

НАО «Медицинский университет Астана»

АННОТАЦИЯ
диссертационной работы

на соискание степени
доктора философии PhD

**Тема: Молекулярно-генетические и микробиологические аспекты
рака желудка в Казахстане.**

УДК: 616.33-0066:575-07

МПК: 601N33/68

Научный консультант: **проф. Макишев А.К.**

Научный консультант: **PhD Кулмамбетова Г.Н.**

Зарубежный научный консультант: **PhD Калмырзаев Б.Б.**

Исполнитель: Штефанов И.И.

Астана 2023 г

Актуальность темы:

Рак является одной из основных причин смерти в мире; так, в 2020 г. от этого заболевания умерли 9 958133 человек. Рак желудка в структуре онкопатологии занимает 4-е место по смертности в мире. Ежегодно в мире раком желудка заболевает более 1 млн. человек, при этом смертность за 2020 г. составляет 768 793 человек.

В Казахстане смертность от новообразований в 2020 году составляет 74,9 человека на 100 тыс. населения. По статистическим данным «Показатели онкологической службы Республики Казахстан» заболеваемость раком желудка составляет – 13,2 случаев на 100 тыс. населения, тогда как смертность – 8,6 случаев на 100 тыс. населения.

Рак желудка - мультифакториальное заболевание, этиологическими факторами которого являются: особенности питания, факторы окружающей среды, вредные привычки (алкоголь, курение), инфекционный и наследственные факторы.

Исследования в области биологической химии, молекулярной биологии и генетики, практической медицины открывают новые возможности диагностики, прогнозирования, лечения и профилактики мультифакториальных заболеваний, основанные на характеристике генетической предрасположенности к заболеванию. Приблизительно 5-10 % случаев злокачественных новообразований желудка имеет наследственную предрасположенность

Согласно обновленным в 2015 г. Международным Консорциумом по Раку Желудка (IGCLC – International Gastric Cancer Linkage Consortium) пересмотренным критериям тестирования CDH1 (с учетом первой степени и второй степени родства) к семейным случаям относятся: 1) семьи с двумя или больше пациентов с раком желудка в любом возрасте, один подтвержденный наследственный диффузный рак желудка; 2) лица, с наследственным диффузным раком желудка в возрасте до 40 лет и 3) семьи с диагнозами наследственного диффузного рака желудка и лобулярного рака груди (один диагноз в возрасте до 50 лет).

Появляющиеся данные ранних исследований указывают на то, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов фактора некроза опухоли (TNF α), интерлейкина 10 (IL10), опухолевого белка p53 (TP53) и кластера дифференцировки 14 (CD14) могут определять индивидуальную предрасположенность к раку желудка.

Цель исследования:

Определение роли генетических, молекулярных изменений и микробиологических факторов в рисках развития рака желудка и связанных с ними особенностей клинического течения в изучаемой популяции.

Задачи исследования:

- Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов, герминальных мутаций генов, предрасполагающих к риску рака желудка.

- Изучить экспрессию белка E-кадгерина у больных раком желудка и оценить взаимосвязь между уровнем экспрессии и распространенностью заболевания – регионарное лимфогенное метастазирование;
- Изучить лимфогенную распространенность (отдаленное метастазирование) диффузного и интестинального рака желудка на клинических примерах.
- Изучение особенностей инфицирования *Helicobacter pylori* больных диффузным раком желудка по данным быстрого уреазного теста.

Объект исследования

Пациенты с диагнозом рак желудка (клиническая группа) и условно здоровые лица (контрольная группа).

Предмет исследования

-однонуклеотидные полиморфизмы TNF, IL10, TP53 и CD14, герминальные мутации гена CDH1;

-белок E-кадгерин;

-метастатически пораженные лимфоузлы;

-*Helicobacter pylori* и слизистая оболочка желудка

Методы исследования

1. Обще-клиническое обследование: заполнение статистических карт, сбор данных и анамнеза (выявление наличия родственников первой и второй линии родства с диагнозом рак желудка и молочной железы, возраст младше 40 лет), забор образцов ДНК (забор венозной крови в вакутейнеры), выделение ДНК, определение концентрации ДНК, генотипирование герминальных мутаций и SNP генов .

2. Проведение ИГХ исследования на предмет экспрессии E-кадгерина, оценка уровня экспрессии;

3. Сбор лабораторно-инструментальных данных обследования больных раком желудка: компьютерная томография, УЗИ, магнитно-резонансная томография, проведение трепан-биопсии лимфоузлов пораженных метастазами;

4. Определение уреазной активности биоптата слизистой оболочки желудка (in vitro) с помощью устройства для экспресс-диагностики;

5. Количественные, качественные, информационно-аналитические методы статистического анализа.

Научная новизна

- Получены данные о молекулярно-генетических аспектах диффузного и интестинального рака желудка среди населения Республики Казахстан

- Выявлены отдаленные лимфогенные метастазы рака желудка у прооперированных больных не подпадающие под общепринятую классификацию.

- Получены данные об особенностях инфицирования *Helicobacter pylori* у пациентов с диагнозом диффузный рак желудка.

Практическая значимость.

Разработан и применен метод диагностики, позволяющий выявлять генетическую отягощенность (однонуклеотидные полиморфизмы TNF α , IL10, TP53, CD14, герминальные мутации гена CDH1) больных раком желудка;

Редуцированная экспрессия E-cadherin подтвердила возможность прогнозирования регионарного лимфогенного метастазирования. Необходимо учитывать молекулярные маркеры для формирования групп неблагоприятного прогноза.

В процессе своевременной диагностики прогрессирования заболевания (метастазов) помимо УЗИ/КТ ОБП, рентген КТ ОГК, УЗИ ОМТ у больных прооперированных с диагнозом рак желудка в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией возможно ретроградное метастазирование и метастазы в органы малого таза: метастазы Крукенберга (яичники), метастазы Шницлера (лимфоузлы вдоль подвздошных сосудов), а также как последующая закономерность - метастазирование в структуры паховых областей вдоль бедренных сосудов (паховые лимфоузлы), что обуславливает необходимость проведение МРТ ОМТ, УЗИ паховых лимфоузлов у данной категории больных (третичная профилактика).

С учетом достаточно частой встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* у больных с диффузным раком желудка, следует рекомендовать эрадикацию данной инфекции родственникам первой линии родства.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработать и применить методы диагностики, позволяющие выявлять генетическую отягощенность (однонуклеотидные полиморфизмы генов TNF, IL10, TP53 и CDH1, герминальные мутации гена CDH1) больных раком желудка;

2. Низкая, слабая или полное отсутствие экспрессии гликопротеина E-кадгерина повышает метастатический потенциал опухоли в лимфоузлы;

3. У больных, прооперированных по поводу рака желудка в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2, возможно ретроградное лимфогенное метастазирование в паховые лимфоузлы;

4. Частота встречаемости *Helicobacter pylori* при диффузном раке желудка выше и инфицирует большее количество отделов желудка чем при интестинальном раке желудка и у людей, не отягощенных злокачественным новообразованием желудка.

Выводы

1. Полиморфизмы rs1042522 гена TP53 и rs1800896 гена IL10 связаны с риском развития рака желудка, в то время как полиморфизмы rs1800872 и rs1800871 гена IL10 имеют протективные свойства по отношению к раку желудка. Результаты генотипирования кодирующей части гена CDH1 (экзонов) показали, что у пробандов и у членов семей, включенных в анализ, мутаций обнаружено не было.

2. Слабая экспрессия E-cadherin (полное или отсутствие окрашивания) при раке желудка, потенцирует способность опухолевых клеток к лимфогенному метастазированию.

3. Выявлены случаи метастатического поражения яичка и паховых лимфоузлов при раке желудка, не подпадающие под общепринятую классификацию отдаленных лимфогенных метастазов.

4. Согласно корреляционному анализу были получены статистически значимые результаты, которые позволяют сделать выводы, что при диффузном РЖ с возрастом количество хеликобактера уменьшается по отделам желудка (p -value = 0.035; $\text{кор} = -0.47$).

Апробация диссертации

Основные результаты исследования и положения диссертации доложены и обсуждены на:

- X съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н.Н. Трапезникова (Россия, Сочи, 23-25 апреля 2018);
- международный симпозиум БИОТЕХ 2018, 12-13 июня 2018 г.
- конференции «Инновационные технологии в медицине» (Самарканд, ноябрь 2018);
- международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 60 летию НАО МУА - 2018», (Нур-Султан);
- XI съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии имени Н.Н. Трапезникова (Казань, 23-25 апреля 2020 г.)
- международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, приуроченная к 30-летию Независимости Республики Казахстан (Нур-Султан, 09-10 декабря 2021);

Публикации по теме диссертации.

По теме работы опубликовано 13 научных работ: из них 3 – в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК (Астаналық медициналық журналы, Валеология, Медицина), 5 – в материалах международных научно-практических конференций; 3 – в изданиях, индексированных в международных информационных базах данных «Scopus» (Annals of Tropical Medicine, Electronic Journal of General Medicine, Bosnian journal of basic medical sciences); 1 – в республиканском журнале, 1 в «Научные отчеты о клинических случаях» (Acta Scientific Clinical Case Reports).

Личный вклад диссертанта

Диссертант самостоятельно проводил анкетирование больных, забор образцов и выделение ДНК, генотипирование на предмет мутаций гена CDH1, проводил пункционные тонкоигольные аспирационные биопсии, трепанбиопсии лимфоузлов, осуществлял забор биоптатов слизистой оболочки желудка и проводил тесты на уреазную активность *Helicobacter pylori* экспресс тест системой.

Диссертант самостоятельно и в команде анализировал и обобщал полученные результаты исследования, принимал участие в статистической обработке данных.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 116 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 58 рисунками, содержит 7 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, экспериментальной части, выводов, списка использованных источников, включающих 150 наименований, 4 приложений