

«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ

**«Сүт безі қатерлі ісігінің эпидемиологиясы, гендік типтеу және лимфоциттердегі ДНҚ ( $\gamma$ -H2AX) қос тізбекті үзілістерін мониторингілеу әдісімен химиялық терапияға жауабын бағалау»**

**ФИЛОСОФИЯ ДОКТОРЫ (PHD) ДӘРЕЖЕСІН АЛУҒА  
АННОТАЦИЯ**

6D110100 – «Медицина» мамандығы

**АЙТМАГАМБЕТОВА МАРЖАН АЛТЫНБЕКОВНА**

**Ғылыми консультант:**

Марат Оспанов атындағы  
Батыс Қазақстан  
медицина университетінің  
фармакология кафедрасының жетекшісі  
м.ғ.к., доцент **Г.А.Смагулова**

**Ғылыми консультант:**

«Ұлттық Денсаулық Сақтау Палатасы» ЖКЗТҚ  
Басқарма төрағасы  
м.ғ.д, профессор **Е.Ж.Бекмухамбетов**

**Шетелдік консультант:**

ТММУ бірінші университеттік клиникасының  
Клиникалық жұмыстар жөніндегі вице-ректоры,  
Онкология бөлімшесінің жетекшісі  
MD PhD **Ираклий Кохреидзе**

Қазақстан Республикасы

Ақтөбе, 2023

## АННОТОЦИЯ

Айтмағамбетова Маржан Алтынбекқызының 6D110100-«Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға ұсынылған «Сүт безі қатерлі ісігінің эпидемиологиясы, гендік типтеу және лимфоциттердегі ДНҚ ( $\gamma$ -H2AX) қос тізбекті үзілістерін мониторингілеу әдісімен химиялық терапияға жауабын бағалау» тақырыбындағы диссертациясы

**Ғылыми консультант:** м.ғ.к., доцент Г.А.Смагулова

**Ғылыми консультант:** м.ғ.д., профессор Е.Ж.Бекмухамбетов

**Шетелдік консультант:** м.ғ.д., профессор Ираклий Кохреидзе

### КІРІСПЕ

Сүт безі қатерлі ісігі (СБҚІ) бүкіл әлемдегі әйелдерде жиі кездесетін қатерлі аурулардың бірі және қатерлі ісік өлімінің негізгі себебі [Ginsburg O., et al. 2017]. GLOBOCAN 2018 және GLOBOCAN 2020 деректерін салыстыру кезінде СБҚІ сырқаттанушылық пен өлім-жітімнің артуы байқалды, осылайша 2020 жылы әлемде 19,1 миллион жаңа жағдай және 9,9 миллион СБҚІ өлім-жітім жағдайлары тіркелді [<https://gco.iarc.fr>]. Бұл ретте 2020 жылы сүт безі қатерлі ісігінен сырқаттанушылық және өлім-жітім бойынша әлемде стандартталған көрсеткіштер 100000 халыққа шаққанда 47,8 және 13,6 жағдайды құрады [<https://gco.iarc.fr>]. IARC Breast Source деректері бойынша: Globocan 2020 Қазақстан Республикасында қатерлі ісіктің 35 366 жаңа жағдайы, оның ішінде 4 390 (12,4%) СБҚІ жағдайлары анықталды. Барлық қатерлі ісіктен болатын өлім-жітім 20 959 мың, сүт безі қатерлі ісігінен 1 654 мың (7,9%) құрайды [<https://gco.iarc.fr>]. «Ақтөбе облысының онкологиялық қызметінің 2022 жылғы жай – күйі туралы» аналитикалық шолудың деректері бойынша сырқаттанушылықтың құрылымы бойынша сүт безі қатерлі ісігі бірінші орында-12,6%. СБҚІ ауыратын науқастардың өмір сүруін эпидемиологиялық қадағалаудың CONCORD жаһандық бағдарламасына сәйкес бес жылдық өмір сүру деңгейі АҚШ пен Австралия шамамен 90% және Оңтүстік Африкада 40%. Жоғары бес жылдық өмір сүру деңгейі Азияның Израиль (88%) және Жапония елдерінде (85%), ал Үндістанда (66,1%) ең төмен екендігі байқалады [Allemani C., et al. 2018].

Алдағы уақытта СБҚІ тұқым қуалайтын бейімділігін анықтау үшін генетикалық тестілеу арқылы медициналық-генетикалық консультация жүргізілетін болады, кейін диагностиканы дараландырумен, емдеуге, болжам жасауға және алдын алуға дербестендірілген тәсілмен тәуекел топтарында генетикалық диагнозды верификациялау үшін қажет.

Сүт безінің қатерлі ісігі генетикалық және генетикалық емес факторлармен анықталатын күрделі ауру және көп жағдайда нақты тұқым қуалаушықсыз болады [Roberts E., et al. 2023]. Әртүрлі анатомиялық локализациясы бар қатерлі ісіктердің 40% - ның тұқым қуалайтын этиологиясы бар екені белгілі, бірақ СБҚІ үшін бұл үлес 10% -ы құрайды. СБҚІ байланысты гендерге BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1, p53, ATM және т.б. жатады. Анықталған тұқым қуалайтын мутациялар қатерлі ісік ауруының даму қаупін арттырады [Лаптиев С. А., бірлескен автор. 2018].

Эпидемиологиялық зерттеулерге сәйкес отбасылық сүт безі қатерлі ісігінің тек 15% - 20% - ы негізінен BRCA1 және BRCA2 мутацияларын ұсынады, ал қалған тәуекелдің 80% - 85%-ы басқа белгілі және белгісіз гендердің полиморфизмдеріне байланысты [De Silva S., et al. 2019]. СБҚІ даму қаупі бар басқа (BRCA1 емес және BRCA2 емес) гендердің бір нуклеотидті полиморфизмдер мен мутациялардың байланысқанын анықтауға арналған жұмыстар Батыс Қазақстанда қазақ популяциясында жүргізілген жоқ және мұндай зерттеулер ғылыми-практикалық қызығушылық тудырады. Қазақстан Республикасында молекулярлық-генетикалық диагностика жүргізудің бірыңғай нақты алгоритмі әзірленбеген. Қазақ популяциясында СБҚІ даму қаупімен байланысты молекулярлық-генетикалық маркерлерді зерделеу тұқым қуалайтын бейімділікті анықтауға және ерте бастапқы және қайталама профилактиканы жүргізуге мүмкіндік береді.

Қатерлі ісік биомаркерлерінің қазіргі зерттеулері негізінен ісікке тән антигендерге бағытталған. Соңғы шолулар қатерлі ісікті болжау, емдеу және және болжамды қатерлі ісіктің алдын алу үшін қуатты және көп үміт күтілетін жалпы қатерлі ісік биомаркерлері ретінде жасушалық пролиферация, онкогенді картаю, теломераза, ДНҚ зақымдануын репарациясы және сәйкес эпигенетикалық маркерлерді пайдалануды ұсынады [Shakyawar SK., et al. 2023]. Химиялық терапияның тиімділігі ДНҚ зақымданудың әртүрлі түрлерін индукциялау арқылы тез бөлінетін қатерлі ісік жасушаларының жойылуына негізделеді. ДНҚ зақымдануының ең қауіпті түрі ДНҚ қос тізбекті үзілістері болып табылады. Иондаушы сәулелену, гипоксия, оттегінің белсенді түрлері (ОБТ) және кейбір химиялық заттар, сондай-ақ репликация немесе транскрипция қателері сынды көптеген себептерден туындаған ДНҚ зақымдануы репарациялау процестерін белсендіреді [Penninckx S., et al. 2021]. ДНҚ зақымдануын репарациялау арқылы белсендіру кезінде алғашқы оқиғаларының бірі  $\gamma$ -H2AX фокустарын қалыптастыру үшін үзілістің әр жағында 139 серин бойынша H2AX гистонның фосфорлануы болып табылады [Porcedda P., et al. 2009]. Фосфорланған гистон ақуызының H2AX ( $\gamma$ H2AX) ошақтарын талдау қазіргі уақытта ДНҚ қос тізбекті үзілістерін (КТҮ) анықтаудың ең сезімтал әдісі болып табылады. Анти- $\gamma$ H2AX антиденелерімен иммунофлуоресцентті бояу табылған ядролық ошақтардың визуализациясын қамтамасыз етеді және ДЦР мөлшерімен қатынасты орнатады [Raavi V., et al. 2020].  $\gamma$ -H2AX фосфорланған гистонды ақуызы, әсіресе неопластикалық ауруларды диагностикалау және мониторингілеу кезінде жасушалық стресстің ерекше биомаркері болып табылады.

Флуоресцентті микроскопиялық зерттеу  $\gamma$ -H2AX тез және стандартты түрде анықтау және клиникалық тәжірибеде ДНҚ зақымдануын жедел бағалауды қамтамасыз ету үшін қолданылады. AKLIDES (Medipan, Далевиц, Германия) деп аталатын платформа антинуклеарлық иммунофлуоресцентті антиденелердің скринингін бағалауды толық автоматтандыруға мүмкіндік береді [Bizzaro N., et al. 2018], сондай-ақ қазіргі уақытта бірнеше тәуелсіз зерттеу топтары сәтті расталатын  $\gamma$ -H2AX ошақтарын есептеу талдауын

жүргізеді [Willitzki A., et al.2013]. Бұл қатерлі ісіктің ерте көрсеткіші бола алатын  $\gamma$ -H2AX биомаркерін анықтауды көмектеседі.

Жоғарыда айтылғандарға сүйене отырып, зерттеудің мақсаттары мен міндеттері тұжырымдалды.

### **Зерттеудің мақсаты**

Сүт безі қатерлі ісігінің эпидемиологиясын, сүт безі қатерлі ісігімен байланысты гендердің полиморфизмін зерттеу және химиялық терапияға жауап беретін ықтимал биомаркері ретінде  $\gamma$ -H2AX ошақтарын мониторингілеудің құндылығын анықтау

### **Зерттеудің міндеттері**

1. Ақтөбе облысында 2014-2018 жылдарға және 2022 жылына сүт безі қатерлі ісігінің сырқаттанушылығына талдау жүргізу.
2. Полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен сүт безінің қатерлі ісігі бар науқастарда BRCA 1, BRCA 2 гендерінің полиморфизмдерін зерттеу және биоақпараттық талдаумен Next generation sequencing (NGS) секвенирлеу әдісімен сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупімен байланысты гендердің бір нуклеотидті полиморфизмдерін анықтау.
3. Лимфоциттердегі ДНҚ қос тізбекті үзілістерін ( $\gamma$ -H2AX) мониторингілеу арқылы сүт безі қатерлі ісігі бар науқастардың химиялық терапияға жауабын бағалауға пилоттық зерттеу жүргізу.

### **Ғылыми жаңалық**

- Динамикалық талдау мен өмір сүруді талдауды пайдалана отырып, 5 жыл ішінде (2014-2018 жылдары және 2022 жылы) ретроспективті эпидемиологиялық талдау жүргізілді.
- ПТР әдісімен BRCA1 гендер мутациясына генетикалық талдау жасалды (185delag, 4153delA, 5382insc, 3819delgtaa, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA мутациясы), BRCA2 (6174delt мутациясы) және NGS секвенирлеу (Next generation sequencing, Illumina) технологиясын пайдалана отырып, 113 кандидаттық гендерді секвенирлеу, чип-жүйелердің технологияларын қолдана отырып, молекулярлық-генетикалық гендік типтеу, Ақтөбе облысында СБҚІ бар қазақ әйелдерін биоақпараттық талдау алғаш рет жүргізілді.
- флуоресцентті анализатордан және AKLIDES Nuk бағдарламалық қамтудан тұратын Aklides (MEDIPAN, Германия) жүйесі арқылы лимфоциттердегі ДНҚ қос тізбекті үзілістерін мониторингілеу арқылы СБҚІ-нің химиялық терапиясына жауаптың биомаркері ретінде  $\gamma$ -H2AX ошақтарын пилоттық зерттеу жүргізілді.

### **Зерттеудің теориялық және практикалық маңыздылығы**

Эпидемиологиялық талдау нәтижелері Ақтөбе облысындағы сырқаттанушылық, 5 жылдық өмір сүру деңгейі, СБҚІ динамикалық талдау бойынша түсініктерді кеңейтеді.

Ақтөбе облысындағы қазақ әйелдерінде жүргізілген генетикалық тестілеудің нәтижелері қатерлі ісіктің тұқым қуалайтын түрлеріне бейімділікті анықтауға және онкологиялық аурулардың алдын алуға және ерте диагностикалауға күш салуға мүмкіндік береді. Ақтөбе облысында

тәуекел тобындағы (тұқым қуалайтын анамнез, жас, көптеген қатерлі ісік) СБҚІ анықтау бойынша скринингтік бағдарламаға гендердің полиморфизмдерін анықтауды қосу ұсынылады: Rs137852985 (BRIP1), Rs2229774 (RARG), Rs2981582 (FGFR2), Rs889312 (MAP3K1).

Сүт безі қатерлі ісігі бар науқастарда  $\gamma$ -H2AX (focilint mean - барлық ошақтар үшін қарқындылықтың орташа мәні) ошақтарын талдау мониторингін енгізу М.Оспанов атындағы БҚМУ Медицина орталығының химиотерапия бөлімшесінде дербестендірілген тәсілдің бөлігі болып табылады.

### **Қорғауға шығарылатын ережелер**

1. Алғаш рет анықталған жағдайлардың динамикалық талдауын және СБҚІ жалпы сырқаттанушылықты талдау сәйкесінше  $R^2=0,3955$  ( $p<0,021$ ) және  $R^2=0,9188$  ( $p<0,001$ ) жиілігінің өсуін көрсетті. 2025 жылы алғаш рет анықталған СБҚІ жағдайларының болжамды саны 218 жағдайды құрайды. 2025 жылы болжамды жалпы сырқаттанушылық 1766 жағдайға дейін өседі.

2. Ақтөбе облысында BRCA1 (5382insc) генінің полиморфизмі ПТР әдісі бойынша сүт безі қатерлі ісігі бар әйелдердің 0,72%-да және 300T>G (Cys61Gly) 0,36% - да анықталды.

- GWAS каталогына кіретін және СБҚІ даму қаупімен байланысты 7 қауіпті статистикалық маңызды полиморфизм анықталды: RARG (Rs2229774), FGFR2 (Rs2981582), ATM (Rs1800057), MAP3K1 (Rs889312), BRCA2 (Rs11571833), FGFR2 (Rs7895676), FGFR2 (Rs1219648).

- 5 бір нуклеотидті полиморфизм мен СБҚІ даму қаупі арасындағы жоғары генотиптік байланыс (генотип-фенотип) бес генетикалық модель бойынша анықталды: rs2981582 FGFR2 гені, rs2229774 RARG гені, RS889312 MAP3K1 гені, RS137852985 BRIP1 гені, rs137852576 AR гені.

- қауіп деңгейін 69,7% - дан 90,6% - ға дейін арттыра отырып, СБҚІ дамуының ТОП - 32 болжамды тәуекел факторы анықталды, олардың ішіндегі ең маңыздылары: «Rs137852985 (BRIP1)», «Rs2229774 (RARG)» және «Rs2981582 (FGFR2)».

- GWAS каталогына кіретін «Rs2229774 (RARG)», «Rs889312 (MAP3K1)» полиморфизмдерінің және «Жас, жыл <54,0» көрсеткішінің үйлесімі кезінде модельдің (0,88) жоғары сапа деңгейімен және 95% тәуекелді бағалаумен СБҚІ даму қаупінің болжамдық моделі жасалды.

3. Сүт безі қатерлі ісігі және қатерсіз аурулары бар әйелдердің лимфоциттеріндегі  $\gamma$ H2AX ошақтарының FITC үзіліс арналары мен APC репарациялары бойынша көрсеткіштердің статистикалық маңызды өзгерістері анықталды, бұл  $\gamma$ H2AX ошақтарын сүт безі қатерлі ісігін анықтау үшін диагностикалық маркер ретінде пайдалануға мүмкіндік береді. FITC (0,70) үзілістері және APC репарациясы (0,69) арналары бойынша «Барлық ошақтар үшін қарқындылықтың орташа мәні» көрсеткіші үшін «жақсы» және «орташа» болжау сапасымен химиялық терапия тиімділігінің болжаушысы ретінде  $\gamma$ -H2AX ошақтарын талдауды бағалаудың болжамды моделі құрылды.

- Статистикалық маңызды нәтижелер сүт безі обыры бар науқастардың лимфоциттеріндегі  $\gamma$ -H2AX ошақтарын талдауды химиотерапия тиімділігінің ықтимал ерте индикаторы ретінде пайдалануға мүмкіндік береді.

#### **Зерттеу нәтижелерін сынақтан өткізу:**

Диссертацияның негізгі ережелері М.Оспанов атындағы БҚМУ ғылыми-проблемалық комиссиясының отырысында баяндалды. Жүргізілген зерттеу нәтижелері:

- «Биология, медицина және фармацевцияның даму перспективалары» атты жас ғалымдар мен студенттердің VI халықаралық ғылыми конференциясы, 7-8 желтоқсан 2018ж. Шымкент, Қазақстан.
- «Медицинаның өзекті мәселелері» және «Қоғамдық денсаулық және денсаулық сақтау саясаты бойынша спутниктік форум» атты VIII жыл сайынғы Халықаралық ғылыми-практикалық конференция, 10-12 сәуір 2019 ж. Баку, Әзірбайжан.
- «III Халықаралық ғылыми-білім беру конференциясы» Үздіксіз медициналық білім беруді интернационалдандыру. Болашаққа көзқарас» 25-26 сәуір 2019ж., Ақтөбе қ.
- Халықаралық қатысумен Қазақстан онкологтары мен радиологтарының VII съезі, Нұр-Сұлтан қ., қазан, 2019ж.
- 12 Breast – Gynecological & Immunooncology International Cancer Conference 9-10 January 2020 Cairo, Египт баяндалды.

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

Диссертация тақырыбы бойынша 11 ғылыми баспа жұмысы жарияланды, оның ішінде 3 мақала – Scopus – reports of practical oncology and radiotherapy басылымында (Cite Score 32 бойынша процентиль, 2021жылы SJR 0,337); Carcinogenesis: Integrative Cancer Research (Cite Score 72 бойынша процентиль, SJR 2022 жылы 1,178 Q1 - Cancer Research, WOS IF - 5,356 Q2); European review for medical and pharmacological sciences radiotherapy (Cite Score 78 бойынша процентиль, 2022 жылы SJR 0,634); 2 мақала – ҚР Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда; 6 - халықаралық конференция жинақтарындағы тезистер (оның ішінде шетелдік – 3 және Scopus – 2 базасында, Web of Science базасында индекстелетін-1).

Диссертациялық зерттеу қаржыландырылатын ғылыми жобалар аясында жүргізілді:

- «BRCA1, BRCA2 гендердің мутацияларымен байланысты сүт бездерінің неопластикалық процестерінің химиялық терапиясынан туындаған асқынуларды салыстырмалы эксперименттік-клиникалық бағалау және түзету әдістері («эксперименттік-клиникалық бағалау» (мемлекеттік тіркеу нөмірі №: 0118PK01065, жетекші – А.Н.Жексенова, М.Оспанов атындағы БҚМУ). ҚР БҒМ, 2018-2020ж.
- «Симптомға дейінгі диагностиканың жаңа молекулярлық-генетикалық тәсілдері және бірқатар маңызды ауруларды емдеу әдістері» (Мемлекеттік тіркеу нөмірі 0117PK00036, жетекші - Б.А.Рамазанова, Асфендияров атындағы ҚазҰМУ), ҚР БҒМ, 2019ж.

- Онкологиялық патологияның дамуындағы микроэлементтік мәртебенің, ДНҚ зақымдануының рөлі (Ақтөбе облысы мысалында)» жетекші - Г.А.Батырова, М.Оспанов атындағы БҚМУ 2020ж.

#### **Зерттеу нәтижелерін енгізу:**

Зерттеу нәтижелері 6 курс үшін «ЖДП-ғы онкология» және 7 курс үшін «МСАК онкологиялық науқастарды енгізу» пәні бойынша Марат Оспанов атындағы БҚМУ онкология кафедрасында «Жалпы медицина» мамандығы бойынша интернатураның оқу бағдарламасына енгізілді. Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері дәріс материалында және практикалық сабақтарды өткізу кезінде қолданылады (Г- қосымша)  
Зияткерлік меншік-2 авторлық куәлік (Д-қосымша)

#### **Автордың жеке үлесі**

Ғылыми зерттеудің мақсаттары мен міндеттерін әзірлеу, клиникалық, зертханалық, молекулярлық зерттеулердің деректерін жинау және келісу, зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу, тұжырымдар мен практикалық ұсыныстарды тұжырымдау

Диссертацияның көлемі мен құрылымы: диссертация компьютерлік мәтіннің 141 бетінде көрсетілген және келесі бөлімдерді қамтиды: кіріспе, әдебиеттерге шолу, зерттеу материалдары мен әдістері, зерттеу нәтижелері, алған нәтижелерді талқылау, қорытынды, практикалық ұсыныстар, әдебиеттер тізімі, қосымшалар. Библиография 248 дереккөзді, оның ішінде 241 шетелдік және 7 отандық ғылыми әдебиет көздерін қамтиды. Докторлық диссертация 19 кестемен және атқарылған жұмыстың мәнін көрсететін 30 суретпен суреттелген.

### **ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ**

#### **Жұмыстың жалпы сипаттамасы**

Бұл жұмыс М.Оспанов атындағы БҚМУ МО-да жүргізілді және қаржыландырылатын жобалардың аясында орындалды: 1) «BRCA1, BRCA2 гендердің мутацияларымен байланысты сүт бездерінің неопластикалық процестерінің химиялық терапиясынан туындаған асқынуларды салыстырмалы эксперименттік-клиникалық бағалау және түзету әдістері («эксперименттік-клиникалық бағалау» (мемлекеттік тіркеу нөмірі №: 0118РК01065, жетекші – А.Н.Жексенова, М.Оспанов атындағы БҚМУ). ҚР БҒМ, 2018-2020ж. 2) «Симптомға дейінгі диагностиканың жаңа молекулярлық-генетикалық тәсілдері және бірқатар маңызды ауруларды емдеу әдістері» (Мемлекеттік тіркеу нөмірі 0117РК00036, жетекші - Б.А.Рамазанова, Асфендияров атындағы ҚазҰМУ), ҚР БҒМ, 2019ж. 3) «Онкологиялық патологияның дамуындағы микроэлементтік мәртебенің, ДНҚ зақымдануының рөлі (Ақтөбе облысы мысалында)» жетекші - Г.А.Батырова, жоғары оқу орынына FTЖ 2020ж.

Зерттеу сүт безі катерлі ісігінің эпидемиологиясын, генетикалық зерттеуді, үзілістерді зерттеуді және лимфоциттердегі ДНҚ қос тізбекті үзілістерін репарациялауды қамтитын үш негізгі тапсырмадан тұрады.

Зерттеудің 1 міндетті шешу үшін - М.Оспанов атындағы БҚМУ МО Ақтөбе облысындағы онкологиялық науқастардың электрондық тіркелімінен ақпарат алынды.

2 міндетті шешу үшін генетикалық зерттеулер Ақтөбе қаласында М.Оспанов атындағы БҚМУ ҒПО-та және Астана қаласында ҚР БҒМ ҒК Ұлттық биотехнология орталығының зертханасы базасында жүргізілді.

3 міндет М.Оспанов атындағы БҚМУ ҒПО-ның базасында AKLIDES платформасын қолдана отырып, орындалды.

Диссертациялық жұмыстың мақсаттары мен міндеттеріне сәйкес зерттеу материалдары мен әдістерін таңдауды анықтайтын зерттеу дизайны жасалды. Ғылыми-зерттеу жұмысы Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің биоэтикалық комиссиясымен мақұлданған (03.10.2017 ж. № 24 хаттама).

Зерттеуге енгізер алдында және рәсімдерді түсіндіргеннен кейін әрбір қатысушы зерттеуге қатысуға жазбаша хабардар етілген келісімге қол қойды.

**Енгізу өлшемшарттары:** Сүт безі қатерлі ісігі бар барлық пациенттер - хирургиялық емдеу мен химиялық терапияға көрсеткіштері бар I, II, IIIA, IIIB сатысында.

18 жастан асқан

2-міндет (Б кезеңі) аясында секвенирлеу және биоақпараттық талдау жүргізу үшін 149 этникалық қазақ әйелдері зерттелді.

Гистологиялық зерттеумен расталған сүт безінің қатерсіз түзілімі бар пациенттер.

**Алып тастау өлшемшарттары:** жүкті әйелдер. Ауыр қатар жүретін патологиясы бар 4 клиникалық топтағы пациенттер, пациенттің бас тартуы.

**1 міндет: Ақтөбе облысындағы сүт безі қатерлі ісігінің эпидемиологиясы 2014-2018 жылдар және 2020 жыл.** Зерттеу дизайны-эпидемиологиялық ретроспективті талдау. Ақтөбе облысында 2014-2018 жылдар және 2022 жылы СБҚІ верификацияланған диагнозы бар пациенттерді үздіксіз іріктеу (n=1083).

Бұл міндетті орындау үшін ақпарат Онкологиялық науқастардың электрондық тіркелімінен (ОНЭТ) алынды: (жіберу 30 – нысан, 7 – нысан) туған күні, қатерлі ісік диагнозы қойылған күні, қайтыс болған күні, тұрғылықты жері, этникалық шығу тегі, әлеуметтік жағдайы, ісіктің морфологиялық түрі және қатерлі ісіктің сатысы. Сүт безі қатерлі ісігі сырқаттанушылығын есептеу үшін Ақтөбе облысының халық саны туралы деректер Ақтөбе өңірлік статистика басқармасынан алынды.

**2 міндет. А кезеңі: полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен сүт безі қатерлі ісігі бар науқастарда BRCA1, BRCA2 гендерінің мутациялары полиморфизмдерінің стандартты диагностикалық панелін анықтау.**

Зерттеу дизайны - бір сәттік көлденең зерттеу. Марат Оспанов атындағы БҚМУ МО-да 8 полиморфизмнен тұратын стандартты диагностикалық панельді пайдалана отырып, сүт безі қатерлі ісігі диагнозы қойылған 278 пациентке гендік типтеу жүргізілді. Зерттеу кезеңі 2 жыл



(2018-2019жж.). BRCA 1 генінің аллельдік нұсқаларын анықтау (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA мутациялар), онкопатологияның даму қаупімен байланысты перифериялық қаннан және гендердің аллельді нұсқаларынан алынған, (ПТР) әдісімен нақты уақыт режимінде (ГС сынағасы-Генетика. BRCA онкогенетикасы) адам ДНҚ-сындағы «Онкогенетика» реагенттерінің жинақтау көмегімен BRCA 1 (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA мутациясы), BRCA 2 (6174delT мутациясы) гендерінің аллельді нұсқаларын анықтау. Зерттеу Марат Оспанов атындағы БҚМУ ҒПО базасында ғылыми молекулярлық-генетикалық зертханада жүргізілді. Биоэтика жөніндегі жергілікті комиссияның мақұлдауы алынды (мақұлдау нөмірі: 11.09.2017 жыл № 20). Жазбаша ақпараттандырылған келісім барлық зерттеу субъектілерінен алынды.

**2 міндет. В кезеңі: Сүт безі қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда гендерді Next generation sequencing (NGS) секвенирлеу және биоақпараттық талдау жүргізу.**

Зерттеу дизайны - бақылау жағдайы. NGS секвенирлеу (Next generation sequencing, Illumina) технологиясын пайдалана отырып, кандидаттық гендерді секвенирлеу және чип-жүйелер технологиясын қолдана отырып, молекулярлық-генетикалық гендік типтеу - ҚР БҒМ ҒК Ұлттық биотехнология орталығы зертханасының базасында жүргізілді, Астана қ.;  
- Биоақпараттық талдау - Қарағанды медицина университетінде, ғылыми-зерттеу орталығының директоры, Ph.D Д.Б.Бабенко жүргізді.

Қазақ этникалық популяциясындағы сүт безі қатерлі ісігінің болжамына және ағымына байланысты 113 бір нуклеотидті полиморфизмдерден тұратын панельді пайдалана отырып, биоматериалды гендік типтеу (NGS секвенирлеу) жүргізілді. Биологиялық материалды алу үшін қосу өлшемшарттарына сәйкес пациенттер топтарын қалыптастыру жүргізілді: сүт безі қатерлі ісігі бар 149 қазақ пациентте және бақылау тобындағы 150 әйелде морфологиялық расталған. Пациенттерден және бақылау тобындағы тұлғалардан (шартты түрде дені сау, онкологиялық ауруы жоқ әйелдер) биологиялық материал (перифериялық веноздық қан) алу жүзеге асырылды. Биологиялық материалдан ДНҚ бөліп алу және биологиялық модельдерде гендердің бір нуклеотидті полиморфизмдерінің болуына зертханалық талдау жүргізілді.

**3 міндет. «АКЛИДЕС» платформасында лимфоциттердегі ДНҚ қос тізбекті үзілістерін мониторингілеу арқылы сүт безі қатерлі ісігі бар науқастарда химиялық терапияға қатерлі процестің жауабының биомаркері ретінде  $\gamma$ -H2AX ошақтарын талдау.**

Зерттеу дизайны - перспективалық когорттық зерттеу. Зерттеу пациенттердің екі тобында жүргізілді. Негізгі топ - СБҚІ бастапқы верификацияланған диагнозы бар 29 пациент (орташа жасы 56 (95%ДИ:51,4-60,76)). Бақылау тобы - гистологиялық тексерілген СБ қатерсіз түзілімі бар 24 пациент (орташа жасы 43(95%ДИ:38,81-47,35)). Зерттеу Марат Оспанов атындағы БҚМУ МЦ және ҒПО базасында жүргізілді. Зерттеу материалы -

мононуклеарлық жасушаларды қамтитын 10 мл көлеміндегі перифериялық веноздық қан (EDTA түтігі). Лимфоциттердегі  $\gamma$ -H2AX ошақтарын талдау  $\gamma$ -H2AX (AKLIDES Nuk Human Lymphocyte Complete, Medipan) иммунофлуоресцентті бояу жинағы арқылы жүргізілді. Жобаны биоэтика жөніндегі жергілікті комиссия мақұлдады (17.01.2020 жыл №57 хаттама). Жазбаша ақпараттандырылған келісім барлық зерттеу субъектілерінен алынды.

Бізге қол жетімді әдебиеттерде сүт безі қатерлі ісігіндегі химиялық терапияның тиімділігінің маркері ретінде ДНҚ үзілістерін зерттеу бойынша ұсыныстар табылмады. Ұсынылған әдіс - Германиядан келген Аклидес платформасын әзірлеушілердің ұсынысы бойынша жасалған пилоттық жоба. Іске асырудың техникалық қиындықтарын ескере отырып (қан алғаннан кейін 1 сағат ішінде талдау жүргізу, стационарлық және амбулаториялық пациенттер ретінде зерттеуге қатысу) негізгі топта зерттеу жүргізудің 4 кезеңдік схемасы ұсынылды:

Зерттеу келесі мерзімдерде жүргізілді:

- 1 курс басталғанға дейін ХТ-1 кезең
- 1 курс өткеннен кейін ХТ-2 кезең
- 2 курс басталар алдында ХТ-3 кезең
- 3 курс басталар алдында ХТ-4 кезең

Бақылау тобында сүт безінің верификацияланған қатерсіз түзілімі бар әйелдерге талдау жүргізілді. Негізгі топтағы пациенттерге Летягин бойынша радикалды мастэктомия, Trubeam аппаратында полихимиотерапия және сәулелік терапия жүргізілді.

### **Деректерді статистикалық өңдеу әдістері**

**1-міндет:** Статистикалық талдау таралу қалпына сәйкес зерттелетін айнымалылардағы жиіліктер мен пайыздарды есептеуді қамтыды. ДИ 95% сенімділік аралықтары есептелді. Жалпы өмір сүру деңгейі Каплан-Мейер әдісімен бағаланды.  $P < 0.05$  мәндері статистикалық маңызды болып саналды. Орташа жылдық өсу қарқыны, пайыздық өзгерістер 2025 жылға арналған болжамды индексті қоса алғанда, сызықтық регрессиялық талдау арқылы бағаланды.

**2-міндет, А кезең:** Барлық көрсеткіштер деректерді құрастыру үшін 95% ДИ есептелген, өйткені сипаттамалық зерттеу SPSS сипаттамалық статистика әдістері қолданылды.

**2-міндет, Б кезең:** Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу (биоақпараттық талдау) Харди – Вайнберг тепе-теңдігін есептеуді, жалпыланған сызықтық модельдерге негізделген ассоциацияларды талдауды, полиморфизмдер мен тұқым қуалаушылықтың басым генетикалық моделінің фенотипі арасындағы ассоциацияларды талдауды қамтыды. Жалпы генотип-фенотип ассоциациясы 5 түрлі тұқым қуалаушылық моделін қолдана отырып бағаланды: доминантты, ко-доминантты, рецессивті, супердоминантты және логарифмдік тұқым қуалаушылық моделі. Қазақ популяциясындағы СБҚІ ағымымен статистикалық маңызды байланысты аллельдерді анықтау үшін (доминантты мұрагерлік моделін пайдалану кезінде СБҚІ тобындағы

фенотип-генотип байланыстары) бірнеше салыстыру кезінде р мәндері үшін Бонферрони түзетуін қолдану арқылы логистикалық регрессия пайдаланылды.

**3-міндет:** Сандық айнымалыларға арналған барлық графиктерде арифметикалық орта нүктемен, медиана көлденең сегментпен, квартиль аралығы тіктөртбұрышпен, минималды және максималды деңгейлер тік сегменттермен көрсетілген. Екі топты сандық айнымалылар бойынша салыстыру параметрлік емес Манна-Уитни әдісімен жүргізілді. Бинарлық және категориялық көрсеткіштер үшін топтық айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы Пирсонның Хи-квадрат әдісін қолдану арқылы анықталды. Екі кезенді салыстыру жағдайында айнымалылардың қарқынын талдау Уилкоксонның параметрлік емес әдісі негізінде, үш немесе одан да көп өлшемдер салыстырылған жағдайда – Фридманның параметрлік емес өлшемшарты арқылы жүзеге асырылды.

Статистикалық маңыздылық деңгейі 0,05 деңгейінде тіркелді. Статистикалық деректерді өңдеу Statistica 10 және Sas JMP 11 қолданбалы бағдарламалар пакеттері арқылы жүзеге асырылды.

### **ӨЗ ЗЕРТТЕУЛЕРІНІҢ НӘТИЖЕЛЕРІ**

**Ақтөбе облысында 2014-2018 және 2022 жылдары сүт безі қатерлі ісігінің эпидемиологиясы:** 2014-2018 жылдар аралығында ОНЭТ талдау кезінде Ақтөбе облысында 891 жаңа СБҚІ жағдайы тіркелді. 2022 жылы СБҚІ-нің 192 жаңа жағдайы тіркелді. Зерттеу кезеңінде бес жылдық өмір сүру деңгейі 51,6%-ы (95% ДИ: 50,45-52,89) құрады. 2022 жылы 5 жылдық өмір сүру деңгейі 55,09%-ы құрады. ОНЭТ деректері бойынша 2022 жылы СБҚІ-нен өлім-жітім 41 жағдайды құрады.

Алғаш рет анықталған СБҚІ жағдайларының динамикалық талдау сырқаттанушылықтың өсуін көрсетті ( $p < 0,021$ ). Ең жоғары көрсеткіштер 2019 жылы (247 жағдай) белгіленді, бұл Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2016-2019 жылдарға арналған «Денсаулық» бағдарламасының тиімді орындалуымен түсіндіріледі. 2020 жылғы көрсеткіштердің кейінгі төмендеуі (155 жағдай) онкологиялық ауруларды анықтау бойынша скринингтік бағдарламалар жүргізілмеген кезде COVID-19 пандемиясымен байланысты. 2025 жылға арналған сырқаттанушылықтың болжамды өсуі 218 жағдайды құрайды.

СБҚІ жалпы сырқаттанушылық динамикалық талдау сырқаттанушылықтың өсуін көрсетті ( $p < 0,001$ ). Ең жоғары дәреже 2021 жылы 1561 байқалады, 2025 жылға сырқаттанушылықтың 1766-ға дейін өсуі болжануда.

**Сүт безі қатерлі ісігі бар науқастарда BRCA1, BRCA2 гендерінің полиморфизмдерінің таралуы.** Тексерілген 278 әйелдің ішінде сүт безі қатерлі ісігінің отбасылық тарихы 33 (11,8%) жағдайда анықталды. Полимеразды тізбекті реакция әдісімен 278 науқастың BRCA 1 генінің мутациясының 3 жағдайы анықталды. Екі пациентте тұқым қуалайтын анамнезі ауырлау, BRCA 1 генінің мутациясы 5382insc полиморфизмі

анықталды, үшінші пациентте тұқым қуалайтын анамнез ауыртпалықсыз, бірақ BRCA 1 генінің мутациясы 300T>G (Cys61Gly) полиморфизмі анықталды.

**Сүт безі қатерлі ісігі бар науқастардың гендерін секвенирлеу мен биоақпараттық талдауының NGS нәтижелері. Б кезеңі:** Зерттеуге 2018ж. кезеңінде Марат Оспанов атындағы БҚМУ МО-на келіп түскен сүт безі қатерлі ісігінің верификацияланған диагнозы бар 149 пациент енгізілді. Бақылау тобын ҚР БҒМ жобасының аясында зерттеуге қабылданған сау 150 әйелді құрады. Барлық зерттеген әйелдер туыс емес қазақтар болды.

Гендік типтеу панеліне түрлі хромосомалардың әртүрлі учаскелерінде, сондай-ақ гендердің әртүрлі функционалды учаскелерінде және GWAS зерттеулеріне сәйкес интергендік учаскелерде локализацияланған 113 полиморфизм кірді.

**СБҚІ және бақылау тобымен ауыратын науқастардың түрлі аллельдері мен гендік типтердің айырмашылықтарын салыстырмалы бағалау кезінде** сүт безі қатерлі ісігіне байланысты 28 статистикалық маңызды полиморфизм анықталды.

GWAS каталогы бойынша зерттелетін топтарда статистикалық маңызды айырмашылықтары бар анықталған полиморфизмдерді талдау кезінде (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) СБҚІ даму қаупімен байланысты полиморфизмдер анықталды. GWAS каталог 7 қауіпті статистикалық маңызды полиморфизмді анықтауға мүмкіндік берді: RARG (Rs2229774), FGFR2 (Rs2981582), ATM (Rs1800057), MAP3K1 (Rs889312), BRCA2 (Rs11571833), FGFR2 (Rs7895676), FGFR2 (Rs1219648).

28 (SNP) бір нуклеотидті полиморфизмдер мен бес генетикалық модель (кодминантты, доминантты, рецессивті, жоғары доминантты және лог-аддитивті модельдер) бойынша СБҚІ даму қаупі арасындағы **генотиптік байланыс (генотип-фенотип) анықталды.** Талдау нәтижесінде FGFR2 генінің rs2981582 полиморфизмі анықталды, тұқым қуалаушылықтың 4 моделі бойынша СБҚІ даму мүмкіндігін арттырады. RARG генінің rs2229774 полиморфизмі мұрагерліктің 3 моделі бойынша СБҚІ даму мүмкіндігін арттырады. MAP3K1 генінің rs889312 полиморфизмі тұқым қуалаушылықтың 2 моделі бойынша СБҚІ даму мүмкіндігін арттырады. BRIP 1 генінің rs137852985 полиморфизмі тұқым қуалаушылықтың 4 моделі бойынша СБҚІ даму мүмкіндігін арттырады. A/G rs137852576 AR генінің генотипі СБҚІ даму мүмкіндігін 2.24 есе арттырады (кодминантты модель).

**«СБҚІ» нысаналы көрсеткішінің тәуекелін бір факторлы талдау нәтижелері** 32 фактордың 50,7% - дан 90,6% - ға дейінгі тәуекел деңгейлерінің ауқымы бар «СБҚІ» нысаналы айнымалысына статистикалық маңызды әсер ететінін көрсетті. ТОП-40 тізіміндегі факторлардың әсерінен «СБҚІ» даму тәуекелдері 47,6% - дан 100,0% - ға дейін артады. Тәуекел деңгейінің 69,7% - дан 90,6% - ға дейін артылуымен жетекші статистикалық маңызды факторлар: «Rs137852985 (TC, TT)», «Rs2229774 (AG, AA)» және «Rs2981582 (AG, AA)» болып табылады. Полиморфизмнің тәуекел деңгейін 53,0% - дан 63,0% - ға дейін арттыратын Rs 1219648 (GG)», «Rs1800470 (TT),

CC)» және «Rs12762549 (CG, GG)» статистикалық маңызды факторлар Топ - 40 тізімді тұйықтайды.

**«СБҚІ» нысаналы көрсеткіші үшін шешім ағашы әдісінің нәтижелері бойынша** бес әсер етуші факторлардың көмегімен тәуекел деңгейі 0,0% - дан 100,0% - ға дейінгі 6 тәуекел сыныбы бөлінді: «Rs137852985», «Rs757229», «Rs2981582» және «Жас, жыл < 56,0», «Жас, жыл  $\geq$  49,0». Бұл ретте тәуекел деңгейі 100,0% жоғары тәуекел сыныбы «Rs137852985 (TC, TT)» және «Rs2981582 (AA, GG)» факторларының жиынтығы негізінде анықталады. Салынған модельдің болжамды сапасы жоғары деңгейге ие.

**«СБҚІ» (каталогтың GWAS деректері бойынша) нысаналы көрсеткіші үшін шешім ағашы әдісінің нәтижелері бойынша** бес әсер етуші факторлардың көмегімен тәуекел деңгейі 1,9% - дан 95,8% - ға дейінгі 6 тәуекел сыныбы бөлінді: «Жас, жыл», «Rs2229774», «Rs2981582», «Rs889312» және «Rs1800057». Тәуекел деңгейі 95,8% болатын жоғары тәуекел класы «Жас, жыл < 54,0», «Rs2229774 (AG)» және «Rs889312 (AA, CC)» факторларының жиынтығы негізінде анықталады. Салынған модельдің болжамды сапасы жоғары деңгейге ие.

**СБҚІ химиялық терапиясына қатерлі процестің жауабының биомаркері ретінде  $\gamma$ -H2AX ДНР ДНҚ ошақтарын талдау нәтижелері** Зерттеу AKLIDES платформасында сүт безі қатерлі ісігімен ауыратын науқастарға (негізгі топ) және СБҚІ қатерсіз аурулары бар әйелдерге (бақылау тобы) жүргізілді. Негізгі топқа СБҚІ бар 29 пациент кіреді, орташа жасы  $56,10 \pm 12,23$  құрады. Аурудың кезеңдері бойынша: 25 (86,2%) пациент ІІ сатыда, 4 (13,8%) пациент ІІІ сатыда болды. Ісіктің иммуногистохимиясы бойынша 3 (10,3%) науқаста Люминальды А типі, 21 (72,4%) науқаста Люминальды В типі, 4 (13,8%) пациентте үш есе теріс ісік типі және HER пациенттерінің бірінде (3,4%) оң қатерлі ісік анықталды.

**Үзіліс арнасы (FITC) және репарация арнасы (APC) бойынша бақылау және негізгі топтағы  $\gamma$ -H2AX ошақтарын талдау нәтижелері (1-кезең):** FITC үзіліс арнасында үш көрсеткіш салыстырмалы екі топ арасында статистикалық тұрғыдан айтарлықтай айырмашылықтар анықталды. Статистикалық айырмашылық «Ядроның орташа диаметрі» көрсеткіші үшін анықталды, ол негізгі топта бақылау тобынан жоғары болды ( $p = 0,0382$ ) және «Барлық ошақтар үшін қарқындылықтың орташа мәні» көрсеткіші, ол негізгі топта бақылау тобына қарағанда төмен болды ( $p = 0,0166$ ). Негізгі топтағы «Екі арнада қабаттасатын ошақтардың саны» көрсеткіші бақылау тобына қарағанда жоғары болды ( $p = 0,0486$ ).

APC репарация арнасындағы негізгі және бақылау топтарының көрсеткіштерін салыстыру кезінде екі статистикалық маңызды көрсеткіш анықталды. Негізгі топта бақылау тобынан төмен болған «жарқырау қарқындылығы жоғары ядро» көрсеткіші үшін сенімді айырмашылықтар анықталды ( $p = 0,0166$ ) және негізгі топтағы «барлық ошақтар үшін қарқындылықтың орташа мәні» көрсеткіші бақылау тобына қарағанда төмен болды ( $p = 0,0118$ ).

**Сандық және бинарлық факторлар үшін «СБҚІ,+» сүт безі қатерлі ісігі дамуының нысаналы көрсеткішін статистикалық бір факторлы болжау нәтижелері.** 12 фактордың тәуекел деңгейлерінің 69,0% - дан 100,0% - ға дейінгі ауқымымен «СБҚІ, +» даму тәуекеліне әсер етудің статистикалық маңыздылығы бар. 75,0% - дан 81,0% - ға дейінгі тәуекелі бар СБҚІ дамуының жетекші статистикалық маңызды факторлары «Жас, жыл  $\geq 48,0$ », «Барлық ошақтар үшін қарқындылықтың орташа мәні (1 кезең)  $< 341,6$ » және «Жастық топтар (50 жастан кейін)» болып табылады. Статистикалық маңызды факторлардың тізімін «Қарқындылығы төмен кластерлердегі ошақтары бар ядролардың пайызы (1 кезең)  $\geq 87,3$ », «Жарқырау қарқындылығы жоғары ядролар (1 кезең)  $< 35,6$ » және «Ошақтардың орташа диаметрі (1 кезең)  $\geq 0,5$ » тұйықтайды, бұл тәуекел деңгейін 69,0% - дан 73,7% - ға дейін арттырады.

**Диагностикалық маркер ретінде  $\gamma$ -H2AX ошақтарын талдауды болжау ROC-талдауы арқылы жүргізілді.** FITC (0,70) үзілістері және APC репарациясы (0,69), сәйкесінше ( $P=0,001$ ) арналары бойынша «Барлық ошақтар үшін қарқындылықтың орташа мәні» көрсеткіші үшін диагностикалық маркер «жақсы» және «орташа» деген сапасына ие екендігі анықталды.

**«1 кезең», «2 кезең», «3 кезең» және «4 кезең» кезеңдері бойынша FITC үзіліс арнасы және APC репарациясы бойынша көрсеткіштер динамикасын талдау.** Нәтижелер химиялық терапия кезінде FITC үзіліс арнасының екі көрсеткіші статистикалық тұрғыдан айтарлықтай ерекшеленетінін көрсетті. Химиялық терапияның 1-курсын алғаннан кейін «Барлық ошақтар үшін қарқындылықтың орташа мәні» (негізгі топта) көрсеткішінің мәні артып, оның мәні біртіндеп (+4,6%, - 7%, -11,7%;  $p = 0,0075$ ) төмендейді. «Екі арнадағы қабаттасатын ошақтардың саны» көрсеткішінің мәні химиялық терапияның 1-ші курсынан өткізгеннен кейін артады (орта есеппен 15,0-ге), содан кейін ХТ 3-ші курсының басына дейін біртіндеп төмендейді ( $p = 0,0237$ ). Нәтижелер химиялық терапияның 1-курсын өткізуге организмнің айтарлықтай реакциясы туралы таңдау жасауға мүмкіндік береді. Қарастырылып отырған уақыт кезеңінде APC репарациясы арнасында тоғыз көрсеткіш статистикалық тұрғыдан айтарлықтай өзгереді: ошақтары бар жасушалар саны ( $p=0,0465$ ), ошақтардың жалпы саны ( $p=0,0007$ ), анықталған кластерлер саны ( $p=0,0020$ ), жасушадағы ошақтардың орташа саны ( $p<0,0001$ ), жасушадағы барлық ошақтардың орташа мәні ( $p=0,0003$ ), зақымдалған жасушалардың пайызы ( $p<0,0001$ ), қарқындылығы төмен кластердегі барлық ошақтардың орташа мәні ( $p<0,0001$ ), кластердегі қарқындылығы төмен кластердегі ошақ кезеңдерінің орташа мәні ( $p=0,0003$ ), қарқындылығы төмен кластерлердегі ошақтары бар ядролардың пайызы ( $p=0,0021$ ). ХТ 2 курсынан бастамас бұрын ерекше ауысымдары бар APC репарациясы арнасындағы 11 көрсеткіш бойынша анықталған статистикалық маңызды өзгерістер организмнің жүргізіліп жатқан химиялық терапияға реакциясын көрсетеді, бұл СБҚІ бар пациенттерде ДНҚ үзілістерін қалпына келтіру процесінің күшеюімен көрінеді.

**Қос тізбекті үзіліс/репарация арақатынасының динамикасы.** Біз APC репарациясының арналары бойынша  $\gamma$ -H2AX параметрлерінің барлық көрсеткіштері FITC үзіліс арнасына қарағанда статистикалық тұрғыдан айтарлықтай жоғары екенін анықтадық.

29 пациентті зерттеу бойынша екі әйелде нәтиже белгісіз (дислокация), төртеуі қайтыс болды. Үш жылдық өмір сүру деңгейі 85% -ы құрады.

### **ҚОРЫТЫНДЫ**

Біздің жұмысымызда сүт безі қатерлі ісігінің эпидемиологиясы, ПТР өткізу арқылы гендік типтеу және СБҚІ-мен ауыратын науқастарды NGS секвенирлеу жасалды және AKLIDES платформасында сүт безі қатерлі ісігі бар науқастардың лимфоциттеріндегі ДНҚ қос тізбекті үзілістерін мониторингілеу арқылы сүт безі қатерлі ісігінің химиялық терапиясына жауаптың биомаркері ретінде  $\gamma$ H2AX ошақтарын талдауға пилоттық зерттеу жүргізілді. Біз жүргізген зерттеудің нәтижелеріне сүйене отырып мынадай қорытындылар жасауға болады:

- Алғаш рет анықталған жағдайлардың динамикалық талдау және СБҚІ-нің жалпы сырқаттанушылығын талдау сәйкесінше  $R^2=0,3955$  ( $p<0,021$ ) және  $R^2=0,9188$  ( $p<0,001$ ) жиілігінің өсуін көрсетті. 2025 жылы алғаш рет анықталған СБҚІ жағдайларының болжамды саны 218 жағдайды құрайды. 2025 жылы болжамды жалпы сырқаттанушылық 1766 жағдайға дейін өседі.
- Ақтөбе облысында BRCA1 (5382insC) генінің полиморфизмі сүт безі қатерлі ісігі бар әйелдердің 0,72%-да және 300T>G (Cys61Gly) 0,36% -да ПТР әдісі бойынша анықталды. NGS секвенирлеу кезінде Ақтөбе облысының қазақ әйелдерінде сүт безі қатерлі ісігін дамытудың жоғары тәуекелімен байланысты ATM (rs1800057), RARG (rs2229774), BRCA2 (rs11571833), MAP3K1 (rs889312), FGFR2 (rs2981582), BRIP1 (Rs137852985) гендерінің 6 статистикалық маңызды полиморфизмі анықталды.
- Сүт безі қатерлі ісігі және қатерсіз аурулары бар әйелдердің лимфоциттеріндегі  $\gamma$ H2AX ошақтарының FITC үзіліс арналары мен APC репарациясы бойынша анықталған статистикалық маңызды өзгерістерінің көрсеткіштері  $\gamma$ H2AX ошақтарын сүт безі қатерлі ісігін анықтау үшін диагностикалық маркер ретінде пайдалануға мүмкіндік береді. FITC (0,70) үзілістері және APC репарациясы (0,69) арналары бойынша «Барлық ошақтар үшін қарқындылықтың орташа мәні» көрсеткіші үшін «жақсы» және «орташа» болжау сапасымен диагностикалық маркер ретінде  $\gamma$ -H2AX ошақтарын талдауды бағалаудың болжамды моделі құрылды. Статистикалық маңызды нәтижелер сүт безі обыры бар науқастардың лимфоциттеріндегі  $\gamma$ -H2AX ошақтарын талдауды химиотерапия тиімділігінің ықтимал ерте индикаторы ретінде пайдалануға мүмкіндік береді.