МӘНЖАЗБА.

Есеп 135 б., 11 табл., 16 сурет, 42 әдеб.көздері, 3 қосымша.

Неопластикалық үдерістер, сүт безі қатерлі ісігі, онкогенетика, химиотера-пия, екіншілік анемия, иммунитет, қынап биоценозы, интервальды гипоксиялық жаттығу, тәжірибелік жануарлар.

«Қазақстан Республикасының (25.12.2012. №883 бұйрық) денсаулық сақтау министірлігінің ересектердегі қатерлі ісіктердің емі және диагностикасының периодты протоколы», 09.2015 жылғы «сүт безінің қатерлі ісігі» клиникалық хаттамасы (құрастырушылар Талаева Ш.Ж. м.ғ.д., Ли И.Н. м.ғ.к., бөлімшенің меңгеру-шісі,Кайбуллаева Б.А. м.ғ.к.,дәрігер, Ким В.Б. м.ғ.к.,радиолог, Есенбаева С.Е. м.ғ.д., химиотерапевт) нұсқауына сәйкес зерттеу объектісі болып медициналық құжаттамамен бекітілген, КТ және МРТ деректері бойынша метастаз белгілерінсіз 18 және 65 жас аралығындағы сүт безінің қатерлі ісігімен ауыратын әйел адамдар болды.Жұмыстың тәжірибелік бөлімінде зертханалық массасы 180-200г 6-8 айлық ақ тексіз аналық егеуқұйрықтар қолданылды.

Жобаның идеясы болып қан жасау жүйесінің жағдайын жақсарту және ОЖЖ, бүйректің , ас қорыту жолының , бауырдың жұмысының әсерінен стандартты емдеу тәсілдері және көмірсу нәруыздық алмасудың коррекциямен қысқа уақытты гипоксиялық әсер ету жолымен онкологиялық препараттардың химиотерапиялық әсері фонында сүт безінің қатерлі ісігі бар әйел адамдарда токсикалық белгілерді төмендету болып табылады.

Зерттеу мақсаты (2018-2020 ж): Тәжірибеде және клиникада әр түрлі гендердің мутациясына ие сүт безінің қатерлі ісігі бар науқастарға тән химиотерапиялық токсикалық әсерінің дамуының этиопатогенетикалық ерекшеліктерінің модельдеу және зерттеу, онкология тәжірибесіне оларды төмендету тәсілдері мен алгоритмін дайындау және енгізу.

2019 жылға зерттеу мақсаты: Тәжірибеде және клиникада әр түрлі гендердің мутациясына ие сүт безінің қатерлі ісігі бар науқастарға тән химиотерапиялық токсикалық әсерінің дамуының этиопатогенетикалық ерекшеліктерінің модельдеу және зерттеу.

Зерттеу тәсілдері: Клиникалық зертханалық және тәжірибелік.

Клиникалық-зертханалық зерттеу тәсілі:

Генетикалық зерттеу- адамның BRCAI –BRCA2 және т.б. аллелді гендерінің «ОнкоГенетика» реагенттер жиынтығы көмегімен анықтау. «Онкогенетика» реагенттер жиынтығы шеткері қаннан алынған препараттағы адамның ДНҚ-сын және қазіргі уақыттағы полимераза тізбекті реакция тәсілімен онкопатологиялық дамуы қатері мен біріктірілген гендердің аллельді нұсқаларын анықтау: сүт безі қатерлі ісігімен ассоцирленген BRCA1 ( мутацин 185delAG ,4153delA ,5382insC , 3819delGTAAA, 3875delGTCT,300T>G (Gys61Gly)2080delA) BRCA2 6174delT. Науқастар жоғарыда келтірілген хаттамаға сәйкес стандартты схема бойынша тексерілді:

* Барлық науқастарға сауалнама: анамнез (жақын туыстарында онкологиялық сырқаттың болуы,етеккірдің басталуы, жасы, алғашқы жүктілігі, алғашқы босануы, онколог қабылдауы,гинекологиялық аурулар және т.б) таратылды және толтырылды.
* Сүт безінің қарау. Инструменталды тексеріс.Рентгенологиялық диагностика онконауқасқа ем басталмастан бұрын емдеу тәсілдері жүргізілді: ЭР,ПР, Her -2/neu , ki67, сүт безінің және жергілікті лимфа түйіндерінің ультра дыбыстық зерттелуі, кеуде қуысының рентгено диагностикасы.
* ем басталғанға дейінгі және кейін зертханалық зерттеулер: қанның жалпы анализі, қанның биохимиялық көрсеткіштері: глюкоза,холестерин,креатинин,мочевина, АлТ ,АсТ, жалпы нәруыз және оның фракциялары билирубин,кальция,натрий,калий;зәрдің жалпы анализі; қанның биохимиялық зерттеуі; коагулограмма,ЭКГ (емге дейін), жұқпалы аурулардың диагностикасы: (герпес вирустық инфекция:бірінші,екінші типті жай герпес вирустары ,6 және 8 тип герпес вирусы,цитомегаловирус: жоғары және төмен онкогенді қатерлі папиллома вирусты инфекция; гемостаз жүйесін зерттеу- тромбоциттер санын анықтау,плазманың реакальцификация уақытын коалиндік уақытын аутокоагуляциялық тестке протромбиндік уақытқа,тромбиндік уақытқа плазманың гепаринге толеранттылығын фибриноген концентрациясын;иммунологиялық зерттеу: иммунитеттің Т және В буындарын зерттеу нитрофильдерінің фагоцитарлық белсенділігін иммуноглобулиндер концентрациясын (иммуноглобулин IgA , IgM, IgG/) ; ішектің бактериологиялық зерттеуі; тері экологиясын зерттеу, зәрдің бактериялық талдауы

Тәжірибелік зерттеу:

* Зертханалық егеуқұйрықтарға сүт безінің қатерлі ісігін модельдеу бойынша тәсілдер жасалды. Жануарды өлімге алып келмейтін ісікке қарсы препараттардың химиотерапиялық дозасының таңдалуы жасалды және гипокситерапия методикасысыналды. Сүт безінің қатерлі ісігін модельдеу үшін жануарларға 20 мг көлемінде соя майына қосылған диметилбензантрацен енгізілді. Тәжірибеге барлығы 100 ақ зертханалық егеуқұйрық қатысты.

Жұмыс нәтижелері:

Орындалған клиника тәжірибелік зерттеулер сүт безінің қатерлі ісігімен ауыратын науқас әйел адамнығң ағзасында және ісікке қарсы терапия алып жатырған жануар ағзасында айқын өзгерістер анықталды.Химиятерапия салдарлары қан жасау жүйесі биохимиялық көрсеткіштері, қынап пен ішектің қалыпты биоценозы жағынан бұзылыстарымен көрінді.

Этиопатогенезі бойынша әдебиеттік деректердің сараптамасы, клиникасы және емі бойынша сүт безінің қатерлі ісігінің себебі болып BRCA1 және BRCA2 гендері жағынан тұқымқуалаушылық фактор болуы мүмкін,сондай-ақ қолайсыз экологиялық қолайсыз орта,соның ішінде ауыр металдармен уран радионуклеидтерінен және т.б. заттармен байланыс.

 Сүт безінің қатерлі ісігінің пайда болған жағдайда емдік үдерісі кезінде онкохимия препараттары жағынан токсикалық әсерінен мәселе туындауы мүмкін. Соның кесірінен олардың дозасын төмендетуге немесе толығымен химиятерапияны тоқтатуға тура келеді.

Жарияланған: Бірінші мақала «Қырғыстанның денсаулық сақтау жүйесі (№2 2019 ) индуксируемый РИНЦ, импакт фактор, - 0,024. Мақала атауы «Сүт безіінң қатерлі ісігінің дамуында эпидемиологиялық және этиологиялық факторлар» авторлар: Тухватшин Р.Р. , Жексенова А.Н. , Топчубаева Т.М. , Қалдыбаева А.Т.

Зерттеу барысында 150 науқаста BRCA, -300т > G 5382 inS полиморфизмді гендер, карцинома диагнозымен және ST11B T2N1MO екінші мутация 5382 incS сүт безінің STEpTNOMO карциномасында анықталды.

Сүт безінің қатерлі ісігі диагнозы қойылған 150 адамның іріктемесін ескере отырып, зерттелген Қазақстандық әйелдерде неопластикалық процестердің себебі көбінесе тұқым қуалайтын фактор емес, қоршаған ортаның кері әсер ететіндігі туралы алдын ала қорытынды жасай аламыз.

Канцерогендік факторлар адам ағзасына ауа немесе азық-түлік тізбегі арқылы енетін ауыр металдар болуы мүмкін деп болжанады.

 «A clinical cace of diagnosis of breast canser in patients with family history of BRCA mutations 1» (клиникалық жағдай) атты бір мақала «Journal of Cancer Research and Therapeutics» журналына ұсынылды.

Сүт безі қатерлі ісігі бар әйелдерге клиникалық және функционалды тексерулер жүргізілді.

Сүт безі қатерлі ісігінің дамуы әйелдер организімінің барлық жүйесіне әсер ететіндігі анықталды.

Темір тапшылығы анемиясының дамуы байқалады, бұл эритроциттер, гемоглобин деңгейінің төмендеуімен, сондай-ақ бауыр мен бүйрек жағдайының биохимиялық көрсеткіштеріндегі бұзылулармен көрінеді.

Химиотерапияның әсерінен науқастың жағдайы нашарлайды. Атап айтқанда, жалпы жағдай нашарлайды, бастың ауруы, жүрек айну, шаштың түсуі, нәжістің бұзылуы және т.б. көріністерімен байқалады. Биохимиялық көрсеткіштер көп бағытты сипатқа ие болады. Иммундық жүйені зерттеу нәтижесінде, химиотерапияның әсерінен иммундық жүйенің жасушалық компоненті гуморальды тежелу барысында белсенді болатындығын көрсетті. Бұл CD8 +, CD3 + деңгейінің жоғарылауына және CD19 + төмендеуіне негізделген.

Химиотерапия жағымсыз «балық иісі», қышу және т.б. түрінде бактериалды вагинитке тән белгілермен көрінетін вагиналды ортаның биоценозының бұзылуымен бірге жүреді.

Әйелдерде сүт безі қатерлі ісігінің дамуы кезінде Gardnerella vaginalis және Eubakterium spp, аз дәрежеде Lachkobacterium spp және Mobilincus вагинальды жағындыларда анықталады, лактобацилиялар 40% жағдайда кездеседі, бұл резистенттілікке жауап беретін барьерлік механизммен салыстырмалы түрде қауіпсіздігін көрсетеді.

Химиотерапиядан кейін вагинальды ортаның микробтық бейнесі патогендік ерекшеліктерге ие болады - шартты патогендік флораның пайызы артуы лактобацилияларға байланысты бір уақытта қалыпты микрофлораның төмендеуімен жүреді.

Жыныс мүшелерін, ауыз қуысын және басқа да шырышты қабаттарын зақымдауы мүмкін адамның папилломавирусы (АПВ) сүт безі қатерлі ісігі бар әйелдерде болу жиілігі бөлек зерттелді.

Сүт безі қатерлі ісігі ауруы бар әйелдерде онкогендік типтегі қауіп факторлары болып табылатын HPV-6-8% және 53-6% гендік HPV гендері басым екендігі анықталды, сонымен бірге онкогендік қаупі жоғары генотиптердің тұтас жиынтығы бар.

Бұл генотиптер - HPV-9.39.45.51.68 - біздің жағдайда, олардың әрқайсысы 4% жағдайда кездеседі, сонымен қатар HPV-31.33.35.52.56.58 - диапазонда көрсетілген - 2-3 , 3% құрайды. Химиотерапия алған сүт безінің қатерлі ісігі бар науқастарда әр түрлі генотиптердің қатынасы жеке сипатта болады.

Сонымен, емделуге дейінгі әйелдер тобында генотиптер негізінен кездеседі - АПВ - 6-78.6%, АПВ - 45-5.3%, АПВ - 31.33.51.53 - 4% жағдайда.

Осы АПВ генотиптерінің 31,33,51 - онкогендік қауіптілігі жоғары папилломовирустар.

Химиотерапиядан кейін онкогенді қауіптілігі жоғары генотиптері анықталады: АПВ - емделуге дейінгі әйелдерге қарағанда 45 - 2 есе жоғары, АПВ 51-4%, 52-2,6%, 56-2,6% - бақылау тобынан 2 есе жоғары, сәйкесінше 68 - 5,3 және 2,7%.

Генотиптердің әр түрлі таралуына әкелетін химиялық терапияның әсерінен АПВ қатерлі де, қатерсіз де онкогенді аурулардың пайда болу қаупін едәуір арттырады деген қорытынды жасауға болады.

Химиотерапиядан кейінгі әйелдер денесінің иммунологиялық реактивтілігін анықтау үшін зерттелген иммунитеттің параметрлері мен қынаптың бактериялық флорасы арасындағы корреляциялық талдау жасалды. Атап айтқанда сенімді корреляциялық байланыс t-helper (CD4- CD8-) lacktobacillus spp2, гуморальді иммунитет (IgM) және Megaspbura spp2, IgA и Mobilincus spp1, IgM пен Atopobium (T-helper(CD4+ CD8-) арасында анықталды.

Осылайша, иммундық жүйенің өзіндік реакциясы және белгілі бір микроағзаларға сенімді корреляция байқалады, сонымен бірге кейбір бактериялардың жоғары титрлары болуына қарамастан, мысалы, Gardnerella vaginalis олармен иммунитет көрсеткіштерімен қандайда бір корреляциялық байланыс байқалмайды.

Екі тезис жарияланған

1. «Minerva Medica» журналында (Vol.110 – Suppl.1,№2,April 2019 ). Мақаланың тақырыбы «Scin microbiocenosis in women having Breast Cancer in Aktobe». Авторлары: Gulaim.E.Taskozhina, Azhar N.Zheksenova, Ayman T.Kaldybayeva, Ainur Amonzholkyzy, Gulbanu D.Mukyshova (қолданба В - 2)
2. «Minerva Medica» журналында (Vol.110 – Suppl.1,№2,88 – 89рр.end 51 – 52pp., April 2019 ) Италия. Мақаланың тақырыбы «Prevalence of different human Papillomavirus types in women diagnosed with breast cancer». Авторлары: Farida K.Balmagambetova, Roza E.Nurgaliyeva, Ayman T.Kaldybayeva, Azhar N.Zheksenova, Ainur Amanzholkyzy (қолданба В - 3)

Екі мақала жарияланған:

1. «Вестник КазНМУ» журналында (№1., 2018ж) ҒЦРИ – де индекстелетін ҒБОБК – де ұсынылған журнал. Мақаланың атауы «Формирование микроядер в эпителиальних клетках влагалища у экспериментальных животных при радионуклидной нагрузке», авторлары: Топчубаева Т.М., Тухватшин Р.Р (қолданба В - 4)
2. «j.Science of the Total Environment» журналында, 12 september, 2019, 134442 <https://doi.org/10.1016/i.scitotenov.2019.134427>. Импакт фактор – 5,8, СКОПУС базасында индекстеледі. Мақала атауы «Trace elements and ALAD gene polymorphisims in general population from three uranium legacy sites – a case study in Kyrgyzstan». Авторлары: Anja Stajinko, Rustam Tuhvatshin, Gulbarchin Suranova және т.б. Мақала көрсетілген журналға жариялануға қабылданды, бірақ базада әлі жоқ. (қолданба В - 5)

Доклад: III халықаралық ғылыми – тәжірибелік конференция «Сот медицинасы мен морфологияның қазіргі жағдайы және даму перспективалары ЕАЭҚ – 2019 қалыптастыру шарттарында» (27-29 маусым 2019, Қырғыз Республикасы, Чок – Тал). Тақырыбы: «Токсикалық анемияның даму этиопатогенезі және қынаппен ішектердің қатерлі ісік аурулары химиотерапиясы кезіндегі биоценозының бұзылысы» (Тухватшин Р.Р., Топчубаева Т.М., Калдыбаева А.Т., Жексенова А.Н.). (қолданба В - 6)

 Науқастармен деонтологиялық және этикалық жұмыс қағидасын, сонымен қоса науқастардың ерекше контигентін ( НЕК ) ескере отырып толық масштабты зерттеу жүргізу әрдайым мүмкін болған жоқ. Сондықтан жарты бақылаулар эксперименттік жануарларда өткізілді. Жануарларда химиотерапиядан кейін сүйек кемігінің токсикалық анемиямен дамуының нашарлауы және биохимиялық көрсеткіштеріне тән өзгерістер байқалды. Гипокситерапия әсерінен пребиотикпен тамақтарында көмірсу шектеуінен көптеген көрсеткіштердің, өлім көрсеткіші азайды және сүйек – милық қанайналым активациясы мен қызыл қан көрсеткіштері жақсаруы байқалды.

 Бір мақала жарияланды

«Journal of Pharmacy and Pharamacology» 7 (2019) 521 – 526 doi: 10.17265/23282150/2019.10.001. Импакт фактор 2,1 СКОПУС та индекстеледі, тақырыбы: «The Nutrition Science on Basis of Algae in the Patronage of Neoplastic Processes», авторлары: Ажар Жексенова, Емиль Мухамбетжанов, Айман Калдыбаева, Роза Нургалиева, Гульбану Мукишева, Айнур Аманжолкызы, Гулаим Таскожина, Фарида Балмаганбетова. (қолданба В - 7)

Жануарларда негізгі моделдер алынды (сүт безі қатерлі ісігі дамуының моделі; токсикалық онкохимиотерапияның моделі; сүйек кемігінің қызыл өсуі гипоксикалық ынталандыру моделі), зерттелудің мақсаттары бойынша сонымен қоса ісікке қарсы препараттардың – доксорубицин және циклофосфомид енгізу дозасы бойынша. Тәжірибелі жануарларға АГЖ (аралық гипоксикалық жаттығу) әсері мен қоса онкопрепараттардың химиотерапиясы өткізілді. Гипокситерапияның тәртібі саналды және байқалды. Жануарларға эксперимент толықтай аяқталады және нәтижесі келесі жылдың соңына дейін талданады.

Жұмыстың тәжірибелік маңызы: ісікке қарсы химиопрепараттардың токсикалық әсерінің азаюына ұсынылған әдісі, сүт бездерініңі қатерлі ісігіне қолданылатын, модификацияланған АГЖ арқылы ендіру, әлсіз гипогликемиямен науқастың аутофлорасының бақылауымен қоса, химиопрепарттарды протоколды дозаларын азайтпай, толықтай қабылданған ем схемасы бойынша ұстануға рұқсат береді. Бұл әдіс I-II стадиядағы науқастың жазылуына және ІІІ – IV стадиядағы науқастың жағдайын жақсартуға, сонымен қоса химиотерапияның толық көрінбейтін жағымсыз әсерлерін және шығындалған қаражатты өтей алады.

Жаңа онкопрепараттарды іздеу мен жасауға байланысты бағыттарға қарағанда бұл мәселенің шешімі қолданыста бар заттардың қолданылуын оңтайландыру тиімдірек. Зерттеу онкологиялық препарттардың қорын кеңейтуге, жоғары неопластикалық әсерге қарсы әсері бар препараттардың және заттардың қолданылуы арқылы мүмкіндік береді. Бірақ олардың байқалатын токсикалық әсері бар, сондықтан олар емдік тәжірибеден алынды. ҒЗЖ нәтижесінің ендірілуі онкологиялық аурулардың еміне шығынын азайтуға, ол ем ұзақтығының қысқаруына, сонымен қоса онкопрепараттардың жоғары дозаларының қолданылуы мен ем кезінде және емнен кейін науқастың оптимальды өмір сапасының жағдайын сақтауға мүмкіндік береді.