

**"Астана медицина университеті" КЕАҚ**

**АННОТАЦИЯ**  
**диссертациялық жұмыс**

дәреже алу үшін философия докторлары PhD

**Тақырыбы: Қазақстандағы асқазан обырының молекулалық-  
генетикалық және микробиологиялық аспектілері.**

УДК: 616.33-0066:575-07  
МПК: 601N33/68

Ғылыми кеңесші: **проф. Макишев А. К.**

Ғылыми кеңесші: **PhD Құлмамбетова Г.Н.**

Шетелдік ғылыми кеңесші: **PhD Қалмырзаев Б. Б.**

Орындаушы: **Штефанов И. И.**

Астана 2023 ж

**6D110100 – Медицина мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін ізденуге ұсынылған Штефанов Иван Ивановичтің «Тұқым Қазақстандағы асқазан обырының молекулалық-генетикалық және микробиологиялық аспектілері» диссертациялық жұмысының**

### **Зерттеудің өзектілігі**

Қатерлі ісік – әлемдегі өлім-жітімнің басты себептерінің бірі; осылайша, 2019 жылы бұл аурудан 9,6 миллион адам қайтыс болды.

Онкопатология құрылымында асқазан обыры дүние жүзінде өлім көрсеткіші бойынша үшінші орында. Жыл сайын шамамен 1,03 миллион адам асқазан қатерлі ісігімен ауырады, 783 000 адам қайтыс болады .

Қазақстанда 2019 жылы ісік ауруынан болған өлім-жітім 100 мың халыққа шаққанда 75,5 адамды құраса, онкологиялық аурулардың (тері қатерлі ісігін санамағанда) таралуы 100 мың халыққа 174,8 0/0000 адамды құрайды. Асқазанның қатерлі ісігі – көп факторлы ауру, оның этиологиялық факторлары: тамақтану әдеттері, қоршаған орта факторлары, зиянды әдеттер (алкоголь, темекі шегу), инфекциялық және тұқым қуалайтын факторлар.

Биологиялық химия, молекулярлық биология және генетика, практикалық медицина саласындағы зерттеулер ауруға генетикалық бейімділік сипаттамалары негізінде көп факторлы ауруларды диагностикалау, болжау, емдеу және алдын алудың жаңа мүмкіндіктерін ашады. Асқазанның қатерлі ісіктерінің шамамен 5-10% тұқым қуалайтын бейімділікке ие екендігі дәлелденді.

2015 жылы Халықаралық асқазан обыры консорциумымен (IGCLC - асқазан обырының халықаралық байланысы консорциумы) жаңартылған CDH1 тестілеуінің қайта қаралған критерийлеріне сәйкес (бірінші және екінші дәрежелі қарым-қатынасты ескере отырып) отбасылық жағдайларға мыналар жатады: 1) кез келген жастағы екі немесе одан да көп асқазан обыры бар, бір расталған тұқым қуалайтын диффузды асқазан обыры бар отбасылар; 2) 40 жасқа дейінгі тұқым қуалайтын диффузды асқазан обыры бар адамдар және 3) тұқым қуалайтын диффузды асқазан обыры және сүт безі обыры диагнозы бар отбасылар (бір диагноз 50 жасқа дейін). Сонымен қатар, CDH1 сынағы 50 жасқа дейінгі екі жақты немесе отбасылық сүт безі обыры бар науқастарда, диффузды асқазан обыры және ерін немесе таңдай жырығы бар науқастарда және сақиналы жасушалық карциноманың прекурсорлары бар адамдарда қажет.

Пайда болған ерте зерттеу деректері ісік некрозының факторы (TNFA) интерлейкин 10 (IL10), ісік протеині p53 (TP53) [8] және дифференциация кластері 14 (CD14) гендерінің жалғыз нуклеотидті полиморфизмдері (SNPS) асқазан қатерлі ісігіне жеке бейімділікті анықтай алатынын көрсетеді. TNF және il10 цитокиндерінің гендері, cd14-туа біткен иммунитетке қатысты ген және TP53 ісік супрессоры гені көптеген қатерлі ісіктердің дамуы мен өршуіне қатысатын полифункционалды гендер болып табылады.

### **Зерттеу мақсаты**

Зерттелетін популяциядағы асқазан қатерлі ісігінің даму қаупіндегі генетикалық, молекулалық өзгерістер мен микробиологиялық факторлардың ролін және онымен байланысты клиникалық ағым ерекшеліктерін анықтау.

## **Зерттеу нысаны**

Асқазанның диффузды және интестиналды обыры бар науқастар TNF, IL10, TP53, CD14, CDH1 геніндегі жалғыз нуклеотидті мутациялар

- ақуыз E-кадерин

- метастатикалық зақымдалған лимфа түйіндері

- *Helicobacter pylori* және асқазанның шырышты қабаты

## **Зерттеу міндеттері**

• Бір нуклеотидті полиморфизмдердің генотиптелуі, асқазан қатерлі ісігінің қаупіне бейім гендердің герминальды мутациялары.

• Асқазан обыры бар науқастарда E-кадерин ақуызының экспрессиясын зерттеу және аурудың экспрессия деңгейі мен таралуы арасындағы байланысты бағалау – аймақтық лимфогендік метастаз;

• Клиникалық мысалдар арқылы диффузды және интестинальды асқазан қатерлі ісігінің лимфогендік таралуын (қашықтықтан метастаз) зерттеу.

• Асқазанның диффузды қатерлі ісігі бар науқастардың *Helicobacter pylori* инфекциясының ерекшеліктерін жылдам уреаз сынағы бойынша зерттеу.

## **Зерттеу әдістері**

1. Жалпы клиникалық тексеру: статистикалық карточкаларды толтыру, мәліметтер мен анамнез жинау (асқазан және сүт безі обыры диагнозымен бірінші және екінші туыстық туыстарының болуын анықтау, жасы 40-тан төмен), ДНҚ үлгісі (веноздық қан үлгісін алу). вакутайнерлерде), ДНҚоқшаулау, ДНҚ концентрациясын анықтау, ұрық сызығының герминалды мутациялар мен SNPгенотиптеу

2. E-cadherin экспрессиясына ИГХ зерттеуін жүргізу, экспрессия деңгейін бағалау;

3. Асқазанның диффузды және ішек обыры (компьютерлік томография, УДЗ, магнитті-резонансты томография), трепан биопсия, метастаздармен зақымдалған лимфа түйіндерінің пункциялық аспирациялық биопсиясы бар науқастарды тексеруден зертханалық және аспаптық мәліметтерді жинау;

4. Экспресс-диагностикаға арналған аппаратты қолдану арқылы асқазанның шырышты қабатының биопсиясы (in vitro) кезінде уреаз белсенділігін анықтау;

5. Статистикалық талдаудың сандық, сапалық, ақпараттық-аналитикалық әдістері.

## **Ғылыми жаңалық**

- Қазақстан Республикасы халқының арасында асқазанның диффузиялық және интестиналды обырының молекулярлық-генетикалық аспектілері туралы деректер алынды

- Операция жасалған науқастарда жалпы қабылданған жіктеуге жатпайтын асқазан обырының алыстағы лимфогендік метастаздары анықталды.

- Асқазанның диффузды обыры диагнозы бар пациенттерде *Helicobacter pylori* инфекциясының ерекшеліктері туралы деректер алынды.

## **Практикалық маңыздылығы.**

Асқазан обыры бар науқастардың генетикалық салмағын (TNF, IL10, TP53, CD14 бір нуклеотидті полиморфизмдері, CDH1 генінің герминальды

мутациялары) анықтауға мүмкіндік беретін диагностика әдісі әзірленді және қолданылды;

E-cadherin-дің қысқартылған өрнегі аймақтық лимфогендік метастазды болжау мүмкіндігін растады. Қолайсыз болжам топтарын қалыптастыру үшін молекулалық маркерлерді ескеру қажет (қайталама алдын-алу). Сондай-ақ, E-кадгериннің әлсіз өрнегі (баяудың толық немесе болмауы) соматикалық жасушаларда CDH1 генінің герминальды мутациясының болуымен бірге жүрмейтінін ескеру қажет. Сондықтан CDH1 генінің терминалды мутациясының болуын алдын-ала бағалау үшін ісік тінінде E-кадгериннің экспрессиясын зерттеу орынды емес.

Аурудың (метастаздардың) прогрессиясын уақтылы диагностикалау процесінде УДЗ/КТ ОБП, рентген КТ ОГК, лимфодиссекциясы бар гастрэктомия көлемінде асқазан қатерлі ісігі диагнозымен операция жасалған науқастарда ОМТ УДЗ-дан басқа кіші жамбас органдарына ретроградтық метастаз және метастаз мүмкін: Крукенберг метастаздары (аналық бездер), Шницлер метастаздары (ішек тамырлары бойындағы лимфоуздар), сондай-ақ кейінгі үлгі ретінде - феморальды тамырлардың бойындағы ішек аймағының құрылымында метастаз (ішек лимфа түйіндері), бұл науқастардың осы санатында МРТ, ішек лимфа түйіндерінің ультрадыбысын қажет етеді (үшінші профилактика).

Асқазанның диффузды қатерлі ісігі бар науқастарда *Helicobacter pylori* инфекциясының жиі кездесетінін ескере отырып, бұл инфекцияны туыстықтың бірінші желісінің туыстарына (бастапқы алдын-алу) жою ұсынылады.

### **Қорғауға шығарылатын ережелер**

Асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастардың генетикалық салмағын (TNF, il10, TP53 және cd14 гендерінің бір нуклеотидті полиморфизмдері, CDH1 генінің герминальды мутациялары) анықтауға мүмкіндік беретін диагностикалық әдістерді әзірлеу және қолдану;

2. Гликопротеин E-кадгерин экспрессиясының төмен, әлсіз немесе толық болмауы ісіктің лимфа түйіндеріне метастаздық әлеуетін арттырады;

3. D2 лимфодиссекциясы бар гастрэктомия көлемінде асқазан обырына операция жасалған науқастарда шап лимфо түйіндеріне ретроградтық лимфогендік метастаз берілуі мүмкін;

4. Асқазанның диффузды қатерлі ісігінде *Helicobacter pylori* жиілігі жоғары және асқазанның көп бөлігін жұқтырады асқазанның интестинальды қатерлі ісігіне қарағанда және асқазанның қатерлі ісігімен ауыртпалықсыз адамдарда.

### **Қорытынды**

1. IL10 генінің rs1042522 генінің tp53 және rs1800896 полиморфизмдері асқазан қатерлі ісігінің даму қаупімен байланысты, ал il10 генінің rs1800872 және rs1800871 полиморфизмдері асқазан қатерлі ісігіне қарсы протективті қасиеттерге ие. CDH1 (экзондар) генінің кодтау бөлігінің генотиптеу нәтижелері пробандалар мен талдауға енгізілген отбасы мүшелерінде мутациялар табылмағанын көрсетті.

2. Асқазан қатерлі ісігіндегі әлсіз E-cadherin экспрессиясы (толық немесе бояудың болмауы) ісік жасушаларының лимфогендік метастаз беру қабілетін күшейтеді.

3. Алыстағы лимфогендік метастаздардың жалпы қабылданған классификациясына сәйкес келмейтін асқазан обыры кезінде аталық без мен шап лимфа түйіндерінің метастаздық зақымдану жағдайлары анықталды.

4. Корреляциялық талдауға сәйкес, статистикалық маңызды нәтижелер алынды, олар диффузды кара бидаймен жасына қарай асқазан бөлімдерінде хеликобактерия мөлшері азаяды ( $p\text{-value} = 0.035$ ;  $\text{cor} = -0.47$ ).

#### **Диссертация апробациясы**

Зерттеудің негізгі нәтижелері мен диссертацияның ережелері баяндалды және талқыланды:

- Академик Н.Н. Трапезниковты еске алуға арналған ТМД және Еуразия елдерінің онкологтары мен радиологтарының X съезі (Ресей, Сочи, 23-25 сәуір 2018);

- биотеххалықаралық симпозиумы 2018, 12-13 маусым 2018 ж.

- "медицинадағы инновациялық технологиялар" конференциясы (Самарқанд, қараша 2018);

- КЕАҚ-ның 60 жылдығына арналған студенттер мен жасғалымдардың халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Нұр-сұлтан, 2018);

- Н.Н. Трапезников атындағы ТМД және Еуразия елдерінің онкологтары мен радиологтарының XI съезі (қазан, 23-25 сәуір 2020 ж.)

-Қазақстан Республикасы Тәуелсіздігінің 30 жылдығына арналған жасғалымдар мен студенттердің Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Нұр-сұлтан, 09-10 желтоқсан 2021);

#### **Диссертация тақырыбы бойынша публикациялар.**

Мақаланың тақырыбы бойынша 13 ғылыми жұмыс жарияланды: НІН 3-ҚР БҒМ Білім және ғылым салаларын бақылау комитеті ұсынған басылымда (Астаналық медициналық журналдар, Валеология, Медицина), 5-қала аралық ғылыми-практикалық конференция материалдарында; 3-қала аралық елдерде индекстелген басылымда "Scopus" ақпараттық деректер базасында. "(Annals of Tropical Medicine, Electronic Journal of General Medicine, vospiar Journal of basic Medical Sciences); 1 – республикалық журналда, 1 в "клиницистік жағдайлар туралы ғылыми аударымдар" (asta Scientific Clinical Case есептер).

#### **Диссертанттың жеке үлесі**

Диссертант науқастарға өз бетінше сауалнама жүргізді, ДНҚ-ны іріктеу және оқшаулау, CDH1 генінің мутациясы үшін генотиптеу, пункциялық жұқа инелі аспирациялық биопсиялар, лимфа түйіндерінің трепанбиопсиялары, асқазанның шырышты қабығының биопсияларын алу және *Helicobacter pylori* жедел тест жүйесі арқылы уреазиялық белсенділікке тесттер жүргізді.

Диссертант өз бетінше және командада зерттеу нәтижелерін талдап, жинақтады, деректердің статистикалық өңдеуін жүргізді.

#### **Диссертациялық жұмыстың көлемі мен құрылымы**

Диссертациялық жұмыс компьютерлік мәтіннің 116 бетінде баяндалған, 58 суреттермен суреттелген, 7 кестеден тұрады. Кіріспеден, әдебиеттерге, материалдар мен зерттеу әдістеріне шолудан, эксперименттік бөлімнен, қорытындылардан, 150 атауды қамтитын пайдаланылған көздер тізімінен, 4 қосымшадан тұрады