

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ им. И.К. Ахунбаева**

ПРОТОКОЛ № 13

заседания диссертационного совета Д 14.22.655 по проведению
предварительной защиты диссертационной работы Юсуфовой Молтур
Анваровны на тему: «Роль генов биотрансформации в развитии рака
репродуктивной системы у женщин кыргызской национальности» на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.12— онкология

от «16» февраля 2024 г.

г. Бишкек

Председатель: доктор медицинских наук, профессор Кудайбергенова И.О.

Ученый секретарь: кандидат медицинских наук Тургунбаев У.А.

Председатель: Здравствуйте уважаемые члены диссертационного совета, на нашем заседании сегодня присутствуют 10 из 13 утвержденных членов диссертационного совета Д 14.22.655 для предварительной защиты кандидатской диссертации. В таком составе совет правомочен проводить предварительную защиту диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Позвольте заседание считать открытым.

№	Ф.И.О.	Ученая степень и шифр в спец, совете
1.	Кудайбергенова Индира Орозбаевна	д.м.н. 14.01.12

2.	Кадырова Алия Ишенбековна	к.м.н. 14.01.12
3.	Тургунбаев Уланбек Айтбаевич	к.м.н. 14.01.12
4.	Аралбаев Рахатбек Туралиевич	д.м.н. 14.01.13
5.	Букуев Нурбек Медетбекович	д.м.н. 14.01.12
6.	Сатылганов Ишенбек Жусуевич	д.м.н. 14.01.12
7.	Султангазиева Бактыгуль Бекбоевна	д.м.н. 14.01.12
8.	Тойгонбеков Айвар Кенешбекович	д.м.н. 14.01.12
9.	Токтомушев Асанбек Токтомушевич	д.м.н. 14.01.12
10.	Узакбаева Банур Макешовна	к.м.н. 14.01.13

На повестке дня предварительная защита диссертации Юсуфовой Молтур Анваровны на тему: «Роль генов биотрансформации в развитии рака репродуктивной системы у женщин кыргызской национальности» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология. Работа выполнена на кафедре онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского славянского университета им. Б.Н. Ельцина, научным руководителем является Макимбетов Эмил Кожошович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского славянского университета им. Б.Н. Ельцина шифр специальности 14.01.12 -онкология.

Тема представленной кандидатской диссертации и научный руководитель утверждены на основании решения Ученого совета Кыргызско-Российского славянского университета им. Б.Н. Ельцина протокол № 7 от «25» февраля 2020 года.

Диссертационная работа, автореферат, первичный материал прошли экспертизу в составе трех экспертов: д.м.н. Тойгонбекова Айвара Кенешбековича, д.м.н., профессора Миненкова Геннадия Олеговича, д.м.н. Букуева Нурбека Медетбековича. Заключение всех экспертов положительные и имеются в деле.

Уважаемые члены диссертационного совета, есть ли вопросы по повестке дня?

Кто за то, чтобы утвердить повестку дня, прошу проголосовать.

Кто за? Единогласно.

Кто против? Нет

Воздержавшихся - нет.

Принято единогласно.

Для изложения основных результатов диссертационной работы слово предоставляется диссертанту Юсуфовой Молтур Анваровне.

Юсуфова М.А.

Глубокоуважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета! Разрешите представить вашему вниманию результаты диссертационной работы на тему: «Роль генов биотрансформации в развитии рака репродуктивной системы у женщин кыргызской национальности».

Рак шейки матки (РШМ) следует за раком молочной железы (РМЖ), который является первым распространенным видом новообразований среди женщин во всем мире. Кроме того, начало РШМ приходится на самый репродуктивный возраст 15-49 лет в развивающихся странах. Рак шейки матки представляет собой серьезную угрозу здоровью и качеству жизни женщин, а также является основным источником трудностей для медиков. Следовательно, поиск факторов риска и людей, которые могут быть в группе высокого риска развития РШМ, является значительной и важной для профилактики. Как известно, курение и инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ) являются классическими факторами риска развития РШМ. Однако некоторые женщины без курения и ВПЧ инфекции также приобретают РШМ, почему? Следовательно, могут быть и другие факторы, играющие определенную роль в возникновении РШМ, такие как генетический фон. 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 стадии составляет 83,9%, а пятилетняя выживаемость больных с этими стадиями составляет 30-32%. При Iб стадии метастазирование наблюдается в 20%; II стадии – до 30-35% больных. Выявление РШМ на поздних стадиях является неблагоприятным фактором при его лечении. К настоящему времени известно более 30 генов, предположительно связанных с генетической предрасположенностью к РШМ. Среди генов, полиморфизм которых ассоциирован с повышенным риском развития РШМ, особое место занимают гены семейства глутатионтрансфераз GSTM1, GSTP1 и GSTT1. Глутатионтрансферазы (GST, Glutathione S-transferase) катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами (C, N, S, O) широкого спектра соединений. GST катализирует реакцию глутамата с различными алифатическими, ароматическими, эпоксидными и гетероциклическими радикалами экзогенных повреждающих веществ.

В семействе GST выделяют четыре класса: альфа (α), мю (μ), пи (π) и тета (θ). Глутатион опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков.

Ген GSTM1, локализованный на хромосоме 1, существует в трех аллельных вариантах – GSTM1a, GSTM1b и GSTM1 null. Последний вариант характеризуется протяженной (около 10 тыс п.н.) делецией, в результате чего белковые продукты вообще не синтезируются. Установлено, что в большинстве групп мирового населения частота нулевой аллели гена GSTM1 может достигать 55% и выше.

Ген GSTP1 локализован на хромосоме 11. Одним из наиболее изученных полиморфизмов гена GSTP1 является p.Ile105Val – замена нуклеотидов в 313-м положении гена, которая приводит к замене аминокислоты изолейцин на валин в 105 кодоне. В зависимости от генотипа по гену GSTP1 может наблюдаться почти семикратное изменение каталитической активности фермента по отношению к полициклическим ароматическим соединениям.

Ген GSTT1 картирован на хромосоме 22. Как и в случае GSTM1, благодаря высокой частоте распространенности обширной делеции в структурной части гена, 15-30% европеоидов оказываются гомозиготными по нулевой аллели GSTT1. У таких индивидуумов зарегистрирована повышенная предрасположенность к развитию различного рода неоплазий.

Целью настоящего исследования является оценить роль однонуклеотидных полиморфизмов генов GSTM1, GSTP1 и GSTT1 при раке шейки матки в кыргызской популяции.

Для достижения данной цели, нами были поставлены следующие задачи:

1. Изучить генетический профиль кыргызской популяции по полиморфизмам генов GSTM1/rs366631, GSTP1/rs1695 и GSTT1/rs17856199.
2. Оценить роль однонуклеотидных полиморфизмов генов GSTM1/rs366631, GSTP1/rs1695 и GSTT1/rs17856199 при раке шейки матки в кыргызской популяции.
3. Изучить межгенные взаимодействия и вклад полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTP1 и GSTT1 в формировании предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности.

Исследование проведено по типу «случай/контроль». В исследование включено 191 женщин кыргызской национальности. Из них 95 женщин с гистологически верифицированным диагнозом рак шейки матки.

•В группу сравнения (контроль) вошли 96 условно здоровых женщин, которые на момент забора крови не имели онкологической патологии в анамнезе и не состояли в родстве с пациентами из основной группы. Средний возраст женщин группы сравнения – 46 ± 9 лет.

Группа женщин с онкологическими заболеваниями в период 2014-2016 гг. находилась на стационарном лечении в отделении гинекологии Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Всем пациентам были проведены , общеклинические, гинекологические, цитоморфологические и лабораторные методы исследования.

•Все участники исследования подписали форму информированного согласия,

план исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ Молекулярной биологии и медицины г. Бишкек Кыргызской Республики.

Методы исследования

1. Молекулярно-генетический метод исследования

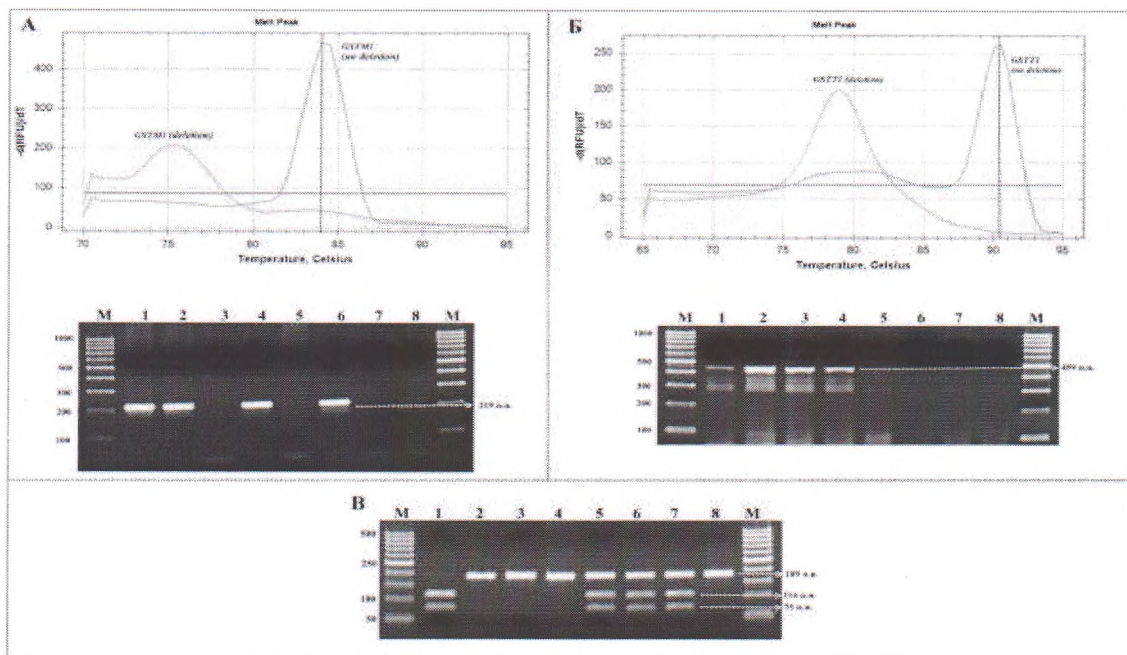
Исследование полиморфизмов генов проводили в лаборатории молекулярной диагностики под руководством д.м.н. Исаковой Ж.Т в НИИ Молекулярной биологии и медицины при НЦКТ им. акад. Миррахимова. После разъяснительной беседы и добровольного согласия всех обследуемых больных, квалифицированным персоналом осуществлялся забор 5 мл венозной крови для проведения молекулярно-генетических исследований. ДНК из крови выделяли стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции.

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациентов. Выделение ДНК проводили стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. После лизирования эритроцитов буфером, содержащим сахарозу, $MgCl_2$ (5mM), тритон X-100 (1 %), трис HCl (10mM), лейкоциты осаждали центрифугированием 40 мин при 7000 об./мин. Лейкоциты лизировали додецил сульфатом натрия (SDS), деградацию белков осуществляли протеинкиназой K. Депротенинизацию лизата осуществляли добавлением равного объема смеси фенол, смесь фенол/хлороформ и хлороформа с последующим центрифугированием при 10000 g 10 минут. После центрифугирования отбирали водную фазу и повторяли процедуру депротенинизации 2-3 раза. ДНК осаждали преципитацией с использованием 4M NaCl и холодного 96% этанола. ДНК промывали 70% спиртом дважды, затем сушили при комнатной температуре. После высушивания ДНК растворяли в деионизированной воде. ДНК хранили в низкотемпературном морозильнике при минус 86 градусов.

Здесь краткая характеристика генов: GSTM1, который локализован в первой хромосоме и является нулевым. GSTP1 локализован в 11 хромосоме и имеет особенность p.Ile105Val где изолейцин в 105 кодоне был заменен на валин. GSTT1 расположен в 22 хромосоме и так же нулевой.

Ген/rs	Хромосомная локализация гена*	Аминокислотная замена / делеция (null)
GSTM1/rs366631	Chr.1 (NC_000001.11):109,687,201 - 109,694,340	null
GSTP1/rs1695	Chr.11 (NC_000011.10):67,583,289 - 67,586,959	p.Ile105Val (rs1695)
GSTT1/rs17856199	Chr.22 (NT_187633.1):269,490 - 279,304	null

Здесь изображена электрофореграмма по всем этим трем генам и указано, где идет делеция участков хромосом.



2. Статистический анализ.

Для всех женщин, составивших основную группу и группу сравнения, были определены частоты носительства аллелей и генотипов и проведено сравнение распределения частот генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Равновесие Харди-Вайнберга – это принцип, утверждающий, что генетическая изменчивость в популяции будет оставаться постоянной от одного поколения к следующему при отсутствии нарушающих факторов. Когда спаривание происходит случайным образом в большой популяции без каких-либо разрушительных обстоятельств, закон предсказывает, что частоты, как генотипов, так и аллелей останутся постоянными, поскольку они находятся в равновесии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы

Здесь показаны результаты оценки роли однонуклеотидных полиморфизмов генов GSTM1, GSTP1 и GSTT1 в развитии рака шейки матки среди женщин кыргызской национальности.

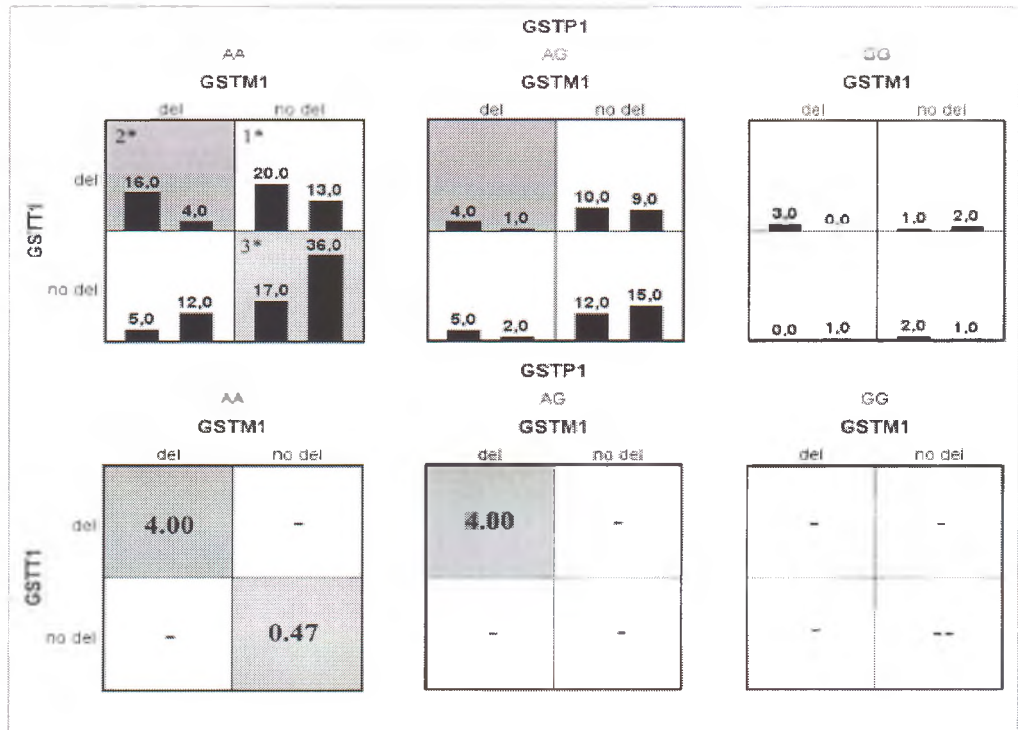
GSTM1 null достоверный, он имеет ассоциацию с заболеванием рак шейки матки среди женщин кыргызской популяции.

GSTP1 является недостоверным.

GSTT1 null является достоверным и он доказывает что женщины кыргызской национальности имеют предрасположенность к развитию рака шейки матки.

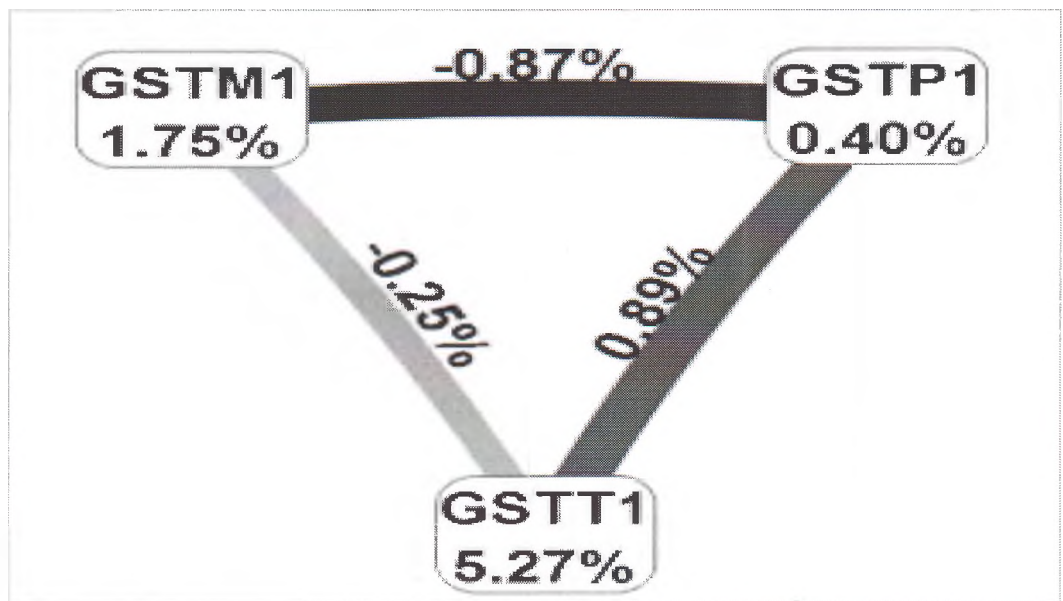
Полиморфизм (ген)	Генотип / аллель	Большие РМЖ, % (абс)		p	ОШ (95% ДИ)		
		Без	С				
null (GSTM1)	deletion	34,7% (33)	20,8% (20)	0,002	2,02 (1,28-3,20)		
	no deletion	65,3% (62)	79,2% (76)		0,49 (0,31-0,78)		
p.Ile105Val (GSTP1)	Ile/Ile	61,1% (58)	67,7% (65)	0,591	0,75 (0,41-1,35)		
	Ile/Val	32,6% (31)	28,1% (27)		1,24 (0,67-2,30)		
	Val/Val	6,3% (6)	4,2% (4)		1,55 (0,42-5,68)		
	Аллель Ile	Ile/Ile	61,1% (58)	67,7% (65)	0,342	0,75 (0,41-1,35)	
		Ile/Val // Val/Val	38,9% (37)	32,3% (31)		1,34 (0,74-2,42)	
		Аллель Val	Ile/Ile // Ile/Val	93,7% (89)	95,8% (92)	0,513	0,64 (0,18-2,36)
			Val/Val	6,3% (6)	4,2% (4)		1,55 (0,42-5,68)
			Аллель Ile	77,4%	81,8%		0,76 (0,46-1,26)
null (GSTT1)	deletion	56,8% (54)	30,2% (29)	<0,001	3,04 (2,00-4,64)		
	no deletion	43,2% (41)	69,8% (67)		0,33 (0,22-0,50)		

При оценке сочетанного носительства полиморфных вариантов генов GSTM1 (null), GSTP1 (p.Ile105Val) и GSTT1 (null) были выявлены статистически значимые ассоциации совокупности генотипов с повышенной вероятностью развития РШМ. Наиболее значимые парные комбинации, ассоциированные с РШМ, представлены на данном рисунке



- 1* (белый цвет) – различия между частотой встречаемости генотипа в основной группе и группе сравнения статистически незначимы
- 2* (темно-серый цвет) – сочетание генотипов, связанное с высокой вероятностью развития РШМ (риск-ассоциированный эффект)
- 3* (светло-серый цвет) – сочетание генотипов, связанное с высоким риском развития РШМ (протективный эффект)

Здесь мы графически изобразили то, что виды взаимодействия GSTP1 GSTT1 риск развития рака шейки матки у женщин кыргызской национальности больше на 0.89%.



Здесь мы изобразили оценку дистанции связи это эффект межгенного

взаимодействия между исследуемыми полиморфными вариантами null (ген GSTM1), (ген GSTP1) и null (ген GSTT1) для пациентов с РШМ. В результате моделирования было выделено 2 кластера: 1. null (ген GSTM1); 2. (ген GSTP1) и null (ген GSTT1).

Полученные данные позволяют заключить, что в отношении полиморфных вариантов – (ген GSTP1) и null (ген GSTT1), – наблюдаются взаимодействия выраженного синергичного характера. Однако межгенные связи, характеризующиеся их длиной, для данных полиморфных вариантов выражены относительно слабо.

Научная новизна

1. Впервые в Кыргызстане определена роль полиморфизмов GSTM1/rs366631, GSTP1/rs1695 и GSTT1/rs17856199 в генезе РШМ.
2. Впервые охарактеризована связь исследуемых полиморфизмов с некоторыми клинико-морфологическими характеристиками опухоли.
3. Впервые определено влияние обозначенных генотипов на развитие РШМ в кыргызской этнической группе, что может быть впоследствии использовано для профилактики и ранней диагностики заболевания.

Практические рекомендации.

1. 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.

2. Метод поможет выявлять группы высокого онкологического риска, проводить профилактические мероприятия в этих группах и, таким образом, существенно снижать заболеваемость.

3. Полученные результаты работы могут внести вклад в создание «генетической карты» рака шейки матки в кыргызской популяции и послужить дальнейшему изучению молекулярно-генетического разнообразия опухоли, ведь

насчитывается множество генов предрасположенности к раку шейки матки. Более того, некоторые из этих изученных генов могут в дальнейшем стать новой мишенью для терапевтического воздействия.

На выводах позвольте не останавливаться, выводы представлены в раздаточном материале.

Спасибо за внимание.

Председатель д.м.н., профессор Кудайбергенова И.О.:

Уважаемые члены диссертационного совета: у кого есть вопросы к диссертанту пожалуйста, можете задавать.

Беззов Б.Х. д.м.н., профессор - Молтур Анваровна, скажите пожалуйста вот у вас тема звучит “Роль генов биотрансформации в развитии рака репродуктивной системы у женщин кыргызской национальности” репродуктивной системы, а в вашей работе только 95 больных с диагнозом рак шейки матки, почему вы остановились на шейке матки? Хотя название более обширное.

Соискатель: Уважаемый Бахадыр Хакимович, изначально планировали и рак молочной железы охватить, но так как материал был слишком объемным мне посоветовали, чтобы остановились только на шейке матки, в связи с этим решили сократить.

Беззов Б.Х. д.м.н., профессор – еще один вопрос, у вас 13 публикаций и в автореферате написано рекомендовано ВАК РФ. Какое отношение имеет ВАК РФ к НАК КР? Там есть публикации связанные с диагнозом рак яичников, рак молочной железы, какое отношение эти публикации имеют не к названию публикации, а к вашей публикации?

Соискатель: Уважаемый Бахадыр Хакимович, позвольте ответить, как вариант мы делали работу с Жайнагуль Толоновной, у нас были женщины с диагнозом рак молочной железы, и тема изначально должна была быть другой. В 2020 году тему переутвердили, соответствующие документы у меня имеются.

Сатылганов И.Ж. д.м.н, профессор – Скажите пожалуйста, у вас вторая задача оценить роль однонуклеотидных полиморфизмов генов при раке шейки матки в кыргызской популяции, а в третьей задаче изучить межгенные

взаимодействия и вклад полиморфных вариантов генов в формировании предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности, в чем разница между кыргызской популяцией и кыргызской национальностью?

Соискатель: благодарю за вопрос уважаемый Ишенбек Жусуевич, в третьем пункте мы оцениваем межгенные взаимодействия, а во втором пункте оцениваем каждый ген по отдельности. В данной работе разницы между популяцией и национальностью разницы нет.

Сатылганов И.Ж. д.м.н, профессор – вы изучали глутатионтрансферазы или глутамин трансферазы?

Соискатель: Глутатионтрансферазы.

Сатылганов И.Ж. д.м.н, профессор- в выводах есть пункт, где написано про связь полиморфизма генов с клинико-морфологической характеристикой опухоли. Какие клинико-морфологические характеристики вы выявили?

Соискатель: благодарю за вопрос уважаемый Ишенбек Жусуевич, клинико-морфологические характеристики не связаны с генами глутатионтрансфераз.

Токтомушев А.Т. д.м.н., профессор: Гены которые вы исследовали характерны для женщин кыргызской национальности? Можно манифестировать? До этого были аналогичные работы?

Соискатель: благодарю за вопрос уважаемый Асанбек Токтомушевич, подобную работу в Кыргызстане еще никто не проводил.

Беззатов Б.Х. д.м.н., профессор: - Скажите пожалуйста, какое реальное практическое значение вашей работы? Как его в практике использовать?

Соискатель: благодарю за вопрос уважаемый Бахадыр Хакимович, позвольте ответить, благодаря данной работе можно больных исследовать и предупреждать рак шейки матки, соответственно проводить профилактику. Нужно данным методом исследовать женщин.

Аралбаев Р.Т. д.м.н., профессор: - В результате вашего генетического исследования наличие GSTM1, GSTT1 являются риском развития РШМ, это в какой группе, группе случая или в группе контроля?

Соискатель: благодарю за вопрос уважаемый Рахатбек Туралыевич, мы исследовали и контрольную группу, и группу случая, по результатам исследования мутация генов есть только у группы, в которой у женщин верифицировали диагноз РШМ.

Председатель д.м.н., профессор Кудайбергенова И.О.: Уважаемые коллеги, будут ли еще вопросы? Если вопросов нет, то позвольте слово предоставить научному консультанту профессору Макимбетову Эмилю Кожошевичу.

Макимбетов Э.К. — д.м.н., профессор:

Глубокоуважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета! Непосредственно о диссертанте Юсуфовой Молтур Анваровне во время ординатуры, аспирантуры она активно участвовала в клинической жизни Национального центра онкологии и гематологии участвовала в оперативных вмешательствах, вела больных, потом изъявила желание заняться наукой и взяла такую интересную тему как Рак шейки матки, который поражает более 600.тыс человек ежегодно во всем мире. Новое направление как генетика побудило заняться этой проблемой. Сама диссертантка является завучем кафедры онкологии и лучевой терапии КРСУ, ответственный, дисциплинированный работник, честный специалист. Воспитывает двух детей. Не смотря на все сложности она представила результаты своей работы. О самой работе уважаемые члены диссертационного совета судить вам, уважаемые члены диссертационного совета. Спасибо за внимание!

Председатель д.м.н., профессор Кудайбергенова И.О.: Уважаемые члены диссертационного совета, согласно распоряжению Национальной аттестационной комиссии Кыргызской Республики №1 от 31 января 2019 года, на заседании диссертационного совета по предварительной защите Юсуфовой Молтур Анваровны на тему: «Роль генов биотрансформации в развитии рака репродуктивной системы у женщин кыргызской национальности» необходимо заслушать результат проведенной экспертизы диссертационной работы каждого эксперта экспертной комиссии. В связи с чем, позвольте предоставить слово

первому эксперту доктору медицинских наук, профессору Тойгонбеков Айвар Кенешбекович (заключения по проверке первичного материала и эксперта прилагаются).

Тойгонбеков А.К. д.м.н., профессор:

Уважаемые члены диссертационного совета, разрешите зачитать заключение эксперта диссертационного совета Д 14.22.655 при НЦОГ МЗ КР и КГМА им. И.К. Ахунбаева, д.м.н., профессора Тойгонбекова Айвара Кенешбековича по диссертации Юсуфовой Молтур Анваровны на тему: «Роль генов биотрансформации в развитии рака репродуктивной системы у женщин кыргызской национальности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Рассмотрев представленную соискателем Юсуфовой Молтур Анваровны диссертацию, пришел к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите.

Представленная Юсуфовой М.А. на тему: «Роль генов биотрансформации в развитии рака репродуктивной системы у женщин кыргызской национальности» соответствует профилю диссертационного совета. В работе проводится анализ межгенных взаимодействий и вклад полиморфизма генов GSTM1, GSTP1 и GSTT1 в формировании предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности, что полной мере отвечает паспорту специальности онкология – 14.01.12.

При этом работа соответствует следующему пункту данной специальности:

1. исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности злокачественных и доброкачественных опухолей, а также предопухолевых заболеваний, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.).
2. Целью диссертации является изучить межгенные взаимодействия и вклад полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTP1 и GSTT1 в формировании предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности.

Поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

1. Изучить генетический профиль кыргызской популяции по полиморфизмам генов GSTM1, GSTP1 и GSTT1.
2. Оценить роль однонуклеотидных полиморфизмов генов при раке шейки матки в кыргызской популяции.
3. Изучить роль межгенных взаимодействий и вклад полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTP1 и GSTT1 в формировании предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности.

Соответствие объекта исследования диссертации цели и задачам диссертации: Объектом исследования являются женщины кыргызской национальности, больные раком шейки матки, у которых была взята венозная кровь для исследования межгенных взаимодействий, что соответствует цели и задачам исследования.

Соответствие методов исследования задачам диссертации проведен статистический анализ полученных из специализированных лечебных учреждений данных, включая клинические данные. С помощью методов дескриптивной эпидемиологии и методов статистического анализа, а также пакета статистических программ SPSS v.20.0 (IBM, США) и GraphPad Prism v 5.0. оценена статистическая значимость полученных результатов исследования.

Проведен молекулярно-генетический анализ на базе лаборатории научно-исследовательского института Молекулярной биологии и медицины при Национальном Центре Кардиологии и Терапии им. акад. М.М. Миррахимова с помощью современной аппаратуры, реагентов и современного молекулярно-генетического метода – ПЦР-ПДРФ (полимеразно-цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) под руководством д.м.н. Исаковой Ж.Т. А также проведена статистическая обработка и сопоставление данных молекулярно-генетического анализа и клинических данных, включающих в себя и результаты исследований с целью выявления значимых ассоциаций с использованием пакета статистических программ.

Актуальность темы диссертации: Рак шейки матки – одна из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения практически всех стран мира. Это заболевание входит в пятерку часто встречающихся онкологических заболеваний

у женщин во всем мире. В настоящее время представления о генетической природе развития онкологических заболеваний основаны на предположении о существовании генов, нормальная функция которых связана с подавлением опухолевого роста. Такие гены были названы генами-супрессорами опухолевого роста. Дефекты этих генов приводят к прогрессии, а восстановление функции - к существенному замедлению пролиферации или даже реверсии развития опухоли. К настоящему времени известно более 30 генов, предположительно связанных с генетической предрасположенностью к раку шейки матки. Генетическое исследование опухоли позволяет получить комплекс данных, которые будут полезны для точной диагностики, выбора лечения, а также прогнозирования эффективности такой терапии благодаря получению геномного профиля новообразования. С помощью данного метода онкологи получили возможность определять подходящее лечение для каждого конкретного пациента. Кроме этого, тестирование позволяет определить наследственную предрасположенность у каждого человека, у которого в семье уже были случаи онкологии, и определить необходимость в профилактических осмотрах с целью ранней диагностики.

Таким образом, изучение генетической основы развития РШМ необходимо не только для построения целостной картины патогенеза заболевания, но и для ранней оценки риска предрасположенности к нему.

Степень и полнота критического анализа научных литературных данных в обосновании необходимости решения каждой из поставленных задач в диссертации. При определении цели, постановке задач исследования и для их решения соискателем было проанализировано 114 литературных источников, из которых 38 на русском и 76 на иностранном языке. Проведен обширный критический анализ актуальных вопросов и подобных исследований. Данное исследование носит прикладной характер.

На основании вышеизложенного можно заключить, что научное исследование, проведенное соискателем, является достаточно актуальным и своевременным для совершенствования онкологической службы.

3. Научные результаты: в работе представлены следующие новые научно-обоснованные теоретические результаты, обладающие определенной

научной новизной и имеющие важное значение для науки Кыргызстана:

3.1. *Научная новизна:* впервые в Кыргызстане определена роль полиморфизмов GSTM1/rs366631, GSTP1/rs1695 и GSTT1/rs17856199 в генезе РШМ. Впервые охарактеризована связь исследуемых полиморфизмов с некоторыми клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

3.2. *Обоснование достоверности научных результатов (способы сбора материала и аргументация научных выводов):* осуществлено с помощью достаточного количества статистически значимых сравнений, с использованием международных стандартов клинического исследования и современных методов статистического анализа. Сформулированные выводы и рекомендации подтверждены всесторонним анализом проведенных теоретических и клинических исследований.

3.3. *Теоретическое значение работы* заключается в том, что впервые определено влияние обозначенных генотипов на развитие РШМ в кыргызской этнической группе, что может быть впоследствии использовано для профилактики и ранней диагностики заболевания.

3.4. *Соответствие квалификационному признаку* - диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является индивидуальной научно-квалификационной работой, содержание которой отвечает квалификационному признаку – решение задач, имеющих существенное значение для соответствующей отрасли знаний (медицины).

4. *Практическая значимость полученных результатов:* результаты исследования могут быть внедрены и использованы в практической деятельности Национального Центра Онкологии и Гематологии, а также результаты молекулярно-генетических исследований рекомендуются к использованию при подготовке студентов высших учебных заведений биологического и медицинского профиля, в учреждениях здравоохранения и академических лабораториях молекулярно-генетической направленности при формировании групп риска рака шейки матки.

Полученные результаты работы могут внести вклад в создание «генетической карты» рака шейки матки в кыргызской популяции и послужить дальнейшему изучению молекулярно-генетического разнообразия опухоли, ведь насчитывается

множество генов предрасположенности к раку шейки матки. Более того, некоторые из этих изученных генов могут в дальнейшем стать новой мишенью для терапевтического воздействия

Научные результаты, полученные в кандидатской диссертации, были реализованы:

1. Основные положения диссертационной работы отражены и опубликованы в 6 научных работах, которые соответствуют теме диссертации и отражают результаты проведенных исследований. 5 статей опубликованы в рецензируемых журналах НАК КР.
2. Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе Научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при министерстве здравоохранения Кыргызской Республики под руководством Исаковой Жайнагуль Голоновны
3. Разработан Акт внедрения, который используется в учебном процессе при преподавании курса онкологии на медицинском факультете КРСУ.

Реализация (внедрение) материалов диссертации Юсуфовой Молтур Анваровны позволила, выявлять группы высокого онкологического риска, проводить профилактические мероприятия в этих группах и, таким образом, существенно снизить заболеваемость раком шейки матки у женщин кыргызской национальности.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации: Автореферат соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования. В диссертации 3 вывода соответствуют 3 поставленным задачам. Название диссертации соответствует ее содержанию. Автореферат отражает содержание диссертационной работы.

6. Замечания: отредактировать орфографические ошибки и стилистические погрешности. Сделать проверку нумерации рисунков и таблиц в диссертационной работе.

7. Предложения: подредактировать ссылки литературных источников.

Заключение: Таким образом, диссертационная работа соискателя Юсуфовой М.А. на тему “Роль генов биотрансформации в развитии рака репродуктивной системы

у женщин кыргызской национальности”, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, по актуальности, по результатам и по научно-практическому значению является законченной работой и после устранения отдельных замечаний может быть представлена к официальной защите.

В качестве предложения я рекомендовал бы
д.м.н., профессора Сатылганова Ишенбека Жусуевича
заведующую отделением радиогинекологии, к.м.н.,
Батырканову Чынару Жеенбековну

Председатель д.м.н., профессор Кудайбергенова И.О.: Спасибо большое Айвар Кенешбекович! Так как второй эксперт профессор Миненков Геннадий Олегович отсутствует по уважительной причине, слово предоставляется ученому секретарю Тургунбаеву Уланбек Айтбаевичу.

Ученый секретарь к.м.н. Тургунбаев У.А.: Заключение эксперта диссертационного совета Д 14.22.655 при НЦОГ МЗ КР и КГМА им. И.К. Ахунбаева, д.м.н., профессора Миненкова Геннадия Олеговича по диссертации Юсуфовой Молтур Анваровны на тему «Роль генов биотрансформации в развитии рака репродуктивной системы у женщин кыргызской национальности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Замечания:

- Представить акты внедрения результатов диссертационной работы.
- отредактировать орфографические ошибки и стилистические погрешности.
- Сократить объем актуальности работы в автореферате до 1-1,5 страниц.

7. Предложения:

- Представить официальное заключение о достоверности проведенной статистической обработки изученного материала через одну из кафедр медицинской статистики, заверенную руководителем Учреждения или его заместителем по научной работе.

8. Рекомендации:

Назначить официальными оппонентами:

1. Заведующая отделением радиогинекологии Национального Центра Онкологии и Гематологии МЗ КР, к.м.н. Батырканова Чинара Жээнбековна
 2. Заведующий отделением лучевой терапии Национального центра Онкологии и Лучевой терапии МЗ КР, д.м.н., профессор Аралбаев Рахатбек Туралыевич
- Назначить ведущую организацию: КазНИОР (г. Алматы, Казахстан), где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

9. Заключение:

Диссертационная работа соискателя требует исправления сделанных замечаний, после чего может быть рекомендована к предварительному рассмотрению в диссертационном совете. . Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 14.22.655 при

Национальном центре онкологии и гематологии МЗКР, Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева после исправления сделанных замечаний принять на рассмотрение диссертацию на тему: " Роль генов биотрансформации в развитии рака репродуктивной системы у женщин кыргызской национальности " на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Председатель д.м.н., профессор Кудайбергенова И.О.: Слово предоставляется третьему эксперту доктору медицинских наук Букуеву Нурбеку Медетбековичу.

Букуев Н.М. д.м.н.: Глубокоуважаемый председатель, глубокоуважаемые члены диссертационного совета. Сегодня мы заслушали доклад предзащиты докторской диссертации Юсуфовой Молтур Анваровны. Позвольте остановиться на выводах экспертного заключения, есть орфографические, стилистические погрешности, проверить нумерацию рисунков и таблиц.

В заключении хочется сказать, что данная работа является законченной научно-исследовательской работой, которая после исправления замечаний и предложений со стороны диссертационного совета может быть рекомендована к защите кандидатской диссертации. Спасибо!

Председатель д.м.н., профессор Кудайбергенова И.О.: Спасибо! Слово предоставляется диссертанту для ответа на замечания уважаемых экспертов.

Соискатель: Уважаемый Айвар Кенешбекович, уважаемый Геннадий Олегович и уважаемый Нурбек Медетбекович, хотела бы выразить благодарность за то время и труд, который Вы потратили за изучение работы и за представленные замечания нашей диссертационной работы. Все замечания и рекомендации будут учтены и внесены в диссертационную работу. Спасибо большое!

Председатель д.м.н., профессор Кудайбергенова И.О.: Уважаемые члены диссертационного совета, кто желает выступить в качестве неофициального рецензента? Пожалуйста.

Сатылганов И.Ж. д.м.н., профессор: Уважаемые члены диссертационного совета то, что касается актуальности темы данной работы ни у кого не вызывает сомнения, поскольку это было подчеркнуто передо мной выступившими экспертами и самим диссертантом. Пока рак шейки матки будет существовать, эта тема останется актуальной. В свете развития генетики и молекулярной биологии мы получаем возможность более глубокого понятия инициации и прогрессирования злокачественных опухолей и вот сегодняшняя диссертация дала нам понять что гены GSTM1, GSTT1 существуют в нашем организме в норме и отвечают за восстановление клеток, но когда происходит их мутация они не может восстанавливать их. К сожалению, мы не можем у всех больных определить мутации генов. Я думаю, что можно выходить на защиту.

Соискатель: Глубокоуважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, позвольте выразить огромную благодарность председателю диссертационного совета д.м.н профессору Кудайбергеновой Индире Орозбаевне, за представленную возможность защитить мою работу в стенах Кыргызской Государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. Так же хочу выразить большую благодарнсть экспертам диссертационного совета д.м.н., профессору Тойгонбекову А.К., д.м.н.. профессору Миненкову Г.О., д.м.н. Букуеву Н.М. за их работу, положительное

решение и ценные замечания. Так же большое спасибо всем членам диссертационного совета за их уделенное время на изучение моей работы. Выразить благодарность неофициальным оппонентам, которые дали ценные рекомендации. Отдельно хотела бы поблагодарить своего научного руководителя д.м.н., профессора Макимбетова Эмиля Кожошевича, кафедру онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского славянского университета, Национальный центр онкологии и гематологии, отделению онкогинекологии. Хочу выразить благодарность своей семье, родным и близким за поддержку и понимание.

Председатель д.м.н., профессор Кудайбергенова И.О.: Уважаемые члены диссертационного совета, позвольте с учетом сделанных замечаний после их устранения, рекомендовать диссертационную работу на соискание ученой степени доктора медицинских наук на официальную защиту по специальности 14.01.12-онкология. С учетом высказываний, прошу проголосовать.

Итоги голосования:

- «за» — единогласно;
- «против» — нет;
- «воздержавшихся» — нет.

Принято единогласно.

Позвольте приступить к утверждению ведущей организации и официальных оппонентов на защиту.

Эксперты диссертационного совета по предварительному рассмотрению диссертации, предлагают диссертационному совету:

- В качестве ведущей организации - Казахский Научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (Алматы, Республика Казахстан), где работают доктора наук по специальности 14.01.12 - онкология;

- Первым официальным оппонентом - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической анатомии КГМА Сатылганова Ишенбека Жусуевича, специальность по автореферату 14.01.12-онкология, который имеет труды близкие к теме исследования,

• Вторым официальным оппонентом - кандидата медицинских наук, заведующую отделением радиогинекологии Национального центра онкологии и гематологии, Батырканову Чинару Жеенбековну, специальность по автореферату 14.01.12- онкология, который имеет труды, близкие к теме исследования,

Прошу проголосовать.

Итоги голосования:

«за» — единогласно;

«против» — нет;

«воздержавшихся» — нет.

Единогласно.

Позвольте поблагодарить всех членов диссертационного совета за плодотворную работу, дату официальной защиты и объявим.

Председатель:

доктор медицинских наук,

профессор

И.О. Кудайбергенова

Ученый секретарь:

кандидат медицинских наук



У.А. Тургунбаев

Дата: 16.02.2024г.