

**8D10102 – Медицина мамандығы бойынша философия докторы (PhD)  
дәрежесін ізденуге ұсынылған Куканова Асия Маратовнаның  
«Хирургиялық емдеуден кейін науқастарда тотығу стрессінің әсерімен  
колоректальды обырдың KRAS мутациясын басу» диссертациялық  
жұмысының  
АНОТАЦИЯСЫ**

**Зерттеудің өзектілігі**

ДДСҰ мәліметтері бойынша, колоректальды қатерлі ісік (КҚІ) қатерлі ісікпен сырқаттанушылық бойынша дүние жүзінде үшінші және қатерлі ісіктен болатын өлім-жітім бойынша екінші орында және әлемдік денсаулық сақтаудың жаһандық мәселелерінің бірі болып табылады. 2020 жылы колоректальды қатерлі ісіктің жаңа жағдайлары 1 931 590 жағдайды және өлім-жітім 935 173 жағдайды (9,4%) құрады (GLOBOCAN 2020). ҚазОРҒЗИ-дың 2019-2020 жылдарға арналған статистикалық мәліметтеріне сәйкес. Қазақстандағы колоректальды қатерлі ісікке қатысты жағдай бүкіл әлемдегідей. ҚРК онкопатология құрылымында аурушандық бойынша да, өлім-жітім бойынша да 3-ші орында. (Қазақстан Республикасының онкологиялық қызметінің 2020 жылғы көрсеткіштері, ҚазОРҒЗИ).

КҚІ емдеудің стандартты түрлері хирургиялық емдеу, моно– немесе полирежимдегі химиотерапия болып табылады. Соңғы жылдары диссеминирленген формаларды емдеу үшін ісік жасушаларындағы мақсатты молекулаларға бағытталған мақсатты препараттар қолданылуда. Мақсатты терапияны қолдану жекелеген жағдайларда метастаздық КҚІ бар емделушілерде өмір сүрудің жоғарылауына қол жеткізуге мүмкіндік берді. FOLFIRI/FOLFOX немесе CAPIRI/CAPOX режимдері әлі күнге дейін CRP химиотерапиясының негізі болып табылады. Эпидермальды өсу факторы рецепторларының және тамырлы эндотелий өсу факторының тежегіштері сияқты мақсатты препараттар химиотерапиялық режимдерге негізделген біріктірілген емдеу режимдеріне енгізілген және тиімділігі мен қауіпсіздігі тұрғысынан перспективалы болып көрінеді (Андреев Д.А., Завьялов А.А., Кокушкин К.А., Давыдовская М.В., 2018).

KRAS және NRAS гендеріндегі мутациялардың күйін анықтау КҚІ пациенттерін емдеудегі қажетті талап болып табылады. KRAS және NRAS гендерінің белгілі бір мутациялары бар емделушілер EGFR-препараттарымен емдеуге төзімді болып табылады және WT (wild type) генотиптеріне қарағанда орташа өмір сүру ұзақтығы төмен, бұл мутациялар болған жағдайда теріс болжамды көрсетеді. Осы гендердің бірінде мутантты аллельдің болуы пациент үшін жағымсыз болжамдарды және анти-EGFR терапиясына сезімталдықты көрсетеді. Қазіргі уақытта Рас гтфазаларын тежейтін ресми тіркелген препарат жоқ (Бровкина О.И., Никитин А.Г.М, 2020). Эксперименттік зерттеулер барысында KRAS немесе BRAF мутациялары бар адамның өсірілген КҚІ жасушалары С дәруменінің жоғары деңгейіне ұшыраған кезде таңдамалы түрде жойылатыны атап өтілді. Бұл әсер тотыққан заттың сіңуінің жоғарылауына байланысты глюкоза тасымалдағыш GLUT1 арқылы С витаминінің, дегидроаскорбаттың (ДГА) формалары. ДНА сіңуінің

жоғарылауы тотығу стрессін тудырады, өйткені жасушаішілік ДНА глутатионды азайтып, С витаминіне дейін төмендейді. Осылайша реактивті оттегі түрлері жинақталады және глицеральдегид 3-фосфатдегидрогеназаны (GAPDH) инактивациялайды. Жоғары гликолитикалық KRAS немесе BRAF мутантты жасушаларында GAPDH тежелуі энергетикалық дағдарысқа және KRAS және BRAF жабайы типті жасушаларында байқалмайтын жасуша өліміне әкеледі (Джихе Юн және бірлескен автор, 2015).

Осы зерттеулердің деректері емдік жауапты жақсарту мақсатында жоғары дозалы ДНА-ның KRAS-мутантты КҚІ жасушаларына әсерін одан әрі зерттеуді негіздеуге мүмкіндік береді.

**Зерттеудің мақсаты:**

Kras мутантты қатерлі ісік жасушаларына бағытталған тотықтырғыш препараттардың комбинациясы арқылы колоректальды обырды емдеуге арналған терапияны әзірлеу.

**Зерттеу объектісі:**

Науқастар колоректальды обыр диагнозымен I, II, III, IV стадия KRAS мутациясының расталған күйі.

**Зерттеу пәні:**

Мутация KRAS хирургиялық емдеуден кейін колоректальды қатерлі ісікпен ауыратын науқастарда.

**Зерттеудің міндеттері:**

1. Мутация түрлері мен процестің таралуы арасындағы байланысты зерттеу.
2. Мутация түрлері мен емдеу реакциясы арасындағы байланысты зерттеу.
3. KRAS мутантты қатерлі ісік жасушаларында тотықтырғыш препараттардың комбинациясына ұшыраған кезде ROS цитотоксикалық генерациясын анықтау.
4. Тотықтырғыш препараттардың комбинациясына сезімтал колоректальды обырдың түрлерін анықтау.
5. Колоректальды обырдың түріне сәйкес тотықтырғыш препараттарды қолдану және біріктіру бойынша ұсыныстарды әзірлеу.

**Ғылыми жаңалығы:**

Ісіктің таралуы мен қатерлілігіне әсер ететін оң жақты локализацияны анықтайтын KRAS "жабайы типті" мутациясы және сол жақты локализациясын анықтайтын KRAS G12D, G13D мутациясы сияқты болжамдық факторлар анықталды.

Алғаш рет KRAS мутантты колоректальды қатерлі ісік жасушаларында АТО/D-VC, D-VC, АТО/L-VC және L-VC тотығу препараттарының комбинациясы арқылы индукцияланған митохондрияға тәуелді ОБТ өндіруіне эксперименттік биохимиялық зерттеулер жүргізілді және ОБТ анықтау әдісі реттелді. АТО және D-VC комбинациясы 48 сағаттан кейін KRAS мутантты жасушаларының 80%-ға дейін өліміне және тотығу стрессінің айтарлықтай жоғарлауына әкелетін жоғары тиімділікті көрсетті.

**Қорғауға шығарылатын ережелер:**

1. АТО және D-VC препараттарының комбинациясы митохондриялық ROS генерациясын және мутантты рак клеткаларының KRAS цитотоксикалық тотығу стрессін индукциялау арқылы жұмыс істейді.

2. АТО/D-VC препараттарының комбинациясы мутантты KRAS G12D ісіктерінің ісік өсуін тежеуде тиімді.

#### **Практикалық маңыздылығы:**

Колоректальді обырдың KRAS-мутантты жасушаларын басу үшін АТО/D-VC тотықтырғыш препараттарының комбинациясы әзірленді.

Біздің нәтижелеріміз ісікке қарсы терапияның жаңа түрін әзірлеудің емдік әлеуетін және клиникалық зерттеулерге қол жеткізуді көрсетеді.

2023 жылғы 16 қазандағы №0122PK00015 "Глюкозаға тәуелді индукцияланған цитотоксикалық тотығу стрессі арқылы ісікке қарсы терапияны әзірлеу" ғылыми жобасы. Клиникалық зерттеулер I және II ҚазОРҒЗИ базасындағы фазалар

#### **Қорытындылар**

1. Мутация KRAS G12D тоқ ішектің оң жақты обырына тән, көбінесе "жабайы типке" қарағанда дифференциациясы төмен ( $\chi^2=22,8$ ,  $p < 0,001$ ), ауруханаға жатқызудың 16 күндік ұзақтығымен сипатталады [IQR, 14,00;32,00] ( $p= 0,007$ ), орташа орташа өмір сүру ұзақтығы 411 күн [IQR, 324,00; 583,00] ( $p < 0,001$ ) және қайталанбаушылық 467 күн [IQR, 301,00; 842,00] ( $p= 0,018$ ). Ал болса KRAS WT тоқ ішек обырының сол жақ локализациясында және тік ішек обырында табылды, орташа және жоғары дифференциациямен сипатталды, орташа орташа өмір сүру ұзақтығы 1004 күнді құрады [IQR, 749,00; 1069,00] ( $p < 0,001$ ) және қайталанбаушылық 627 күндер [IQR, 456,00; 1039,50] ( $p= 0,018$ ).

2. Тоқ ішектің оң жақты обырында төмендеу байқалады Гаркави индексінің 0,24 дейін ( $p=0,003$ ), бұл қабыну процесі кезінде иммундық жауаптың төмендігін көрсетеді. Және иммунореактивтіліктің нексасы колоректальды обырдың барлық ошақтарында төмендеген ( $p = 0,003$ ), агронолоцит индексі және ЭТЖ сондай-ақ оң жақты тоқ ішек обырында 0,72-ге дейін төмендеген ( $p = 0,002$ ). Ал тоқ ішек пен тік ішектің сол жақ қатерлі ісігінде лейкоциттер төмендеген индекс уланулар Островский бойынша сәйкесінше 0,3 және 0,34 дейін ( $p < 0,001$ ).

3. 5 мкМ АТО және 1 мМ D-VC комбинациясы 24 сағатта KRAS мутантты АК 192 қатерлі ісік жасушаларының 70% және 48 сағатта 80% өліміне әкелді. Апоптотикалық жасушалардың 70% және 90% сәйкесінше 24 және 48 сағатта 5 мкМ АТО және 1 мМ D-VC біріктірілген өңдеуден кейін байқалды. АТО/D-VC бақылаумен салыстырғанда сәйкесінше 24 және 48 сағатта митохондриялық ОБТ (mtROS) 7,3 және 7 есе ұлғаюына әкелді. Бұл АТО/D-VC комбинациясы жасуша апоптозын индукциялау үшін тиімдірек екенін көрсетеді.

4. KRAS-мутантты аденокарцинома жасушаларының АТО/D-VC комбинациясына әртүрлі сезімталдықтары тәжірибе жүзінде дәлелденген. АК 192 жасушаларының ең агрессивті ісік сызықтары KRAS G12D мутациясымен

осы біріктірілімге айқын сезімталдық көрсетілді, бұл ісіктердің спецификалық кіші типтерін емдеуде тотығу стрессін пайдалану мүмкіндігін растайды.

5. Еуразиялық патент цитоуытты тотығу стрессін тудыратын KRAS мутациялары бар қатерлі ісіктерді емдеуге арналған АТО және D-VC комбинациясын сипаттайды. D-VC мутантты KRAS бар жасушаларда стрессті индукциялау үшін тиімді және онымен бірге үш тотықпен мышьяк (АТО) оның әсерін едәуір күшейтеді. Зерттеу АТО/D-VC комбинациясы ісіктердің өсуін тежеуде тиімдірек екенін көрсетті. Бұл комбинация *in vivo* KRAS мутациясымен ауыр тотығу стрессін және жасуша өлімін тудырады. KRAS АК жасушалық линиялары бар тышқандардың ксенографты моделі 192 (G12D) және HCT116 емдеуге оң жауап пен тиімділікті көрсетті (ісіктердің орташа салмағы бақылау тобымен салыстырғанда сәйкесінше 3,57 және 3,4 есе төмен болды). Өнертабыстың медициналық тәжірибеде қолдану мүмкіндіктері бар.

#### **Диссертацияның апробациясы:**

Зерттеудің негізгі нәтижелері мен диссертацияның ережелері баяндалып, талқыланды:

– ТМД және Еуразия елдері онкологтары мен рентгенологтарының 13-ші съезі, 2022 жылғы 27-29 сәуір, онлайн.

- Өмір туралы ғылымдар орталығының Халықаралық конференциясына "Modern perspectives for biomedical sciences", 2022 жылғы 20-21 қазан, Астана, Қазақстан.

- "Халықаралық ғылыми-практикалық конференция" Онкологияға инновациялық технологияларды енгізудің тәжірибесі мен болашағы", 27-28 қазан 2022 ж., Астана, Қазақстан.

- "Ғылым және жастар: ашылулар мен перспективалар" атты жас ғалымдар мен студенттердің халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы, 12-13 сәуір, 2023 ж., Астана, Қазақстан.

- Халықаралық ғылыми-практикалық конференция "Замануи онкологияның инновациялары және жетістіктері, өзекті мәселелері", 23-24 қараша, 2023., Астана, Қазақстан.

- ТМД және Еуразия АДИОР-ның 30 жылдығына арналған ТМД және Еуразия онкологтары мен радиологтарының 14-ші съезі, 2024 ж. 25-27 сәуір, Душанбе, Тәжікстан.

- "Астана медицина университеті" КЕАҚ онкология кафедрасының кеңейтілген отырысында, 26 маусым 2024 ж.

#### **Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар**

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері бойынша 15 жұмыс жарияланды, оның 1-уі Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған мерзімді басылымдарда, 2 мақала халықаралық мәліметтер базасында индекстелген рецензияланған халықаралық журналдарда (Scopus), 10 жарияланым халықаралық және республикалық конференция материалдарында (Қазақстан, Ресей, Тәжікстан), 1 мақала Онкология және хирургия журналында, 1 мақала Eurasian Journal of Applied Biotechnology журналында.

Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы 2 куәлік алынды (А қосымшасы,Б), Астана қаласы әкімдігінің "Көпшілік медициналық орталығына" 3 енгізу актісі (В,Г,Д қосымшасы), және "Астана медицина университеті" КЕАҚ "Онкология" және "Стационарлық онкология" пәндері бойынша оқу үдерісіне енгізудің 1 актісі (Е қосымшасы).

#### **Диссертанттың жеке үлесі**

Жұмыс бағытқа сәйкес орындалды облыстағы ғылымды дамытудың "Өмір және денсаулық туралы ғылымдар" бекітілген Қазақстан Республикасы Үкіметінің жанындағы Жоғары ғылыми-техникалық комиссия.

Диссертант клиникалық материалдарды өз бетінше жинады, жобаға қатысуға, ауру тарихын жинауға және талдауға, колоректальды қатерлі ісікпен ауыратын науқастарды динамикалық бақылауға негізделген келісім алды.

Диссертантты өз бетінше жиын өткізді операциядан кейінгі материалдың, материалды тасымалдаумен айналысты, ксенографтардың үлгілерін әзірлеуге қатысты, зерттелетін тышқандарға инъекциялар жүргізді, аутопсиямен, қан алумен және тышқандарды талдаумен айналысты.

Диссертантты өз бетінше зерттеу нәтижелерін талдап, жинақтады, деректерге статистикалық өңдеу жүргізді.

#### **Диссертацияның көлемі мен құрылымы**

Диссертация орыс тілінде жазылған, баспа компьютерлік мәтіннің 132 бетінде баяндалған, оның ішінде титулдық бет, мазмұны, нормативтік сілтемелер, анықтамалар, белгілер мен қысқартулар, кіріспе, негізгі бөлім, қорытынды, қорытындылар, практикалық ұсыныстар және пайдаланылған әдебиеттер тізімі. Диссертация 47 суретпен және 29 кестемен безендірілгенлер. Пайдаланылған әдебиеттер тізімі 90 дереккөзден тұрады.