Исакова, В.Н. Кипень, К.А. Айтбаев, М.А. Юсуфова, Д.В. Винников, Н.М. Букуев, Б.Б. Султангазиева, Н.М. Алдашева. Вопросы онкологии. - 2020, - ТОМ 66, № 5. - С.514-523