

## АННОТАЦИЯ

на диссертацию Тлегенова Аскар Шындалыевича на тему «OMICs - исследования злокачественных и узловых новообразований щитовидной железы в Казахстане», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина».

### Актуальность темы

Среди всех органов эндокринной системы, наиболее часто встречающимся видом онкологического заболевания является рак щитовидной железы (РЩЖ) (La Vecchia 2015). Многообразные характерные особенности РЩЖ и ежегодный рост данного заболевания по всему миру обуславливают на сегодняшний день ее общую актуальность, а также актуальность дифференциальной диагностики, в особенности на раннем дооперационном этапе (Jemal 2010). В общей структуре онкозаболеваемости РЩЖ занимает 10-е место в мире, на него приходится 3,1% всех случаев первичных злокачественных образований, в Казахстане РЩЖ находится на 18 месте, где на его долю приходится 1,4% (Международное агентство по исследованию рака).

В большинстве стран мира в течение двух последних десятилетий отмечается рост заболеваемостью РЩЖ как у женщин, так и мужчин. Причины роста заболеваемости РЩЖ, в основном – ПРЩЖ, остаются предметом научных споров. Наиболее вероятно, значительная часть прироста РЩЖ вызвана улучшением методов диагностики (Davies 2013). По данным некоторых исследований проведенных в послеоперационном периоде по результатам аутопсии, распространённость РЩЖ не связанной со злокачественным процессом может составлять от 0,01% до 35,6% (Bousek 2009). Это указывает на существование в популяции довольно большого числа нераспознанных и, видимо, клинически незначимых опухолей ЩЖ. В пользу прироста заболеваемости за счет случайно или побочно выявляемых случаев свидетельствует и очень невысокий прирост смертности от РЩЖ (Davies 2014). Также возможным считается реальный прирост заболеваемости, обусловленный изменяющимся состоянием окружающей среды и контакта с факторами риска. К примеру, возрастает количество опухолей не только малого, но и большого размера (Pathak 2013). Можно было бы также ожидать, что если улучшение методов диагностики была единственной причиной роста заболеваемости РЩЖ, то произошло бы заметное снижение показателей смертности от РЩЖ, что в исследованиях не отмечается (Burgess 2002). Потенциальными факторами риска РЩЖ являются ионизирующая радиация, повышенный индекс массы тела,

гормональный фон, состояние репродуктивной системы и пищевой фактор (Peterson 2012).

Возрастающая заболеваемость РЩЖ является актуальной проблемой современной медицины и указывает на необходимость совершенствования существующих диагностических мероприятий и разработку с внедрением в практическую тиреоидологию новых высокотехнологичных методов исследования, которые будут соответствовать современным тенденциям мировой науки в медицине.

Дифференциальная диагностика новообразований ЩЖ в настоящее время проводится путем проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАПБ) узлов ЩЖ под ультразвуковым контролем. ТАПБ с последующим цитологическим исследованием являются основными диагностическими процедурами на предоперационном этапе. Однако, несмотря на высокую диагностическую точность данного метода, в ряде случаев возникают погрешности и сложности, связанные с интерпретацией полученного материала (Кондратьева 2007). Сложности связаны в первую очередь с неоднородностью строения, а также с цитологическим и морфологическим многообразием гиперпластических процессов и опухолей ЩЖ (De Lellis 2004). Например, одних только гистологических вариантов ПРЩЖ, помимо классического, в 4-м издании Классификации ВОЗ опухолей эндокринного происхождения насчитывается в районе 14 (Lloyd 2017).

Ввиду наличия – в силу ряда объективных и субъективных причин – актуальных нерешенных проблем диагностики узловых образований ЩЖ, поиском новых методов диагностики онкологических заболеваний активно занимаются ученые во многих странах мира. Одним из передовых и перспективных подходов к решению такого рода задач являются высокопродуктивные молекулярно-генетические методы. В процессе своего развития молекулярно-генетические методы постоянно дополнялись разнообразными технологиями, становившимися доступными в ходе научно-технического прогресса. Примером таких весьма значительных достижений стали ОМИКС-технологии, представляющие собой целый комплекс самых современных методов исследования и идентификации молекулярно-генетических маркеров онкологических заболеваний (Agretti 2012).

ОМИКС - технологии, в первую очередь, это сама «геномика», а также весьма развитые к настоящему времени «транскриптомика» и «протеомика». Относительно новым направлением в научных исследованиях представляет собой «метабономика», активно развивающаяся наука в течение последнего десятилетия.

В настоящее время трудно представить современные исследования, не

включающие в себя высокотехнологичные молекулярно – генетические методы, описывающих свойства биологического объекта на постгеномном уровне. Комплексные исследования состояния сразу нескольких систем позволяют всесторонне подходить к изучению процессов, протекающих в живых клетках, последовательно отражая весь поток информации от генов к фенотипу биологического объекта. Геномика при этом может быть началом подобных исследований, а метаболомика – источником необходимой дополнительной информации, своего рода «научным посредником», поскольку профиль метаболитов является важной информативной характеристикой фенотипа.

Таким образом, можно ожидать, что полученный опыт и результаты молекулярно-генетических ОМИКС-исследований, позволят улучшить диагностику РЦЖ.

Использование высокоэффективных методов на основе ОМИКС-технологий с последующим определением и внедрением новых диагностических кандидатных биомаркеров имеет огромный потенциал для совершенствования алгоритма диагностики РЦЖ, в особенности на раннем дооперационном этапе.

**Цель исследования:** усовершенствовать комплексную диагностику РЦЖ путем определения на дооперационном этапе спектра метаболитов и мутации гена BRAF

#### **Задачи**

1. Определить масс-спектры метаболитов из образцов плазмы крови пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями ЩЖ и контрольных субъектов с последующей идентификацией метаболитов и определением параметров теста;

2. Провести анализ частоты встречаемости мутации гена BRAF у пациентов с ПРЦЖ;

3. Определить возможность использования выявления мутации гена BRAF как молекулярно - генетического маркера РЦЖ.

4. Усовершенствовать алгоритм комплексной диагностики РЦЖ путем определения на дооперационном этапе спектра метаболитов и мутации гена BRAF

#### **Научная новизна**

На собственном клинико-диагностическом материале:

Впервые в рамках отечественной тиреологии на современном доказательном уровне, с целью улучшения дооперационной диагностики РЦЖ, установлены и проанализированы метаболомные и молекулярно-генетические показатели.

1. На научно-методическом уровне продемонстрирована возможность применения высокотехнологичного ОМИКС - исследования спектра метаболитов в плазме крови для диагностики злокачественных новообразований ЩЖ.

2. Показана возможность применения нового высокотехнологичного молекулярно - генетического метода анализа мутации гена BRAF в материале ТАПБ для диагностики злокачественных новообразований ЩЖ.

3. Продемонстрирована эффективность использования современных высокоэффективных ОМИКС технологий, что доказывает экспериментальную гипотезу и показывает необходимость внедрения принципиально новых подходов в диагностике РЩЖ, особенно на раннем дооперационном этапе.

### **Практическая значимость**

Первый этап работы по исследованию спектра метаболитов выполнен в рамках научно-исследовательской работы (№ госрегистрации 0116РК00041) в Казахском Национальном Медицинском Университете им. С.Д. Асфендиярова в 2016 году.

1. Практическая значимость проведенной работы заключается в возможности внедрения ОМИКС технологии в практическую тиреоидологию.

2. Идентифицированы специфические метаболиты в качестве кандидатов биомаркера для диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы

3. Апробированный метод определения BRAF мутации у пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы в условиях Казахстана, показал его высокую эффективность и возможность применения для диагностики на раннем дооперационном этапе.

4. Усовершенствован подход к диагностике злокачественных новообразований щитовидной железы на основе использования высокотехнологичных ОМИКС исследований.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Нарушение спектра метаболитов при РЩЖ может эффективно использоваться для диагностики. При этом более специфичными могут быть следующие кандидаты метаболиты: M129T312, M206T234, M87T21, M72T15.

2. Появление мутации гена BRAF свидетельствует о возможном развитии РЩЖ и может быть эффективно использовано для диагностики. Мутация гена BRAF в смывах пункционных игл при РЩЖ является более специфичной и чувствительной.

3. Анализ результатов спектра метаболитов и генетической мутации гена BRAF у пациентов с РЩЖ позволил совершенствовать алгоритм диагностики

#### **Апробация работы**

В ходе исследования текущие результаты были доложены на 3х международных конференциях, из них 2 зарубежные:

- Международная XIV научно-практическая конференция «Экология. Радиация. Здоровье» 28 Августа 2019 года, Семей «Omics – исследования злокачественных и узловых новообразований щитовидной железы в Казахстане» (устный доклад);

- 26 th Annual Meeting of International Congress on Nutrition and Integrative Medicine ICNIM 2018, Июль 21-22. 2018, Япония «Molecular and genetics studies of thyroid gland cancer and clinical experience of using АНСС» (постерный доклад);

- 26 th Annual Meeting of International Congress on Nutrition and Integrative Medicine ICNIM 2018, Июль 21-22. 2018, Япония «Study of the metabolism spectrum of malignant thyroid formations and prospects of using АНСС in the treatment» (постерный доклад)

#### **Публикации по теме диссертации:**

В процессе диссертационного исследования по материалам и результатам были опубликованы 12 работ. Из них 6 тезисов (2 на английском языке), представленных на международных конференциях, из них 2 зарубежных; 6 статей (1 на английском языке) из которых 3 в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК, 1 в зарубежном индексируемом журнале базы данных Scopus, 1 статья в журнале с импакт-фактором, индексируемом в базе данных РИНЦ, 1 статья в республиканском специализированном журнале; 1 авторское свидетельство.

#### **Объем диссертации и ее структура**

Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста. Структура представлена шестью главами. Также даны практические рекомендации и приложения.

В первой главе представлен обзор литературы по теме исследования с включением этиологии, патогенеза, диагностических методов. Помимо прочего, были исследованы публикации по применению молекулярно-генетических и прочих исследований, и их связи с исследуемой патологией.

Вторая глава содержит информацию по материалам и методам исследования с изложением результатов в третьей главе. В дальнейших главах (4 – 6) проведены обсуждение и алгоритм диагностики.

Диссертационная работа сопровождается 16 рисунками, 29 таблицами, 5 приложением. Библиографический список содержит 180 литературных источника, включая исторические ссылки на оригинальные исследования на русском и иностранном языках.