

Тлегенов Аскар Шындалыулының 6D110100 – «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін «OMICS - Қазақстандағы қалқанша безінің қатерлі және түйіндік неоплазмаларын зерттеу» тақырыбындағы ұсынылған диссертациясына

АҢДАТПА

Тақырыптың өзектілігі

Эндокриндік жүйенің барлық мүшелерінің ішінде, ең жиі кездесетін онкологиялық ауру қалқанша безінің қатерлі ісігі (ҚБҚІ) болып табылады (La Vecchia 2015). Қалқанша безінің алуан түрлі сипатты ерекшеліктері және бүкіл әлем бойынша осы аурудың жыл сайынғы өсуі бүгінгі күні оның жалпы өзектілігін, әсіресе отаға дейінгі ерте кезеңдегі дифференциалды диагностиканың маңыздылығын негіздейді (Jemal 2010). Онкологиялық аурулардың жалпы құрылымында ҚБҚІ әлемде 10-шы орын алады, оған біріншілік қатерлі ісіктердің барлық жағдайларының 3,1%-ы келеді, Қазақстанда бұл ауру 18-ші орында, оның үлесіне 1,4% жағдай келеді (Қатерлі ісікті зерттеу халықаралық агенттігі).

Әлемнің көптеген елдерінде соңғы 20 жылда әйелдерде де, ерлерде де ҚБҚІ ауруының өсуі байқалады. ҚБҚІ, негізінен – папиллярлы қалқанша безінің қатерлі ісігі (ПҚБҚІ) ауруының өсу қарқынының себептері, ғылыми пікірталастың тақырыбы болып табылады. ҚБҚІ-нің өсуінің едәуір бөлігі диагностикалық әдістердің жақсаруынан туындауы мүмкін (Davies 2013). Отадан кейінгі кезеңде аутопсия нәтижелері бойынша жүргізілген кейбір зерттеулердің деректері бойынша қатерлі үдеріспен байланысты емес ҚБҚІ-нің таралуы 0,01% - дан 35,6% - ға дейін құрауы мүмкін (Bousek 2009). Бұл популяцияда танылмаған және клиникалық тұрғыдан елеусіз қалқанша безі ісіктерінің көп болуын көрсетеді. Кездейсоқ немесе жанама анықталатын жағдайлар есебінен сырқаттанушылық өсімінің пайдасына ҚБҚІ-нен болатын өлім-жітімнің өте төмен өсуі де айғақтайды (Davies 2014). Сондай-ақ, қоршаған ортаның өзгеріп отыратын жағдайы және қауіп факторларымен байланысы, сырқаттылықтың нақты өсімі деп саналуы мүмкін. Мысалы, кіші ғана емес, сонымен қатар үлкен мөлшердегі ісіктердің саны артады (Pathak 2013). Сондай-ақ, егер диагностикалық әдістердің жақсаруы ҚБҚІ ауруының өсуінің жалғыз себебі болса, онда ҚБҚІ-нен өлім-жітімінің айтарлықтай төмендеуі болар еді, ал бұл зерттеулерде байқалмайды (Burgess 2002). ҚБҚІ-нің ықтимал қауіп факторлары-иондаушы сәуле, дене салмағы индексінің жоғарылауы, гормональды фон, репродуктивті жүйенің жағдайы және тамақтану факторы (Peterson 2012).

ҚБҚІ ауруының өсуі қазіргі заманғы медицинаның өзекті мәселесі болып табылады. Қолданыстағы диагностикалық іс-шараларды жетілдіру

және тәжірибелік тиреоидологияға медицинадағы әлемдік ғылымның замануи үрдістеріне сәйкес келетін жаңа жоғары технологиялық зерттеу әдістерін енгізу қажеттілігін көрсетеді. Қалқанша безі ісіктерінің дифференциалды диагностикасы қазіргі уақытта ультрадыбыстық бақылаумен қалқанша безі түйіндерінің жіңішке инелі аспирациялық биопсиясын (ЖИАБ) жүргізу жолымен жүргізіледі. Цитологиялық зерттеулермен бірге өткізілеті ЖИАБ ота алдындағы кезеңдегі негізгі диагностикалық процедуралар болып табылады. Алайда, бұл әдістің жоғары диагностикалық дәлдігіне қарамастан, кейбір жағдайларда алынған материалды интерпретациялауға байланысты қателер мен қиындықтар туындайды (Кондратьев 2007). Қиындықтар, ең алдымен, құрылымның гетерогенділігімен, сондай-ақ гиперпластикалық процестер мен қалқанша безі ісіктерінің цитологиялық және морфологиялық әртүрлілігімен байланысты (De Lellis 2004). Мысалы, ДДҰ-ның 4-ші басылымында эндокриндік ісіктерді жіктеудің классикалық нұсқасынан басқа, 14-ке жуық гистологиялық нұсқалары бар (Lloyd 2017).

Бірқатар объективті және субъективті себептерге байланысты – қалқанша безі түйіндік түзілімдерін диагностикалаудың өзекті шешілмеген мәселелері, онкологиялық ауруларды диагностикалаудың жаңа әдістерін іздеумен әлемнің көптеген елдеріндегі ғалымдар белсене айналысады. Осындай міндеттерді шешудің озық және перспективалы тәсілдерінің бірі жоғары өнімді молекулярлық-генетикалық әдістер болып табылады. Олардың даму үрдісінде молекулалық-генетикалық әдістер үнемі ғылыми-техникалық прогресс кезінде қол жетімді болатын әртүрлі технологиялармен толықтырылды. Онкологиялық аурулардың молекулярлық-генетикалық маркерлерін зерттеу мен идентификациялаудың ең заманауи әдістерінің тұтас кешені болып табылатын ОМИКС-технологиялар осындай елеулі жетістіктердің мысалы бола алады (Agretti 2012).

ОМИКС-технологиялар, ең алдымен, бұл «геномиканың» өзі, сондай-ақ қазіргі уақытта өте дамыған «транскриптомика» және «протеомика». Ғылыми зерттеулердегі салыстырмалы түрде жаңа бағыт - "метабомика", ол соңғы онжылдықта белсенді дамып келе жатқан ғылым болып табылады. Қазіргі уақытта биологиялық объектінің қасиеттерін постгеномдық деңгейде сипаттайтын жоғары технологиялық молекулалық-генетикалық әдістерді қамтымайтын заманауи зерттеулерді елестету қиын. Бірден бірнеше жүйенің жағдайын жан-жақты зерттеу тірі жасушаларда болатын үрдістерді кешенді зерттеуге мүмкіндік береді, гендерден биологиялық объектінің фенотипіне дейінгі барлық ақпарат ағынын дәйекті түрде көрсетеді. Сонымен қатар, геномика осындай зерттеулердің бастауы, ал метабомика қажетті қосымша

ақпарат көзі, өзіндік "ғылыми делдал" болуы мүмкін, өйткені метаболиттердің профилі фенотиптің маңызды ақпараттық сипаттамасы болып табылады.

Осылайша, алынған тәжірибе мен молекулалық-генетикалық ОМИКС-зерттеулердің нәтижелері ҚБҚІ диагностикасын жақсартады деп күтуге болады.

Жаңа диагностикалық кандидаттық биомаркерлерді кейіннен анықтау және енгізу арқылы ОМИКС-технологиялар негізінде жоғары тиімді әдістерді пайдалану ҚБҚІ диагностикалау алгоритмін, әсіресе отаға дейінгі ерте кезеңде жетілдіру үшін үлкен потенциалға ие.

Зерттеудің мақсаты: отаға дейінгі кезеңде метаболиттер спектрін және BRAF генінің мутациясын анықтау арқылы, ҚБҚІ кешенді диагностикасын жетілдіру.

Міндеттері

1. Қалқанша безі және бақылау субъектілерінің қатерсіз және қатерлі ісіктері бар науқастардың қан плазмасы үлгілерінен метаболиттердің масс-спектрлерін кейіннен метаболиттерді идентификациялап, тест параметрлерін айқындай отырып анықтау;

2. ПҚБҚІ бар науқастарда BRAF генінің мутациясының кездесу жиілігіне талдау жүргізу;

3. ҚБҚІ-нің молекулалық - генетикалық маркері ретінде BRAF генінің мутациясын қолдану мүмкіндігін анықтау.

4. Отаға дейінгі кезеңде метаболиттердің спектрін және BRAF генінің мутациясын анықтау арқылы ҚБҚІ-ті кешенді диагностикалау алгоритмін жетілдіру.

Ғылыми жаңалығы

Өзінің клиника-диагностикалық материалында:

Алғаш рет отандық тиреоидология аясында заманауи дәлелді деңгейде ҚБҚІ-нің отаға дейінгі диагностикасын жақсарту мақсатында метаболомдық және молекулярлық-генетикалық көрсеткіштер анықталды және талданды.

1. Ғылыми - әдістемелік деңгейде ЦЖ қатерлі ісіктерін диагностикалау үшін қан плазмасындағы метаболиттер спектрін жоғары технологиялық ОМИКС-зерттеуді қолдану мүмкіндігі көрсетілді.

2. Қалқанша безі қатерлі ісіктерін диагностикалау үшін ЖИАБ материалында BRAF генінің мутациясын талдаудың жаңа жоғары технологиялық молекулалық - генетикалық әдісін қолдану мүмкіндігі көрсетілген.

3. Қазіргі заманғы тиімділігі жоғары ОМИКС технологияларды пайдалану тиімділігі көрсетілді, бұл эксперименттік гипотезаны дәлелдейді және ҚБҚІ диагностикасына, әсіресе отаға дейінгі ерте кезеңде жаңа тәсілдерді енгізу

қажеттілігін көрсетеді.

Тәжірибелік маңыздылығы

Метаболиттер спектрін зерттеу бойынша жұмыстың бірінші кезеңі ғылыми-зерттеу жұмысы шеңберінде (мемлекеттік тіркеу № 0116РК00041) 2016 жылы С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінде орындалды.

1. Жүргізілген жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы тәжірибелік тиреоидологияға ОМИКС технологиясын енгізу мүмкіндігінде негізделеді.
2. Қалқанша безінің қатерлі ісіктерін диагностикалау үшін биомаркер кандидаттары ретінде нақты метаболиттер анықталды.
3. Қазақстан жағдайында қалқанша безінің қатерлі ісіктері бар науқастарда BRAF мутациясын анықтаудың сынақтан өткен әдісі оның жоғары тиімділігін және отаға дейінгі ерте кезеңде диагностика үшін қолдану мүмкіндігін көрсетті.
4. Жоғары технологиялық ОМИКС зерттеулерді пайдалану негізінде қалқанша безінің қатерлі ісіктерін диагностикалау тәсілі жетілдірілді.

Қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдар

1. ҚБҚІ кезінде метаболиттер спектрінің бұзылуы диагноз қою үшін тиімді түрде қолданылуы мүмкін. Бұл ретте мынадай метаболиттер кандидаттары спецификалық болуы мүмкін: M129T312, M206T234, M87T21, M72T15.
2. BRAF генінің мутациясының пайда болуы ҚБҚІ-нің даму мүмкіндігін көрсетеді және оны диагноз қою үшін тиімді пайдалануға болады. ҚБҚІ кезінде пункциялық инелердің шайындыларындағы BRAF генінің мутациясы спецификалық және сезімтал болып келеді.
3. ҚБҚІ бар науқастарда метаболиттер спектрінің және BRAF генінің генетикалық мутациясының нәтижелерін талдау диагностика алгоритмін жетілдіруге мүмкіндік берді.

Ғылыми еңбектің апробациясы:

Зерттеу барысында ағымдағы нәтижелер 3 халықаралық, оның ішінде 2 шетелдік конференцияда баяндалды:

- 2019 жылғы 28 тамыз, Семей «Экология. Радиация. Денсаулық» атты XIV халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция, «Қазақстанда қалқанша безінің қатерлі және түйінді ісіктерін Omics-зерттеу» (ауызша баяндама);
- 26 th Annual Meeting of International Congresson Nutrition and Integrative Medicine ICNIM 2018, 2018, 21-22 шілде, Жапония «Molecular and genetics studies of thyroid gland cancer and clinical experience of using AHCC» (постерлік баяндама);
- 26 th Annual Meeting of International Congresson Nutrition and Integrative Medicine ICNIM 2018, 2018, 21-22 шілде, Жапония «Study of the metabolism

spectrum of malignant thyroid formations and prospects of using АНСС in the treatment» (постерлік баяндама).

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланған жұмыстар:

Диссертациялық зерттеу барысында материалдар мен нәтижелер бойынша 12 жұмыс жарияланды. Оның ішінде халықаралық конференцияларда ұсынылған 6 тезис (2 ағылшын тілінде), оның ішінде 2 шетелдік; 6 мақала (1 ағылшын тілінде) оның 3-еуі ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы сапасы қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда, 1 Scopus шетелдік индекстелетін деректер базасы журналында, 1 мақала РИНЦ деректер базасында индекстелетін импакт-фактор журналында, 1 мақала республикалық мамандандырылған журналда; 1 авторлық куәлік.

Диссертацияның көлемі және оның құрылымы

Диссертация машинкаға басылған мәтіннің 102 бетінде жазылған. Құрылым алты тараудан тұрады. Сонымен қатар практикалық ұсыныстар мен қосымшалар берілген. Бірінші тарауда этиология, патогенез және диагностикалық әдістерді қамтитын зерттеу тақырыбындағы әдебиеттерге шолу жасалады. Сонымен қатар, молекулалық-генетикалық және басқа зерттеулерді қолдану және олардың зерттелген патологиямен байланысы туралы жарияланымдар зерттелді. Екінші тарауда үшінші тарауда нәтижелерді көрсететін материалдар мен зерттеу әдістері туралы ақпарат бар. Келесі тарауларда (4-6) талқылау және диагностика алгоритмі жүргізілді. Қолжазбада 16 сурет, 29 кесте, 5 қосымша бар. Библиографиялық тізімде 180 әдеби дереккөз, оның ішінде орыс және шет тілдеріндегі түпнұсқа зерттеулерге тарихи сілтемелер де бар.