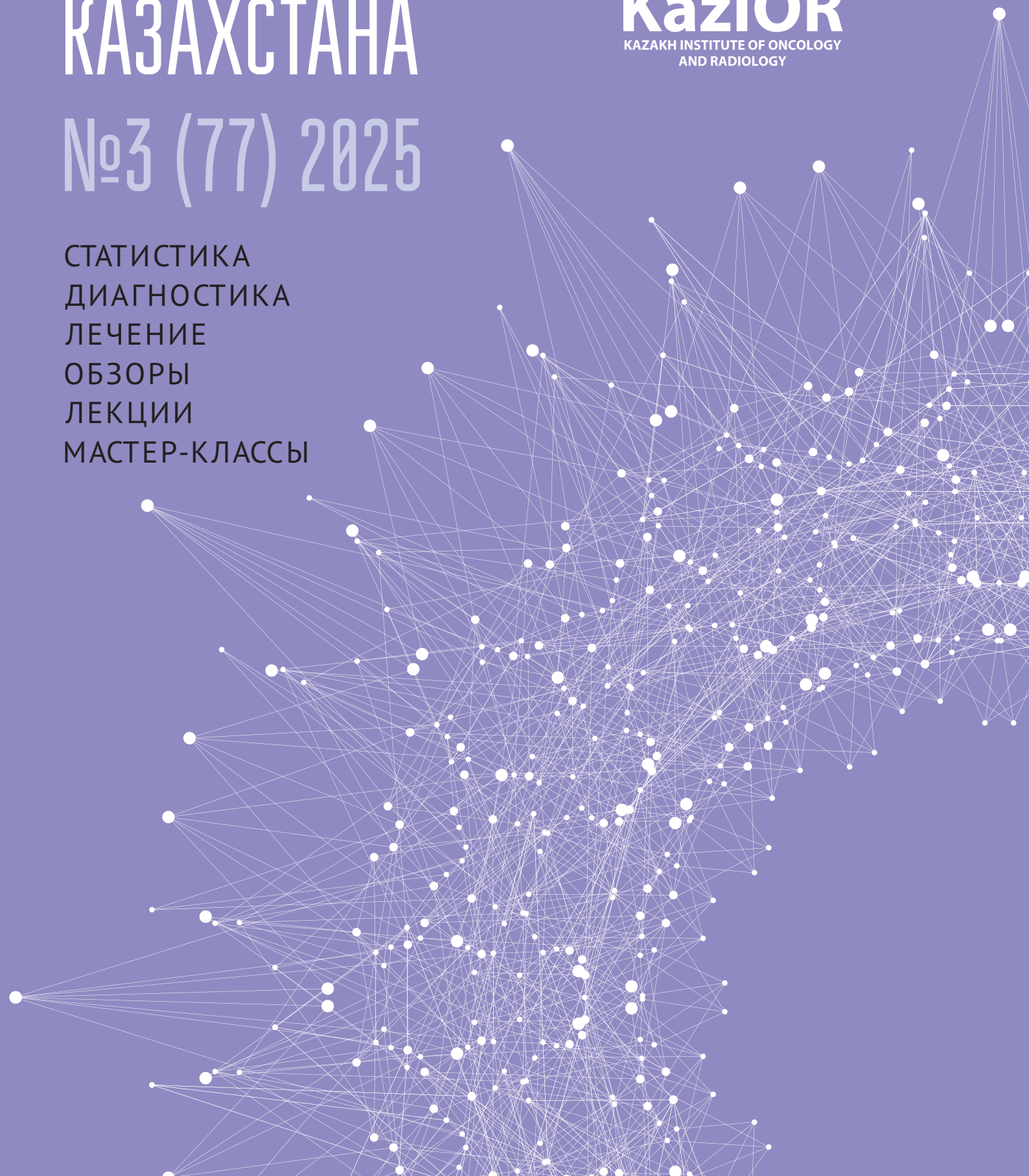


ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№3 (77) 2025

СТАТИСТИКА
ДИАГНОСТИКА
ЛЕЧЕНИЕ
ОБЗОРЫ
ЛЕКЦИИ
МАСТЕР-КЛАССЫ

ISSN 1684-937X
ISSN (Online) 2521-6414





Kazakhstan
Cancer
Society

Are you a member?
Ал сіз қауымдастыққа
кіргіңіз бе?



ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№3 (77) 2025

DOI журнала 10.52532/2521-6414

DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2025-3-77-1-151

Научно-практический журнал АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии»

Редакционный совет:

- Dzhugashvili M.** – M.D., Ph.D., Instituto Madrileño de Oncología (Grupo Imo), Madrid (Spain)
Gültekin M. – M.D., Instructor, Department of Radiation Oncology, Hacettepe University, Ankara (Turkey)
Алиев М.Д. – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ, МНИОИ им. П.А. Герцена, (Россия)
Джансугурова Л.Б. – канд. мед. наук, ассоц. проф., РГП «ИОГиЦ» (Казахстан)
Каприн А.Д. – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ, МНИОИ им. П.А. Герцена (Россия)
Кохреидзе И. – д-р мед. наук, проф., ОК «Кирони», Тбилисский ГМУ (Грузия)
Красный С.А. – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАНБ, РНПЦОиМР им. Н.Н. Александрова (Беларусь)
Омарова И.М. – д-р мед. наук, проф., Карагандинский ООД (Казахстан)
Семглазова Т.Ю. – д-р мед. наук, проф., НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия)
Тилляшайхов М.Н. – д-р мед. наук, проф., РОНЦ МЗРУз (Узбекистан)
Хусейнов З.Х. – д-р мед. наук, РОНЦ МЗиСЗН РТ (Таджикистан)
Чингисова Ж.К. – д-р мед. наук, Медицинский центр «СЕМА» (Казахстан)

Редакционная коллегия:

Главный редактор –

Кайдарова Д.Р. – д-р мед. наук, проф., акад. НАН РК, КазНМУ, Алматы

Административный редактор –

Ким В.Б. – д-р мед. наук, КазНИИОиР, Алматы

Внештатный редактор-корректор –

Васильева Т.В. – КазНИИОиР, Алматы

Редакторы перевода –

Шеримкулова М.К. (казахский язык) – КазНИИОиР, Алматы

Васильева Т.В. (английский язык) – КазНИИОиР, Алматы

Верстка –

Абдрашитов А.А. – канд. биол. наук, КазНИИОиР, Алматы

Ответственный секретарь –

Малышева Л.А. – канд. биол. наук, КазНИИОиР, Алматы

Веб-дизайнер –

Сисеналиев Ж.А. – КазНИИОиР, Алматы

Члены редколлегии:

Гончарова Т.Г. – д-р биол. наук, КазНИИОиР, Алматы

Жолдыбай Ж.Ж. – д-р мед. наук, проф., КазНМУ, Алматы

Сулейменов Е.А. – д-р мед. наук, проф., Global Health Solutions, Алматы

Абдрахманов Р.З. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, Алматы

Душимова З.Д. – канд. мед. наук, КазНУ им. аль-Фараби, Алматы

Жылкайдарова А.Ж. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, Алматы

Измтлеуов Е. – канд. мед. наук, ЗКМУ им. М. Оспанова, Актобе

Сатбаева Э.Б. – канд. мед. наук, АОЦ, Алматы

Хусаинова И.Р. – канд. психол. наук, ММ, Almaty SEMA Hospital, Алматы

Ишкинин Е.И. – PhD, АОЦ, Алматы

Шатковская О.В. – MBA, ННОЦ, Астана

Олжаев С.Т. – MBA, DBA, АРМК, Алматы

Журнал внесен в Перечень изданий КОКСОН МОН, рекомендуемых для публикации основных результатов научной деятельности

Журнал цитируется в базе данных РИНЦ и имеет ненулевой импакт-фактор

Журнал имеет ненулевой импакт-фактор по Казахстанской базе цитирования (АО НЦ НТИ)

Республика Казахстан, г. Алматы, 050022, пр. Абая, 91, каб. 905,
АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии»,
тел. (727) 292 69 61, эл. почта: submit@oncojournal.kz,
<http://www.oncojournal.kz>
ISSN 1684-937X (Print),
Свидетельства о регистрации: №10248-Ж (от 14.07.2009 г.),
№ 13574-Ж (от 22.04.2013 г.)
ISSN 2521-6414 (Online),
Дата регистрации в ISSN International Centre: 24/07/2017
URL: <http://oncojournal.kz>

MPHTI: 76.29.49
ISSN: 2663-4864 (English version - Online),
Linking ISSN (ISSN-L): 2663-4856.
URL: http://oncojournal.kz/english_version/
Dates of publication: 2017-9999.
Registered at ISSN International Centre on 26/02/2019
Подписной индекс: 74684
Тип. ИП «Apple-print».
Зак. № 38. Тираж 500 экз.
Журнал выпускается 1 раз в квартал

Содержание

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Д.Е. Айдаров, А.Е. Айдаров, Ж.М. Аманкулов, С.О. Осикбаева, А.М. Айдарова. Анализ эпидемиологических показателей рака молочной железы в Алматинской области за 2015-2024 гг.	4
А. Құрманбек, Ф.М. Шайзадина, М.М. Бейсекова, Ж.А. Сейлханова, А.А. Мамытов, С.Т. Меңдібай, Н.О. Алышева. Қарағанды облысы бойынша фертильді жастағы әйелдердің сүт безі қатерлі ісігін эпидемиологиялық талдау	13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.С. Джазылтаева, С.Т. Габбасова, З.Д. Душимова, Э.Б. Сатбаева, Р.М. Рамазанова, Г.А. Сагиндыков, К.С. Дисаенко. Анализ экспрессии PDL-1 при Т-клеточных лимфомах: Корреляция с клинико-патологическими прогностическими факторами	20
Д.Р. Кайдарова, Р.О. Болатбекова, О.Б. Андреева, Б.А. Апсаликов, А.Б. Астаева, Г.К. Кумарова, А.А. Жоламанова, Ә.Ғ. Жүнісова, Б.Б. Ақылбеков. Влияние социально-экономических и психологических факторов на качество жизни женщин с раком яичников (На примере области Абай, Казахстан)	28
Н.М. Кереева, Л.А. Ишимова, П.Ж. Айтмағанбет, А.Б. Туляева, С.Т. Тажбенова. Сүт безі қатерлі ісігі бар емдеуден өткен әйелдердің өмір сапасына әсер ететін факторларды анықтау	40

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

К.У. Батырбеков, А.А. Галиакбарова, В.М. Кемайкин, А.С. Сулейменова, А.В. Колеснев. Успешный опыт трансплантации фекальной микробиоты пациенту с миелодиспластическим синдромом и реакцией «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника в сочетании с энтероколитом, вызванным клостридиальной инфекцией: Клинический случай	50
---	----

ДИАГНОСТИКА

А.А. Мэлс, Ж.К. Жакенова, Г.М. Мұхит, Е.З. Амантайев, Ж.М. Аманкулов. Диагностические возможности 68GA-FAPI ПЭТ/КТ при раке желудка.....	57
М.Н. Тилляшайхов, Х.Д. Исламов, Я.В. Тен, И.П. Зияев, Я.П. Зияев. Роль молекулярно-биологического маркера CDKN2A в ранней диагностике рака толстой кишки.....	66

ЛЕЧЕНИЕ

Д.К. Берикбол, А.М. Ганина, Е.М. Шаяхметов, А.Д. Бримова, Д.Н. Идрисова. Эффективность томотерапии в лечении рака лёгких у мужчин с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (Опыт Международного Онкологического Центра Томотерапии «Umit»)	72
Р.М. Рамазанова, З.Д. Душимова, Г.А. Сабырбаева. Сравнительная эффективность терапии хронического лимфолейкоза: Опыт клиники г. Алматы.....	80

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

L.S. Balymbetova, Y.M. Iztleuov, E.K. Ismagulova, S.K. Kozhantayeva, G.M. Iztleuova. Potential ototoxic effects of different generations of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A literature review.....	86
Н.А. Балтаев, Г.А. Афонин, Г.С. Жунусова, Д.Р. Кайдарова, В.Ю. Белоусов. Мультигенное тестирование в генетическом скрининге наследственного и sporadic колоректального рака: Обзор литературы.....	96
Y.M. Iztleuov, M.K. Iztleuov. Transgenerational carcinogenesis: risk factors and epigenetic mechanisms (A literature review)	104
Д.В. Исмаилов, Д.Е. Тогузбаева, Г. Партизан, Н.Б. Насырова. Көмей импланттары үшін биоалмастырғыш көміртекті материалдарды 3D басып шығару технологиясын қолдану: Әдебиетке шолу.....	114
Г.С. Карabasova, Н.А. Абенова, П.Ж. Айтмағанбет, А.Б. Туляева, С.К. Балмагамбетова. Перспективы разработки интегративной модели реабилитации онкологических пациентов: Обзор литературы	120
Н.М. Нургалиева, С.А. Кан, А.М. Толендиева, Н.А. Омарбаева, Е.О. Остапчук. Роль Альфа-фетопротейна в подавлении противоопухолевого иммунного ответа при гепатоцеллюлярной карциноме: Обзор литературы	127
С.А. Рахманкулова, Н.А. Кабилдина, А.Б. Садуакасова, Ж.К. Кабилдин. Возможности двухэнергетической контрастной спектральной маммографии при комплексной лучевой диагностике рака молочной железы: Обзор литературы	136
А.М. Толендиева, С.А. Кан, Н.М. Нургалиева, Н.А. Омарбаева, Е.О. Остапчук. Влияние регуляторных Т-клеток на опухолевые стволовые клетки: Обзор литературы.....	143



Құрметті оқырмандар!

Сіздерді «Қазақстан онкологиясы және радиологиясы» журналының күзгі шығарылымының беттерінде көргенімізге қуаныштымыз!

Редакция атынан сіздерді күзгі маусымның басталуымен құттықтаймыз. Күз — қорытынды жасау, жаңа жоспарлар құру және кәсіби өсу кезеңі. Бұл мезгіл табиғаттың өзгерісімен қатар, медициналық ғылым мен практиканың дамуына шабыт сыйлайды.

2025 жыл онкология мен радиология салаларында маңызды оқиғалар мен жетістіктерге толы болып отыр. Бүгінгі таңда, біз заманауи диагностикалық әдістердің белсенді түрде енгізіліп жатқанын, скрининг бағдарламаларының кеңейіп келе жатқанын және мамандар арасындағы өзара ынтымақтастықтың нығайып жатқанын байқап отырмыз.

Бұл шығарылымда сіздердің назарларыңызға өзекті әрі маңызға ие зерттеулер ұсынылады, олардың ішінде:

- Маңғыстау облысында визуалды локализация ісіктері бар науқастардың өмір сүру ұзақтығында «Онкологиялық сақтық-3» бағдарламасының рөлі;
- Асқазан обыры кезіндегі ^{68}Ga -FAPi ПЭТ/КТ-ның диагностикалық мүмкіндіктері;

- Т-жасушалы лимфомаларда PDL-1 экспрессиясын талдау: клинико-патологиялық болжамдық факторлармен корреляциясы;

- Тұқым қуалайтын және спорадиялық колоректальды ракты генетикалық скринингте мультигенді тестілеу.

Журналымыздың әрбір саны — бұл білім деңгейін көтеруге және медициналық көмектің сапасын арттыруға қосқан үлесіміз. Біз контентімізді ғылыми негізділікке, клиникалық маңыздылыққа және ұсынылған деректердің практикалық қолданылуына баса назар аудара отырып, дамытуды жалғастырамыз.

Алдағы уақытта басылымды жетілдіріп, оқырмандар қатарын кеңейтуге және кәсіби қауымдастықты нығайтуға ұмтыламыз. Күз жаңа идеяларға шабыт беріп, күш-қуат сыйлап, ертеңгі күнге сенімділік әкелсін.

Сіздерге зор денсаулық, кәсіби табыстар мен жаңа жетістіктер тілейміз!

Құрметпен,

Диляра Қайдарова

«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының бас редакторы

Дорогие читатели!

Рады приветствовать вас на страницах осеннего выпуска журнала «Онкология и радиология Казахстана»!

От лица редакции поздравляю вас с наступлением осеннего сезона – временем подведения итогов, новых планов и профессионального роста. Осень приносит с собой не только перемены в природе, но и вдохновение для дальнейшего развития медицинской науки и практики.

2025 год продолжает быть насыщенным событиями и достижениями в области онкологии и радиологии. Мы наблюдаем активное внедрение современных диагностических методов, расширение программ скрининга и укрепление взаимодействия между специалистами. В этом номере вашему вниманию представлены актуальные и значимые исследования, среди которых:

- Роль программы «Онкологическая настороженность-3» в выживаемости больных с опухолями визуальной локализации в Мангистауской области;
- Диагностические возможности ^{68}Ga -FAPi ПЭТ/КТ при раке желудка;
- Анализ экспрессии PDL-1 при Т-клеточных лимфомах: корреляция с клинико-патологическими прогностическими факторами;
- Мультигенное тестирование в генетическом скрининге наследственного и спорадического колоректального рака.

Каждый номер нашего журнала — это стремление внести вклад в повышение уровня знаний и качества медицинской помощи. Мы продолжаем развивать контент, делая акцент на научной обоснованности, клинической значимости и практическом применении представленных данных.

Мы нацелены на дальнейшее совершенствование издания, расширение круга читателей и укрепление профессионального сообщества. Пусть осень вдохновит вас на новые идеи, придаст сил и принесёт уверенность в завтрашнем дне!

Желаем вам крепкого здоровья, профессиональных успехов и новых достижений!

С уважением,

Диляра Кайдарова

Главный редактор Журнала «Онкология и радиология Казахстана»

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АЛМАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2015-2024 гг.

Д.Е. АЙДАРОВ¹, А.Е. АЙДАРОВ^{1,2}, Ж.М. АМАНКУЛОВ³, С.О. ОСИКБАЕВА³, А.М. АЙДАРОВА⁴

¹НУО «Казахстанский-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

²КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан

³АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

⁴НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частая форма злокачественных новообразований среди женщин во всём мире. В 2020 году зарегистрировано 2,3 млн новых случаев и около 685 000 смертей. Более 80% заболевших – женщины старше 50 лет. В развивающихся странах отмечаются более высокие показатели смертности. Прогноз к 2040 году – рост заболеваемости до 3 млн случаев. В настоящем исследовании проведен комплексный региональный анализ заболеваемости, смертности и стадии выявления РМЖ за 10 лет.

Цель исследования – проанализировать влияние мероприятий по раннему выявлению и лечению РМЖ, реализуемых в Алматинской области Республики Казахстан, на динамику заболеваемости, смертности и стадии выявления за 2015-2024 годы.

Методы: Оценка тенденций и распределения показатели заболеваемости и смертности от РМЖ среди женского населения Алматинской области за период с 2015 по 2024 годы. Использованы формы статистической отчетности №7, №090/У и данные регионального онкорегистра. Демографические данные были получены из официальных открытых материалов Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Расчёт показателей осуществлялся по стандартным эпидемиологическим формулам, с применением прямой стандартизации и использованием программ Microsoft Excel и SPSS Statistics 23.0.

Результаты: Заболеваемость РМЖ увеличилась с 34,8 до 42,5 на 100 000 женщин, а стандартизованный показатель – с 34,2 до 39,1. Смертность колебалась, достигнув пика в 2021 году (11,6), затем снизилась до 8,5 в 2024 году. Условный коэффициент летальности варьировал от 20,1% до 35,1%. Доля выявления I-II стадий увеличилась с 74,1% до 89,2%, при снижении III стадии с 20,6% до 4,6%.

Заключение: В регионе отмечается положительная динамика ранней диагностики РМЖ. Однако сохраняющийся уровень летальности и стабильная доля IV стадии указывают на необходимость дальнейшего совершенствования маршрутизации и доступности терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы (РМЖ), эпидемиология, заболеваемость, смертность, Казахстан, Алматинская область.

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространённое онкологическое заболевание среди женщин во всём мире. В 2020 году зарегистрировано около 2,3 млн новых случаев, что составляет 11,7% всех злокачественных опухолей. Более 80% случаев диагностируются у женщин старше 50 лет, подчёркивая возраст как ключевой фактор риска. РМЖ стал основной причиной онкологической смертности среди женщин, унеся в 2020 году жизни около 685 000 пациентов. При этом почти две трети смертей произошли в странах с низким и средним уровнем дохода. В то время как в развитых странах пятилетняя выживаемость превышает 80%, в Индии она составляет менее 70%, а в Южной Африке – менее 50% [1-3]. РМЖ остаётся наиболее распространённой формой злокачественных новообразований (ЗНО) среди женщин в странах Юго-Восточной Азии. По данным за 2022 год, этот вид рака занимает первое место по заболеваемости среди женщин во всех странах региона. Наивысшие стандартизованные показатели заболеваемости (ASIR) зарегистрированы в Сингапуре – 72,61 на 100 000 женщин, и на Филиппинах – 60,34 на 100 000. Кроме того, РМЖ является основной причиной онкологической смертности

среди женщин в ряде стран Юго-Восточной Азии. Наивысшие стандартизованные показатели смертности (ASMR) от РМЖ отмечены на Филиппинах – 21,47 на 100 000, в Малайзии – 19,30, в Сингапуре – 17,82, во Вьетнаме – 14,67, в Индонезии – 14,35 и в Тиморе-Лешти – 10,24 на 100 000 женщин [4]. В Соединённых Штатах Америки РМЖ занимает второе место среди причин смерти от онкологических заболеваний у женщин, уступая лишь раку лёгких [5, 6]. В США наибольшая заболеваемость РМЖ наблюдается у белых женщин (130,8 на 100 000), а самая высокая смертность – у афроамериканок (28,4 на 100 000), что на 40% выше, чем у белых женщин. У афроамериканок чаще диагностируется агрессивный трижды негативный подтип РМЖ, особенно в возрасте до 40 лет. Различия в смертности между чернокожими и белыми наиболее выражены у молодых женщин и уменьшаются с возрастом [7, 8].

РМЖ остаётся наиболее распространённым злокачественным заболеванием среди женщин в Казахстане. В период с 2017 по 2021 год было зарегистрировано 22 736 новых случаев, что на 14% больше по сравнению с предыдущими годами. Наибольшее число случаев выявлено в 2019 и 2021 годах (4945 и 4939 соот-

ветственно) [9]. По прогнозам, к 2040 году число новых случаев РМЖ увеличится более чем на 40% и достигнет около 3 миллионов в год. Наибольший рост заболеваемости и смертности прогнозируется в странах с переходной экономикой и низким индексом развития, где число новых случаев и летальных исходов может удвоиться. Доля этих стран в общей структуре заболеваемости вырастет с 18,4% до 22,2%, а в структуре смертности – с 30,1% до 35,2%. Такие изменения обусловлены в первую очередь старением и ростом численности населения, однако динамика может усиливаться при изменении уровня заболеваемости [10].

Среди нерепродуктивных факторов риска РМЖ особое значение имеют ожирение и употребление алкоголя. У женщин с избыточным весом в постменопаузе риск заболевания увеличивается почти вдвое. По оценкам, около 4% случаев РМЖ в 2020 году были связаны с потреблением алкоголя [11].

Молекулярная диагностика РМЖ включает определение рецепторов эстрогена, прогестерона, HER2, а также маркера пролиферации Ki-67. Эти показатели позволяют установить биологический подтип опухоли и подобрать эффективную таргетную или гормональную терапию. РМЖ – клинически и генетически неоднородное заболевание. Мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN* и других существенно повышают риск его развития, что подчёркивает значимость генетического тестирования для ранней профилактики и персонализированного подхода к лечению [12, 13].

Страновое исследование за 2015-2024 годы показало рост заболеваемости РМЖ на фоне снижения смертности и увеличения доли раннего выявления до 88,7%. Пятилетняя выживаемость повысилась на 81%, что свидетельствует об эффективности проводимых профилактических и диагностических мероприятий [14]. В настоящем исследовании впервые проведен комплексный региональный анализ за 10 лет с акцентом на динамику заболеваемости, смертности и стадии выявления РМЖ.

Цель исследования – проанализировать влияние реализуемых в Алматинской области мероприятий по раннему выявлению и лечению РМЖ на динамику заболеваемости, смертности и стадии выявления за 2015-2024 годы.

Материалы и методы: Оценка тенденций и распределения показатели заболеваемости и смертности от РМЖ среди женского населения Алматинской области за период с 2015 по 2024 годы. Информационная база исследования включала данные годовой медицинской отчетности: форму №7 «Сведения о заболеваемости злокачественными новообразованиями», форму № 090/У «Статистическая карта онкологического больного», а также сведения регионального онкологического регистра. Демографические данные по численности женского населения в разрезе возрастных групп за соответствующие годы были получены из официальных материалов Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан.

Проведена оценка интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости и смертности от РМЖ на 100 000 женщин, рассчитан условный коэффициент

летальности (соотношение смертности и заболеваемости, %), проанализирована возрастная структура заболеваемости в сравнении за два пятилетних периода (2015-2019 и 2020-2024 годы), а также стадийное распределение на момент первичного диагноза и доля РМЖ в структуре всех ЗНО у женщин.

Стандартизация проводилась методом прямой стандартизации с использованием возрастной структуры мирового стандартного населения Всемирной организации здравоохранения. Расчёты выполнены с применением стандартных эпидемиологических формул с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и SPSS Statistics версии 23.0. Оценка включала сравнение абсолютных и относительных значений, анализ динамики и межпериодовых изменений. Этическое одобрение не требовалось, поскольку в исследовании использовались агрегированные обезличенные данные без идентифицирующей информации о пациентах.

Результаты: В период с 2015 по 2024 гг. в Алматинской области отмечается увеличение числа пациентов, состоящих на диспансерном учёте по поводу ЗНО: с 8207 до 11 541, что составило рост на 40,6%. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении РМЖ: количество женщин с данным заболеванием увеличилось с 1520 в 2015 г. до 2494 в 2024 г., что составило рост на 64,1%. Доля РМЖ в общей структуре онкологической заболеваемости у женщин также возросла – с 18,5% в 2015 году до 21,6% в 2024 году (рис. 1).

В период с 2015 по 2024 годы в Алматинской области наблюдалась выраженная динамика эпидемиологических показателей по РМЖ среди женского населения. За указанный промежуток времени интенсивный показатель заболеваемости увеличился с 34,8 до 42,5 на 100 000 женщин, а стандартизованный – с 34,2 до 39,1. Минимальные значения зарегистрированы в 2019 году (интенсивный показатель – 19,6; стандартизованный показатель – 18,5). С 2020 года отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости, достигшая максимума в 2022 году – 43,7 (интенсивный показатель) и 40,8 (стандартизованный показатель) на 100 000 женщин. Несмотря на небольшое снижение показателей в 2023-2024 годах, уровень заболеваемости остаётся стабильно высоким и значительно превышает значения начала периода. Указанная тенденция может быть обусловлена как объективным ростом числа новых случаев, так и улучшением выявляемости, в том числе за счет расширения доступа к диагностике и возобновления скрининговых программ в постпандемный период (рис. 2).

Показатели смертности в Алматинской области демонстрируют более сложную траекторию. В 2015 году уровень смертности составлял 7,0 (интенсивный) и 6,9 (стандартизованный) на 100 000 женщин. В течение следующих лет (2016-2020 гг.) наблюдалась относительная стабилизация этих показателей в пределах 5,4-6,7. Однако в 2021 году произошёл резкий скачок смертности: интенсивный показатель достиг 11,6, а стандартизованный – 11,3. Такая динамика может быть объяснена отложенным обращением пациенток в условиях пандемии COVID-19, поздним выявлением злокачественных опухолей и временным ограничением плановой меди-

цинской помощи. В 2022-2024 гг. показатели смертности начали снижаться, достигнув в 2024 году 8,5 (интенсивный) и 8,3 (стандартизованный), что тем не менее выше исходных значений. Такая траектория подчерки-

вает частичное восстановление онкологической службы и улучшение маршрутизации пациентов, однако при сохранении определённых проблем в доступности своевременной терапии (рис. 3).

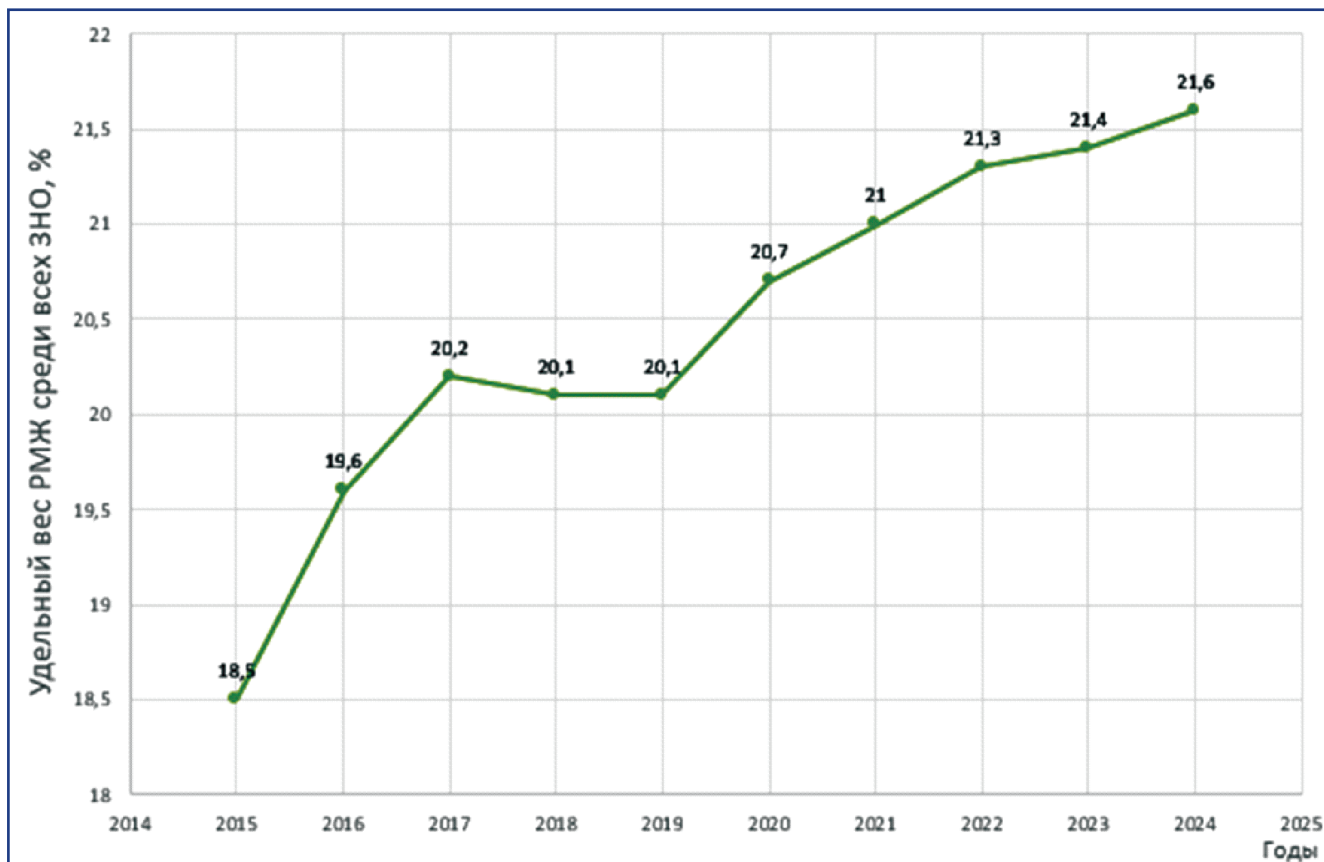


Рисунок 1 – Динамика удельного веса РМЖ в структуре всех впервые выявленных ЗНО у женского населения Алматинской области за 2015-2024 годы (%)

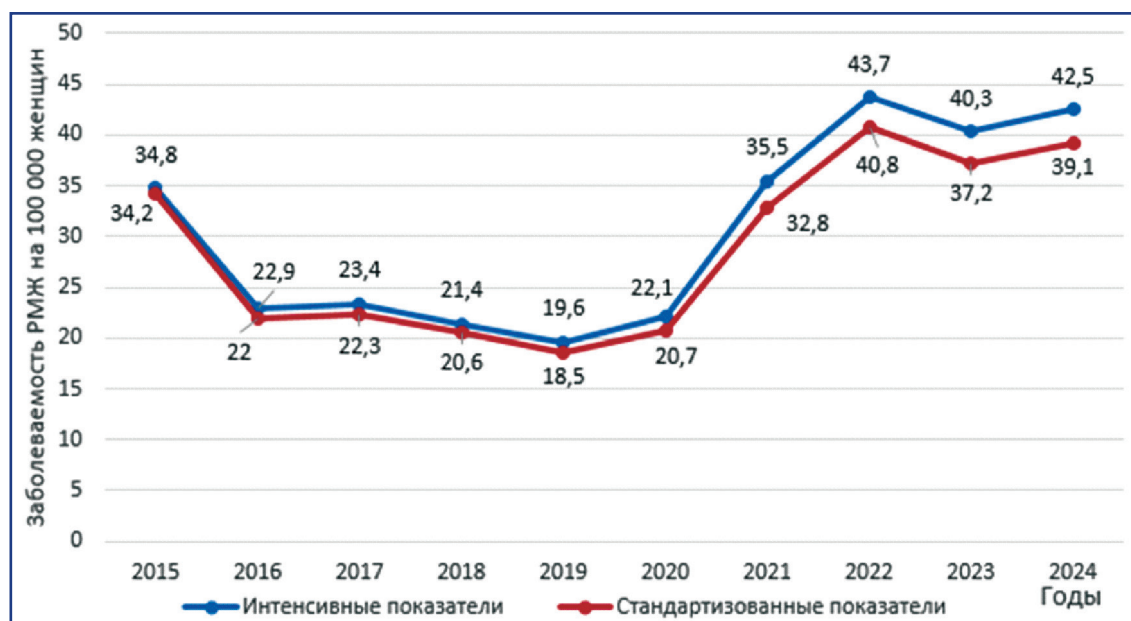


Рисунок 2 – Динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости РМЖ среди женщин Алматинской области в 2015-2024 годах (на 100 000 женского населения)

Динамика интенсивных показателей заболеваемости и смертности от РМЖ среди женщин Алматинской области за период с 2015 по 2024 год (на 100 000 жен-

щин), а также условный коэффициент летальности, отражающий отношение смертности к заболеваемости в процентах. За анализируемый период интенсивный

показатель заболеваемости увеличился с 34,8 до 42,5 на 100 000, при минимальном значении в 2019 году – 19,6. С 2020 года наблюдался устойчивый рост, достигший максимума в 2022 году – 43,7. Интенсивный показатель смертности варьировал в пределах от 6,2 до 11,6 на 100 000 женщин. Пик смертности пришелся на 2021 год, после чего наблюдалось снижение до 8,5 в 2024 году.

Условный коэффициент летальности изменялся от 20,1% в 2015 году до максимальных 35,1% в 2019 году. Минимальное значение – 20,4% – зафиксировано в 2022 году на фоне максимальной заболеваемости. В последние два года коэффициент вновь повысился до 28,2% и 27,2% соответственно (рис. 4).

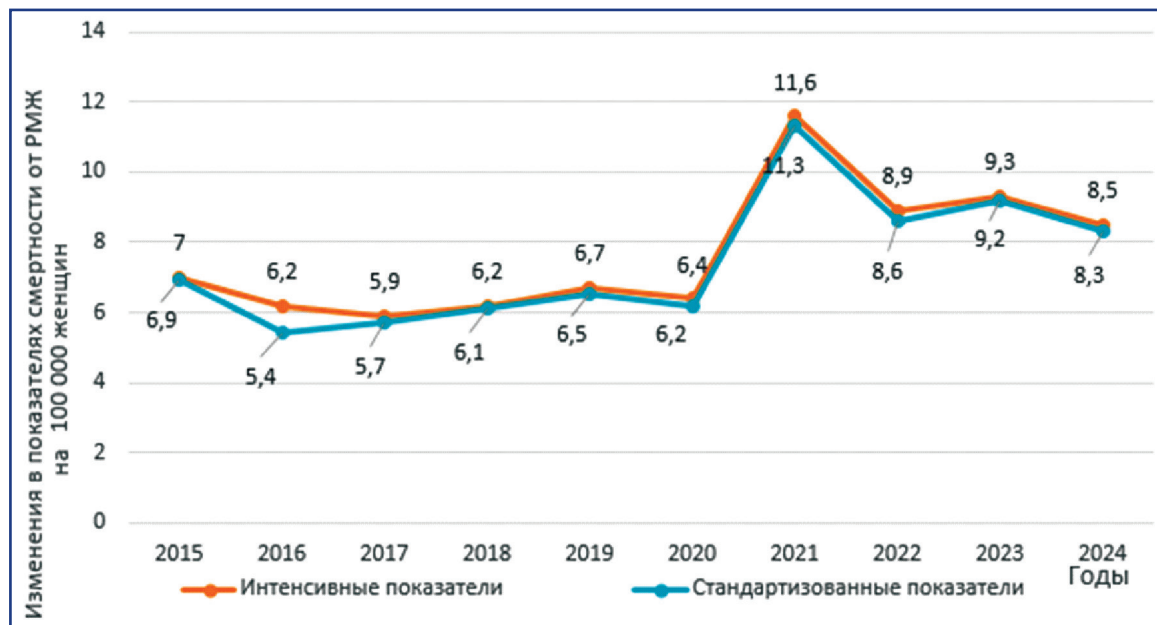


Рисунок 3 – Динамика интенсивных и стандартизованных показателей смертности от рака молочной железы среди женщин Алматинской области в 2015-2024 годах (на 100 000 женского населения)

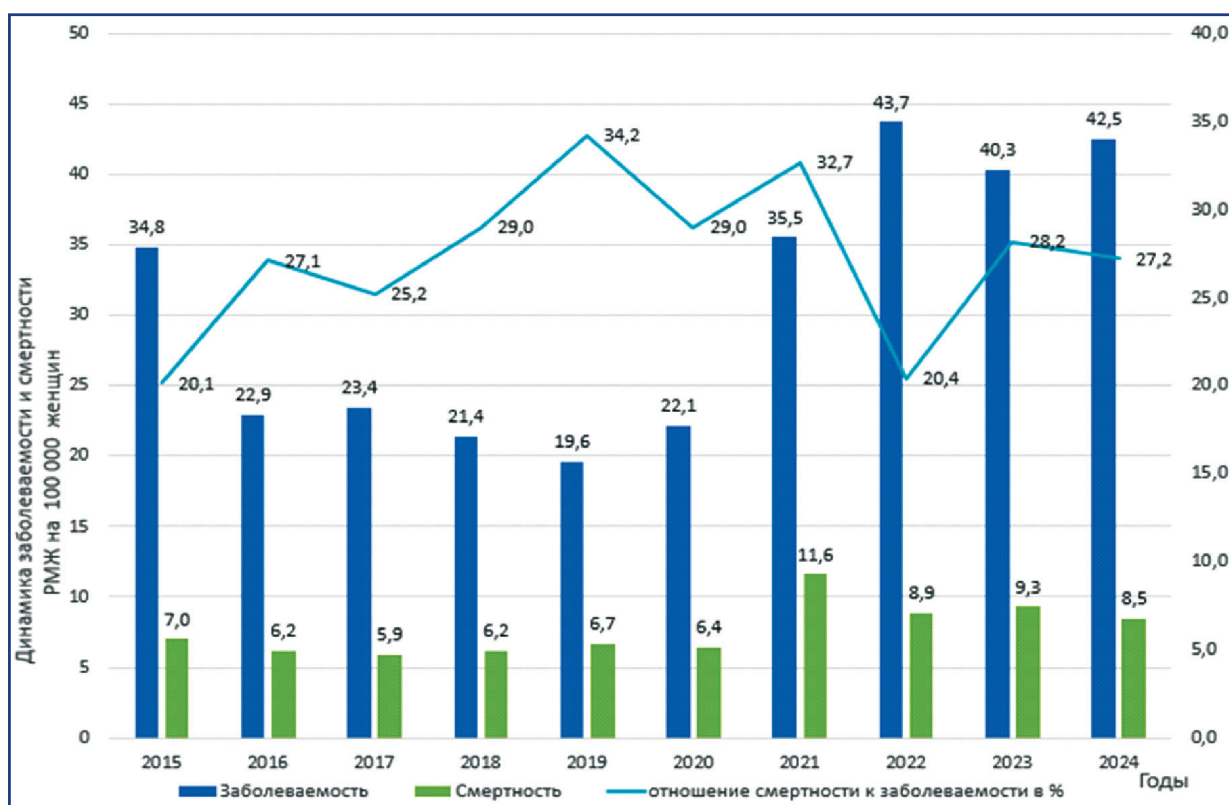


Рисунок 4 – Интенсивные показатели заболеваемости и смертности от РМЖ и их соотношение (условный коэффициент летальности) среди женского населения Алматинской области в 2015-2024 годах (на 100 000 женщин)

Сравнительный анализ стандартизованных показателей заболеваемости и смертности от РМЖ среди женщин Алматинской области за 2015-2024 годы отражает отчетливые изменения в эпидемиологической картине заболевания. За указанный период заболеваемость выросла с 34,2 до 39,1 на 100 000 женщин, тогда как смертность снизилась с 6,9 до 8,3. На этом фоне условный коэффициент летальности со-

кратился с 20,2% до 21,2%, несмотря на кратковременное повышение до 35,1% в 2019 году. Минимальный показатель летальности зафиксирован в 2022 году – 20,4%, что совпало с пиковыми значениями заболеваемости. Общая динамика указывает на улучшение раннего выявления и доступности лечения, несмотря на сохраняющееся высокое онкологическое бремя в регионе (рис. 5).

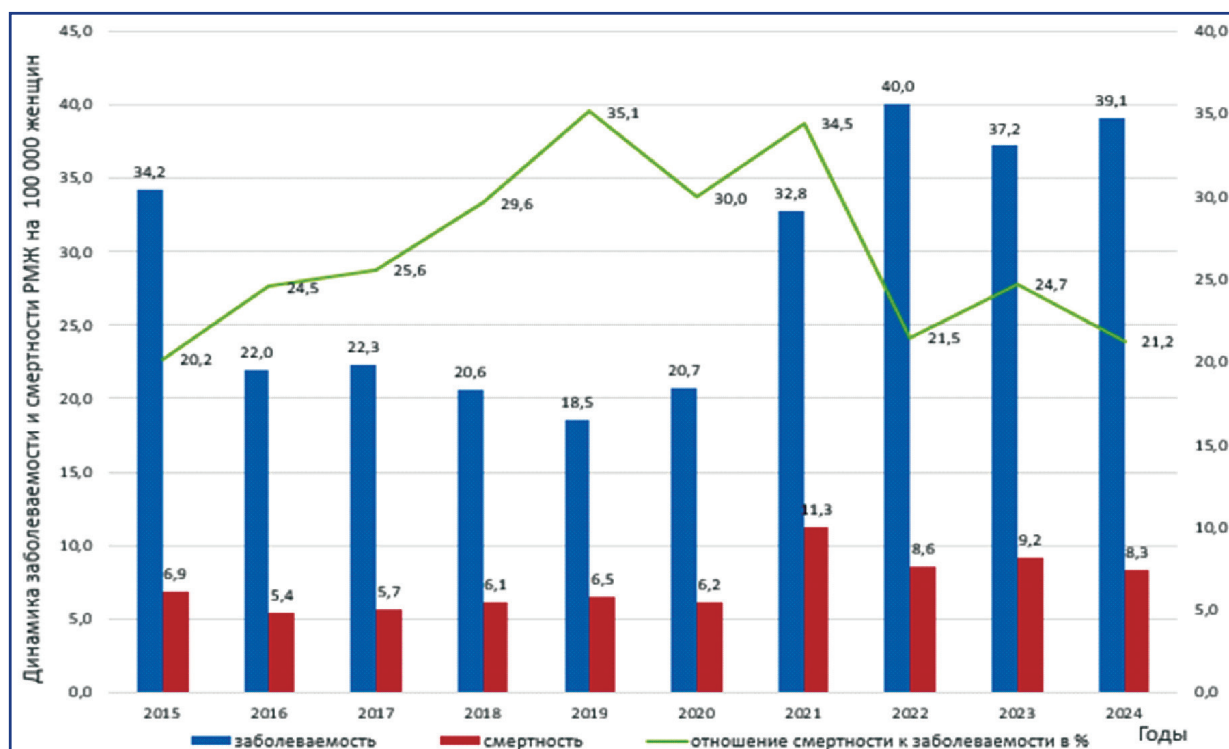


Рисунок 5 – Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от РМЖ и их соотношение (условный коэффициент летальности) среди женского населения Алматинской области в 2015-2024 годах (на 100 000 женщин)

Распределение по стадиям на момент первичного выявления РМЖ демонстрирует положительные изменения за исследуемый период. В 2015 году доля пациентов с ранними стадиями (I-II) составляла 74,1%, тогда как к 2024 году данный показатель увеличился до 89,2%. Такой рост указывает на значительное улучшение в системе ранней диагностики, что, вероятно, связано с расширением охвата скрининговыми программами, повышением онконастороженности сре-

ди медицинских работников и улучшением доступности маммографического обследования. Доля III стадии снизилась с 20,6% до 4,6%, что также отражает успехи в сокращении числа запущенных форм заболевания. Незначительное увеличение IV стадии (с 5,3% до 6,2%) требует дальнейшего изучения, однако на фоне общего роста доли раннего выявления данный показатель не оказывает существенного влияния на положительный тренд (рис. 6).

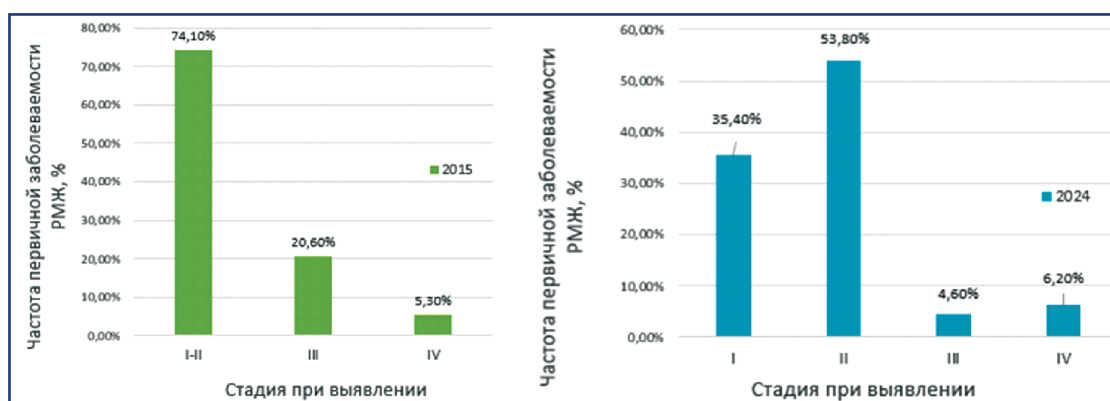


Рисунок 6 – Распределение впервые выявленных случаев РМЖ по стадиям на момент диагностики среди женщин Алматинской области в 2015 и 2024 годах (%)

Сравнительный анализ возрастной структуры выявленных случаев РМЖ за два пятилетия (2015-2019 и 2020-2024 гг.) показал увеличение числа случаев в группе 60-64 лет с 31,8 до 52,6, а в группе 65-69 лет – с 24,4 до 41,2. Кроме того, удельный вес РМЖ среди всех ЗНО

у женщин Алматинской области увеличился с 18,5% в 2015 году до 21,6% в 2024 году. Рост данного показателя может быть обусловлен как улучшением диагностики РМЖ, так и стабильно высоким уровнем риска в данной популяции (рис. 7).

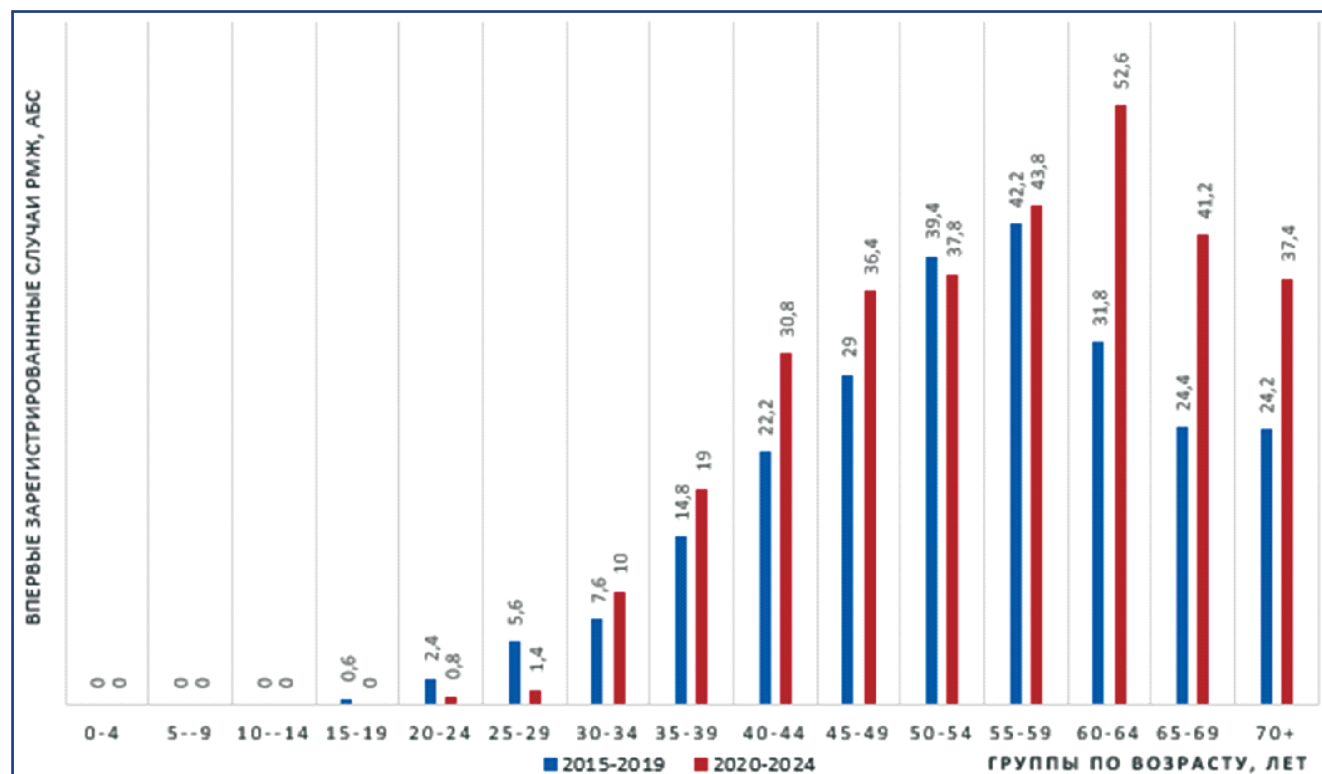


Рисунок 7 – Сравнительное распределение впервые зарегистрированных случаев РМЖ по возрастным группам среди женщин Алматинской области в 2015-2019 и 2020-2024 годах

Таблица 1 – Основные эпидемиологические показатели ЗНО и РМЖ в Алматинской области, 2015 и 2024 гг.

Показатель	2015 г.	2024 г.
Количество пациентов с ЗНО на диспансерном учёте	8207	11 541
Количество пациенток с РМЖ на диспансерном учёте	1520	2494
Удельный вес РМЖ среди всех ЗНО у женщин (%)	18,5%	21,6%
Интенсивная заболеваемость РМЖ (на 100 000)	34,8	42,5
Стандартизованная заболеваемость РМЖ	34,2	39,1
Интенсивная смертность от РМЖ	7,0	8,5
Стандартизованная смертность от РМЖ	6,9	8,3
Доля выявления I-II стадии (%)	74,1%	89,2%
Доля III стадии (%)	20,6%	4,6%
Доля IV стадии (%)	5,3%	6,2%

В таблице 1 представлены показатели эпидемиологии при ЗНО и РМЖ в Алматинской области за 2015-2024 гг. За данный период отмечен рост числа пациентов с онкопатологией на 40,6% (с 8207 до 11 541), также как и рост абсолютного количества пациенток на диспансерном учёте с диагнозом РМЖ на 64,1% (с 1520 до 2494). Заболеваемость РМЖ продолжает расти (интенсивная +22,1%; стандартизованная +14,3%), параллельно увеличиваются показатели смертности от РМЖ (интенсивная +21,4%; стандартизованная +20,3%).

Структура стадийности отражает положительные изменения: доля ранних стадий (I-II) при выявлении увеличилась на 20,4% (с 74,1% до 89,2%), доля III стадии снизилась с 20,6% до 4,6% (-77,7%), тогда как доля IV стадии возросла на 17% (с 5,3% до 6,2%). В целом от-

мечается улучшение показателей ранней диагностики РМЖ, что свидетельствует об эффективности проводимых мероприятий.

Обсуждение: Полученные данные отражают значимые изменения эпидемиологической ситуации по РМЖ в Алматинской области за десятилетний период наблюдения. Установлен отчетливый рост заболеваемости как по интенсивному (с 34,8 до 42,5 на 100 тыс. женщин), так и по стандартизованному показателю (с 34,2 до 39,1 на 100 тыс. женщин). Данные согласуются с результатами ретроспективного анализа, охватившего крупные города Казахстана за 2009-2018 гг. В исследовании N. Igissinov и соавт. выявлены возрастные пики заболеваемости и смертности от РМЖ, приходя-

щиеся на возрастные группы 60-69 и 70 лет и старше соответственно, что подтверждает наблюдаемый в Алматинской области сдвиг онкологической нагрузки в старшие возрастные когорты. Также авторами зафиксирован рост стандартизованных показателей заболеваемости на фоне снижения смертности, что объясняется расширением охвата скрининговыми программами и повышением доступности специализированной медицинской помощи [15].

Полученные в рамках настоящего исследования данные о колебаниях уровня смертности от РМЖ, в частности росте показателя в 2021 году с последующим снижением, коррелируют с выводами упомянутого анализа, согласно которому стандартизованная смертность от РМЖ в республике демонстрировала устойчивое снижение ($APC = -4,0\%$, $R^2 = 0,9218$) в течение 2009-2018 гг. Снижение смертности объясняется усилением охвата маммографическим скринингом и совершенствованием лечения. Средний возраст смерти составил 61,6 года, а максимальная летальность наблюдалась в группах 70-84 лет, что согласуется с возрастной структурой смертности, выявленной в настоящем исследовании. Кроме того, было зафиксировано выраженное межрегиональное различие: наибольшие показатели смертности отмечены в Павлодарской, Алматинской областях и в г. Астана, тогда как наименьшие – в Мангистауской и Туркестанской областях. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения факторов, влияющих на доступность и качество онкологической помощи, включая маршрутизацию пациентов и влияние экологических условий [16]. На фоне увеличения доли раннего выявления РМЖ в Алматинской области и роста заболеваемости в возрастной группе 40-49 лет, заслуживает внимания международное исследование J. Rantala и соавт. (2025), где установлены закономерности повышения заболеваемости РМЖ у женщин моложе 50 лет на фоне поведенческих факторов риска. В частности, наибольший ежегодный прирост заболеваемости зафиксирован у женщин 40-49 лет с избыточной массой тела ($AAPC = +4,0\%$), курящих ($AAPC = +3,3\%$) и ведущих умеренно активный образ жизни ($AAPC = +2,9\%$). Эти данные частично объясняют наблюдаемые изменения в структуре заболеваемости в Казахстане и подчёркивают значимость учёта модифицируемых факторов риска при формировании профилактических программ, особенно для целевых возрастных групп [17].

Заключение: За период 2015-2024 гг. в Алматинской области отмечается устойчивый рост заболеваемости РМЖ при умеренном снижении показателей смертности и улучшении ранней диагностики. Повышение доли выявления на I-II стадиях при одновременном сокращении III стадии подтверждает эффективность проводимых профилактических и скрининговых программ. Основной эпидемиологический акцент смещается в сторону женщин старших возрастных групп, что требует приоритизации данной когорты в стратегиях борьбы с РМЖ.

Список использованных источников:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*

// *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. *Cancer statistics for the year 2020: An overview* // *International Journal of Cancer.* – 2021. – Vol. 149. – P. 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>

3. Xu H., Xu B. *Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening* // *Chinese Journal of Cancer Research.* – 2023. – № 35(6). – P.565-583. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2023.06.02>

4. Dee E.C., Laversanne M., Bhoo-Pathy N., Ho F.D.V., Feliciano E.J.G., Eala M.A.B., Ting F.L., Ginsburg O., Moraes F.Y., Gyawali B., Gomez S.L., Ng K., Wu J.F., Jain U., Jain B., Columbres R.C., Matsuda T., Sangrajang S., Sinuraya E.S., Bui T.D., Wei W., Won Y.J., Foo L.L., Ling M.C.A., Mery L., Soerjomataram I., Bray F. *Cancer incidence and mortality estimates in 2022 in southeast Asia: a comparative analysis* // *The Lancet Oncology.* – 2025. – № 26(4). – P.516-528. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(25\)00017-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(25)00017-8)

5. Giaquinto A.N., Sung H., Miller K.D., Kramer J.L., Newman L.A., Minihan A., Jemal A., Siegel R.L. *Breast Cancer Statistics, 2022* // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* – 2022. – № 72(6). – P. 524-541. <https://doi.org/10.3322/caac.21754>

6. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. *Cancer statistics, 2022* // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* – 2022. – № 72(1). – P.7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>

7. DeSantis C.E., Ma J., Gaudet M.M., Newman L.A., Miller K.D., Goding Sauer A., Jemal A., Siegel R.L. *Breast cancer statistics, 2019* // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* – 2019. – № 69(6). – P.438-451. <https://doi.org/10.3322/caac.21583>

8. Islami F., Ward E.M., Sung H., Cronin K.A., Tangka F.K.L., Sherman R.L., Zhao J., Anderson R.N., Henley S.J., Yabroff K.R., Jemal A., Benard V.B. *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics.* // *Journal of the National Cancer Institute.* – 2021. – №113 (12). – P.1648-1669. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab131>

9. Shertaeva A., Ospanova D., Grijbovsky A., Shamsutdinova A., Rakhmetov N., Dushimova Z., Salimgereeva B., Yermenbayeva Zh., Kaketaeva I., Kuandykov Y., Tanabayeva Sh., Fakhradiyev I., Zharmenov S. *Study on Breast Cancer in Kazakhstan Using the Functional Time Series* // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2023. – №24 (3). – P. 1037-1046. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.3.1037>

10. Arnold M., Morgan E., Rumgay H., Mafra A., Singh D., Laversanne M., Vignat J., Grawal J.R., Cardoso F., Siesling S., Soerjomataram I. *Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040* // *The Breast.* – 2022. – №66. – P.15-23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>

11. Rumgay H., Shield K., Charvat H., Ferrari P., Sornpaisarn B., Obot I., Islami F., Lemmens V., Rehm J., Soerjomataram I. *Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study* // *The Lancet Oncology.* – 2021. – № 22(8). – P.1071 – 1080. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00279-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00279-5)

12. Shatkovskaya O., Kajdarova D., Dushimova Z., Sagi M., Abdraxmanov R. *Trends in incidence, molecular diagnostics, and treatment of patients with breast cancer in Kazakhstan, 2014-2019* // *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana.* – 2021. – No. 4(62). – P. 16-23. https://elibrary.ru/download/elibrary_47557783_55770089.pdf

13. Кумисбекова Р.К., Шаназаров Н.А., Бимбетов Б.Р., Тулеутаев М.Е., Нигметулла Д.С., Жаппаров Е.И. *Современный взгляд на эпидемиологию рака молочной железы: обзор литературы* // *Онкология и радиология Казахстана.* – 2022. – № 3 (65). – С. 37-41 [Kumisbekova R.K., Shanazarov N.A., Bimbetov B.R., Tuleutaev M.E., Nigmatulla D.S., Zhapparov E.I. *Covremennyy vzglyad na e'pidemiologiyu raka molochnoy zhelezy: obzor literatury* // *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana.* – 2022. – № 3 (65). – S. 37-41 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2022-3-65-37-41>

14. Айдаров Д.Е., Есентаева С.Е., Хайдаров С.Ж., Осикбаева С.О., Айдарова А.М. *Эпидемиология рака молочной железы в Казахстане: анализ заболеваемости, смертности и стадий заболевания в 2015–2024 годах* // *Онкология и радиология Казахстана.* – 2025. – №2 (76). – С. 4-11 [Aidarov D.E., Esentaeva S.E., Hajdarov S.Zh., Osikbaeva S.O., Ajdarova A.M. *E'pidemiologiya raka molochnoy zhelezy v Kazaxstane: analiz zabolevaemosti, smertnosti i stadij zabolevaniya v 2015–2024 godax* // *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana.* – 2025. – №2 (76). – S. 4-11 (in Russ.)].

<https://doi.org/10.52532/2521-6414-2025-2-76-468>

15. Igissinov N, Toguzbayeva A, Turdaliyeva B, Igissinova G, Bilyalova Z, Akpolatova G, Vansvanov M, Tarzhanova D, Zhantureyeva A, Zhanaliyeva M, Almagbayeva A, Tautayev A. Breast Cancer in Megapolises of Kazakhstan: Epidemiological Assessment of Incidence and Mortality // Iranian Journal of Public Health. – 2019. – №48 (7). – P.1257-1264. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6708542/>

16. Igissinov N, Toguzbayeva A., Khamidullina Z., Telmanova Z., Bilyalova Z., Kudaibergenova I., Muratbekova S., Igissinova G., Rustemova K., Kulmirzayeva D., Syzdykov N., Taszhanov R.,

Turebayev D., Orazova G., Kassenova D., Detochkina V., Baibosynov D., Kuandykov Y. Epidemiology of Breast Cancer Mortality in Kazakhstan, trends and Geographic Distribution // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2023. – №24 (10). – P. 3361-3371. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.10.3361>

17. Rantala J., Seppä K., Eriksson J., Heinävaara S., Härkänen T., Jousilahti P., Knekt P., Männistö S., Rahkonen O., Malila N., Mäkinen E., Ryyänänen H., Laaksonen M., Heikkinen S., Pitkaniemi J. and METCA Study Group. Incidence trends of early-onset breast cancer by lifestyle risk factors // BMC Cancer 25. – 2025. – Art. no. 326. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13730-y>

АНДАТПА

2015-2024 ЖЫЛДАРЫ АЛМАТЫ ОБЛЫСЫНДА СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІН ТАЛДАУ

Д.Е. Айдаров¹, А.Е. Айдаров^{1,2}, Ж.М. Аманкулов³, С.О. Осикбаева³, А.М. Айдарова⁴

¹«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Алматы онкологиялық орталығы» ШЖҚ КМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Сүт безінің қатерлі ісігі (СБҚІ) — бүкіл әлемдегі әйелдер арасында қатерлі ісіктің ең көп таралған түрі. 2020 жылы 2,3 миллион жаңа жағдай және шамамен 685 000 өлім тіркелді. Науқастардың 80% - дан астамы 50 жасстан асқан әйелдер. Дамушы елдерде өлім-жітім деңгейі жоғары. 2040 жылға қарай болжам-сырқаттанушылықтың 3 млн жағдайға дейін өсуі күтілуде. Бұл зерттеу СБҚІ-нің аурушаңдық, өлім-жітім, сатысын анықтау, 10 жыл ішінде кешенді аймақтық талдау жүргізетін бірінші зерттеу болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – 2015-2024 жылдарға арналған сүт безі обырын ерте анықтау және емдеу бойынша Қазақстанның Алматы облысында жүзеге асырылып жатқан шаралардың аурушаңдық, өлім-жітім, сатысын анықтау.

Әдістері: 2015-2024 жылдар аралығындағы кезеңде Алматы облысының әйелдер халқы арасында СБҚІ сырқаттанушылық пен өлім-жітім көрсеткіштерін жіктеу және үрдістерді бағалау. №7, №090/Е статистикалық есептілік нысандары және өңірлік онкорегистрдің деректері пайдаланылды. Демографиялық деректер ҚР Стратегиялық жоспарлау және реформалар агенттігінің Ұлттық статистика бюросының ресми ашық материалдарынан алынды. Көрсеткіштерді есептеу тікелей стандарттауды қолдана отырып және Microsoft Excel және SPSS Statistics 23.0 бағдарламаларын қолдана отырып, стандартты эпидемиологиялық формулалар бойынша жүргізілді.

Нәтижелері: СБҚІ ауруы 100 000-ға шаққанда 34,8-ден 42,5-ке дейін, ал стандартталған көрсеткіш 34,2-ден 39,1-ге дейін өсті. Өлім-жітім 2021 жылы (11,6) шарықтау шегіне жетіп, 2024 жылы 8,5-ке дейін төмендеді. Өлім-жітімнің шартты коэффициенті 20,1%-дан 35,1%-ға дейін болды. I-II кезеңдерді анықтау үлесі 74,1%-дан 89,2%-ға дейін өсті, III кезең 20,6%-дан 4,6%-ға дейін төмендеді.

Қорытынды: Өңірде СБҚІ кезінде ерте диагностика мен өмір сүрудің оң динамикасы байқалады. Алайда, өлім-жітімнің тұрақты деңгейі және IV сатысының тұрақты үлесі терапияның бағытталуы мен қол жетімділігін одан әрі жетілдіру қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: сүт безі қатерлі ісігі (СБҚІ), эпидемиология, сырқаттанушылық, өлім-жітім, өмір сүру деңгейі, Қазақстан, Алматы облысы.

ABSTRACT

ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF BREAST CANCER IN THE ALMATY REGION IN 2015-2024

D.E. Aidarov¹, A.E. Aidarov^{1,2}, Zh.M. Amankulov³, S.O. Ossikbayeva³, A.M. Aidarova⁴

¹Kazakh-Russian Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Almaty Oncology Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Breast cancer (BC) is the most common form of malignant neoplasm among women worldwide. In 2020, 2.3 million new cases and about 685,000 deaths were registered. More than 80% of the cases are women over 50. Developing countries have higher mortality rates. An increase in incidence to 3 million cases by 2040 is forecasted. This study is the first comprehensive 10-year regional analysis of breast cancer incidence, mortality, and stage at detection.

The study aimed to analyze the impact of measures implemented in the Almaty region (Kazakhstan) for early detection and treatment of breast cancer on the dynamics of morbidity, mortality, and stage of detection in 2015-2024.

Methods: Assessment of trends and distribution of BC morbidity and mortality rates among the female population of the Almaty region from 2015 to 2024. Statistical reporting forms No. 7, No. 090/U, and data from the regional cancer registry were used.

Demographic data were obtained from the official public materials of the Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan. The indicators were calculated using standard epidemiological formulas, direct standardization, and statistical software programs, including Microsoft Excel and SPSS Statistics 23.0.

Results: The incidence of BC increased from 34.8 to 42.5 per 100,000, and the standardized rate increased from 34.2 to 39.1. Mortality fluctuated, peaking at 11.6 in 2021, then decreased to 8.5 in 2024. The conditional mortality rate ranged from 20.1% to 35.1%. Early detection at stages I-II increased from 74.1% to 89.2% and decreased at stage III from 20.6% to 4.6%.

Conclusion: There is a positive trend in early diagnosis and survival in BC in the region. However, the continuing mortality rate and the stable proportion of stage IV indicate the need for further improvement in the routing and availability of therapy.

Keywords: breast cancer (BC), epidemiology, morbidity, mortality, survival, Kazakhstan, Almaty region.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках диссертационного исследования Д.Е. Айдарова на тему «Оптимизация противоопухолевой терапии тройного негативного рака молочной железы на основе принципов персонализированной медицины».

Вклад авторов: научный дизайн – Айдаров Д.Е., Айдарова А.Е.; вклад в концепцию, исполнение заявленного научного исследования – Айдаров Д.Е., Айдаров А.Е., Аманкулов Ж.М.; интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – все авторы.

Сведения об авторах:

Айдаров Д.Е. – докторант 3 года обучения, Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77077744419, e-mail: daulet_medik@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2783-8503;

Айдаров А.Е. (корреспондирующий автор) – докторант 3 года обучения, Казахстанско-Российский медицинский университет; Врач отделения онкогинекологии КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77073273565, e-mail: askar.a.e@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5081-1264;

Аманкулов Ж.М. – PhD, заведующий отделением радиологии и ядерной медицины, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013514213, e-mail: zhandos.amankulov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7389-3119;

Осикбаева С.О. – PhD, специалист Центра молекулярно-генетических исследований АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77023367405, e-mail: omirhanovna86@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1420-7486;

Айдарова А.М. – доцент кафедры нефрологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77086550504; e-mail: Omar.al.askar20@gmail.com, ORCID: 0009-0004-6512-2014.

Адрес для корреспонденции: Айдаров А.Е., КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», ул. Папанина 220а, г. Алматы 050000, Республика Казахстан.

ҚАРАҒАНДЫ ОБЛЫСЫ БОЙЫНША ФЕРТИЛЬДІ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДІҢ СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ТАЛДАУ

А. ҚҰРМАНБЕК¹, Ф.М. ШАЙЗАДИНА¹, М.М. БЕЙСЕКОВА¹, Ж.А. СЕЙЛХАНОВА¹,
А.А. МАМЫТОВ¹, С.Т. МЕНДІБАЙ¹, Н.О. АЛЫШЕВА¹

¹«Қарағанды Медицина Университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Бұл мақалада фертильді жастағы (15-49 жас) әйелдер арасындағы сүт безі қатерлі ісігі (СБҚІ)-нің эпидемиологиялық ерекшеліктері зерттеледі. Соңғы онжылдықта репродуктивті жастағы әйелдер арасында СБҚІ-нің жиілігі біртіндеп өсіп келе жатқаны байқалды. Алдын алу туралы ақпараттандырылу – бұл СБҚІ-нен болатын өлімді азайтудың алғашқы және маңызды қадамы. СБҚІ, оның ішінде фертильді жастағы әйелдер арасында және бүкіл әлемде денсаулық сақтаудың өзекті мәселесін тудырады және қазіргі уақытта әйелдер арасында ең көп таралған ісік түрі болып табылады.

Зерттеу мақсаты – 2013-2023 жылдарға Қазақстан Республикасының Қарағанды облысында фертильді жастағы әйелдердің сүт безі қатерлі ісігінің аурушаңдығы мен құрылымын зерттеу.

Әдістері: Қарағанды облысы бойынша 2013-2023 жылдарға арналған репродуктивті жастағы әйелдердің жүрек-қан тамырлары ауруларының ұзақ мерзімді динамикасына ретроспективті эпидемиологиялық талдау жүргізілді. Қарағанды облысы бойынша 2013-2023 жылдарға арналған жүрек-қан тамырлары ауруларының статистикалық деректері жас, өлім және өлім-жітім көрсеткіштері бойынша берілген. Мәліметтер «Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының 2013-2023 жылдарға арналған қызметі» статистикалық жинақтарынан алынды.

Нәтижелері: Қарағанды облысында 2013-2023 жылдар аралығында СБҚІ-мен сырқаттанушылықтың біркелкі емес динамикасы көтеріліп, төмендеді. Қала тұрғындары арасында СБҚІ-мен сырқаттанушылық жыл сайын ауыл тұрғындарына қарағанда тұрақты түрде жоғары болды. Соңғы жылдары СБҚІ-нің IV сатысының төмендеуі байқалады. Қарағанды облысында 2013-2023 жылдары өлім-жітімнің тиісінше төмендеу үрдісі тіркелуде. Корреляция коэффициенті ($r=0,93$) пациенттердің орташа жасы мен сүт безі ісігінің тіркелген жағдайларының орташа саны арасындағы өте күшті оң сызықтық байланысты көрсетеді.

Қорытынды: Қарағанды облысында СБҚІ-мен сырқаттанушылықтың орташа жылдық өсу қарқыны тұрақты өсуде. Жалпы, қалалық жерлерде СБҚІ-нің аурушаңдығы ауылдық жерлерге қарағанда шамамен 1,3-1,6 есе жоғары. Ерте анықтау үлесінің ұлғаюымен СБҚІ-нен болатын өлім-жітім деңгейі айтарлықтай төмендейді. Бұл көрсеткіштің төмендеуі статистикалық маңызды болды ($t=3,12$, $p<0,01$), бұл ерте диагностика өмір сүруді арттыру және осы аурудан өлімді азайтудың шешуші факторы екенін көрсетеді.

Түйінді сөздер: сүт безі қатерлі ісігі (СБҚІ), сырқаттанушылық, өлім-жітім, фертильді жас, скрининг.

Кіріспе: Сүт безі қатерлі ісігі (СБҚІ), оның ішінде фертильді жастағы әйелдер арасында және бүкіл әлемде денсаулық сақтаудың өзекті мәселесін тудырады және қазіргі уақытта әйелдер арасында ең көп таралған ісік түрі болып табылады [1]. СБҚІ-нің әлеуметтік-экономикалық маңыздылығын зерттеу әйелдер өлімінің себептері арасында олар жетекші орындардың бірін алып қана қоймай, сонымен қатар белгілі бір экономикалық зиянның себептері болып табылады.

2023 жылы Дүниежүзілік Денсаулық сақтау ұйымы алдын алу, уақытылы диагностикалау және тиісті емдеу арқылы жыл сайын жағдайлардың санын 2,5%-ға төмендету мақсатында сүт безі ісігімен сырқаттанушылықты төмендету жөніндегі жаһандық бағдарламаны бастады [2]. Қазақстанда 2023 жылы СБҚІ онкологиялық аурулар құрылымында бірінші және өлім – жітім бойынша үшінші орында. 2023 жылғы мәліметтер бойынша, Республикада онкологиялық аурулардың барлық жағдайларының 13,2%-ы сырқаттанушылық болып табылады [3-4]. СБҚІ туралы хабардарлықтың артуы, жұртшылықтың назарының артуы және сүт бездерін зерттеу саласындағы елеулі жетістіктер СБҚІ скринингін анықтауға және жүргізуге оң әсер етті [4].

2024 жылғы статистикалық деректерге сәйкес Қазақстанда жыл сайын 5000-ға жуық науқас СБҚІ анықталады, жыл сайын 1200-ге дейін әйел қайтыс болады. Әйелдер арасында онкопатология бойынша екінші орында жатыр мойны қатерлі ісігі тұр. Жыл сайын шамамен 1800 жаңа жағдай тіркеліп, 600-ге жуық әйел қайтыс болады [3].

Мәселенің ауырлығына қарамастан, фертильді жастағы әйелдерде онкологиялық аурулардың таралуын қарастыратын жүйелі зерттеулердің жоқтығын атап өткен жөн. Бұл қазіргі уақытта мәселенің ауқымын толық түсіну және алдын алу мен емдеудің тиімді стратегияларын әзірлеу үшін жеткіліксіз деректермен байқалады.

Зерттеу мақсаты – 2013-2023 жылдарға Қазақстан Республикасының Қарағанды облысында фертильді жастағы әйелдердің сүт безі қатерлі ісігінің аурушаңдығы мен құрылымын зерттеу.

Материалдары мен әдістері: 2013-2023 жылдары Қарағанды облысы бойынша сүт безі обыры диагнозы қойылған бала туатын жастағы әйелдердің (ICD коды C50.0-C50.9) жасына, өлім-жітіміне және аурушаңдығына байланысты СБҚІ аурушаңдығы туралы статистикалық мәліметтер Қарағанды қалалық көпсалалы ауруха-

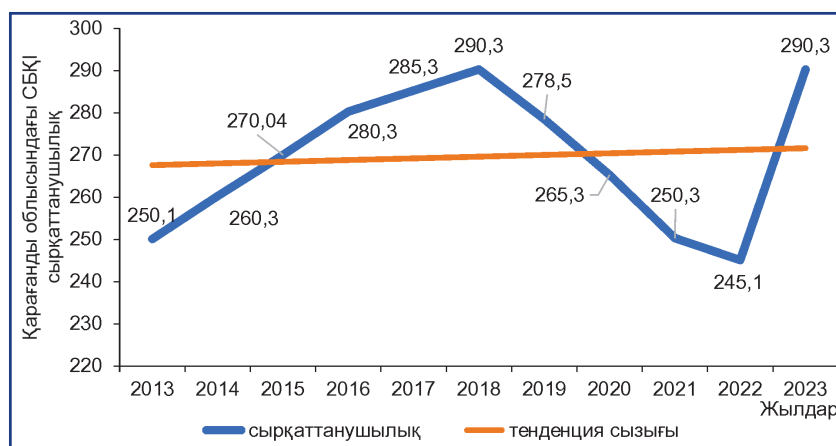
насынан № 3 Республикалық статистикалық жинақтан алынды. Қазақстан және денсаулық сақтау ұйымдарының 2013-2023 жылдардағы қызметі» мақаласы да пайдаланылды [5-15].

Мәліметтердің статистикалық талдауы Statistica 13.3 бағдарламасы арқылы жүргізілді. Мыналар есептелді: 100 000 халыққа шаққандағы аурушаңдық пен өлім-жітім көрсеткіштері. Студенттік t-тест, Пирсон корреляциясы (r).

Эпидемиологиялық қадағалаудың сипаттамалық әдісі қолданылды. Ретроспективті эпидемиологиялық талдау жүргізілді (2013-2023 жылдардағы аурушаңдықтың ұзақ мерзімді динамикасын талдау).

Нәтижелері: Бірінші рет белгіленген диагнозы бар Қарағанды облысында қатерлі ісігімен сырқаттанушы-

лықтың ретроспективті эпидемиологиялық талдауы 1-ші суретте көрсетілген. Қарағанды облысында 2013-2023 жж. кезеңінде сырқаттанушылықтың біркелкі емес ағымы тіркеледі, онда көтерілу мен төмендеу көрінеді. 2016-2018 жылдары ең жоғары көрсеткіштер тіркелді. Қарағанды облысында 280,3-290,3 жағдай шамасында болды 100 000 тұрғынға шаққанда. Әсіресе 2018 жылы Қарағанды облысында ең жоғары сырқаттанушылық деңгейі тіркелді (290,3 жағдай) 100 000 тұрғынға шаққанда. 2018-2022 жылдар аралығында Қарағанды облысында айтарлықтай төмендеу болды: 278,5 жағдайдан 245,1-ке дейін түсті 100 000 тұрғынға шаққанда. Бұл құбылыс COVID-19 пандемиясы кезінде жоспарлы скринингтер мен медициналық тексерулердің төмендеуіне байланысты болуы мүмкін.



1 сурет – 2013-2023 жылдар кезеңінде Қарағанды облысында қатерлі ісіктермен сырқаттанушылықтың көпжылдық динамикасы (100 000 тұрғынға)

Ең төменгі деңгей 2022 жылы тіркеліп, 245 құрады. Талданған жылдардағы аурудың орташа деңгейі 250,08 құрайды 100 000 тұрғынға шаққанда. 2023 жылы 2013 жылдан бастап аурушаңдықтың салыстырмалы талдау деңгейінің 1,47 есе өскенін анықтады. 2023 жылы сырқаттанушылық көрсеткіші Қарағанды облысында анағұрлым айқын – 290 жағдай 100 000 тұрғынға шаққанда деңгейіне қайта жетті. Бұл көрсеткіш 2018 жылғы ең жоғарғы мәнімен теңесіп отыр. Бұл өсім кейінгі жылдары профилактикалық тексерулердің қайта жандануымен және дер кезінде диагностика шараларының жүргізілуімен байланысты болуы ықтимал.

Жалпы үрдіс бойынша, Қарағанды облысында сырқаттанушылық деңгейі бүкіл қарастырылған кезең бойы тұрақты түрде жоғары. Аурудың орташа жылдық өсу қарқыны $T_{пр}^{сн} = 0,94\%$ тең өсуге тұрақты деп бағаланады. Сырқаттанушылықтың болжамды деңгейі 2024 жылы – 280,71 құрайды 100 000 тұрғынға шаққанда және егер алдыңғы кезеңде белгіленген үрдіс сақталса, онда сырқаттанушылық 278,9-ден 281,86-ға дейін болуы мүмкін.

2013-2023 жылдар кезеңінде қала және ауыл тұрғындары арасында қатерлі ісіктермен сырқаттанушылықты талдау көбінесе қала тұрғындары арасында СБҚІ-нің тіркелетінін анықтады (2 сурет). 2-ші суретте 2013-2023 жылдар аралығындағы Қарағанды облысының фертильді жастағы қалалық және ауылдық тұрғындары арасында СБҚІ-мен сырқаттанушылықтың 100 000 тұрғынға шаққандағы жыл сайынғы көрсеткіштері бейнеленген. Қалада сырқаттанушылықтың орташа деңгейі

ауылдағы сырқаттанушылықтан 1,19 есе жоғары және тиісінше 100 000 тұрғынға шаққанда 260,6 және 219,3 жағдайды құрады.

Қалалық тұрғындар арасында сырқаттанушылық деңгейі жыл сайын ауыл тұрғындарына қарағанда тұрақты түрде жоғары болған.

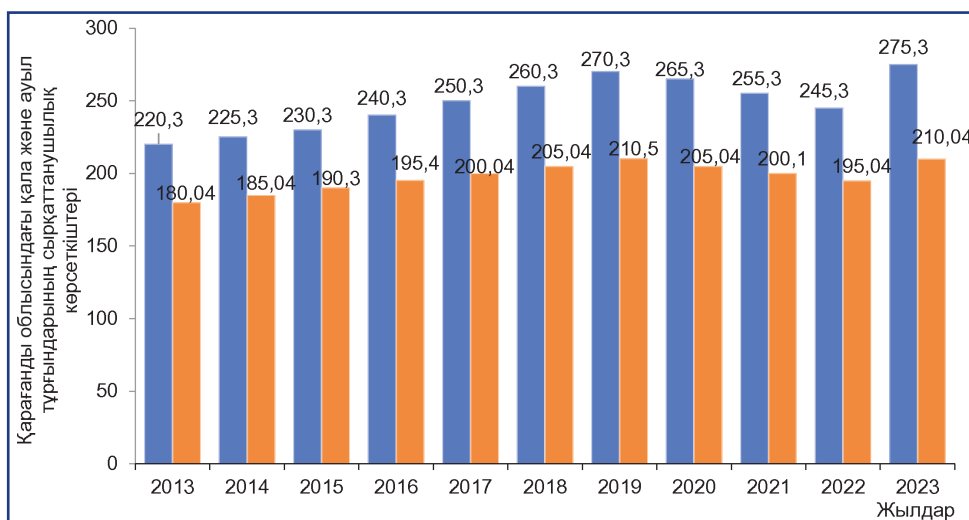
Ең төменгі және жоғары көрсеткіштер қалалық тұрғындар арасында сәйкесінше 2013 жылы 220 және 2023 жылы 275 тіркелсе 100 000 тұрғынға шаққанда, ауыл тұрғындары арасында 2013 жылы 180 және 2019, 2023 жылдары сәйкесінше 210 шамасында байқалады. Жалпы, қалалық жерлерде сырқаттанушылық деңгейі ауылға қарағанда шамамен 1,3-1,6 есе жоғары болып отыр. 2018-2020 жылдары екі топта да СБҚІ көрсеткіштерінің біршама жоғарылағаны байқалады, бұл кезеңде скрининг және ерте анықтау жұмыстарының белсендірек жүргізілуі ықтимал.

Қарағанды облысындағы 2013-2023 жылдар аралығында СБҚІ-нің сырқаттанушылығын саты бойынша талдау 1 кестеде көрсетілген.

Кестеге сай 2013 жылдан 2019 жылға дейін I және II сатылары бойынша сырқаттанушылық көрсеткіштері жеке көрсетілген. 2020 жылдан бастап, бұл сатылар көрсеткіштері біріктірілген. Сырқаттанушылықтың I және II сатыларының көрсеткіштері III және IV сатыдағы көрсеткіштермен салыстырғанда 100 000 тұрғынға шаққанда жоғары екені байқалады. 2013-2023 жылдар аралығында сүт безі қатерлі ісігі СБҚІ-нің ерте кезеңдерде (I және II сатыларда) анықтау жақсарғаны байқалады, бұл скрининг бағдарламаларының қолжетімділігі

мен әйелдер арасындағы медициналық ақпараттандырылудың артуымен байланысты болуы мүмкін. Бұл III

және IV сатысындағы аурулар санының төмендеуі емдеудің тиімділігінің артқанын көрсетуі мүмкін.



2 сурет – 2013-2023 жылдар кезеңінде Қарағанды облысының фертильді жастағы қала және ауыл тұрғындары арасында сүт безі қатерлі ісігімен сырқаттанушылықтың көпжылдық динамикасы (100 000 тұрғынға)

Кесте 1 – 2013-2023 жылдар аралығындағы Қарағанды облысындағы сүт безі қатерлі ісігінің саты бойынша таралуы

Жыл	Сүт безінің қатерлі ісігі (саты бойынша)			
	I сатысы	II сатысы	III сатысы	IV сатысы
2013	38,7	41,2	12,8	7,4
2014	44,7	37,7	12,1	5,4
2015	40,7	40,5	12,3	6,3
2016	46,2	39,9	8,8	5,2
2017	46,9	38,8	6,7	4,7
2018	41,8	40,9	11,5	5,8
2019	31,8	45,4	15,2	7,4
2020	78,0		15,8	6,0
2021	78,8		14,0	7,1
2022	82,8		11,6	5,6
2023	73,3		21,8	4,7

Қарағанды облысында СБҚІ-нен болатын өлім-жітімнің көпжылдық динамикасында төмендеу үрдісі анықталды (3 сурет). Қарағанды облысында өлім-жітімнің төмендеуі 100 000 тұрғынға шаққанда 15,7-ден 5,4-ке дейін 2,9 есе тіркеледі. Өлім-жітімнің ең жоғары деңгейі 2013 жылы 15,7 құрады. 2024 жылы болжамды өлім-жітім деңгейі 100 000 тұрғынға шаққанда 4,94 жағдайды құрайды.

Барлық анықталғандар санымен оң корреляция байқалады, ол диагностика және скринингпен қамтудың жақсарғанын көрсетеді. Алайда, 2020 жылы пандемияның әсерін растайтын ерте кезеңдерде 7,2 анықтаудың айқын төмендеуі байқалады. Ерте диагностика үлесінің артуы оң белгі болып табылады: бұл сәтті емдеу мүмкіндігін арттырады және өлімді азайтады.

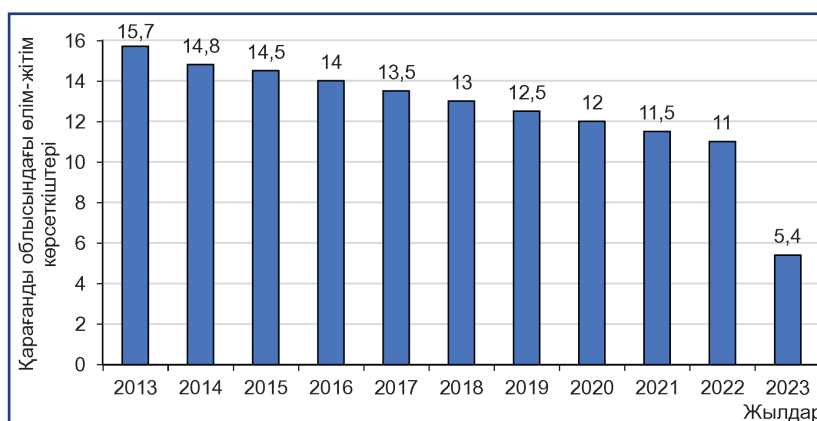
Статистикалық талдау барысында скринингтік тексерулер мен ерте кезеңде анықтау көрсеткіштері арасында өте жоғары корреляциялық байланыс анықталды ($r = 0,98$). Бұл ерте диагностиканың скринингпен тікелей байланысты екенін көрсететін маңызды дәлел. Сонымен қатар, жалпы профилактикалық тексерулер жиілігі мен анықталған жағдайлар арасында да тығыз оң корреляция байқалды ($r=0,993$). Бұл профилактикалық тексерулердің жоғары тиімділігін растайды.

Зерттеу барысында өлім-жітім көрсеткіштеріне де статистикалық талдау жүргізілді. Ерте кезеңде анықтау үлесі артқан сайын өлім деңгейі де айтарлықтай төмендегені байқалды. Бұл көрсеткіштің төмендеуі статистикалық тұрғыда маңыздылығы жоғары болды ($t = 3,12$, $p < 0,01$), яғни ерте диагностика өмір сүру ұзақтығын арттыру мен өлімді азайтудың шешуші факторы болып табылады.

Талқылау: Бүгінгі таңда заманауи медицинаның күрделі мәселерінің бірі онкологиялық аурулар проблемасы болып табылады. Онкологиялық аурулар бүкіл әлемде тез таралуда. Әдебиеттер мәліметтері бойынша СБҚІ ауылдық жерлерге қарағанда, қалалық жерде тұратын әйелдер арасында жиі кездеседі. Бұл диагностикалық мүмкіндіктердің, скринингтің және медициналық қызметке қолжетімділіктің жоғары болуымен түсіндіріледі. Ауылдық жерлерде диагностиканың кешігуі немесе жеткіліксіздігі, сондай-ақ ақпараттандыру деңгейінің төмендігі ауруды ерте анықтауға кері әсер етуі ықтимал. Ауылдық жерлерде тіркеу көрсеткіштері төмен болуы шынайы аурушаңдықтың төмендігімен емес, диагностиканың шектеулігімен байланысты болуы мүмкін. Бұл жағдай

фертильді жастағы әйелдер арасында аймақтық теңсіздікті азайту үшін мақсатты профилактикалық бағ-

дарламаларды ауылдық аудандарға бағыттаудың маңыздылығын көрсетеді [16-17].



3 сурет – Қарағанды облысында 2013-2023 жылдар кезеңінде сүт безі қатерлі ісігінен болатын өлім-жітімнің көпжылдық динамикасы (100 000 тұрғынға шаққанда)

2013-2023 жылдар аралығында СБҚІ-н ерте кезеңдерде (I және II сатыларда) анықтаудың жақсарғаны байқалады, бұл скрининг бағдарламаларының қолжетімділігі мен әйелдер арасындағы медициналық ақпараттандырылудың артуымен байланысты болуы мүмкін. Осы кезеңде III сатысындағы аурулардың санының артуы және IV сатысындағы аурулар санының төмендеуі емдеудің тиімділігінің артқанын көрсетуі мүмкін. Соңғы жылдары 40 жастан асқан әйелдердің диспансерлеуіне енгізген жаппай скринингті, маммографияны, ультрасонографияны, сонымен қатар тұрғындарды өз өзін тексеру әдістеріне оқытуды қолдану сырқаттанушылықты ерте анықтауға жақсы мүмкіншілік берді [18-19].

Тұрақты тексерулер мен скринингтік бағдарламалар сүт безі ісігін ерте анықтаудың ең тиімді құралы болып табылады. Бұл өз кезегінде уақытылы емдеуге, аурудың асқынуын болдырмауға және өлім-жітімді төмендетуге мүмкіндік береді [20].

СБҚІ даму қаупін арттыратын бірқатар факторлар бар [21-22]. Кейбір қауіп факторлары әйелдердің өмір салтына тәуелді емес, мысалы жас немесе генетикалық бейімділік, ал репродуктивті мінез-құлық, гормондарды қолдану және өмір салты сияқты басқа факторлар әсер етуі мүмкін. Әдебиеттерді жүйелі талдау жүргізілді [23] 197 дереккөзде PubMed, Web of Science және Scopus өмір салтының СБҚІ қаупінің әсерін қорытындылады; мысалы, темекі шегу мен алкогольді тұтыну тәуекелдің арақатынасын сәйкесінше 7% - дан 10% - ға дейін арттырады, ал тұрақты физикалық белсенділік тәуекелді 10% - ға төмендетеді. Дәл осы зерттеу репродуктивті мінез-құлық факторларының (баласыздық, кеш жүктілік, ана сүтімен емізу, оральді контрацептивтерді қолдану) және гормондарды (эстроген, прогестерон, эстроген/прогестерон, гормондық терапия), сондай-ақ диеталар мен радиациялық терапияның әсерін қорытындылады. Қайталама қауіп факторлары да бар екенін ескеру керек, мысалы, түнгі ауысымда жұмыс істеу әйелдердің гормоналды күйінің өзгеруі арқылы қатерлі ісіктің даму қаупіне әсер етеді [22, 24]. Сонымен қатар, қауіп факторларының әсері әйелдердің генетикалық және этникалық ерекшеліктеріне байланысты өзгеруі мүмкін [25-26].

Зерттеу диагностика мен емдеудің заманауи әдістерін енгізу онкологиялық аурулардан болатын өлім-жітімнің төмендеуіне айтарлықтай әсер ететінін көрсетеді. Алынған нәтижелер денсаулық сақтау жүйесінде инновациялық технологияларды енгізудің және ұйымдастырушылық процестерді жетілдірудің өзектілігін растайды. Қосымша айнымалыларды талдауға бағытталған әрі қарайғы зерттеулер әртүрлі факторлардың өлім-жітім коэффициентінің динамикасына әсерін нақтылауға және медициналық көмектің сапасын жақсартудың тиімді стратегияларын жасауға ықпал етуге мүмкіндік береді.

Осы бағыттағы қосымша зерттеулер аурудың дамуына ықпал ететін негізгі факторларды анықтау үшін регрессиялық модельдеу және корреляциялық талдау әдістерін қолдана отырып, терең сандық талдау жүргізуді қамтиды. Бұл эпидемиологиялық заңдылықтарды түсінуді жақсартып қана қоймай, сырқаттанушылықты төмендету бойынша тиімді шараларды әзірлеуге мүмкіндік береді.

Қорытынды: Қарағанды облысында сырқаттанушылық деңгейі бүкіл қарастырылған кезең бойы тұрақты түрде жоғары. Аурудың орташа жылдық өсу қарқыны $T_{pr}^{CH} = 0,94\%$ тең өсуге тұрақты деп бағаланады. Сырқаттанушылықтың болжамды деңгейі 2024 жылы – 280,71 құрайды 100 000 тұрғынға шаққанда және егер алдыңғы кезеңде белгіленген үрдіс сақталса, онда сырқаттанушылық 278,9-ден 281,86-ға дейін болуы мүмкін.

Жалпы, қалалық жерлерде сырқаттанушылық деңгейі ауылға қарағанда шамамен 1,3-1,6 есе жоғары болып отыр. Өмірінде алғаш рет белгіленген диагнозы бар науқастар облыс бойынша және қалада сырқаттанушылық ауылға қарағанда 1,19 есе жоғары және тиісінше 260,6 және 219,3 құрады.

Қарағанды облысында 2013-2023 жылдары өлім-жітімнің тиісінше төмендеу үрдісі тіркелуде. Қарағанды облысында өлім-жітімнің төмендеуі 100 000 тұрғынға шаққанда 15,7 -ден 5,4 -ке дейін 2,9 есе тіркеледі. Өлім-жітімнің ең жоғары деңгейі 2013 жылы 15,7 құрады. 2024 жылы болжамды өлім-жітім деңгейі 100 000 тұрғынға шаққанда 4,94 жағдайды құрайды.

2013-2023 жылдар аралығында СБҚІ-нің ерте кезеңдерде (I және II сатыларда) анықтау жақсарғаны байқа-

лады, бұл скрининг бағдарламаларының қолжетімділігі мен әйелдер арасындағы медициналық ақпараттандырылудың артуымен байланысты болуы мүмкін. Сонымен қатар, соңғы жылдары СБҚІ-нің IV сатысының төмендеуі байқалады. Қатерлі ісіктермен сырқаттанушылықтың салыстырмалы түрде біркелкі ағымы және СБҚІ-нің IV сатысындағы төмендеуі мен өлім-жітімнің азаюы бірқатар әлеуметтік, медициналық және ұйымдастырушылық факторларға байланысты. Осы кезеңде III сатысындағы аурулардың санының артуы және IV сатысындағы аурулар санының төмендеуі емдеудің тиімділігінің артқанын көрсетуі мүмкін.

Статистикалық талдау барысында скринингтік тексерулер мен ерте кезеңде анықтау көрсеткіштері арасында өте жоғары корреляциялық байланыс анықталды ($r = 0,98$). Жалпы профилактикалық тексерулер жиілігі мен анықталған жағдайлар арасында да тығыз оң корреляция байқалды ($r = 0,993$). Бұл профилактикалық тексерулердің жоғары тиімділігін растайды.

Қорытындылай келе, соңғы онжылдықта сүт безі ісігін ерте диагностикалау көрсеткіштерінің артуы денсаулық сақтау жүйесінде скринингтік бағдарламалар мен ақпараттандыру шараларының тиімді жүзеге асырылып жатқанын көрсетеді. Бұл деректер ғылыми және практикалық тұрғыдан маңызды, өйткені онкологиялық ауруларды ерте анықтау емдеудің тиімділігі мен өмір сүру сапасын арттырудың шешуші факторы болып табылады.

Әдебиеттер тізімі:

1. Ишимова Л.А., Айтмағанбет П.Ж., Туляева А.Б., Кереева Н.М., Умарова Г.А. Качество жизни женщин с раком молочной железы: обзор литературы // Онкология и радиология Казахстана. – 2024. – №3(73). – С. 75-83 [Ishimova L.A., Aitmaganbet P.Zh., Tulyaeva A.B., Kereeva N.M., Umarova G.A. Kachestvo zhizni zhenshhin s rakom molochnoy zhelezy: obzor literature // Onkologiya i radiologiya Kazaxstana. – 2024. – №3(73). – S.75-83 (in Russ.)]. – <https://doi.org/10.52532/2521-6414-20243-73-75-83>
2. Wilkinson AN, Billette J-M, Ellison LF, Killip MA, Islam N, Seely JM. The Impact of Organised Screening Programs on Breast Cancer Stage at Diagnosis for Canadian Women Aged 40-49 and 50-59 // Curr. Oncol. – 2022. – Vol. 29(8). – P. 5627-5643. – <https://doi.org/10.3390/curroncol29080444>
3. WHO. The Global Breast Cancer Initiative: Empowering women, building capacity, providing care for all. – Nd. – Дәма достуна: 10.09.2025. – <https://www.who.int/initiatives/global-breast-cancer-initiative>
4. Сатанова А.Р., Кайдарова Д.Р., Кукубасов Е.К., Садыкова Т.Т., Болатбекова Р.О., Бертлеуов О.О., Калдыбеков Д.Б. Алматы қаласындағы жас әйелдер арасында жатыр мойны обырының қауіп факторлары мен хабардарлығын бағалау // Онкология и радиология Казахстана. – 2023. – №1(67). – С.14-18 [Satanova A.R., Kajdarova D.R., Kukubasov E.K., Sadykova T.T., Bolatbekova R.O., Bertleuov O.O., Kaldybekov D.B. Almaty qalasyndaғы zhas әjelder arasynda zhatyr moyny obyrynuың қаuір faktorлары мен хабардарлығын бағалау // Onkologiya i radiologiya Kazaxstana. – 2023. – №1(67). – S.14-18 (in Kaz.). <https://ojs.oncojournal.kz/index.php/oncol-and-radiol-of-kazakhstan/article/view/163/112>
5. Статистикалық жинақ 2013 жыл [Электрондық ресурс]. – Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. – Дереккөзді қарау күні: 29.07.2025. – Қол жеткізу режимі: [Statistikaliq jinaq 2013 jil [Elektrondiq reswrs]. – Qazaqstan Respwblıkası Densawlıq saqtaw ministrligi. – Derekközdi qaraw küni: 29.07.2025. – Qol jetkizw rejimi: (qaz.)] <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/details/43258?lang=kk>
6. Статистикалық жинақ 2014 жыл [Электрондық ресурс]. – Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. – Дереккөзді қарау күні: 29.07.2025. – Қол жеткізу режимі:

[Statistikaliq jinaq 2014 jil [Elektrondiq reswrs]. – Qazaqstan Respwblıkası Densawlıq saqtaw ministrligi. – Derekközdi qaraw küni: 29.07.2025. – Qol jetkizw rejimi: (qaz.)] – <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskije-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2014-god>

7. Статистикалық жинақ 2015 жыл [Электрондық ресурс]. – Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. – Дереккөзді қарау күні: 29.07.2025. – Қол жеткізу режимі: [Statistikaliq jinaq 2015 jil [Elektrondiq reswrs]. – Qazaqstan Respwblıkası Densawlıq saqtaw ministrligi. – Derekközdi qaraw küni: 29.07.2025. – Qol jetkizw rejimi: (qaz.)] – <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskije-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2015-god>

8. Статистикалық жинақ 2016 жыл [Электрондық ресурс]. – Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. – Дереккөзді қарау күні: 29.07.2025. – Қол жеткізу режимі: [Statistikaliq jinaq 2016 jil [Elektrondiq reswrs]. – Qazaqstan Respwblıkası Densawlıq saqtaw ministrligi. – Derekközdi qaraw küni: 29.07.2025. – Qol jetkizw rejimi: (qaz.)]. – <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/details/256717?lang=ru>

9. Статистикалық жинақ 2017 жыл [Электрондық ресурс]. – Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. – Дереккөзді қарау күні: 29.07.2025. – Қол жеткізу режимі: [Statistikaliq jinaq 2017 jil [Elektrondiq reswrs]. – Qazaqstan Respwblıkası Densawlıq saqtaw ministrligi. – Derekközdi qaraw küni: 29.07.2025. – Qol jetkizw rejimi: (qaz.)]. – <https://pharmreviews.kz/literatura/statisticheskij-sbornik-2017>

10. Статистикалық жинақ 2018 жыл [Электрондық ресурс]. – Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. – Дереккөзді қарау күні: 29.07.2025. – Қол жеткізу режимі: [Statistikaliq jinaq 2018 jil [Elektrondiq reswrs]. – Qazaqstan Respwblıkası Densawlıq saqtaw ministrligi. – Derekközdi qaraw küni: 29.07.2025. – Qol jetkizw rejimi: (qaz.)]. – <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/details/6124?lang=ru>

11. Статистикалық жинақ 2019 жыл [Электрондық ресурс]. – Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. – Дереккөзді қарау күні: 29.07.2025. – Қол жеткізу режимі: [Statistikaliq jinaq 2019 jil [Elektrondiq reswrs]. – Qazaqstan Respwblıkası Densawlıq saqtaw ministrligi. – Derekközdi qaraw küni: 29.07.2025. – Qol jetkizw rejimi: (qaz.)]. – <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/details/58654?lang=ru>

12. Статистикалық жинақ 2020 жыл [Электрондық ресурс]. – Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. – Дереккөзді қарау күні: 29.07.2025. – Қол жеткізу режимі: [Statistikaliq jinaq 2020 jil [Elektrondiq reswrs]. – Qazaqstan Respwblıkası Densawlıq saqtaw ministrligi. – Derekközdi qaraw küni: 29.07.2025. – Qol jetkizw rejimi: (qaz.)]. – <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/details/246287?lang=ru>

13. Статистикалық жинақ 2021 жыл [Электрондық ресурс]. – Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. – Дереккөзді қарау күні: 29.07.2025. – Қол жеткізу режимі: [Statistikaliq jinaq 2021 jil [Elektrondiq reswrs]. – Qazaqstan Respwblıkası Densawlıq saqtaw ministrligi. – Derekközdi qaraw küni: 29.07.2025. – Qol jetkizw rejimi: (qaz.)]. – <https://pharmreviews.kz/literatura/statisticheskij-sbornik-2021>

14. Статистикалық жинақ 2022 жыл [Электрондық ресурс]. – Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. – Дереккөзді қарау күні: 29.07.2025. – Қол жеткізу режимі: [Statistikaliq jinaq 2022 jil [Elektrondiq reswrs]. – Qazaqstan Respwblıkası Densawlıq saqtaw ministrligi. – Derekközdi qaraw küni: 29.07.2025. – Qol jetkizw rejimi: (qaz.)]. – <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/details/583047?lang=ru>

15. Статистикалық жинақ 2023 жыл [Электрондық ресурс]. – Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі. – Дереккөзді қарау күні: 29.07.2025. – Қол жеткізу режимі: [Statistikaliq jinaq 2023 jil [Elektrondiq reswrs]. – Qazaqstan Respwblıkası Densawlıq saqtaw ministrligi. – Derekközdi qaraw küni: 29.07.2025. – Qol jetkizw rejimi: (qaz.)]. – <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/details/681761?lang=ru>

16. Санапбеков А.М. Распространенность и факторы риска рака молочной железы (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. – 2022. – №1. – С. 187-191 [Saparbekov A.M. Rasprostranennost' i faktorы riska raka molochnoy zhelezy (obzor literatury) // Vestnik KazNMU. – 2022. – №1. – S. 187-191]

i faktory riska raka Molochnoj Zhelezy (obzor literatury) // Vestnik KazNMU. – 2022. – №1. – S. 187-191 (in Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-i-factory-riska-raka-molochnoy-zhelezy-obzor-literatury/viewer>

17. Рахимова М.Н., Уразаева С.Т., Уразаев О.Н., Бегалин Т. Эпидемиология рака молочной железы в странах СНГ и Республике Казахстан (литературный обзор) // West Kazakhstan Medical Journal. – 2019. – №61(1). – С. 46-55 [Raximova M.N., Urazayeva S.T., Urazayev O.N., Begalin T. E'pidemiologiya raka molochnoj zhelezy v stranax SNG i Respublike Kazaxstan (literaturnyj obzor) // West Kazakhstan Medical Journal. – 2019. – №61(1). – S. 46-55 (in Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-raka-molochnoy-zhelezy-v-stranah-sng-i-respublike-kazahstan-literaturnyy-obzor/viewer>

18. Кумисбекова Р.К., Шаназаров Н.А., Бимбетов Б.Р., Тулеутаев М.Е., Нигметулла Д.С., Жаппаров Е.И. Современный взгляд на эпидемиологию рака молочной железы: обзор литературы // Онкология и радиология Казахстана. – 2022. – №3(65). – С. 37-41 [Kumisbekova R.K., Shanazarov N.A., Bimbetov B.R., Tuleutayev M.E., Nigmatulla D.S., Zhapparov E.I. Sovremennyy vzglyad na e'pidemiologiyu raka molochnoj zhelezy: obzor literatury // Onkologiya i radiologiya Kazaxstana. – 2022. – №3(65). – S. 37-41 (in Russ.).] <https://ojs.oncojournal.kz/index.php/oncol-and-radiol-of-kazakhstan/article/view/120/194>

19. Ворошина Н.В., Важенен А.В., Тюков Ю.А. Рак молочной железы у женщин фертильного возраста в Челябинской области – динамика заболеваемости // Вестник Челябинского государственного университета. – 2018. – №1(4). – С. 5-10 [Voroshina N.V., Vazhenin A.V., Tyukov Yu.A. Rak molochnoj zhelezy u zhenshin fertil'nogo vozrasta v Chelyabinskoy oblasti – dinamika zabolevaemosti // Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. – 2018. – №1(4). – S. 5-10 (in Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-molochnoy-zhelezy-u-zhenshin-fertilnogo-vozrasta-v-chelyabinskoy-oblasti-dinamika-zabolevaemosti/viewer>

20. Оракбай Л.Ж., Карабалин С.К., Шегирбаева К.Б., Адильханова А.Н., Кусайынова Э.И., Текманова А.К., Бейсенбинова Ж.Б. Эпидемиологическая оценка онкозаболеваемости сельского населения Алматинской области // Онкология и радиология Казахстана. – 2024. – №4 (74). – С. 11-17 [Orakbay L.Zh., Karabalin S.K., Shegirbaeva K.B., Adil'xanova A.N., Kusajynova E.I., Tekmanova A.K., Bejsenbinova Zh.B. E'pidemiologicheskaya ocenka onkozabolevaemosti sel'skogo naseleniya Almatinskoy oblasti // Onkologiya i radiologiya Kazaxstana. – 2024. – №4(74). – S. 11-17 (in Russ.).] <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2024-4-74-325>

21. Sun Y.S., Zhao Z., Yang Z.N., Xu F., Lu H.J., Zhu Z.Y., Shi W., Jiang J., Yao P.P., Zhu H.P. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer // Int. J. Biol. Sci. – 2017. – Vol. 13(11). – P. 1387-1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>

22. Slepicka P.F., Cyrill S.L., Dos Santos C.O. Pregnancy and breast cancer: pathways to understand risk and prevention // Trends Mol. Med. – 2019. – Vol. 25(10). – P. 866-881. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.06.003>

23. Poorolajal J., Heidarmoghfi F., Karami M., Cheraghi Z., Gohari-Ensaf F., Shahbazi F., Zareie B., Ameri P., Sahraee F. Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies // J. Res. Health Sci. – 2021. – Vol. 21(3). – Art. e00520. <https://doi.org/10.34172/jrhrs.2021.57>

24. Gehlert S., Clanton M., on behalf of the Shift Work and Breast Cancer Strategic Advisory Group. Shift Work and Breast Cancer // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – Vol. 17(24). – P. 9544. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249544>

25. Thorat M.A., Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2020. – Vol. 65. – P. 18-31. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.11.006>

26. Ho P.J., Lau H.S.H., Ho W.K., Wong F.Y., Yang Q., Tan K.W., Tan M.H., Chay W.Y., Chia K.S., Hartman M., Li J. Incidence of breast cancer attributable to breast density, modifiable and non-modifiable breast cancer risk factors in Singapore // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10(1). – P. 503. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57341-7>

АННОТАЦИЯ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА В КАРАГАНДИНСКОЙ ОБЛАСТИ

А. Курманбек¹, Ф.М. Шайзадина¹, М.М. Бейсекова¹, Ж.А. Сейлханова¹,
А.А. Мамытов¹, С.Т. Меңдібай¹, Н.О. Алышева¹

¹НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан

Актуальность: В статье рассматриваются эпидемиологические особенности рака молочной железы среди женщин фертильного возраста (15-49 лет). За последнее десятилетие заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) среди женщин репродуктивного возраста неуклонно растет. Информированность о профилактике является первым и самым важным шагом в снижении смертности от рака груди. РМЖ, в том числе среди женщин фертильного возраста, представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире и в настоящее время является наиболее распространенным видом рака среди женщин.

Цель исследования – изучить уровень и структуру заболеваемости раком молочной железы среди женщин фертильного возраста в Карагандинской области Республики Казахстан за период 2013-2023 годы.

Методы: Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ многолетней динамики заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями среди женщин репродуктивного возраста Карагандинской области за 2013-2023 годы. Приведены статистические данные о заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями в Карагандинской области за 2013-2023 годы в разрезе возраста, смертности и показателей летальности. Данные взяты из статистических сборников «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения за 2013-2023 годы».

Результаты: В течение 2013-2023 гг. в Карагандинской области отмечается неравномерный уровень заболеваемости РМЖ, с периодами подъемов и спадов. Уровень заболеваемости РМЖ среди городских жителей была ежегодно стабильно выше, чем среди сельских. В последние годы наблюдалось снижение уровня заболеваемости РМЖ IV стадии. В 2013-2023 годы в области отмечалась устойчивая тенденция снижения смертности. Коэффициент корреляции ($r=0,93$) показывает очень сильную положительную линейную связь между числом зарегистрированных случаев РМЖ и возрастом больных.

Заключение: Среднегодовой темп прироста заболеваемости РМЖ остается стабильным. В целом заболеваемость РМЖ в городской местности примерно в 1,3-1,6 раза выше, чем в сельской. С увеличением доли раннего выявления уровень смертности от РМЖ существенно снижается. Снижение данного показателя было статистически значимым ($t=3,12$, $p<0,01$), что означает, что ранняя диагностика является ключевым фактором повышения выживаемости и снижения смертности от данного заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы (РМЖ), заболеваемость, смертность, фертильный возраст, скрининг.

ABSTRACT
EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF BREAST CANCER IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE IN THE KARAGANDA REGION

**A. Kurmanbek¹, F.M. Shayzadina¹, M.M. Beisekova¹, Zh.A. Seilkhanova¹,
A.A. Mamytov¹, S.T. Mendibay¹, N.O. Alysheva¹**

¹NpJSC "Karaganda Medical University", Karaganda, Republic of Kazakhstan

Relevance: The article examines the epidemiological features of breast cancer among women of childbearing age (15-49 years). Over the past decade, the incidence of breast cancer in women of reproductive age has been steadily increasing. Awareness of prevention is the first and most important step in reducing mortality from breast cancer. Breast cancer, especially among women of childbearing age, is a major public health problem worldwide and is currently the most common cancer among women.

The study aimed to analyze the level and structure of breast cancer incidence among women of childbearing age in the Karaganda region (Kazakhstan) in 2013-2023.

Methods: A retrospective epidemiological analysis of the long-term dynamics of cardiovascular disease incidence among women of reproductive age in the Karaganda region for 2013-2023 was conducted. Statistical data on cardiovascular disease incidence in the Karaganda region for 2013-2023 are provided in terms of age, mortality and mortality rates. The data are taken from the statistical collections "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health care organizations for 2013-2023."

Results: Between 2013 and 2023, breast cancer incidence rates in the Karaganda region fluctuated, with ups and downs. Every year, breast cancer incidence among urban residents was higher than among rural residents. In recent years, the incidence of stage IV breast cancer has decreased significantly. The region's mortality rate decreased steadily between 2013 and 2023. The correlation coefficient ($r=0.93$) indicates a very strong positive linear connection between the number of reported breast cancer cases and the patients' age.

Conclusion: The average annual rate increase in breast cancer incidence remains stable. In general, breast cancer incidence in urban areas is around 1.3-1.6 times higher than in rural areas. As the proportion of early diagnosis increases, the mortality from breast cancer decreases considerably. Early diagnosis is crucial for improving survival and reducing mortality from this disease, as evidenced by a significant decline in this indicator ($t=3.12$, $p<0.01$).

Keywords: breast cancer, incidence, mortality, fertile age, screening.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Қаржыландыру: Авторлар зерттеуді қаржыландырудың жоқтығын айтады.

Авторлардың үлесі: тұжырымдамаға қосқан үлесі – Шайзадина Ф.М., Құрманбек А.; ғылыми дизайнға – Құрманбек А., Шайзадина Ф.М.; мәлімделген ғылыми зерттеудің орындалуы – Бейсекова М.М., Сейлханова Ж.А.; мәлімделген ғылыми зерттеудің түсіндірмесі – Мамытов А.А., Мендибай С.Т., Бейсекова М.М., Алышева Н.О.; ғылыми мақала құруға – Шайзадина Ф.М., Сейлханова Ж.А.

Авторлар деректері:

Құрманбек А. – Қоғамдық денсаулық білім бағдарламасы бойынша 3-001 топ студенті, Қарағанды Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77766906610, e-mail: Kurmanbek.A@qmu.kz, ORCID: 0009-0009-4149-9817;

Шайзадина Ф.М. (хат жазушы автор) – м.ғ.к., Қоғамдық денсаулық мектебінің профессоры, «Қарағанды Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77756127811, e-mail: Shayzadina@qmu.kz, fatima2562@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7222-0393;

Бейсекова М.М. – Қоғамдық денсаулық мектебінің профессор ассистенті, «Қарағанды Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77011847627, e-mail: M.Beisekova@qmu.kz, ORCID: 0000-0002-7289-2146;

Сейлханова Ж.А. – Қоғамдық денсаулық мектебінің қауымдастырылған профессоры, «Қарағанды Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77014233439, e-mail: Seilkhanova@qmu.kz, ORCID: 0000-0002-7020-6595;

Мамытов А.А. – Қоғамдық денсаулық мектебінің қауымдастырылған профессоры, «Қарағанды Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77055899593, e-mail: amamytov@qmu.kz, ORCID: 0009-0009-0531-706X;

Мендибай С.Т. – Қоғамдық денсаулық мектебінің профессор ассистенті, «Қарағанды Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77025018468, e-mail: Mendibay@qmu.kz, ORCID: 0000-0001-9013-873X;

Алышева Н.О. – Қоғамдық денсаулық мектебінің профессор ассистенті, «Қарағанды Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77778935280, e-mail: Alysheva@qmu.kz, ORCID: 0000-0002-5708-1193.

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Шайзадина Ф.М., 100012, Қарағанды, Гоголь көшесі, 40, Алматы, Қазақстан Республикасы.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ PDL-1 ПРИ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ: КОРРЕЛЯЦИЯ С КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

**А.С. ДЖАЗЫЛТАЕВА¹, С.Т. ГАББАСОВА², З.Д. ДУШИМОВА³, Э.Б. САТБАЕВА⁴,
Р.М. РАМАЗАНОВА¹, Г.А. САГИНДЫКОВ⁵, К.С. ДИСАЕНКО⁶**

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

³НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

⁴КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан;

⁵РГП на КГП «Городская многопрофильная больница с онкологическим центром», Шымкент, Республика Казахстан;

⁶КГП «Костанайская городская онкологическая многопрофильная больница», Костанай, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Т-клеточные лимфомы являются редким, агрессивным видом неходжкинских лимфом. Терапия Т-клеточных лимфом остается вызовом для онкологов. В последние годы в лечении онкологических заболеваний большое развитие получила иммунная терапия. Экспрессия PD-L1 коррелирует с неблагоприятным прогнозом при многих онкологических заболеваниях, в связи с этим, исследование прогностического значения уровня PD-L1 при неходжкинских лимфомах является актуальным.

Цель исследования – определить уровень экспрессии PDL-1 при Т-клеточных лимфомах, на основании анализа TPS и CPS, провести анализ корреляции уровня экспрессии с клинико-патологическими признаками и исходами лечения пациентов.

Методы: Было проведено ретроспективное исследование патоморфологического материала первичных пациентов с Т-клеточными лимфомами, в период с 2015 по 2020 год. Экспрессия PD-L1 определялась с помощью модифицированного комбинированного положительного балла (CPS) и индекса доли опухоли (TPS). Был проведен сбор клинических, лабораторно-инструментальных данных, результата терапии пациентов, включенных в исследование.

Результаты: В исследование было включено 40 пациентов, средний возраст пациентов составил 48 лет (от 18 до 76 лет). 55% пациентов мужчины, женщин составило 45%. В 60% случаев пациенты были младше 60 лет. Все пациенты получали терапию по схеме СНОР (циклофосфамид 750 мг/м² 1 день, доксорубин 50 мг/м² 1 день, винкристин 1.3 мг/м² 1 день, и преднизолон 60 мг/м² 1-5 дни). У 12 пациентов была достигнута полная ремиссия, у 19 пациентов - прогрессирование заболевания, 6 пациентов умерли от прогрессирования заболевания. Гиперэкспрессия PDL-1 была обнаружена у 37 пациентов. Определена статистическая корреляция экспрессии PDL-1 с поздней стадией заболевания ($p=0,001$), высоким индексом IPI ($p=0,001$), высокой частотой рецидивов ($p=0,001$), и высоким уровнем сывороточной ЛДГ ($p=0,001$). Экспрессия PD-L1 являлась прогностическим фактором влияющим на исход терапии и прогноз.

Заключение: Определенно повышенная экспрессия PDL-1 значима в прогнозе заболевания и низким ответом на стандартную терапию. Комбинация двух видов исследования CPS и TPS эффективнее выявляет экспрессию PDL-1, что является более оптимальным с учетом биологии опухолевого процесса. Иммунная терапия является многообещающей терапевтической опцией.

Ключевые слова: эпидемиология, Т-клеточные лимфомы, иммунная терапия, экспрессия PDL-1.

Введение: Неходжкинские лимфомы (НХЛ) занимают шестое место у мужчин и пятое место у женщин в мире среди всех онкологических заболеваний, и которые включают В- и Т-клеточные варианты заболевания [1]. Т-клеточные лимфомы являются редким, агрессивным видом НХЛ, среди которых чаще встречаются периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ), ALK позитивные, ALK негативные виды заболевания, синдром Сезари, грибовидный микоз, Т/НК назальный тип и другие [2]. При всех вариантах Т-клеточных лимфом, кроме синдрома Сезари и грибовидного микоза используется стадирование по классификации Ann-Arbor и международному прогностическому индексу (IPI), что определяет прогноз заболевания [3, 4].

В отличие от В-клеточных лимфом, для лечения которых используются различные виды терапии, лечение Т-клеточных лимфом остается вызовом для онкологов

[5, 6]. Несмотря на схожие опции терапии и стратегию лечения Т-клеточных лимфом, прогноз (исход) заболевания различается в зависимости от гистологического типа заболевания, молекулярных подвариантов и клинического состояния пациента. В связи с этим, выявление новых биомаркеров, позволит расширить терапевтические опции и определить прогноз заболевания.

В последние годы в лечении многих онкологических заболеваний большое развитие получила иммунная терапия, направленная на блокаду иммунных контрольных точек [7]. Иммунная коррекция опухолей происходит при помощи PD-1, PDL-1, PDL-2 лигандов в три этапа: иммунный надзор, иммунный гомеостаз и ускользание от иммунного воздействия [8].

PD-L1 является лигандом, который высоко экспрессируется как на злокачественных клетках ряда солидных опухолей, так и на Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах,

антигенпрезентирующих клетках (АПК) и дополнительно активируется при их активации [9]. PD-L2 экспрессируют сравнительно меньше типов клеток, по сравнению с PD-L1 и в основном на АПК [10-11].

По данным некоторых исследователей экспрессия PD-L1 коррелировала с неблагоприятным прогнозом, в связи с этим, прогностическое значение экспрессии PD-L1 при НХЛ является актуальным [12]. На данный момент не существует стандарта интерпретации экспрессии PDL-1 при НХЛ, что существенно затрудняет анализ [13].

В данном исследовании мы оценили уровень экспрессии PD-L1 при Т-клеточных лимфомах с помощью модификации двух вариантов анализа уровня экспрессии: Combined proportional Score (CPS) – показателя экспрессии PDL-1 как на опухолевых клетках, так и иммунных клетках микроокружения опухоли и tumor proportional score (TPS) – индекса экспрессии PDL-1 на клетках опухоли, а так же сопоставили результаты иммуногистохимического исследования экспрессии PDL-1 с другими клинико-патологическими признаками и исходами лечения пациентов.

Цель исследования – определить уровень экспрессии PDL-1 при Т-клеточных лимфомах, используя TPS и CPS, провести анализ корреляции уровня экспрессии с клинико-патологическими признаками и исходами лечения пациентов.

Материалы и методы: Было проведено ретроспективное исследование гистологического материала пациентов с Т-клеточными лимфомами за период 2015-

2020 года. В исследование было включено 40 пациентов. У всех пациентов был диагностирован вариант Т-клеточной лимфомы, выполнена эксцизионная биопсия. Были проанализированы медицинские истории болезни пациентов на предмет клинико-лабораторных данных, результатов терапии. Результаты лечения были разделены в соответствии с классификацией Lugano [14].

Случаи были классифицированы в зависимости от варианта Т-клеточных лимфом в соответствии с классификацией ВОЗ гемопатических и лимфоидных опухолей 2022 года [15]. Иммуногистохимическое окрашивание на PD-L1 проводилось с использованием поликлональных антител к PD-L1 – Biospes в соответствии с инструкциями производителя с соответствующими положительными и отрицательными контролями.

Анализ PDL-1 при Т-клеточных лимфомах является сложным, так как экспрессия PDL-1 определяется и на опухолевом микроокружении. Экспрессию PD-L1 определяли с помощью двух методов исследования: модифицированного комбинированного положительного балла (CPS) и индекса доли опухоли (TPS) [16].

Соотношение общего количества PD-L1-положительных опухолевых клеток к лимфоцитам и макрофагам, а также общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток согласно рисунку 1.

При анализе методом TPS рассчитывали соотношение количества PD-L1-позитивных опухолевых клеток к общему числу всех опухолевых клеток в исследуемом образце (рисунок 1).

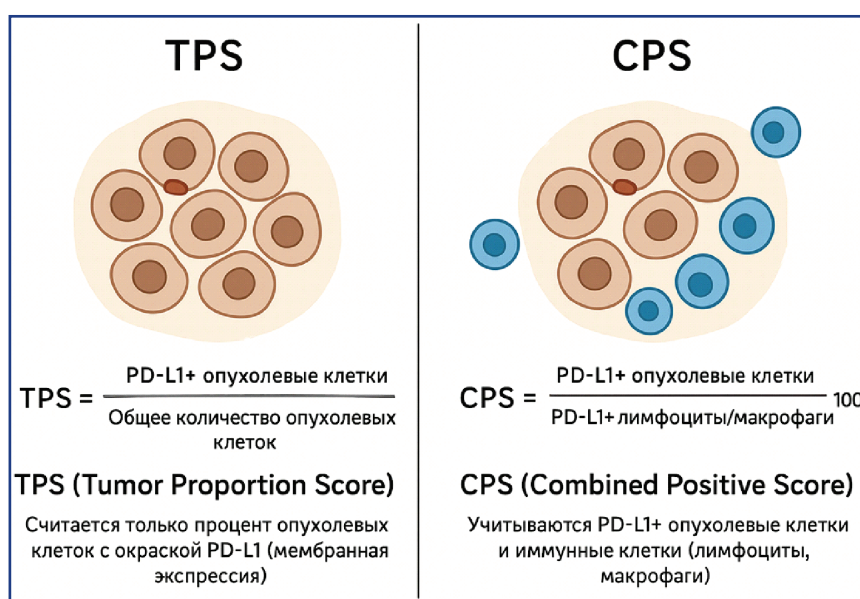


Рисунок 1 – Сравнение систем оценок PDL-1

Источник: ChatGPT. Сгенерированный рисунок [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://chatgpt.com/c/68ad47b6-7ee0-8325-941c-6e8dbc30fe41> (дата обращения: 26.08.2025)

Пороговое значение при анализе CPS составляло 5% клеток, экспрессирующие цитоплазматический и/или мембранный PD-L1. Положительными считались случаи с низкой (от $\geq 5\%$ до $<50\%$ клеток) или высокой экспрессией ($\geq 50\%$ клеток) [17, 18].

При исследовании TPS результат, выраженный в процентах (от 0 до 100), указывает на уровень экспрессии: низкая – менее 1% или 1% и выше или высокая – 50% и выше [19].

Статистический анализ: Данные анализировались с использованием IBM SPSS Statistics для Windows, версия 27.0. Армонк, штат Нью-Йорк: IBM Corp. Качественные данные определялись как количество и процент. Количественные данные определялись как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение для параметрических данных после проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилкока ($n < 50$).

Для сравнения качественных данных использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера для двух или более групп.

Точный критерий Фишера – 0,906.

Безрецидивная выживаемость (БВ) измерялась в месяцах с даты полного ответа до даты смерти, рецидива или последнего визита наблюдения.

Общая выживаемость (ОВ) измерялась в месяцах с даты постановки диагноза до даты смерти или последнего визита наблюдения. Данные о выживаемости оценивались с помощью метода построения кривой Каплана–Майера.

Для определения независимых факторов, которые совместно могут оказывать значимое влияние на выживаемость, был проведен регрессионный анализ Кокса для факторов, потенциально связанных с выживаемостью. Значение p считается значимым, если $< 0,05$ при доверительном интервале 95%.

Локальный этический комитет НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфен-

диярова» рассмотрел и одобрил данное исследование (Протокол №5(82) от 24.04.2019). Авторы заявляют о соблюдении рекомендаций Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Результаты: В исследование было включено 40 пациентов с Т-клеточными лимфомами (Таблица 1). Средний возраст пациентов составил 48 лет (от 18 до 76 лет). 55% пациентов были мужчинами, женщин составило 45%. В 60% случаев пациенты были младше 60 лет. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке был повышен у 67,5% пациентов, экстранодальное поражение наблюдалось в 70% случаев. 85% случаев находились на поздней стадии (стадии III, IV по Энн-Арбор). 57 % случаев имели высокий промежуточный и высокий уровень IPI.

Из 40 пациентов, включённых в исследование, у 19 диагностирована ПТКЛ, у 6 – анапластический ALK-негативный вариант лимфомы, у 5 – анапластический ALK-позитивный вариант лимфомы, у 8 – грибовидный микоз и у 2 – синдром Сезари.

Таблица 1 – Характеристика пациентов исследования (n=40)

Показатель	Абсолютное количество, n	Относительное количество, %
Пол		
Мужчин	22	55
Женщин	18	45
Возраст		
≤ 60	28	70
> 60	12	30
Уровень лактатдегидрогеназы (норма – 135 до 214 Ед/л)		
Нормальный	16	33
Повышен	27	67
Распространенность заболевания		
Нодальное	12	30
Экстранодальное	28	70
Стадирование по классификации Ann Arbor		
I, II	13	32
III, IV	27	68
Группа риска по IPI		
Низкая	5	13
Низкая промежуточная	12	30
Высокая промежуточная	15	37
Высокая	8	20
PDL-1 экспрессия		
Низкая	6	15
Высокая	34	25
Ответ на терапию		
Полная ремиссия	12	30
Частичная ремиссия	7	17.5
Стабилизация процесса	2	5
Прогрессирование	19	47.5
Рецидив после 1-ой линии терапии		
Да	4	33.3
Нет	8	66.6

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию по схеме СНОР (циклофосфамид 750мг/м² 1 день, доксорубин 50мг/м² 1день, винкристин 1.3мг/м² 1день, ипренизолон 60мг/м² 1-5 дни). Что касается ответа на лечение, у 12 пациентов была достигнута полная ремиссия, у 19 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания, 6 пациентов умерли от прогрессирования заболевания.

Экспрессия PD-L1 была выявлена в большинстве случаях, включенных в исследование; у 4 пациентов экспрессия наблюдалась ниже 5% и было проанализировано как отсутствие экспрессии, у 1 пациента наблюдалась низкая экспрессия (Рисунок 2).

У 35 пациентов наблюдалась высокая экспрессия PDL-1 (Рисунок 3). Отсутствие экспрессии PDL-1 в 2 случаях, возможно из-за низкого качества материала.

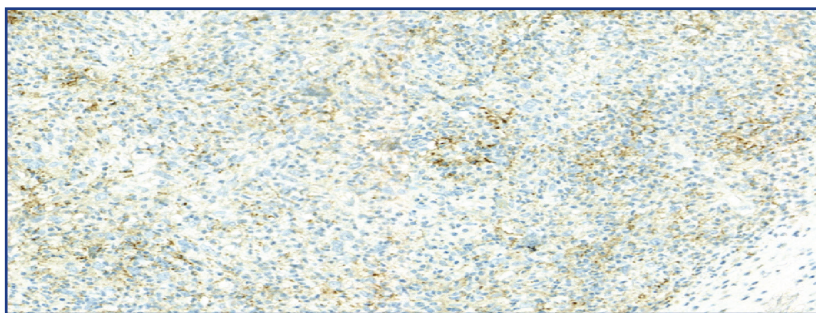


Рисунок 2 – Низкая экспрессия PDL-1 при Т-клеточных лимфомах

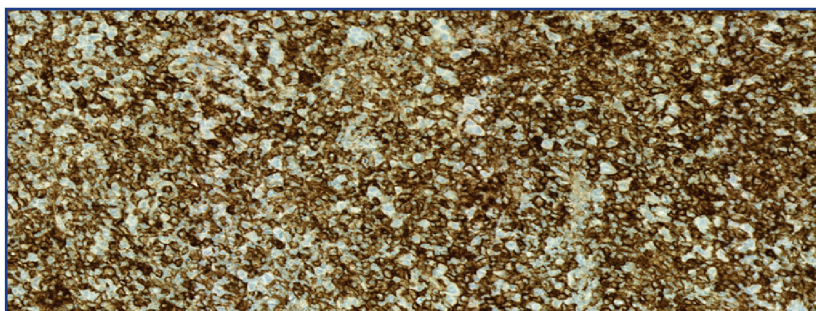


Рисунок 3 – Высокая экспрессия PD-L1 при Т-клеточных лимфомах

Экспрессия PD-L1 и клинико-патологические характеристики: Согласно результатам статистического анализа, высокая экспрессия PD-L1 статистически коррелировала с поздней стадией заболевания ($p = 0,001$), высоким индексом IPI ($p=0,001$), высокой частотой ре-

цидивов ($p=0,001$) и высоким уровнем сывороточной ЛДГ ($p=0,001$).

Также не было обнаружено статистической связи между уровнем экспрессии PD-L1 и полом ($p=0,73$), возрастом ($p=0,152$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Связь экспрессии PD-L1 с клиническими проявлениями

Показатель	Экспрессия PDL-1 низкая или отсутствует (n=6)	Высокая экспрессия PDL-1 (n=34)	Значение P
Пол			
Мужчин	3	19	p < 0,73
Женщин	3	15	
Возраст			
≤60	3	25	p < 0,152
> 60	3	9	
Уровень ЛДГ			
Нормальный	4	12	p < 0,001
Повышен	2	25	
Стадирование по классификации Ann Arbor			
I, II	3	10	p< 0,001
III, IV	3	24	
Группа риска по IPI			
Низкая, низкая промежуточная	5	12	p < 0,001
Высокая промежуточная, Высокая	1	22	
Рецидив после 1-ой линии терапии			
Да	0	4	p < 0,001
Нет	6	2	

Расчетная одно- и пятилетняя выживаемость без прогрессирования для исследуемых случаев составила 92,2% и 58,5%, соответственно.

Экспрессия PD-L1 являлась прогностическим фактором: 5-летняя общая выживаемость составила 29% для пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и 84,8% для пациентов с низкой экспрессией PD-L1 ($p = 0,001$) (Рисунок 4).

Обсуждение: Т-клеточные лимфомы являются редким опухолевым заболеванием, с агрессивным течением и развитием резистентности к стандартным протоколам химиотерапии [20]. На данный момент в терапии Т-клеточных лимфом применяются новые агенты: брентуксимаб ведотин, ромедипсин, пралатрексат [21]. На этапе консолидации проводится аутологичная трансплантация костного мозга [22]. Эф-

фективность терапии Т-клеточных лимфом является низкой и требует необходимости поиска новых мар-

керов для точного прогнозирования заболевания и результатов терапии [23].

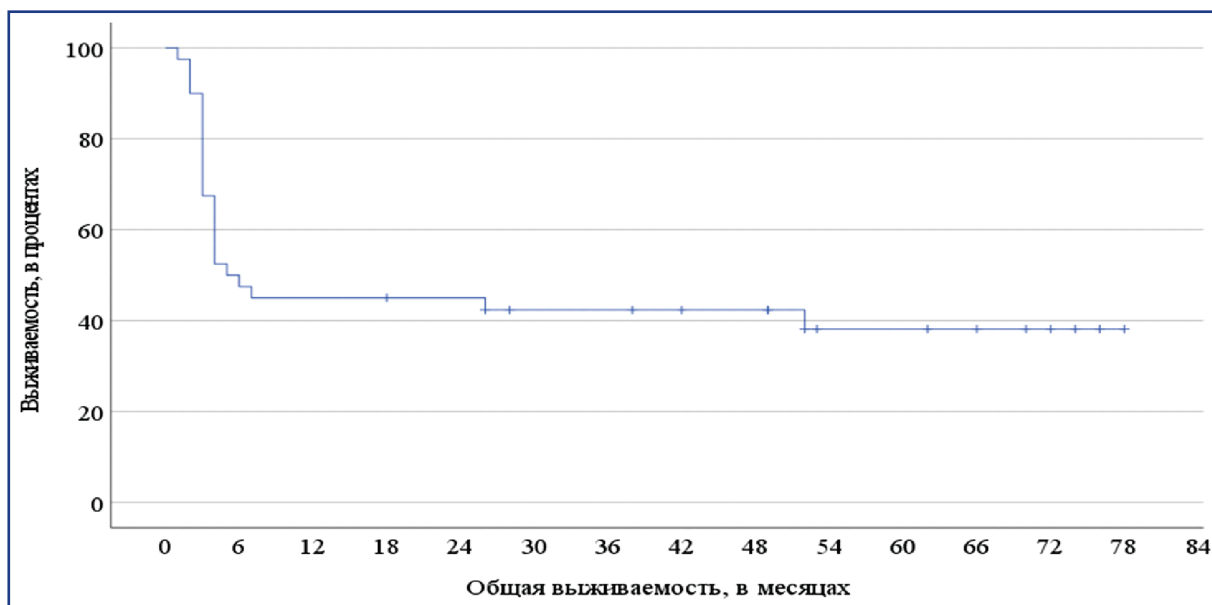


Рисунок 4 –Связь общей выживаемости с уровнем экспрессии PD-L1

PD-L1 экспрессируется на большинстве клеток кроветворения разных уровнях созревания, и конститутивно экспрессируется на Т-клетках, В-клетках, макрофагах и дендритных клетках. Этот лиганд дополнительно активируется и индуцируется митогенной стимуляцией и IFN- γ , что напоминает экспрессию рецептора PD-1. Высокая экспрессия данного лиганда была выявлена в большинстве гематологических заболеваний, включая первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, Вирус Эбштейн Барра-ассоциированные лимфомы (ВЭБ), Т-клеточная/гистиоцитарно-богатая В-клеточная лимфома, плазмобластная лимфома, экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома и лимфома Беркитта [24]. Это может быть обусловлено такими факторами, как геномные aberrации в локусе 9p24.1, или белками ВЭБ которые могут повышать экспрессию PD-L1 [25-27].

На сегодняшний день препараты из группы ингибиторов иммунных точек одобрены для лечения рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (ЛХ), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, Т/НК назального варианта Т-клеточной лимфомы [28-29].

М. Хие и соавт. (2019) считают что повышенная инфильтрация опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами PD-1+(TIL) является благоприятным прогностическим фактором при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, но не при ЛХ. При фолликулярной лимфоме наблюдалось высокая экспрессия PD-1+, чем при других подтипах В-клеточной лимфомы; однако прогностическое значение этого фактора остаётся спорным [30]. Совершенно очевидно, что экспрессия PD-L1 крайне гетерогенна среди различных подтипов периферических Т-клеточных лимфом.

P.K. Panjwani и соавт. (2018) оценили экспрессию PD-L1 у 702 пациентов с лимфомой и обнаружили PD-L1-положительные клетки в 80% случаев ALK-положительных и

ALK-негативных анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ) [32].

В 2021 году Y. Shi и соавт. провели оценку уровня экспрессии PD-L1. Частота PD-L1= $\geq$ 50% была выявлена у 78,9% Т/НК назального варианта Т-клеточной лимфомы, 71,4% ALK+АККЛ 38,5% ALK-негативных АККЛ и 35,7% случаев ПТКЛ [33].

При анализе экспрессии PD-L1 существуют сложности такие как оценка уровня PDL-1 в ткани опухоли и микроокружении. К ним относятся специфичность различных клонов антитела к PD-L1 для иммуногистохимического анализа (ИГХ) и технические аспекты, включая фиксацию ткани, обработку и извлечение антигена [34]. Существуют различные коммерческие доступные сопутствующие/дополнительные диагностические тесты для ИГХ PD-L1. Сопутствующий диагностический тест может определить эффективность пациента для терапии анти-PD-L1. Валидность, пороговые значения и способы регистрации данных демонстрируют вариативность на разных платформах [13]. Что касается клеточной локализации PD-L1, применяются сложные системы измерений. Индекс пропорции опухоли (TPS) измеряет долю опухолевых клеток, образующихся по PD-L1, среди общих соединений опухолевых клеток. Модификация CPS соотносит количество позитивных опухолевых клеток и иммунных клеток с общей клеточностью.

Не существует однозначных мнений о том, какой пороговый уровень является релевантным для разделения положений и отрицательных результатов. Пороговый уровень положительного PD-L1 в различных исследованиях определялся от 1 до 50% [35].

Закключение: Повышенная экспрессия PDL-1 показывает корреляцию с прогностически негативными клиническими вариантами и низким ответом на стандартную терапию. Комбинация двух видов исследования показало эффективный метод определения экс-

прессии PDL-1, что является оптимальным вариантом с учетом биологии опухолевого процесса и обилия PDL-1 в клетках микроокружения. Обнаружение экспрессии PD-L1 не только на раковых клетках, но и в их микроокружении подтверждает, что ингибиторы иммунных контрольных точек являются перспективным методом лечения. Однако для определения стандартизации методов исследования PDL-1 у НХЛ, метода оценки экспрессии необходимы более проспективные многоцентровые исследования с участием большей выборки.

Список использованных источников:

- Luo J., Craver A., Bahl K., Stepniak L., Moore K., King J., Zhang Y., Aschebrook-Kilfoy B. Etiology of non-Hodgkin lymphoma: A review from epidemiologic studies // *J. Nat. Cancer*. – 2022. – Vol. 2 (4). – P. 226–234. – <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.08.003>
- Zain J.M., Hanona P. Aggressive T-cell lymphomas: 2021 Updates on diagnosis, risk stratification and management // *Am. J. Hematol.* – 2021. – Vol. 96 (10). – P. 1027–1046. – <https://doi.org/10.1002/ajh.26270>
- Oh Y., Stoll J.R., Moskowitz A., Pulitzer M., Horwitz S., Myskowski P., Noor S.J. Primary cutaneous T-cell lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome. Part II: Prognosis and management // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2021. – Vol. 85 (5). – P. 1093–1106. – <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.081>
- Nakamura N., Kanemura N., Matsumoto T., Nakamura H., Ikoma Y., Shibata Y., Kitagawa J., Kasahara S., Yamada T., Sawada M., Kaneda Y., Fukuno K., Takada E., Goto H., Lee S., Fujita K., Morishita T., Hara T., Tsurumi H., Shimizu M. Comparison of the prognostic impact of IPI and PIT in peripheral T-cell lymphoma in real-world practice with a large elderly population // *Sci. Rep.* – 2023. – Vol. 13 (19060). – P. 1–9. – <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46501-5>
- Angelos M.G., Ballard H.J., Barta S.K. Advances and Personalized Approaches in the Frontline Treatment of T-Cell Lymphomas // *J. Personal. Med.* – 2022. – Vol. 12 (2). – Art. 267. – <https://doi.org/10.3390/jpm12020267>
- Laribi K., Alani M., Truong C., Baugier de Materre A. Recent Advances in the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma // *Oncologist*. – 2018. – Vol. 23 (9). – P. 1039–1053. – <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0524>
- Zamani M.R., Šácha P. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: what lies beyond monoclonal antibodies? // *Med. Oncol.* – 2025. – Vol. 19 (42). – P. 273. – <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02822-1>
- Zhang Y., Wu J., Zhao C., Zhang S., Zhu J. Recent Advancement of PD-L1 Detection Technologies and Clinical Applications in the Era of Precision Cancer Therapy // *J. Cancer*. – 2023. – Vol. 14 (5). – P. 850–873. – <https://doi.org/10.7150/jca.81899>
- Liu Q., Guan Y., Li S. Programmed death receptor (PD-1)/PD-ligand (L1) in urological cancers: the “all-around warrior” in immunotherapy // *Mol. Cancer*. – 2024. – Vol. 23 (183). – P. 15–21. – <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02095-8>
- Jiang Y., Chen M., Nie H., Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations // *Hum. Vaccines Immunother.* – 2019. – Vol. 15 (5). – P. 1111–1122. – <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892>
- Qin W., Hu L., Zhang X., Jiang S., Li J., Zhang Z., Wang X. The diverse function of PD-1/PD-L pathway beyond cancer // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2228. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02298>
- Qiu L., Zheng H., Zhao X. The prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19 (273). – P. 2250–2252. – <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5466-y>
- Vranic S., Gatalica Z. PD-L1 testing by immunohistochemistry in immuno-oncology // *Biomol. Biomed.* – 2023. – Vol. 23 (1). – P. 15–25. – <https://doi.org/10.17305/bjbm.2022.7953>
- Yoo K.H. Staging and response assessment of lymphoma: a brief review of the Lugano classification and the role of FDG-PET/CT // *Blood Res.* – 2022. – Vol. 57 (1). – P. 75–78. – <https://doi.org/10.5045/br.2022.2022055>
- Loghavi S., Kanagal-Shamanna R., Khoury J.D., Medeiros L.J., Naresh K.N., Nejati R., Patnaik M.M. Fifth Edition of the World Health Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissue: Myeloid Neoplasms // *Mod. Pathol.* – 2024. – Vol. 37 (2). – Art. no. 100397. – <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100397>
- Bose C.K., Mukhopadhyay S. Combined positive score (CPS) for scoring PD-L1 positivity // *Cancer Res. Stat. Treat.* – 2022. – Vol. 5 (4). – P. 765–766. – https://doi.org/10.4103/crst.crst_306_22
- Ahn S., Kwak Y., Kwon G.Y., Kim K.M., Kim M., Kim Y.S., Oh H.J., Lee K., Lee S.H., Lee H.S. Interpretation of PD-L1 expression in gastric cancer: summary of a consensus meeting of Korean gastrointestinal pathologists // *J. Pathol. Transl. Med.* – 2024. – Vol. 58 (3). – P. 103–116. – <https://doi.org/10.4132/jptm.2024.03.15>
- Ulas E.B., Hashemi S.M.S., Houda I., Kaynak A., Veltman J.D., Fransen M.F., Radonic T., Bahce I. Predictive Value of Combined Positive Score and Tumor Proportion Score for Immunotherapy Response in Advanced NSCLC // *JTO Clin. Res. Rep.* – 2023. – Vol. 4 (25). – Art. 100532. – <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2023.100532>
- Tan Z., Yue C., Ji S., Zhao C., Jia R., Zhang Y., Liu R., Li D., Yu Q., Li P., Hu Z., Yang Y., Xu J. Assessment of PD-L1 Expression on Circulating Tumor Cells for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Cancer Receiving PD-1/PD-L1 Blockade Therapies // *Oncologist*. – 2021. – Vol. 26 (12). – P. 2227–2238. – <https://doi.org/10.1002/onco.13981>
- Pinter-Brown L.C. Strategies for aggressive T-cell lymphoma: divide and conquer // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. – 2020. – Vol. 2020 (1). – P. 154–159. – <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000101>
- Veilleux O., Socola F., Arai S., Frank M.J., Johnston L., Lowsky R., Shizuru J., Meyer E., Muffly L., Rezvani A.R., Shiraz P., Sidana S., Dahiya S., Miklos D.B., Negrin R.S., Weng W.K. Management of post-autologous transplant relapse in patients with T-cell lymphomas // *Am. J. Hematol.* – 2024. – Vol. 99 (8). – P. 1485–1491. – <https://doi.org/10.1002/ajh.27345>
- Fulati W., Ma J., Wu M., Qian W., Chen P., Hu Y., Chen M., Xu Y., Huang Z., Zhang H., Xie Y., Shen L. Consolidation therapy with autologous stem cell transplantation after remission of induction chemotherapy prolongs the survival of patients with peripheral T-cell lymphoma // *Front. Immunol.* – 2024. – Vol. 15 (10). – Art. 1382189. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1382189>
- Takahara T., Ishikawa E., Suzuki Y., Kogure Y., Sato A., Kataoka K., Nakamura S. PD-L1-expressing extranodal diffuse large B-cell lymphoma, NOS with and without PD-L1 3'-UTR structural variations // *J. Clin. Exp. Hematopathol.* – 2022. – Vol. 62 (2). – P. 106–113. – <https://doi.org/10.3960/jslrt.21028>
- Lin X., Kang K., Chen P., Zeng Z., Li G., Xiong W., Yi M., Xiang B. Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers // *Mol. Cancer*. – 2024. – Vol. 23 (1). – Art. 108. – <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02023-w>
- Milotic C.N., Slack F.J. Multi-layered control of PD-L1 expression in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer // *J. Cancer Metastasis Treat.* – 2020. – Vol. 6 (13). – P. 1394–4722. – <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2020.12>
- Yu J., Jin S., Yin X., Du H. Expression of the immune checkpoint molecules PD-L1 and PD-1 in EBV associated lymphoproliferative disorders: A meta-analysis // *Exp. Ther. Med.* – 2023. – Vol. 27 (1). – Art. 7. – <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12294>
- Hatic H., Sampat D., Goyal G. Immune checkpoint inhibitors in lymphoma: challenges and opportunities // *Ann. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 9 (12). – Art. 1037. – <https://doi.org/10.21037/atm-20-6833>
- Balzarotti M., Santoro A. Checkpoint inhibitors in primary mediastinal B-cell lymphoma: a step forward in refractory/relapsing patients // *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8 (16). – P. 2305–2308. – <https://doi.org/10.21037/atm.2020.04.06>
- Xie M., Huang X., Ye X., Qian W. Prognostic and clinicopathological significance of PD-1/PD-L1 expression in the tumor microenvironment and neoplastic cells for lymphoma // *Int. Immunopharmacol.* – 2019. – Vol. 55. – P. 1567–1570. – <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105999>

30. Xu-Monette Z.Y., Zhou J., Young K.H. PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas // *Blood*. – 2018. – Vol. 131 (1). – P. 68–83. – <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-740993>

31. Panjwani P.K., Charu V., DeLisser M., Molina-Kirsch H., Natkunam Y., Zhao S. Programmed death-1 ligands PD-L1 and PD-L2 show distinctive and restricted patterns of expression in lymphoma subtypes // *Hum. Pathol.* – 2018. – Vol. 71 (1). – P. 191–199. – <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.10.029>

32. Shi Y., Wu J., Wang Z., Zhang L., Wang Z., Zhang M., Cen H., Peng Z., Li Y., Fan L. Efficacy and safety of Geptanolimab (GB226) for relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: An open-label phase 2 study (Gxplore-002) // *J. Hematol. Oncol.* – 2021. – Vol. 14 (1). – Art. 12. – <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01033-1>

33. Akhtar M., Rashid S., Al-Bozom I.A. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know // *Diagn. Pathol.* – 2021. – Vol. 16 (1). – Art. 94. – <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01151-x>

34. Udall M., Rizzo M., Kenny J., Doherty J., Dahm S., Robbins P., Faulkner E. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics // *Diagn. Pathol.* – 2018. – Vol. 13 (1). – Art. 12. – <https://doi.org/10.1186/s13000-018-0689-9>

35. Zhao X., Bao Y., Meng B., Xu Z., Li S., Wang X., Hou R., Ma W., Liu D., Zheng J., Shi M. From rough to precise: PD-L1 evaluation for predicting the efficacy of PD-1/PD-L1 blockades // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13 (3). – Art. 920021. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.920021>

АНДАТПА

МАҚАЛА ТАҚЫРЫБЫ Т-ЖАСУШАЛЫҚ ЛИМФОМАЛАРДАҒЫ PDL-1 ЭКСПРЕССИЯСЫН ТАЛДАУ: КЛИНИКОПАТОЛОГИЯЛЫҚ БОЛЖАМДЫҚ ФАКТОРЛАРМЕН КОРРЕЛЯЦИЯ

А.С. Джазылтаева¹, С.Т. Фаббасова², З.Д. Душимова³, Э.Б. Сәтбаева⁴,
Р.М. Рамазанова¹, Г.А. Сагындықов⁵, К.С. Дисяенко⁶

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²АҚ «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты», Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴ШЖҚ КМК «Алматы онкологиялық диспансері», Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁵«Онкологиялық диспансері бар қалалық көпсалалы ауруханасы» РҚК МКҚК, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

⁶«Қостанай қалалық көпсалалы онкологиялық ауруханасы ШЖҚ КМК, Қостанай, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Т-жасушалық лимфомалар Ходжкиндік емес лимфоманың сирек кездесетін агрессивті түрі болып табылады. Т-жасушалық лимфомалардың терапиясы онкологтар үшін күрделі мәселе болып қала береді. Соңғы жылдары иммундық терапия ісік ауруын емдеуде айтарлықтай дамыды. PD-L1 экспрессиясы көптеген қатерлі ісіктердегі қолайсыз болжаммен корреляцияланады, сондықтан Ходжкиндік емес лимфомалардағы PD-L1 деңгейлерінің болжамдық мәнін зерттеу өзекті болып табылады.

Зерттеудің мақсаты: TPS және CPS талдауына негізделген Т-жасушалық лимфомалардағы PDL-1 экспрессиясының деңгейін анықтау, экспрессия деңгейінің клиникалық және патологиялық белгілермен және пациенттерді емдеу нәтижелерімен корреляциясын талдау.

Әдістері: Т-жасушалық лимфомасы бар бастапқы пациенттердің патоморфологиялық материалын ретроспективті зерттеу 2015 жылдан 2020 жылға дейін жүргізілді. PD-L1 экспрессиясы модификацияланған біріктірілген оң балл (CPS) және ісік үлесінің индексі (TPS) арқылы анықталды. Зерттеуге енгізілген науқастардың клиникалық, зертханалық және аспаптық деректері, терапия нәтижелері жиналды.

Нәтижелері: Зерттеуге 40 пациент қатысты, науқастардың орташа жасы 48 жасты (18-ден 76 жасқа дейін) құрады. Науқастардың 55%-ы ерлер, 45%-ы әйелдер. 60% жағдайда науқастар 60 жасқа толмаған. Барлық емделушілер CHOP режиміне сәйкес терапия алды (циклофосфамид 750 мг/м² 1 күн, доксорубин 50 мг/м² 1 күн, винкристин 1,3 мг/м² 1 күн және преднизолон 60 мг/м² 1-5 күн). 12 науқаста толық ремиссияға қол жеткізілді, 19 науқаста аурудың оршуі байқалды, 6 науқас аурудың оршуінен қайтыс болды. 37 науқаста PDL-1 жоғары экспрессиясы анықталды. PDL-1 экспрессиясының аурудың кеш сатысымен ($p=0,001$), жоғары IPI индексімен ($p=0,001$), жоғары қайталану жылдамдығымен ($p=0,001$) және сарысудағы ЛДГ деңгейінің жоғары деңгейімен ($p=0,001$) статистикалық корреляция анықталды. PD-L1 экспрессиясы терапия мен болжамның нәтижесіне әсер ететін болжамдық фактор болды.

Қорытынды: PDL-1 экспрессиясының анық жоғарылауы аурудың болжамында маңызды және стандартты терапияға төмен жауап береді. CPS және TPS зерттеулерінің екі түрін біріктіру PDL-1 өрнектерін тиімдірек анықтайды, бұл ісік процесінің биологиясын ескере отырып, оңтайлы. Иммундық терапия перспективалы терапиялық нұсқа болып табылады.

Түйінді сөздер: эпидемиология, Т-жасушалық лимфомалар, иммундық терапия, PDL-1 экспрессиясы.

ABSTRACT

MODERN APPROACH TO THE TREATMENT OF T-CELL LYMPHOMA: A CLINICAL CASE OF USING HIGH-DOSE CHEMO- AND TARGETED THERAPY

A.S. Jazyldaeva¹, S.T. Gabbasova², Z.D. Dushimova³, E.B. Satbaeva⁴,
R.M. Ramazanova¹, G.A. Sagindykov⁵, K.S. Dissayenko⁶

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Almaty Oncology Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁵City Multidisciplinary Hospital with Oncology Center, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

⁶Kostanay City Oncology Multidisciplinary Hospital, Kostanay, the Republic of Kazakhstan

Relevance: T-cell lymphomas are a rare, aggressive type of non-Hodgkin's lymphoma. Therapy for T-cell lymphomas remains a challenge for oncologists. In recent years, immunotherapy has developed greatly in the treatment of cancer. PD-L1 expression

correlates with an unfavorable prognosis in many cancers, and therefore, the study of the prognostic value of PD-L1 levels in non-Hodgkin lymphomas is relevant.

The study aimed to determine the level of PDL-1 expression in T-cell lymphomas, based on TPS and CPS analysis, and to analyze the correlation between the expression level and clinical and pathological features, as well as patient treatment outcomes.

Methods: A retrospective study of pathomorphological material from primary patients with T-cell lymphomas was conducted from 2015 to 2020. PD-L1 expression was determined using a modified combined positive score (CPS) and tumor share index (TPS). Clinical, laboratory, and instrumental data, and the results of therapy of patients included in the study were collected.

Results: The study included 40 patients; the average age of patients was 48 years (from 18 to 76 years). 55% of patients were men, 45% were women. In 60% of cases, patients were under the age of 60. All patients received therapy according to the CHOP regimen (cyclophosphamide 750 mg/m² 1 day, doxorubicin 50 mg/m² 1 day, vincristine 1.3 mg/m² 1 day, and prednisolone 60 mg/m² 1-5 days). Complete remission was achieved in 12 patients, disease progression was observed in 19 patients, and 6 patients died from disease progression. PDL-1 overexpression was detected in 37 patients. Statistical correlation of PDL-1 expression with late stage of the disease ($p=0.001$), high IPI index ($p=0.001$), high relapse rate ($p=0.001$), and high serum LDH level ($p=0.001$) was determined. PD-L1 expression was a prognostic factor affecting the outcome of therapy and prognosis.

Conclusion: The significant increase in PDL-1 expression is a key factor in the prognosis of the disease and a predictor of low response to standard therapy. The combination of two types of research, CPS and TPS, more effectively detects PDL-1 expression, which is more optimal given the biology of the tumor process. Immune therapy is a promising therapeutic option.

Keywords: epidemiology, T-cell lymphomas, immune therapy, PDL-1 expression.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках диссертационного исследования Джазылтаевой А.С. на тему: «Определение клинической значимости экспрессии белка PDL1 при рефрактерных и рецидивных формах Т-клеточных лимфомах в Казахстане».

Вклад авторов: вклад в концепцию – Габбасова С.Т., Рамазанова Р.М.; научный дизайн – Душимова З.Д.; исполнение заявленного научного исследования – Сатбаева Э.Б., Сагиндыков Г.А., Дисаенко К.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Сагиндыков Г.А.; создание научной статьи – Джазылтаева А.С., Душимова З.Д.

Сведения об авторах:

Джазылтаева А.С. – PhD-докторант НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»; врач Центра гематологии и трансплантации костного мозга АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77078114908, e-mail: jazylytaevaakmaral@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3403-9125;

Габбасова С.Т. – MD, врач-гематолог, заведующая Центра гематологии и трансплантации костного мозга АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87016062874, e-mail: saule_gabbasova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5644-2308;

Душимова З.Д. (корреспондирующий автор) – к.м.н., заместитель директора Высшей школы медицины по научно-инновационной деятельности, доцент кафедры фундаментальной медицины НАО КазНУ им. аль-Фараби; руководитель Центра орфанной патологии АО НИИ кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017992330, e-mail: dushimova.zaure@kaznu.edu.kz, ORCID: 0000-0003-0791-4246;

Сатбаева Э.Б. – к.м.н., заведующая отделением патоморфологии, КГП на ПХВ «Алмаатинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77078083810, e-mail: somaka@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1456-0047;

Рамазанова Р.М. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017135332, e-mail: raigul.06@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6860-1046;

Сагиндыков Г.А. – заведующий онкогематологическим отделением РГП на ПХВ «Городская многопрофильная больница с онкологическим центром» Шымкент, Республика Казахстан, тел. +77017316550, e-mail: gamzat_sa@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9554-8244;

Дисаенко К.С. – заведующая Поликлиническим отделением КГП на ПХВ «Костанайская городская онкологическая многопрофильная больница», Костанай, Республика Казахстан, тел. +77771427346, e-mail: Kcenia1688@mail.ru, ORCID: 0009-0003-8094-4246.

Адрес для корреспонденции: Душимова З.Д., НАО «Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби», пр-т аль-Фараби 71, Алматы 050040, Республика Казахстан.

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С РАКОМ ЯИЧНИКОВ (НА ПРИМЕРЕ ОБЛАСТИ АБАЙ, КАЗАХСТАН)

Д.Р. КАЙДАРОВА¹, Р.О. БОЛАТБЕКОВА², О.Б. АНДРЕЕВА³, Б.А. АПСАЛИКОВ⁴, А.Б. АСТАЕВА³, Г.К. КУМАРОВА³, А.А. ЖОЛАМАНОВА⁵, Ә.Ф. ЖҮНІСОВА⁴, Б.Б. АҚЫЛБЕКОВ⁴

¹Казахский национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан;

²КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр» УОЗ, Алматы, Республика Казахстан;

³КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» УЗ ОА, Семей, Республика Казахстан;

⁴НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан;

⁵ТОО «Поликлиника №6», Семей, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Исследование посвящено анализу состояния здоровья женщин с диагнозом рака яичников, выявлению факторов, влияющих на их качество жизни, а также оценке доступа к медицинским услугам и уровню информированности. Рак яичников является одним из самых распространенных онкозаболеваний среди женщин, его позднее выявление часто приводит к неблагоприятным исходам. Важно понимать, как различные аспекты жизни пациенток влияют на их эмоциональное и физическое состояние.

Цель исследования – выявить влияние социально-экономических и психологических факторов на качество жизни женщин, страдающих от рака яичников, в области Абай (Республика Казахстан), а также оценить существующие взаимосвязи между факторами в рамках мультицентрового исследования.

Методы: В исследовании приняли участие 35 женщин с установленным диагнозом рака яичников. Данные были собраны методом анкетирования. Анкета включала вопросы о времени в пути до больницы, уровне образования, семейном положении, финансовом состоянии, наличии обязанностей по уходу за близкими, а также симптомах, беспокоящих пациенток. Использовались количественные и качественные методы анализа для интерпретации полученных данных.

Результаты: 68,6% женщин добирались до лечебного учреждения в течение 30-60 минут, что влияло на их общее самочувствие. 54,3% женщин имели средне-специальное образование. 54,3% респондентов были замужем, что свидетельствует о социальной поддержке. 48,6% женщин оценили свои доходы как средние, что может влиять на доступ к лечению. 68,6% респондентов не имели обязанностей по уходу, что может снизить эмоциональную нагрузку. Наибольшее беспокойство вызывали общая слабость (48,6%) и увеличение размеров живота (57,1%). Большинство женщин обращались к онкогинекологам (42,9%).

Заключение: Исследование показало, что социально-экономические факторы, такие как уровень образования и финансовое положение, оказывают значительное влияние на качество жизни женщин с раком яичников. Высокий процент женщин, добирающихся до больницы в разумные сроки и имеющих доступ к медицинским специалистам, свидетельствует о важности обеспечения своевременной диагностики и лечения. Однако необходимо повышать уровень информированности о заболевании и доступ к психологической поддержке.

Ключевые слова: рак яичников (РЯ), качество жизни, тревога и депрессия, онкопсихология, эмоциональное благополучие, семейная поддержка.

Введение: Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее опасных гинекологических злокачественных новообразований. По данным Globocan, в 2024 году, РЯ занимал восьмое место по распространенности среди женщин: во всём мире было зарегистрировано 324 603 новых случая. Наибольшая заболеваемость зафиксирована в странах Европы и СНГ, включая Латвию и Россию. Прогнозы указывают на значительный рост: к 2050 году ожидается до 503 448 новых случаев ежегодно, что означает увеличение более чем на 55% [1]. Пятилетняя выживаемость при РЯ в развитых странах составляет 36-46%, в то время как в странах с низким и средним уровнем дохода (СНД) – значительно ниже [2].

В Китае РЯ является вторым по частоте гинекологическим раком у женщин и имеет один из самых высоких показателей смертности (21,6%) [3]. В США в 2022

году зарегистрировано 21 179 новых случаев РЯ и 13 230 смертей. Согласно данным за 2024 год, ожидается 19 680 новых случаев и 12 740 смертей, при этом пятилетняя выживаемость составляет около 50,8% [4].

В Казахстане РЯ занимает 8-е место среди всех онкологических заболеваний у женщин и является третьим по частоте среди гинекологических раков. В 2023 году зарегистрировано 1251 новый случай, а уровень смертности составил 5,3 на 100 000 женщин [5]. Наибольшее число случаев выявлено в г. Алматы (228) и Карагандинской области (98), тогда как минимальные показатели наблюдаются в Улытауской области (8 случаев). В большинстве регионов Казахстана фиксируется рост заболеваемости, что может быть связано с улучшением диагностики и ростом информированности населения [6].

Рак яичников на ранних стадиях протекает бессимптомно, что затрудняет раннюю диагностику. Большинство диагнозов устанавливается на III-IV стадиях заболевания, когда пятилетняя выживаемость составляет менее 20% [7].

Кроме клинико-статистических аспектов, важно учитывать влияние заболевания на качество жизни пациенток. Лечение РЯ – в первую очередь хирургическое вмешательство и химиотерапия – связано с физическими и психологическими нагрузками: боль, усталость, страх рецидива, депрессия, нарушение сна и социальной адаптации [8]. Длительные побочные эффекты, изменение образа жизни и страх прогрессирования заболевания существенно ухудшают общее состояние пациенток [9].

Результаты международных исследований показывают, что социально-экономический статус, уровень образования, семейное положение, психическое здоровье, наличие обязанностей по уходу, финансовые трудности и уровень информированности – всё это оказывает значимое влияние на качество жизни женщин с РЯ [10]. Также показано, что отсутствие поддержки, особенно эмоциональной и социальной, ухудшает субъективное восприятие болезни и снижает приверженность к лечению [11].

В контексте Казахстана исследования, посвященные качеству жизни женщин с РЯ, остаются крайне ограниченными, особенно на региональном уровне. Абайская область – один из новых регионов страны с преимущественно сельским населением и ограниченной доступностью специализированной онкологической помощи. Именно поэтому изучение данной популяции в рамках мультицентрового исследования является обоснованным и актуальным [12].

Изучение взаимосвязи между социально-экономическими и психологическими факторами и качеством жизни позволит выявить уязвимые группы пациенток и разработать более адресные меры поддержки, как на уровне клинической практики, так и на уровне региональных программ здравоохранения [13].

Цель исследования – выявить влияние социально-экономических и психологических факторов на качество жизни женщин, страдающих от рака яичников, в области Абай (Республика Казахстан), а также оценить существующие взаимосвязи между этими факторами в рамках мультицентрового исследования.

Материалы и методы: Настоящее исследование является частью международного проекта *Every Woman Study™*, организованного World Ovarian Cancer Coalition (WOCC) и Международным обществом гинекологической онкологии (IGCS), и направленного на оценку эпидемиологических и клинических особенностей рака яичников в СНСД [14]. Проект охватывает более 2000 женщин из 22 стран, с участием до 10 центров в каждой стране. Для ряда стран это стало первым опытом участия в национальных или международных исследованиях. В процессе сбора данных исследователи сталкивались с рядом организационных и логистических проблем: необходимость учитывать языковые барьеры, уровень грамотности, доступ к интернету (опросы про-

водились в бумажном и электронном форматах), а также обеспечение справедливого доступа к публикациям и финансированию.

Цели *Every Woman Study™*, релевантные нашему исследованию:

- Оценка распространенности и инцидентности рака яичников в странах СНСД с учётом возрастных и этнических характеристик;
- Определение факторов риска и прогноза заболевания;
- Анализ доступности и качества медицинской помощи (диагностика, хирургия, химиотерапия, паллиативная помощь);
- Идентификация социальных, экономических, культурных и географических барьеров при получении медицинской помощи;
- Оценка необходимости и эффективности паллиативной и психосоциальной поддержки.

Методология локального исследования: В рамках казахстанской части *Every Woman Study* в исследовании приняли участие 35 женщин с подтверждённым диагнозом РЯ, проживающих в Абайской области. Для сбора данных использовалась структурированная анкета, адаптированная из основного инструментария *Every Woman Study* [14]. Анкета включала блоки по:

- социально-экономическим характеристикам;
- доступу к медицинской помощи;
- психологическим аспектам;
- симптомам и видам лечения;
- качеству жизни.

Анализ проводился с использованием количественных методов, включая корреляционный анализ и множественную регрессию, с целью выявления взаимосвязей между социально-экономическими и психологическими переменными и показателями качества жизни пациенток.

Когорта исследования: Всего было проанкетировано 35 женщин, 100,0% которых проживают на территории г. Семей, Республики Казахстан и состоят на Д-учете, наблюдаются и проходят лечение в Центре ядерной медицины и онкологии Управления Здравоохранения области Абай, Казахстан (ЦЯМиО УЗ ОА). При этом всем женщинам, включенным в исследование, диагноз был поставлен также в ЦЯМиО УЗ ОА.

Критерии включения:

- женщины в возрасте от 18 до 99 лет;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании;
- у пациентки диагностировали РЯ в течение предыдущих пяти лет (на момент включения в исследование).

Критерии исключения:

- пациентка находится на этапе диагностики, диагноз не установлен;
- пациентка не может (физически или эмоционально) отвечать на вопросы анкеты;
- у пациентки диагностированы проблемы с психическим здоровьем (слабоумие, бред, психоз) и/или она испытывает трудности в обучении.

Результаты:

Демографические характеристики и анамнез. При отборе пациенток для анкетирования в 6 (17,1%) слу-

чаях были приглашены женщины, которые наблюдаются в нашем центре в течении 5 последних лет. Недавно посещавшие онкогинеколога или проходившие спец. лечение (в частности курсы химиотерапии) составили основную часть анкетированных женщин – 23 (65,8%) человека. Ещё 6 (17,1%) женщин, которые были проан-

кетированы, уже получали спец. лечение на момент начала исследования.

В Таблице 1 представлены данные о возрасте, в котором был диагностирован рак яичников. Наименьшие значения возраста составляют 25, 33, 35 и 44 года, а наибольшие – 67, 68 и 69 лет.

Таблица 1 – Возраст при постановке диагноза, лет (n=35)

Уникальные значения	Минимальный возраст	Максимальный возраст	Средний возраст	Стандартное отклонение	Процентиль возраста пациенток на момент постановки диагноза (лет)						
					0,05	0,10	0,25	0,50 Медиана	0,75	0,9	0,95
0,0%	23	69	56,63	10,59	34,40	44	53	58	64,50	67,60	69

Распределение гистологических типов РЯ среди анкетированных женщин представлено на рисунке 1.

Данные рисунка 1 показывают, что эпителиальные формы РЯ, в частности без уточнения подтипа, явля-

ются наиболее распространенными среди опрошенных женщин. Это – важная информация для понимания эпидемиологии и клинических особенностей РЯ в данной группе пациентов.

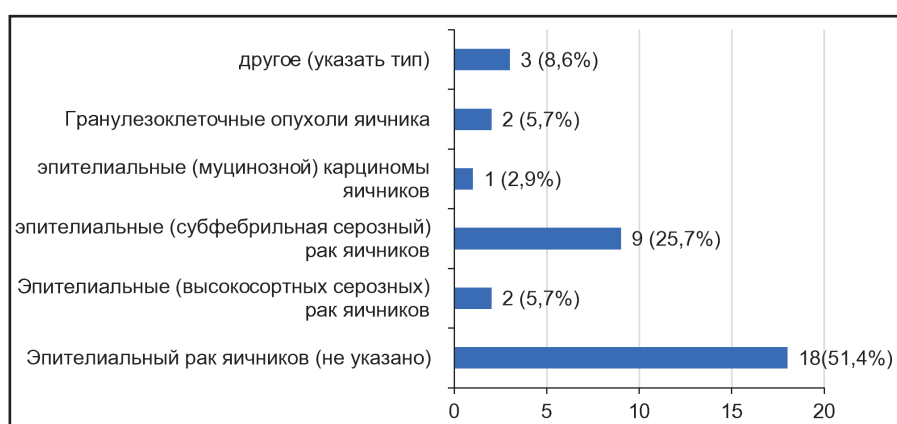


Рисунок 1 – Гистологические типы рака яичников среди анкетированных пациенток (n=35)

Стадирование РЯ у женщин, вошедших в исследование, было проведено в основном после оперативного вмешательства – 32 (91,4%). Только трём (8,6%) из анкетированных женщин стадия диагноза была поставлена на основе осмотра и данных биопсии.

На первом этапе анкетирования также было проанализировано, на какой стадии по классификации FIGO (Международная федерация гинекологии и акушерства) было диагностировано заболевание (рисунок 2).

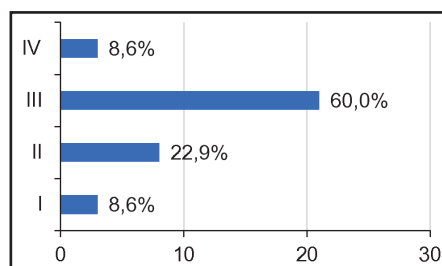


Рисунок 2 – Распределение стадий заболевания по классификации FIGO среди опрошенных женщин (n=35)

Среди анкетированных женщин только у 1 (2,9%) не было оперативного вмешательства, при этом только у 8 (22,9%) пациенток была проведена радикальная операция, у остальных – 26 (74,3%) – оперативное вмешательство было проведено не в полном объеме.

Результаты анкетирования. Было проанализировано, сколько времени в среднем проводят пациентки в пути до больницы (рисунок 3).

Менее 15 минут и 15-30 минут до ЦЯМИО добираются 4 (11,8%) и 8 (22,9%) женщин соответственно, что значительно сказывается на самочувствии пациентки. Большая часть женщин проводит в пути 30-60 минут – 10 (28,6%), при этом 1-2 часа добираются четверо (11,4%) – это в основном городские жительницы. Иногородные женщины тратят на дорогу 2-5 часов – 1 (5,7%), свыше 5 часов – 4 (11,4%) и более 24 часов – 3 (8,6%).

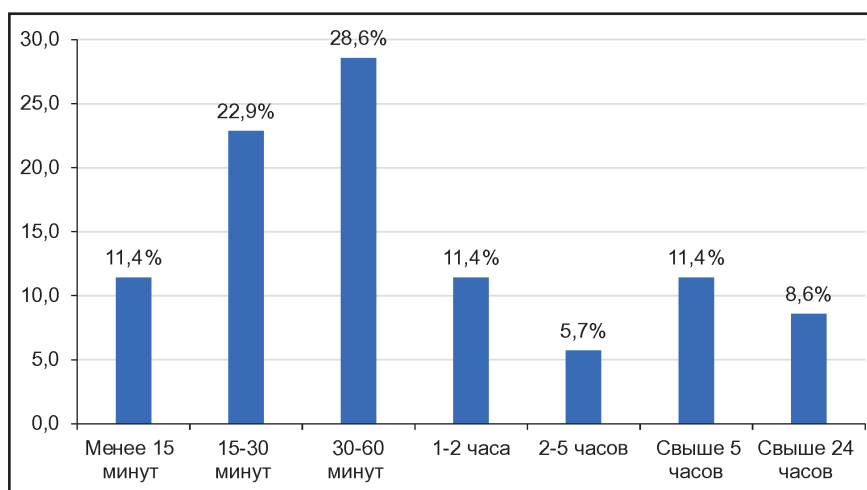


Рисунок 3 – Среднее количество времени в пути среди опрошенных женщин (n=35)

Среди анкетированных пациенток начальный уровень образования имела одна (2,9%) женщина; большая часть пациенток имели среднее и средне-специальное или техническое образование – 10 (28,6%) и 19

(54,3%), соответственно. Высшее образование имели пять (14,3%) из опрошенных женщин.

Опрошенные женщины указывали свое семейное положение на момент установления диагноза (рисунок 4).

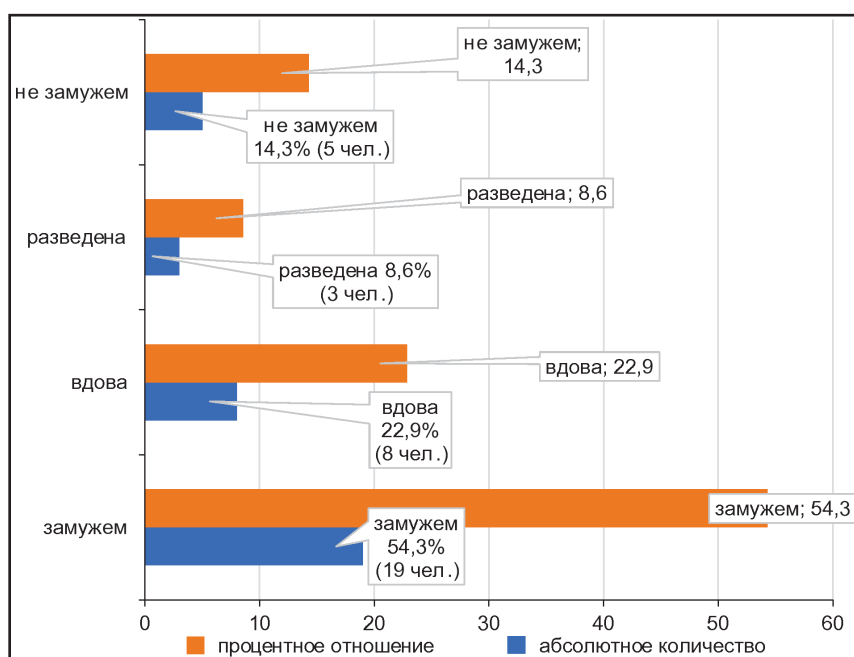


Рисунок 4 – Семейное положение опрошенных женщин (n=35)

Также уточняли финансовое положение на момент диагностирования РЯ. 8 (25,7%) женщин оценили своё финансовое положение как «ниже среднего», средний уровень доходов назвали 16 (48,6%) пациенток, «выше среднего» свое финансовое состояние оценили 4 (12,5%) женщины. При этом 4 (12,5%) опрошенных женщины предпочли не отвечать на данный вопрос.

На качестве жизни, эмоциональном и физическом состоянии также сказываются заботы о близких, домашние обязанности. Пациентки ответили на вопрос о наличии или отсутствии обязанностей по уходу за другими членами семьи (рисунок 5).

На момент установления диагноза большинство женщин имели статус «работающие» (n=15), либо были

на пенсии (n=14), что отражает смешанный социальный профиль пациенток (рисунок 6).

На момент установления диагноза женщины имели следующий гинекологический статус (ответов на вопрос могло быть несколько, так как это влияло на прогноз и выявление наличия факторов риска развития РЯ среди опрошенных):

- наступила менопауза – 11 (31,4%),
- отсутствие родов – 5 (14,3%),
- роды один раз – 5 (14,3%),
- роды дважды – 6 (17,1%),
- роды три и более раз – 13 (37,1%),
- кормление грудью – 13 (37,1%),
- прием оральных контрацептивов до 5 лет – 1 (2,9%),

- прием оральных контрацептивов от 5 до 10 лет – 1 (2,9%),
- лечение от бесплодия – 1 (2,9%).

Учитывая высокий риск наследственности в развитии РЯ был оценен онкоанамнез среди опрошенных женщин. При этом, 16 (45,7%) женщин указали наличие онкозаболевания у родственников, 15 (42,9%) отметили отсутствие отягощенного онкоанамнеза, часть женщин – 4 (11,4%) – испытали затруднение при ответе на данный вопрос.

Среди опрошенных женщин, только 4 (11,4%) участницы знали достаточно информации о диагнозе «РЯ»,

17 (48,6%) слышали об этом, но не знали полной информации, 14 (40,0%) ничего не знали о заболевании.

Также были оценены симптомы, которые беспокоили женщин до установления диагноза. Результаты опроса представлены на рисунке 7.

Среди самых частых симптомов женщины отметили общую слабость и утомляемость – 17(48,6%), увеличение размеров живота – 20 (57,1%), боль в малом тазу беспокоила 12 (34,3%) пациенток, при этом боли в животе и частое мочеиспускание отмечалось в 9 (25,7%) случаях, соответственно. Остальные симптомы пациенток беспокоили реже.



Рисунок 5 – Наличие или отсутствие обязанностей по уходу в семье у опрошенных женщин (n=35)

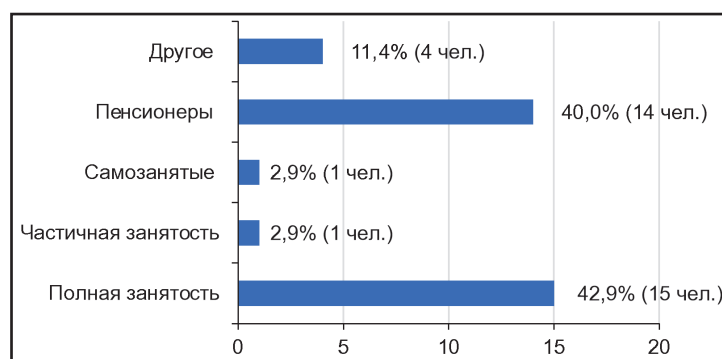


Рисунок 6 – Статус занятости опрошенных женщин (n = 35)

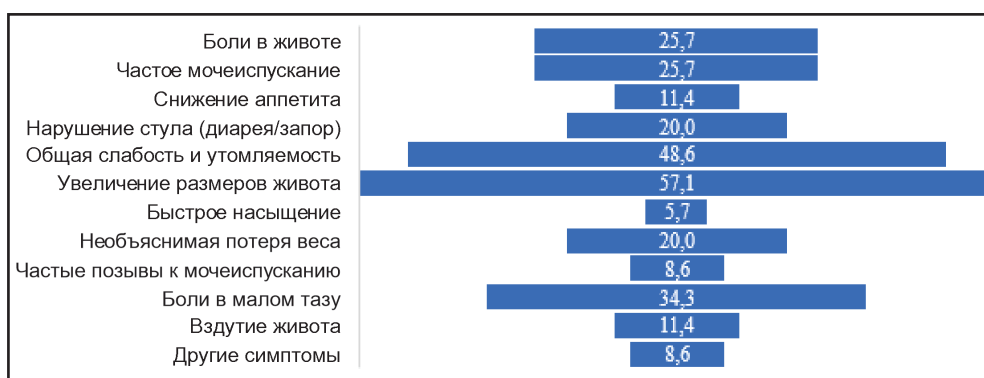


Рисунок 7 – Симптомы, имевшиеся до установления у опрошенных женщин диагноза РЯ (n=35)

При обнаружении у себя тревожных признаков большинство женщин обратились к профильным специалистам: к гинекологу – в 13 (37,1%) случаях и напрямую к онкогинекологу – в 15 (42,9%) случаях. Только в 7 (20,0%) случаях пациенты обратились к другим специалистам (вероятно, врачи скорой помо-

щи, общей практики, целители, гастроэнтерологи в связи с неспецифическими жалобами, эндокринологи и так далее).

Значительная задержка в постановке диагноза – одна из основных проблем при раке яичников. В большинстве случаев диагноз устанавливался лишь че-

рез 2–6 месяцев после первого обращения к врачу. Основные причины включали длительное ожидание контрольных обследований и хирургического вмешательства, редкие визиты к врачу и территориальную удалённость от медицинских учреждений, что особенно актуально для сельских регионов.

Время от постановки диагноза до начала лечения, согласно опросу, составляло менее трех месяцев. При этом удовлетворённость пациенток действиями докторов за период обследований, постановки диагноза и лечения составила более 70%.

При проведении спец. лечения все пациенты сталкиваются с широким спектром побочных явлений. При ответе на анкету чаще всего пациенты указывали следующие явления (рисунок 8):

При этом в опроснике уточнялось участие медицинских работников в коррекции побочных эффектов и эффективность их действий. Результаты распределились следующим образом: «да, очень» – 13 (37,1%); «да, в какой-то степени» – 19 (54,3%). Остальные респондентки ответили отрицательно или воздержались от ответа.

Также в опроснике был вопрос по поводу применения альтернативных средств (нетрадиционная медицина, БАДы и так далее). Ответили «да, все время» – 3 (8,6%), «да, в какой-то момент» – 6 (17,1%), «нет, но я думала об этом» – 5 (14,3%) и «нет» – 18 (51,4%).

На вопрос о периодах и моментах необходимости эмоциональной поддержки анкетированные ответили следующим образом (рисунок 9):

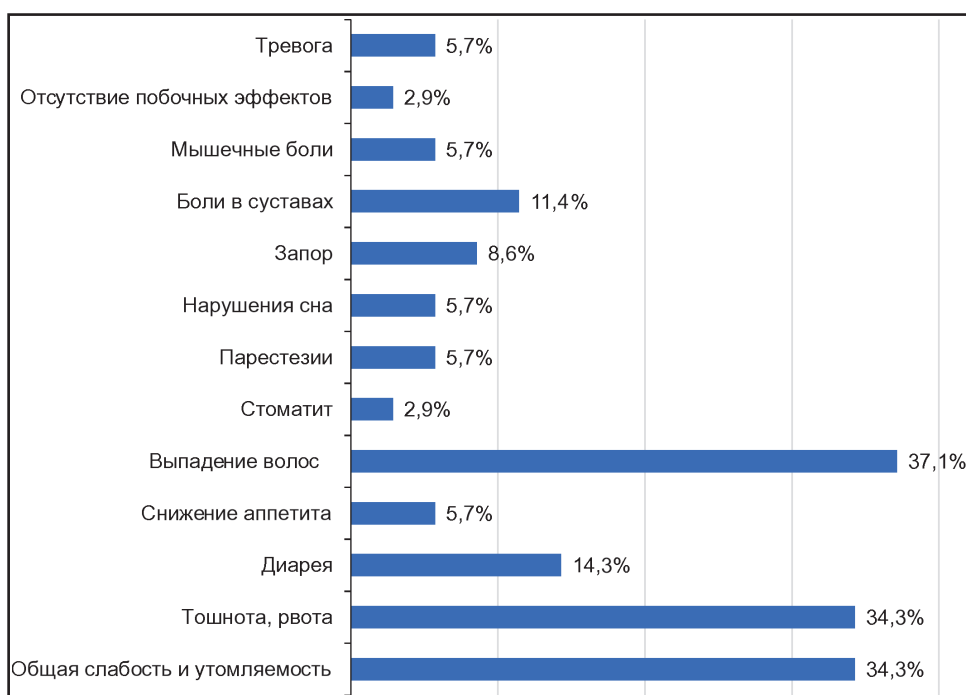


Рисунок 8 – Побочные явления при проведении спец. лечения от РЯ (n=35)

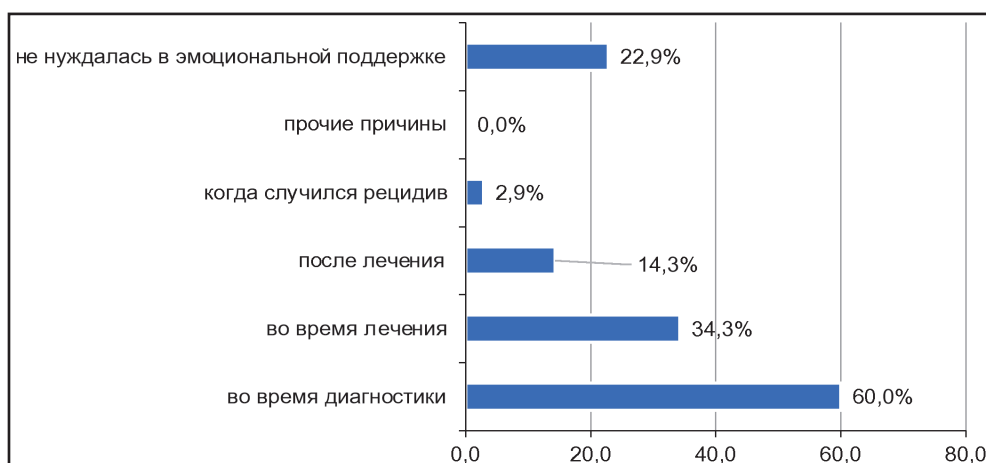


Рисунок 9 – Периоды и моменты необходимости эмоциональной поддержки по данным анкетированных (n=35)

Также в анкете был вопрос с несколькими вариантами ответов «Есть ли какие-то особые проблемы, с которыми вы столкнулись?». На рисунке 1 представлены наиболее частые ответы.

Некоторые варианты ответов не были выбраны пациентками, а именно: страх летального исхода, трудности с возвращением к «нормальной жизни» после лечения, уход партнера или супруги, чувство изоля-

ции, чувство неспособности контактировать с другими людьми, потеря фертильности, восстановление

сексуальной близости с партнером, преодоление менопаузы.

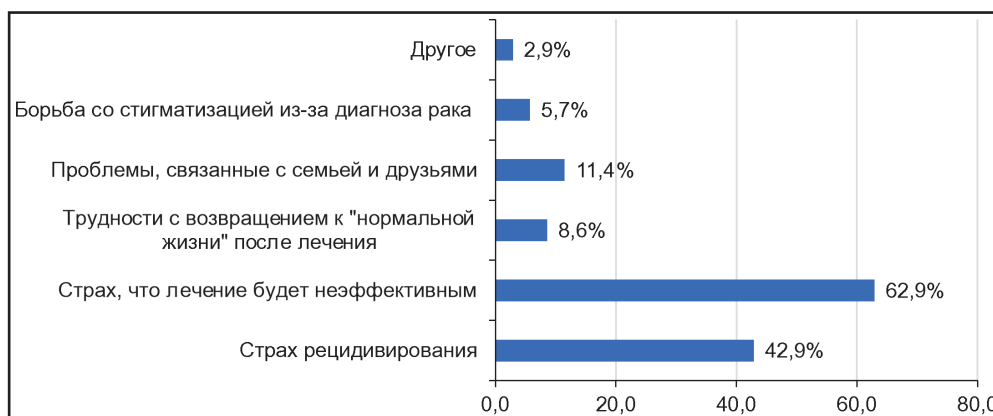


Рисунок 10 – Особые проблемы, возникшие у анкетированных женщин с РЯ (n=35)

Рисунок 11 иллюстрирует, к кому чаще обращались анкетированные в связи с потребностями в эмоциональной поддержке.

Также был вопрос о том, встречались ли женщины и разговаривали ли с другими женщинами или группами женщин с РЯ после постановки диагноза. Ответы расположились следующим образом: «да, общались лично» – 10 (28,6%), «да, общались в составе онкологической группы» – 6 (17,1%), «да, общались онлайн (социальные сети, чат, форум)» – 1 (2,9%), «да, общались по телефону» – 2 (5,7%) и «нет» – 16 (45,7%).

Другие вопросы коснулись практической поддержки, которая была необходима пациенткам в связи с установленным заболеванием РЯ (была возможность выбрать несколько вариантов ответов) (рисунок 12).

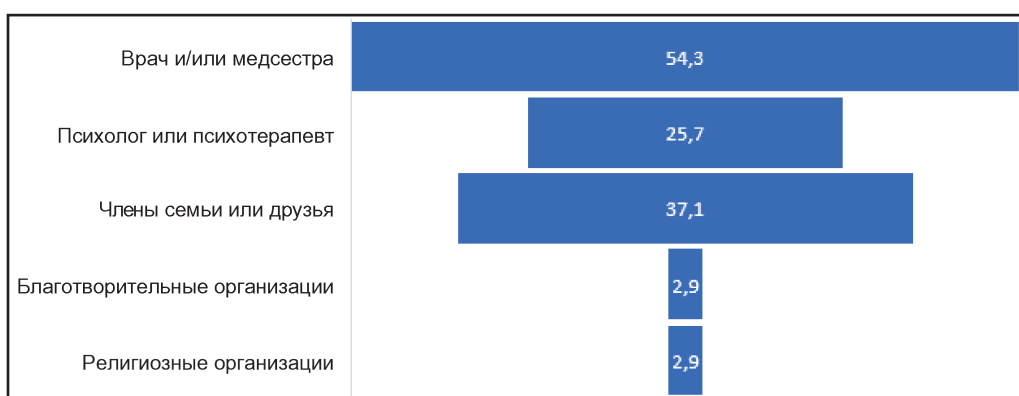


Рисунок 11 – Обращения женщин с РЯ при потребности в эмоциональной поддержке, в % (n = 35)



Рисунок 12 – Практическая поддержка, которая требовалась пациенткам с РЯ (n = 35)

При этом уточнялось, кто именно оказывал необходимую практическую поддержку. Ответы расположились

следующим образом: члены семьи – 23 (65,7%), друзья – 5 (14,3%), кто-то другой – 1 (2,9%), никто и/или сама – 0 (0,0%).

Также вопросы касались финансовых проблем. На рисунке 13 представлено, как распределились ответы

респонденток на вопрос «Повлиял ли диагноз РЯ на финансовое положение?».

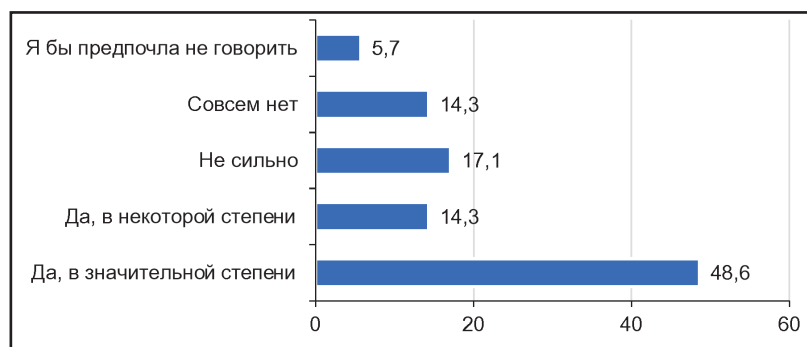


Рисунок 13 – Влияние диагноза РЯ на финансовое положение женщин (n=35)

В опроснике был вопрос касательно информации и ее необходимых источников при выявлении у пациенток РЯ. Чаще всего респондентки указывали в качестве источника информации врачей – 26 (74,3%) или медсестёр – 3 (8,6%). Одна пациентка (2,9%) указала, что обращалась в благотворительные организации. Часть анкетированных ответили, что не нуждались в помощи – 6 (17,1%).

Учитывая актуальность цифровизации здравоохранения, в опроснике был вопрос касательно информационного пространства: искали ли пациентки в Интер-

нете информацию о своем диагнозе, при этом можно было дать несколько вариантов ответа. Пациентки ответили: «да, и нашла полезную информацию на казахском языке» – 24 (68,6%), «да, но не нашла никакой полезной информации на казахском языке» – 7 (20,0%), «у меня нет легкого доступа к Интернету» – 1 (2,9%) и «нет, я не пользовалась Интернетом для поиска информации» – 1 (2,9%).

Также был вопрос о том, насколько пациентки готовы участвовать в клинических исследованиях (несколько вариантов ответов) (рисунок 14).

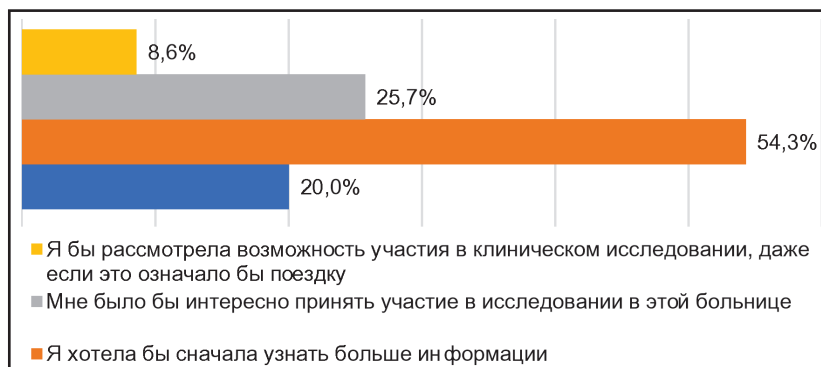


Рисунок 14 – Показатель готовности женщин с РЯ к участию в клинических исследованиях (n=35)

В завершающей части анкеты были предложены варианты ответов по улучшению диагностики и лечения женщин с РЯ: что, по мнению женщин, которые столкнулись с данной проблемой, требует развития и инвестирования (от 1 до 3 вариантов ответа).

Также участницам было предложено выбрать направления, которые, по их мнению, наиболее важны для улучшения помощи при раке яичников (несколько вариантов ответа) (рисунок 15).

Обсуждение: Полученные результаты подтверждают основные выводы международного исследования: социальные и психологические факторы играют ключевую роль в прогнозе и качестве жизни пациенток с РЯ. Подробная информация о глобальной методологии и выводах представлена в статье “The World Ovarian Cancer Coalition Every Woman Study: Identifying challenges and opportunities to improve survival and quality of life” и на сайте WOCG [15].

Детальный анализ исследования и сравнение с результатами других авторов позволяют более глубоко понять факторы, влияющие на качество жизни пациенток с раком яичников. Исследование подчеркивает важность своевременного доступа к лечению и диагностике. Одной из ключевых проблем для женщин из удаленных районов является длительное время, которое они тратят на дорогу до медицинского учреждения, что оказывает негативное влияние на их физическое и эмоциональное состояние. Эти результаты находят подтверждение в работах, таких как исследование, в котором показано, что длительное время в пути и удаленность от специализированных медицинских центров снижают комплаентность пациенток и негативно сказываются на выживаемости [16]. Также в этом исследовании подчеркивается необходимость создания местных онкологических центров, что позволит облегчить доступ к лечению, сократить

время ожидания и повысить эффективность диагностики и терапии, особенно для женщин с ограничен-

ными финансовыми возможностями для транспортировки [17].

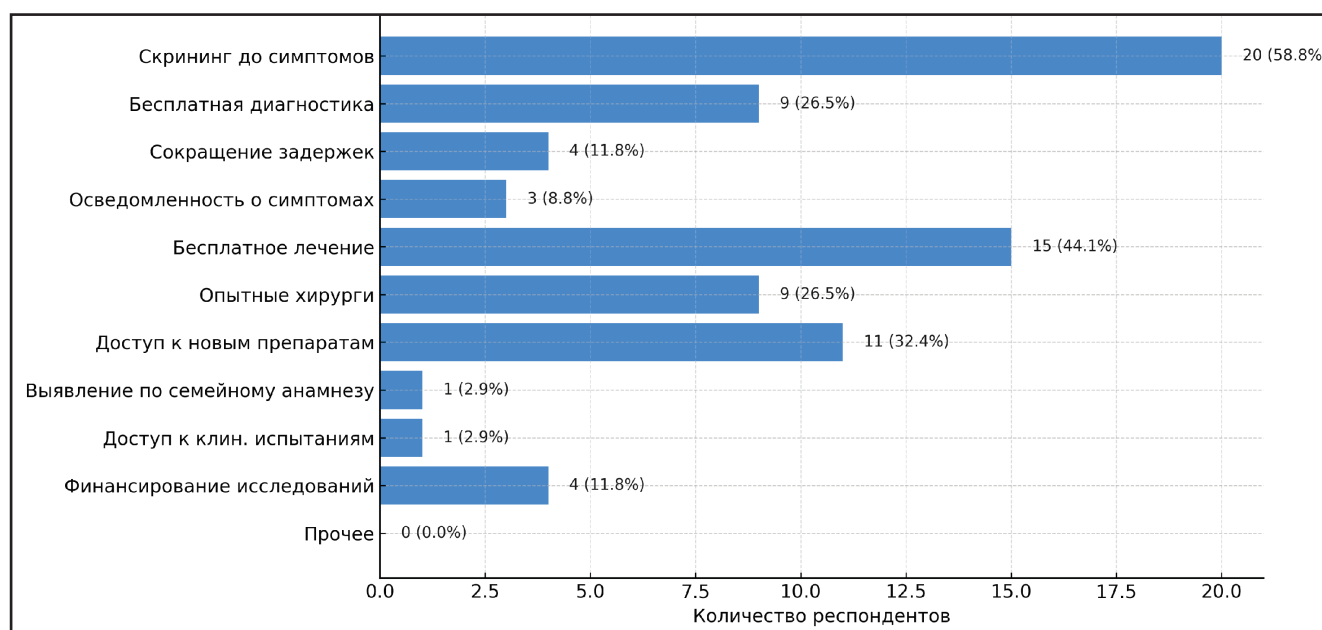


Рисунок 15 – Предложения респонденток по улучшению помощи при раке яичников (n=35)

Социальные и семейные обязанности оказывают значительное влияние на психоэмоциональное состояние женщин, больных раком. Например, исследование (2021) показало, что уход за детьми или пожилыми родственниками значительно повышает уровень стресса среди пациенток и негативно сказывается на их качестве жизни. Подобно этому исследованию, работа авторов подчеркивает важность психоэмоциональной поддержки для женщин, которые сталкиваются с дополнительными нагрузками, связанными с семейными обязанностями и финансовыми трудностями. В исследовании также отмечена необходимость комплексной поддержки, включая помощь специалистов, таких как психологи и социальные работники, а также привлечение родственников для оказания помощи в уходе [18].

Удалённость от медицинского учреждения оказывает значимое влияние на физическое и эмоциональное состояние пациенток. В рамках нашего исследования установлено, что 40% женщин тратят на дорогу более 30 минут, а 25,7% иногородних – свыше двух часов. Эти данные подтверждают выводы систематического обзора [19], согласно которому большое расстояние до медицинского учреждения связано с повышенным стрессом, снижением приверженности к лечению и более поздними стадиями постановки диагноза, особенно у пациенток из сельской местности.

Социально-экономические трудности также играют ключевую роль. В нашем исследовании 25,7% пациенток оценили своё финансовое положение как ниже среднего, что ограничивало их возможности своевременно обращаться за медицинской помощью. Сопоставимые данные представлены в обзоре [19], где подчёркивается, что экономическая уязвимость ограничивает доступ к специализированному лечению, особенно в условиях отсутствия страхового покрытия или транспортной доступности.

Семейные обязанности увеличивают нагрузку на пациенток: в нашем исследовании 31,4% женщин сообщили о необходимости заботиться о детях, пожилых родственниках или больном супруге. Такие дополнительные обязательства могут мешать регулярному получению терапии и влиять на восстановление. Это согласуется с результатами других исследований [19], где показано, что роль основного лица по уходу отрицательно влияет на приверженность лечению.

Низкий уровень осведомлённости о заболевании остаётся проблемой. В исследовании почти половина (40%) пациенток ранее не знали о диагнозе «рак яичников», несмотря на наличие типичных симптомов у большинства. Эти результаты согласуются с данными исследования из Палестины [20], где также установлена недостаточная информированность, особенно среди женщин моложе 50 лет и жительниц сельских районов, что ведёт к задержке в постановке диагноза.

Наконец, проблема недостаточной поддержки со стороны медицинского персонала также подтверждена: только 37,1% наших респонденток отметили высокий уровень профессионального внимания. Это подчёркивает необходимость улучшения системы психологической и информационной поддержки в процессе лечения, что отражено и в систематическом обзоре [21], где подчёркивается значимость программы навигации пациента и эмпатии со стороны врачей для улучшения общего самочувствия и качества жизни в период терапии.

Данные настоящего исследования также подтверждаются результатами, представленными в систематическом обзоре [22], в котором рассмотрено влияние расстояния до онкоцентров на стадию постановки диагноза, стресс и приверженность лечению. Результаты нашего исследования совпадают с ключевыми выводами этого обзора: пациентки из отдалённых регионов

чаще сталкиваются с задержками, эмоциональной нестабильностью и низкой вовлечённостью в терапию. Кроме того, в исследовании [23], проведённом в Палестине, отмечена недостаточная осведомлённость женщин о симптомах рака яичников, что также сходно с нашими данными. Там выявлена чёткая связь между низким уровнем информированности и поздним обращением за медицинской помощью. Сопоставление этих результатов с нашими данными позволяет утверждать, что описанные барьеры носят межстрановой характер и требуют адаптации коммуникационных и инфраструктурных решений.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными международного проекта Every Woman Study, где также отмечались значительные задержки в постановке диагноза, низкая осведомлённость женщин о симптомах заболевания и ограниченный доступ к специализированной помощи [10]. Так, в Канаде, в рамках исследования Every Woman Study™: Canadian Edition, были опрошены 557 женщин с диагнозом рак яичников из 11 провинций Канады. Исследование показало, что только 46% пациенток обратились за медицинской помощью в течение первого месяца после появления симптомов, несмотря на высокий уровень информированности и наличие генетического тестирования у 75% женщин. Особенно остро вопросы доступа стояли у жительниц удалённых регионов, которые сообщали о значительных логистических, финансовых и эмоциональных трудностях [24]. Эти выводы согласуются с результатами нашего исследования, где также были выявлены проблемы географической удалённости, задержек в диагностике и недостаточной системной поддержки. Сходство в результатах подчёркивает универсальность выявленных барьеров и необходимость комплексных подходов к решению проблем доступа и информированности как на национальном, так и на глобальном уровне.

Заключение: Результаты данного исследования подтверждают значительное влияние различных факторов на качество жизни пациенток с РЯ. Так, анализ данных показал, что длительное время в пути до медицинского центра является серьезным препятствием для женщин, особенно тех, кто проживает в отдалённых регионах. Это создает необходимость в создании местных онкоцентров, что позволит улучшить доступ к своевременному лечению и сократить время ожидания.

Информированность пациенток о симптомах РЯ также оставляет желать лучшего: значительная часть женщин не имеет достаточной информации о заболевании, что задерживает обращение за медицинской помощью. Это подчеркивает важность образовательных программ, направленных на повышение осведомлённости о раке, особенно среди женщин с низким уровнем образования и дохода.

Поддержка со стороны медицинских работников и близких также имеет решающее значение для психологического благополучия пациенток. Хотя многие женщины испытывают побочные эффекты лечения, уровень поддержки со стороны медицинского персонала зачастую оказывается недостаточным. Это указывает на необходимость улучшения взаимодействия между

врачами и пациентами, что может способствовать повышению удовлетворенности пациенток и улучшению их общего состояния.

В целом, исследование подчеркивает важность комплексного подхода к лечению РЯ, который включает не только медицинские аспекты, но и социальные, образовательные и психологические факторы. Инвестирование в развитие этих направлений может существенно улучшить качество жизни женщин, столкнувшихся с данным заболеванием.

Список использованных источников:

1. Wang Y., Wang Z., Zhang Z., Wang H., Peng J., Hong L. Burden of ovarian cancer in China from 1990 to 2030: A systematic analysis and comparison with the global level // *Front. Public Health.* – 2023. – Vol. 11. – Art. no. 1136596. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1136596>
2. Sopik V., Iqbal J., Rosen B., Narod S.A. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part I. Incidence // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 138, No. 3. – P. 741-749. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.091>
3. Gu Z.H., Qiu T., Yang S.H., Tian F.Q., Wu H. A study on the psychological factors affecting the quality of life among ovarian cancer patients in China // *Cancer Manag. Res.* – 2020. – Vol. 12. – P. 905-912. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S239975>
4. Hollis R.L., Croy I., Churchman M., Bartos C., Rye T., Gourley C., Herrington C.S. Ovarian carcinosarcoma is a distinct form of ovarian cancer with poorer survival compared to tubo-ovarian high-grade serous carcinoma // *Br. J. Cancer.* – 2022. – Vol. 127(6). – P. 1034-1042. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01874-8>
5. Schilling L., Toussaint A., Weigel A., Lewitz D., Aust G., Töllner J., Oskay-Özcelik G., Hasenburg A., Löwe B., Schmalfeldt B. Predictors of quality of life and resilience in patients with ovarian cancer during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2025. – Vol. 311(4). – P. 1141-1150. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07870-y>
6. Titi I., El Sharif N. Quality of Life and Coping Strategies of Palestinian Women with Breast Cancer in the West Bank: A Cross-Sectional Study // *Healthcare.* – 2025. – Vol. 13(10). – P. 1124. <https://doi.org/10.3390/healthcare13101124>
7. Xu M., Liang R., Zhang A., Wang Z., Zhang L. Developments in ovarian cancer markers and algorithms // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2025. – Vol. 46 (6). – P. 14-22. <https://doi.org/10.22514/ejgo.2025.076>
8. Shirali E., Yarandi F., Ghaemi M., Montazeri A. Quality of Life in Patients with Gynecological Cancers: A Web-Based Study // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2020. – Vol. 21, No. 7. – P. 1969-1975. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.7.1969>
9. Vander Eerden B., de Rooij B.H., Schouten L.J., Boll D., van Hamont D., Vos M.C., Ezendam N.P. Quality of life among borderline ovarian tumor survivors: A comparison with survivors of early-stage ovarian cancer and a cancer-free population: A cross-sectional population-based PROFILES study // *Gynecol. Oncol.* – 2024. – Vol. 189. – P. 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.12.009>
10. Reid F., Bhatla N., Oza A.M., Blank S.V., Cohen R., Adams T., Benites A., Gardiner D., Gregory S., Suzuki M., Jones A. The World Ovarian Cancer Coalition Every Woman Study: Identifying challenges and opportunities to improve survival and quality of life // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2021. – Vol. 31, No. 2. – P. 238-244. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002015>
11. DiMattei V.E., Perego G., Taranto P., Mazzetti M., Rancoita P.M.V., Milano F., Mangili G., Rabaiotti E., Bergamini A., Cioffi R., Candiani M. Socio-demographic and psychological factors associated with quality of life of women undergoing chemotherapy treatment for gynecological cancer // *Support. Care Cancer.* – 2022. – Vol. 30. – P. 7333-7339. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07162-8>

12. Pozzar R.A., Xiong N., Hong F., Wright A.A., Goff B.A., Underhill-Blazey M.L., Berry D.L. Perceived patient-centered communication, quality of life, and symptom burden in individuals with ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2021. – Vol. 163, No. 2. – P. 408–418. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.08.019>
13. Key Statistics on Ovarian Cancer – The World Ovarian Cancer Coalition [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://worldovariancancercoalition.org/about-ovarian-cancer/key-stats/>, свободный. – Дата обращения: 15.07.2025.
14. Reid F., Nyblade L., Ndlovu N., Singh P., Kumar L., Fregnani J.H.T.G., et al. The Every Woman Study™: Ovarian Cancer Patient Experience Study Protocol in Low- and Middle-Income Countries // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19, No. 5. – Art. e0298154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0298154>
15. World Ovarian Cancer Coalition. The Every Woman Study™ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://worldovariancancercoalition.org/our-work/the-every-woman-study/>, свободный. – Дата обращения: 15.07.2025.
16. The impact of driving time, distance, and socioeconomic factors on outcomes of patients with locally advanced rectal cancer [Электронный ресурс] // *PubMed Central*, 2022. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9461354/>, свободный. – Дата обращения: 15.07.2025.
17. Hong K., Liu Y., Yin H., Huang K., Pu X.L., Zhu Z.X. Identifying factors contributing to delayed diagnosis of ovarian cancer // *Int. J. Women's Health*. – 2024. – Vol. 16. – P. 1463–1473. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s473381>
18. Ebrahimi S., Foruzande N., Hosseini S., Pakdin M., Ebrahimi A. The need for social support in adult patients with cancer // *Social Determinants of Health*. – 2021. – Vol. 7. – P. 1–17. <https://doi.org/10.22037/sdh.v7i1.35220>
19. Elattabi C., Lamchabbek N., Boutayeb S., et al. The Impact of Travel Distance on Cancer Stage at Diagnosis for Cancer: A Systematic Review // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2025. – Vol. 22. – Art. No. 518. <https://doi.org/10.3390/ijerph22040518>
20. Elshami M., Tuffaha A., Yaseen A., et al. Awareness of ovarian cancer risk and protective factors: A national cross-sectional study from Palestine // *PLOS ONE*. – 2022. – Vol. 17 (3). – Art. no. e0265452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265452>
21. Chen M.C., Wu V.S., Falk D., Cheatham C., Cullen J., Hoehn R. Patient Navigation in Cancer Treatment: A Systematic Review // *Curr. Oncol. Rep.* – 2024. – Vol. 26. – P. 504–537. <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01514-9>
22. Elattabi C., Lamchabbek N., Boutayeb S., et al. The Impact of Travel Distance on Cancer Stage at Diagnosis for Cancer: A Systematic Review // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2025. – Vol. 22. – Art. No. 518. <https://doi.org/10.3390/ijerph22040518>
23. Elshami M., Tuffaha A., Yaseen A., et al. Awareness of ovarian cancer risk and protective factors: A national cross-sectional study from Palestine // *PLOS ONE*. – 2022. – Vol. 17 (3). – Art. no. e0265452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265452>
24. Reid F., Tone A., Boghosian T., et al. Understanding the experience of Canadian women living with ovarian cancer through the Every Woman Study™: Canadian Edition. Ovarian Cancer Canada, 2022. — Survey of 557 women; comparison across 11 provinces. Available from: <https://ovariancanada.org/articles/every-woman-study-canadian-edition>

АНДАТПА

АНАЛЫҚ БЕЗ ОБЫРЫ БАР ӘЙЕЛДЕРДІҢ ӨМІР СҮРУ САПАСЫНА ӘЛЕУМЕТТІК-ЭКОНОМИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ПСИХОЛОГИЯЛЫҚ ФАКТОРЛАРДЫҢ ӘСЕРІ (ҚАЗАҚСТАН, АБАЙ ОБЛЫСЫ МЫСАЛЫНДА)

Д.Р. Кайдарова¹, Р.О. Болатбекова², О.Б. Андреева³, Б.А. Ансаликов⁴, А.Б. Астаева³, Г.К. Кумарова³, А.А. Жоламанова⁵, Ә.Ф. Жүнісова⁴, Б.Б. Ақылбеков⁴

¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Алматы онкологиялық орталығы», Алматы, Қазақстан Республикасы;

³Абай облысы денсаулық сақтау басқармасының «Ядролық медицина және онкология орталығы» ШЖҚ КМК, Семей, Қазақстан Республикасы;

⁴«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей, Қазақстан Республикасы;

⁵«N 6 емхана» ЖШС, Семей, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Зерттеу аналық без ісігі диагнозы қойылған әйелдердің денсаулық жағдайын талдауға, олардың өмір сүру сапасына әсер ететін факторларды анықтауға, сондай-ақ медициналық қызметтерге қолжетімділік пен ақпараттандыру деңгейін бағалауға арналған. Аналық без ісігі әйелдер арасында кең таралған онкологиялық аурулардың бірі болып табылады, оны кеш анықтау көбінесе жағымсыз нәтижелерге әкеледі. Науқас өмірінің әртүрлі аспектілері оның эмоционалдық және физикалық әл-ауқатына қалай әсер ететінін түсіну маңызды.

Зерттеудің мақсаты – Абай ауданындағы (Қазақстан Республикасы) аналық без обырынан зардап шегетін әйелдердің өмір сүру сапасына әлеуметтік-экономикалық және психологиялық факторлардың әсерін анықтау және көп орталықты зерттеу шеңберінде факторлар арасындағы қалыптасқан байланыстарды бағалау.

Әдістері: Зерттеуге аналық без ісігі диагнозы қойылған 35 әйел қатысты. Деректерге дейінгі жол уақыты, білім деңгейі, отбасылық жағдайы, қаржылық жағдайы, жақындарына күтім көрсету міндеттерінің болуы және науқастарды мазалайтын симптомдар туралы сұрақтарды қамтитын сауалнама арқылы жиналды. Алынған деректерді интерпретациялау үшін сандық және сапалық талдау әдістері қолданылды.

Нәтижелері: Әйелдердің 68,6%-і медициналық мекемеге 30–60 минут ішінде жететінін, бұл олардың жалпы жағдайына әсер ететінін көрсетті. Әйелдердің 54,3%-і орта кәсіптік білімге ие болды. Респонденттердің 54,3%-і үйленген, бұл әлеуметтік қолдау бар екенін білдіреді. Әйелдердің 48,6%-і табыстарын орташа деп бағалаған, бұл емдеуге қолжетімділікке әсер етуі мүмкін. Респонденттердің 68,6%-інде күтім көрсету міндеттері болмаған, бұл эмоционалдық жүктемені азайтуы мүмкін. Ең көп алаңдатқан мәселелердің қатарында жалпы әлсіздік (48,6%) және іштің үлкеюі (57,1%) болды. Көптеген әйелдер онкогинекологтарға жүрген (42,9%).

Қорытынды: Зерттеу көрсеткендей, білім деңгейі және қаржылық жағдай сияқты әлеуметтік-экономикалық факторлар аналық без ісігімен ауыратын әйелдердің өмір сүру сапасына айтарлықтай әсер етеді. Әйелдердің айтарлықтай пайызы медициналық мекемеге уақытында жете алған және медициналық мамандарға қол жеткізген, бұл уақытылы диагноз қою мен емдеуді қамтамасыз етудің маңыздылығын көрсетеді. Алайда, ауру туралы ақпараттандыру деңгейін және психологиялық қолдауға қолжетімділікті арттыру қажет.

Түйінді сөздер: Аналық без қатерлі ісігі, өмір сапасы, мазасыздық және депрессия, онкопсихология, отбасылық қолдау, эмоционалды әл-ауқат.

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF SOCIO-ECONOMIC AND PSYCHOLOGICAL FACTORS ON THE QUALITY OF LIFE OF WOMEN WITH OVARIAN CANCER (ON THE EXAMPLE OF THE ABAY REGION, KAZAKHSTAN)

D.R. Kaidarova¹, R.O. Bolatbekova², O.B. Andreyeva³, B.A. Apsalikov⁴, A.B. Astayeva³, G.K. Kumarova³, A.A. Zholamanova⁵, A.G. Zhunisova⁴, B.B. Akylbekov⁴

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Almaty Oncology Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Center for Nuclear Medicine and Oncology of the Abay Region Health Administration, Semey, the Republic of Kazakhstan;

⁴Semey Medical University, Semey, the Republic of Kazakhstan;

⁵Polyclinic No. 6, Semey, the Republic of Kazakhstan

Relevance: This study analyzes the health status of women diagnosed with ovarian cancer, with a particular focus on identifying factors that influence their quality of life and evaluating their access to healthcare services and the level of disease-related awareness. Ovarian cancer remains one of the most prevalent oncological conditions affecting women, and its frequent late-stage diagnosis significantly contributes to poor prognostic outcomes. It is important to understand how different aspects of a patient's life affect their emotional and physical well-being.

The study aimed to investigate the impact of socio-economic and psychological factors on the quality of life of women diagnosed with ovarian cancer in the Abay Region, and to evaluate the existing relationships between factors within the framework of a multicenter study.

Methods: The study included 35 women with a verified ovarian cancer. Data was collected using a questionnaire comprising items related to travel time to healthcare facilities, educational attainment, marital status, financial circumstances, caregiving responsibilities, and the range of symptoms experienced by participants. Both quantitative and qualitative analytical methods were applied to interpret the collected data.

Results: A total of 68.6% of participants reported a travel time of 30 to 60 minutes to reach a healthcare facility, a factor that may negatively influence their overall well-being. Regarding educational attainment, 54.3% of the women had completed secondary vocational education. Similarly, 54.3% of respondents were married, suggesting the presence of a potential source of social support. In terms of economic status, 48.6% rated their income as average, which may have implications for their ability to access timely and comprehensive treatment. Additionally, 68.6% of participants reported having no caregiving responsibilities, potentially reducing their emotional burden. The most frequently reported symptoms were general weakness (48.6%) and abdominal enlargement (57.1%). Notably, the majority of respondents (42.9%) sought care from gynecologic oncologists.

Conclusion: The study found that socio-economic factors such as education level and financial status have a significant impact on the quality of life of women with ovarian cancer. A considerable proportion of participants reported reasonable travel times to healthcare facilities and access to medical specialists, underscoring the critical role of timely diagnosis and appropriate treatment in managing the disease. However, there is a need to increase awareness of the disease and access to psychological support.

Keywords: ovarian cancer, quality of life, anxiety and depression, oncopsychology, emotional well-being, family support.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Андреева О.Б., Жоламанова А.А., Жүнісова Ә.Ф.; научное руководство – Кайдарова Д.Р., Болатбекова Р.О., Андреева О.Б., Апсаликов Б.А., Астаева А.Б.; исполнение исследования – Болатбекова Р.О., Андреева О.Б., Астаева А.Б., Кумарова Г.К., Жоламанова А.А.; интерпретация исследования – Кайдарова Д.Р., Болатбекова Р.О., Апсаликов Б.А., Астаева А.Б.; создание научной статьи – Кумарова Г.К., Акылбеков Б.Б.

Сведения об авторах:

Кайдарова Д.Р. – д.м.н., профессор, академик НАН РК, первый проректор, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017116593, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0969-5983;

Болатбекова Р.О. – PhD, заведующая отделением онкогинекологии, КГП на ПХВ «Алматинский онкологический центр» УОЗ, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77012221293, e-mail: raikhan_0@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4576-5432;

Андреева О.Б. – врач-онколог химиотерапевт, КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» УЗ ОА, Семей, Республика Казахстан, тел. +77051253090, e-mail: doctor.andreyeva@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2802-9441;

Апсаликов Б.А. – PhD, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой клинической онкологии и ядерной медицины им. профессора Д.Р. Мусинова, НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан, тел. +77052252524, e-mail: bakytbek.apsalikov@smu.edu.kz, ORCID: 0000-0001-6983-9224;

Астаева А.Б. – заведующая отделением химиотерапии, КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» УЗ ОА, Семей, Республика Казахстан, тел. +7716243266, e-mail: aigul.astaeva@mail.ru, ORCID: 0009-0001-9204-5729;

Кумарова Г.К. – врач-онколог химиотерапевт, КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» УЗ ОА, Семей, Республика Казахстан, тел. +77077709107, e-mail: dr_kumarova@mail.ru, ORCID: 0009-0004-2832-2295;

Жоламанова А.А. – врач-онколог маммолог, ТОО «Поликлиника №6», Семей, Республика Казахстан, тел. +77057811319, e-mail: zholamanova_aa@mail.ru, ORCID: 0009-0006-8212-8447;

Жүнісова Ә.Ф. – врач-резидент онколог, НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан, тел. +7716095855, e-mail: asel-1361@mail.ru, ORCID: 0009-0001-1756-6268;

Акылбеков Б.Б. (корреспондирующий автор) – врач-резидент онколог, НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан, тел. +77778583920, e-mail: bakytbek077@gmail.com, ORCID: 0009-0007-2907-888X.

Адрес для корреспонденции: Акылбеков Б.Б., НАО «Медицинский университет Семей», ул. Абая Кунанбаева 103, Семей 071400, Республика Казахстан.

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР ЕМДЕУДЕН ӨТКЕН ӘЙЕЛДЕРДІҢ ӨМІР САПАСЫНА ӘСЕР ЕТЕТІН ФАКТОРЛАРДЫ АНЫҚТАУ

Н.М. КЕРЕЕВА¹, Л.А. ИШИМОВА¹, П.Ж. АЙТМАҒАНБЕТ¹, А.Б. ТУЛЯЕВА¹, С.Т. ТАЖБЕНОВА¹

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Сүт безі қатерлі ісігі (СБКІ) – әйелдер арасында жиі кездесетін онкологиялық аурулардың бірі және оның физикалық, психозмоционалдық, әлеуметтік және сексуалдық салдарлары әйелдердің өмір сапасына (ӨС) теріс әсер етеді. Емнен кейінгі кезеңде ӨС төмендеуі пациенттердің толыққанды оңалуына кедергі келтіруі мүмкін. Сондықтан СБКІ бар әйелдердің ӨС әсер ететін әлеуметтік-демографиялық және клиникалық факторларды зерттеу өзекті мәселе болып табылады.

Зерттеу мақсаты – сүт безі қатерлі ісігі бар емдеуден өткен әйелдердің өмір сапасына әлеуметтік-демографиялық және клиникалық факторлардың әсерін анықтау.

Әдістері: Зерттеу М.Оспанов атындағы БҚМУ Медициналық орталығында жүргізілді. Қатысушылар EORTC QLQ-BR23 стандартына сәйкес сауалнама толтырды. Қатысушылар саны – 103 әйел. Деректерді жинау барысында сауалнама сұрақтарымен қоса респонденттердің әлеуметтік-демографиялық және клиникалық деректері анықталды. Деректер IBM SPSS Statistics 25.0 бағдарламасында өңделді. Статистикалық талдау көпөлшемді логистикалық регрессия әдісі арқылы жүргізілді.

Нәтижелері: Зерттеу нәтижелері бойынша, некеде тұрмайтын ($p=0,022$) және ауруды өздігінен анықтаған әйелдер ($p=0,030$) ӨС төмен бағалады. Жұмысы бар ($p=0,040$) және ағза сақтайтын сүт безінің кеңейтілген секторалды резекция (СБКСР) операциясынан өткен әйелдер ($p=0,013$) дене бейнесін жоғары бағалады және болашаққа сенімі жоғары болды ($p=0,041$). Жұмыссыз және орта білімді әйелдерде сексуалдық функция мен болашаққа сенім көрсеткіштері едәуір төмен болды ($p<0,05$). Зейнеткерлерде қол симптомдары жиірек ($p=0,003$), ал СБКСР операциясынан кейін шаш түсу жиілігі артқаны байқалды ($p=0,030$).

Қорытынды: Алынған зерттеу нәтижелері көрсеткендей СБКІ бар әйелдердің ӨС әсер ететін факторлар көпқырлы. Әлеуметтік-экономикалық жағдай, операция түрі және психозмоционалдық қолдау ӨС айқындайтын негізгі көрсеткіштер болып табылады. Бұл нәтижелер реабилитациялық бағдарламаларды жетілдіруде ғылыми негіз ретінде қызмет ете алады.

Түйінді сөздер: әйел, сүт безі қатерлі ісігі (СБКІ), өмір сапасы (ӨС), EORTC QLQ-BR23, әлеуметтік-демографиялық факторлар, клиникалық факторлар.

Кіріспе: Сүт безі қатерлі ісігі (СБКІ) – бүкіл әлемдегі әйелдерде жиі кездесетін қатерлі ісік [1]. Бұл – ерекше ауру, себебі ол әйелдердің сыртқы келбетіне едәуір әсер етуі мүмкін, бұл өз кезегінде олардың өмір сапасына (ӨС) тікелей немесе жанама түрде ықпал етеді. Бұған қоса, қатерлі ісіктің өзі, оның рецидивінен немесе өлімнен қорқу да әйелдердің психозмоционалдық жағдайын қиындатады [2]. Соңғы онжылдықтарда СБКІ бар науқастардың ӨС зерттейтін жұмыстар саны артып келеді. ӨС бағалау – дер кезінде анықталып, тиісті ем жүргізілген жағдайда болжамы қолайлы болатын кең таралған созылмалы ауру екенін ескергенде, аса маңызды бағыт болып табылады [3]. ӨС адамның денсаулығын физикалық және психикалық тұрғыдан қабылдауын, сондай-ақ оған әсер ететін түрлі аспектілерді қамтиды. Адам ӨС туралы көптеген теориялар Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының денсаулыққа берген анықтамасына негізделген, онда денсаулық, көбінесе, физикалық, психологиялық және әлеуметтік саулық ретінде қарастырылады [4]. Қатерлі ісіктің этиологиясы мен ағымы туралы болжамдар әртүрлі биологиялық, психологиялық, әлеуметтік факторлардың өзара әрекеттесуін зерттеудің маңыздылығын көрсетеді [5]. Бұл онкологиялық науқастар үшін болжамдық фактор болуы мүмкін, сондай-ақ СБКІ рецидивінен кейінгі өмір сүру болжамына әсер ететін маңызды фактор болып табылады [6].

СБКІ диагнозы қойылған әйелдердің ӨС олардың әлеуметтік және экономикалық жағдайымен, сондай-ақ аурудың таралу сатысымен тығыз байланысты. Денсаулық сақтау қызметтерімен жалпы қамтылу жағдайында әлеуметтік-демографиялық сипаттамалардың ӨС әртүрлі компоненттеріне әсері белсенді емдеу кезеңінен кейінгі уақытта айқынырақ байқалады. Отбасындағы және қоғамдағы гендерлік рөлдер де әйелдердің ӨС әсер ететін маңызды фактор болып табылады. Отбасылық міндеттемелер, үй шаруасының ауыртпалығы немесе жұмыс пен жеке өмірді үйлестірудегі қиындықтар әйелдердің ӨС қабылдауына кері әсер етуі мүмкін. Сонымен қатар, СБКІ бар әйелдерде аурудың кеш сатысында анықталуы, аурудың агрессивті рецидиві және/немесе емдеу әдістерінің күрделілігі олардың ӨС теріс ықпал етуі мүмкін [1].

Онкологияда ӨС ұғымы патологияның ерекшеліктеріне және емдеу әдістерінің (хирургиялық, сәулелік және химиотерапия) радикалдылығына байланысты ерекше маңызға ие [7]. Эстетикалық маңызды орган ретінде сүт безін алып тастау әйелдердің физикалық, психологиялық және эмоционалдық жағдайына айтарлықтай зиян келтіреді [8]. Сексуалды функцияны, сексуалды қанағаттануды және дене бітімін ағза сақтайтын операциядан өткен әйелдер жоғары бағалады, ал радикалды мастэктомиядан өткен респонденттер

төмен бағалады. Радикалды мастэктомиядан өткен әйелдер тобында либидоның төмендеуі жиі байқалды, бұл олардың ӨС төмендеуіне әкелді. Бұл зерттеулерде пациенттердің 80%-ы сыртқы түріне қанағаттанғанымен, олардың тек 54%-ы жалаңаш денелерін қабылдай алды [9].

Метаанализ нәтижелері бойынша СБҚІ бар пациенттердің жасы мен ӨС көрсеткіші арасында анық корреляция бар екені көрсетілген ($p=0,03$), және әрбір қосымша жас бірлігі ӨС 0,19-ға артуына әкеледі. Бұл мәліметтер сүт безін сақтау арқылы дене бейнесінің, әлеуметтік және эмоционалдық әл-ауқаттың жақсаратынын көрсеткен басқа да зерттеулермен сәйкес келеді, ал бұл өз кезегінде ӨС артуына әкеледі [10]. Кейбір зерттеулер көрсеткендей, жасы үлкен науқастар қатар жүретін сырқаттарының болуына қарамастан, ем қабылдауға психологиялық тұрғыдан жақсырақ дайын болады [11].

Ерлі-зайыптылар немесе серіктесі бар әйелдер арасында мазасыздықтың жоғары деңгейі байқалды. Бұл жағдай олардың серіктестері ауруды қабылдайтынына сенімсіздік сезімімен де, сонымен қатар олардың серіктестері ауруға байланысты қарым-қатынасты үзуі немесе оларды тастап, басқа әйелге кетіп қалуы мүмкін деген қорқынышпен байланысты болуы мүмкін [12].

СБҚІ отбасыдағы балаларға да әсер етті. Бұл олар үшін үлкен сынақ болды, кейбір аналар өздерінің жағдайын балаларынан жасыруды жөн көрген. Анасының ауруы барысында кейбір балалардың оқу үлгерімінде қиындықтар туындағаны байқалды. Науқастар әлеуметтік болмысын жоғалтып, «қатерлі ісікпен ауыратын» деген таңба тағылғандай сезінген, бұл оларды рухани күйзеліске түсіріп, әлсіретені соншалық — бұл жайлы отбасынан басқа ешкім білмесе екен деп тілеген. Басқа әйелдер бұл ауруға байланысты эмоционалдық күйзелістерін туыстары мен балаларынан жасыруға бейім болған [13]. Бірқатар зерттеулер кәмелетке толмаған балалары бар әйелдерде мазасыздық пен депрессия деңгейінің жоғары болатынын көрсетті. Бұл жағдай олардың балаларына жауапкершілік сезінуімен және осыған байланысты психологиялық жүктеменің артуымен түсіндірілуі мүмкін [14].

Көптеген зерттеулерде анықталған факторлардың басым бөлігі ай сайынғы табыс, медициналық шығындарға жұмсалатын төлемдер және білім деңгейімен байланысты. Білім деңгейі ӨС да әсер етеді [12]. Университеттік білімі бар әйелдердің ӨС жоғары көрсеткіштері бар, бұл жоғары мәдени деңгей мен білімге, сондай-ақ жоғары жалақы алатын жұмысқа байланысты болуы мүмкін. Табыстары шығындарынан төмен адамдармен салыстырғанда, табыстары шығындарына тең немесе одан жоғары болған әйелдерде сексуалдық өмір сапасы бойынша (орташа баллдары тиісінше $33,35 \pm 26,05$ және $52,50 \pm 29,74$; $p=0,003$), сондай-ақ диалық бейімделу деңгейі бойынша ($88,90 \pm 30,55$ және $107,43 \pm 26,61$; $p=0,004$) айтарлықтай жоғары көрсеткіштер көрсетті [15]. Бұл оларға ақпаратқа қол жеткізуге мүмкіндік береді және ауруға бейімделу құралдарының, ресурстарының және стратегияларының көбірек болуына мүмкіндік береді. Сол сияқты, экономикалық ресурстардың ұлғаюы оларға денсаулық сақтаудың осы жаңа жағдайынан туындаған қажеттіліктерді қанағаттандыруға мүмкіндік береді [12]. СБҚІ өмір сүріп жатқан әйелдердің ӨС мен дене бейнесін тереңірек түсіну терапиялық және емдік араласуларды, сондай-ақ қыз-

мет көрсету мен күтім жасаудың заманауи әдістерін әзірлеуге және жетілдіруге көмектесе алады [16]. Сонымен қатар, өмір сапасын зерттеу – сүт безіне радикалды хирургиялық операция жасалған әйелдерге арналған оңалту бағдарламасын дараландыруға мүмкіндік береді [17]. Реконструктивті-қалпына келтіру операциялары хирургиялық оңалтудың озық әдісі болып табылады. Бұл әдістің негізгі міндеті - онкологиялық қауіпсіздікті сақтай отырып, науқастарда психосексуалдық әл-ауқаттың жоғары деңгейін және өмір сапасына қанағаттануды қамтамасыз ету [18].

Бұл зерттеу Қазақстан, соның ішінде Ақтөбе облысы жағдайында СБҚІ ауырып, емдеуден өткен әйелдердің өмір сапасына әсер ететін әлеуметтік-демографиялық және клиникалық факторларды жан-жақты талдаған алғашқы жұмыстардың бірі болып табылады. Сонымен қатар, зерттеу EORTC QLQ-BR23 және QLQ-C30 халықаралық сауалнамаларын Қазақстан жағдайында қолдандудың негізділігін көрсетті. СБҚІ-мен ауыратын әйелдердің өмір сапасына әсер ететін факторларды талдау бұл мәселенің көпқырлылығын және физикалық, әлеуметтік, психосоциалдық, сексуалды аспектілердің өзара тығыз байланысын көрсетеді.

Бұл жұмыс автордың осы тақырыптағы алдыңғы жұмыстарының жалғасы болып табылады. Егер алдыңғы жарияланымдарда сүт безі қатерлі ісігінің әйелдердің өмір сапасына әсері туралы мәліметтерді жинақтау мақсатында халықаралық және отандық ғылыми дереккөздер негізінде әдеби шолу жүргізілген болса [12], өмір сапасы жалпы сипаттамалық деңгейде бағаланса [19], қазіргі зерттеу нақты аймақта (Ақтөбе облысы) жүргізілген эмпирикалық деректерге сүйене отырып, бұл тақырыпты едәуір тереңдетіп, өмір сапасы мен нақты әлеуметтік-демографиялық және клиникалық факторлар арасындағы байланыстарды анықтауға бағытталған кешенді аналитикалық зерттеуді қамтиды. Зерттеуде көпөлшемді логистикалық регрессиялық талдау әдісі қолданылып, науқастардың сипаттамалары мен өмір сапасы шкалалары арасындағы статистикалық маңызы бар байланыстар айқындалды.

Зерттеу мақсаты – сүт безі қатерлі ісігі бар емдеуден өткен әйелдердің өмір сапасына әлеуметтік-демографиялық, клиникалық факторлардың әсерін анықтау.

Материалдар мен әдістер:

Деректерді жинау әдісі. Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан Медициналық университетінің Медициналық орталығының науқастарына EORTC QLQ-BR23 сауалнамасы жүргізілді (рұқсат хат №13/8-21-77). Науқастардың өмір сапасына әлеуметтік-демографиялық, клиникалық факторлардың әсерін анықтау үшін кеңінен танылған, халықаралық және ресейлік тәжірибеде қолданылатын стандартталған сауалнама – EORTC QLQ-BR23 пайдаланылды. Бұл құрал Еуропалық онкологиялық зерттеулер мен емдеу ұйымының (EORTC) өмір сапасын бағалау жөніндегі жұмыс тобы тарапынан 1996 жылы әзірленген. Сауалнама 23 сұрақтан тұрады және 4 функционалдық (дене бейнесі, сексуалдық функция, сексуалдық қанағаттану, болашаққа көзқарас) және 4 симптоматикалық шкалаларға (жүйелік терапияның жанама әсерлері, қол және сүт безі симптомдары, шаш түсу мәселесі) бөлінеді. Әр сұрақ 1–ден (жоқ) 4-ке (өте күшті) дейінгі шкала арқылы бағаланады. Сонымен қатар EORTC өлшеу нұсқаулығы негізінде науқастардың өмір сапасы жайында толыққанды ақпарат алу мақсатында EORTC QLQ-C30 барлық қатерлі ісіктерге тән

өмір сапасын бағалайтын негізгі сауалнамасының «денсаулық жағдайы/өмір сапасы» шкаласының екі сұрағы қолданылды. Бұл екі сұрақта науқастар өздерінің денсаулығы мен жалпы өмір сапасын 1-ден 7-ге дейінгі шкала бойынша бағалады (1-өте жаман, 7-керемет). Бағалау *EORTC Scoring Manual* ұсыныстары бойынша әр шкаланың бастапқы ұпайларын сызықтық трансформациялау арқылы 0-ден 100-ге дейінгі шкалада жүргізілді. Функционалдық шкалалар үшін жоғары балл жоғары өмір сапасына сәйкес келеді, ал симптоматикалық шкалаларда керісінше – жоғары балл жағымсыз симптомдардың күшеюін көрсетеді. Жауап берілмеген сұрақтар нұсқаулық бойынша өңделді: егер шкала бір элементтен тұрса және оған жауап болмаса, ол «болмады» ретінде есептелді [20].

Деректерді жинау барысында сауалнама сұрақтарымен қоса респонденттердің жасы, отбасылық жағдайы, балалар саны, білім беру деңгейі, жұмыспен қамтылуы, тұрғылықты жері, диагноз қою тәсілі, операция түрі сияқты әлеуметтік-демографиялық және клиникалық деректері анықталды.

Таңдама саны. Зерттеу жұмысын жоспарлау барысында үлгі өлшемі $f^2=0,35$ әсер шамасына, қуаттылығы (power) – 0,8, маңыздылық деңгейі (α) – 0,05 болатын регрессиялық талдау үшін Cohen's f^2 калькуляторы арқылы есептелді. Нәтижесінде қажетті үлгі көлемі 82 адам болып шықты. Ықтимал шығындарды (жауап бермегендер және т.б.) ескере отырып, оған +20% қосылып, жалпы 98 адам қатысуы жоспарланды. 2024 жылдың 15 қаңтары мен 2025 жылдың 1 қаңтары аралығында БҚМУ Медициналық орталығына жүгінген 210 науқастың ішінен енгізу критерийлеріне сәйкес келетін 103 адам зерттеуге қатысуға келісім берді.

Енгізу критерийлері: – сүт безінің қатерлі ісігі алғаш рет анықталған, хирургиялық операциядан (радикалды мастэктомия (РМЭ) және ағза сақтайтын сүт безінің кеңейтілген секторальды резекция (СБКР)) операциясынан кейінгі кезеңдегі М.Оспанов атындағы БҚМУ-нің Медициналық орталығына түскен барлық әйелдер; – сауалнама толтыруға келісім бергендер.

Шығару критерийлері: – сүт безінің қатерлі ісігі алғаш рет анықталған, бірақ хирургиялық операция жасауға жатпайтын әйелдер; – қатерсіз ісігі бойынша хирургиялық операциядан өткен науқастар; – ағза сақтайтын сүт безінің секторальды резекция (СБСР) операциядан өткен науқастар; – сауалнама толтыруға келісім бермегендер.

Этикалық аспектілер. Зерттеуді жүргізу алдында «Марат Оспанов атындағы БҚМУ» КЕАҚ этика жөніндегі жергілікті-биоэтикалық комиссиясында ғылыми зерттеу жұмысы қажетті барлық этикалық нормалар мен ережелерді қатаң сақтай отырып, мақұлданды (№9 хаттама, 02.10.2023 ж.). Қатысушыларға зерттеу мақсаттары мен міндеттері, маңыздылығы, кез келген уақытта зерттеуден бас тарту құқығы туралы ақпарат беріліп, деректер құпия болатындығы және олардың жеке баының анонимділігі сақталатындығы атап өтілді. Барлық респонденттер ақпараттандырылған келісімге қол қойып, зерттеуге қатысуға келісім берді.

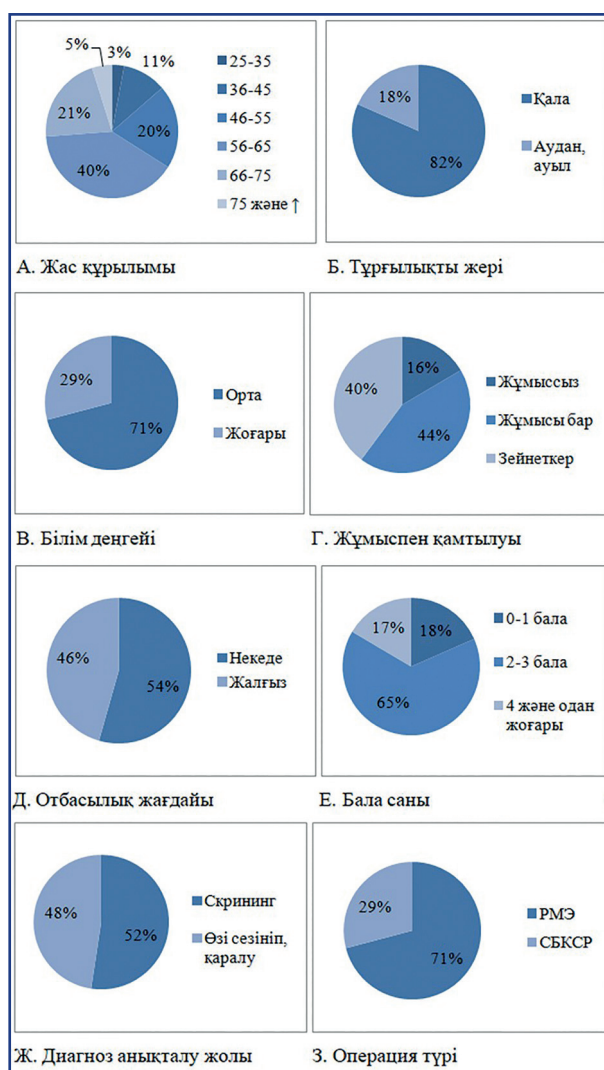
Статистикалық талдау. Мәліметтер IBM SPSS Statistics (version 25.0., Armonk, NY: IBM Corp.) бағдарламасында өңделді. Сандық айнымалылардың таралуына Шапиро-Уилк критерийі арқылы бағалау жүргізілді. Сандық деректер үшін орташа мән (M) және стандартты ауытқу (SD), ал сапалық айнымалылар үшін жиілік (N)

пен пайыздық көрсеткіш (%) есептелді. Сауалнама нәтижелері EORTC өлшеу нұсқаулығына сәйкес 0-ден 100-ге дейінгі мәндері бар сызықтық шкалаларға түрлендірілді [20]. Содан кейін бұл шкалалар олардың орташа мәндеріне негізделген дихотомиялық айнымалыларға (жақсы/нашар) айналды. Функционалдық және денсаулық/өмір сапасы шкалалары үшін 0-50 балл – «нашар», 51-100 – «жақсы» деп; симптоматикалық шкалалар үшін 0-50 – «жақсы», 51-100 – «нашар» деп интерпретацияланды. Әлеуметтік-демографиялық және клиникалық факторлардың өмір сапасына әсерін анықтау үшін көпөлшемді логистикалық регрессия әдісі қолданылды. Бұл әдіс бірнеше тәуелсіз айнымалылардың (мысалы, жас мөлшері, әлеуметтік-экономикалық жағдайы, емдеу түрі, және т.б.) зерттелетін тәуелді айнымалыға (өмір сапасының деңгейі: жақсы, нашар) ықпалын бағалауға мүмкіндік берді. $p<0,05$ – статистикалық мәнділік ретінде қабылданды, ал Exp(B) мәндері әсер ету бағыты мен күшін сипаттайды.

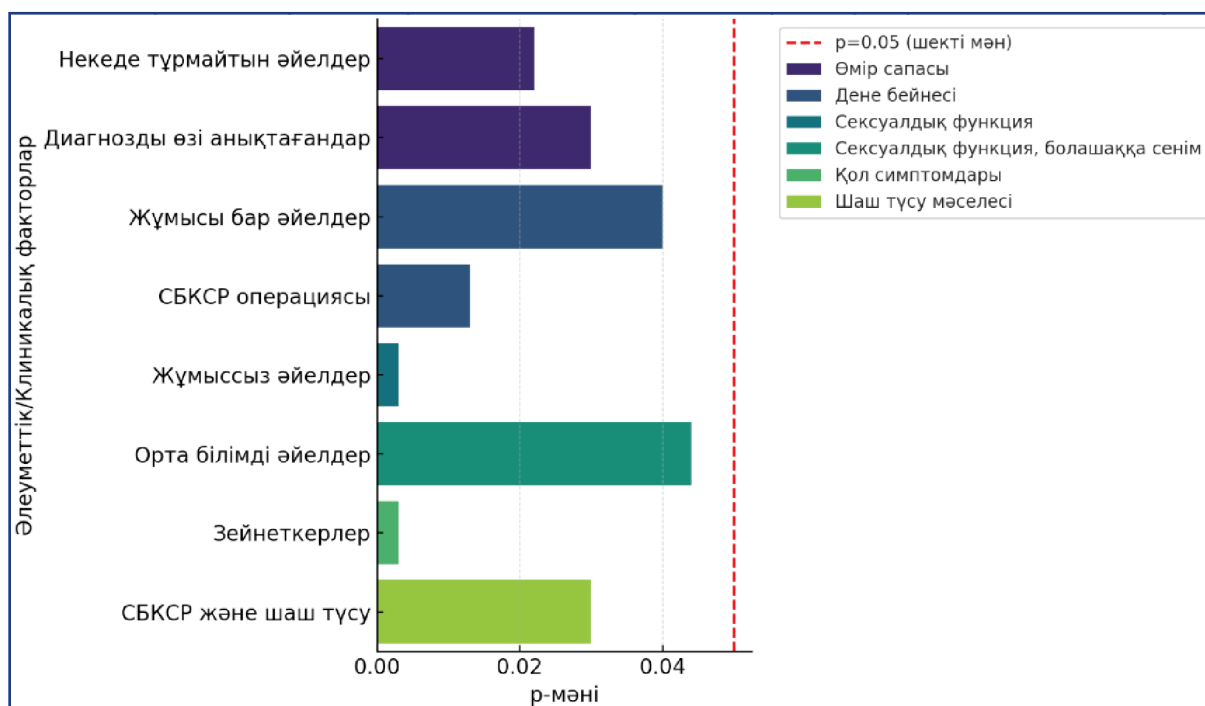
Нәтижелер: Зерттеуге қатысқан әйелдердің әлеуметтік-демографиялық және клиникалық сипаттамалары келесідей болды (1 – сурет): респонденттердің орташа жасы 58,4 жасты ($SD=10,89$) құрады. Жас құрылымы бойынша респонденттердің ең үлкен бөлігін 56-65 жас аралығындағы әйелдер – 39,8% (СИ: 30,4-49,3) құрады, ал ең аз үлес 25-35 жас аралығындағы әйелдерге – 2,9% (СИ: -0,3-6,2) тиесілі болды (1 – сурет. А). Зерттелушілердің көпшілігі – қала тұрғындары (81,6%; СИ: 74,1-89,0), ауыл тұрғындарының үлесі – 18,4% (СИ: 11,0-25,9) (1 – сурет. Б). Білім деңгейіне қарай респонденттердің 70,9%-ы (СИ: 62,1-79,6) орта білімді, ал 29,1%-ында (СИ: 20,4-37,9) жоғары білім болған (1 – сурет. В). Жұмыспен қамтылу жағдайы бойынша ең көп үлес жұмыс істейтіндерге – 43,7% (СИ: 34,1-53,3) және зейнеткерлерге – 39,8% (СИ: 30,4-49,3) тиесілі болса, жұмыссыздар 16,5% (СИ: 9,3-23,7) болды (1 – сурет. Г). Отбасылық мәртебесіне сәйкес, респонденттердің 54,4%-ы (СИ: 44,7-64,0) некеде, ал 45,6%-ы (СИ: 36,0-55,3) некеде болмаған (1 – сурет. Д). Балалар саны бойынша әйелдердің 65,0%-ы (СИ: 55,8-74,3) 2-3 баланың анасы, 18,4%-ында (СИ: 11,0-25,9) 0-1 бала, ал 16,5%-ында (СИ: 9,3-23,7) 4 және одан да көп бала болды (1 – сурет. Е). Диагноз қою жолдарына келсек, 52,4%-ы (СИ: 42,8-62,1) қатерлі ісікті скрининг арқылы анықтаса, 47,6%-ы (СИ: 37,9-57,2) ауру белгілерін өздігінен байқағаннан кейін дәрігерге жүгінген (1 – сурет. Ж). Емдеу әдістері тұрғысынан науқастардың басым бөлігіне (70,9%; СИ: 62,1-79,6) РМЭ жасалған, ал 29,1%-ы (СИ: 20,4-37,9) ағзаны сақтайтын СБКР-нан өткен (1 – сурет. З).

Зерттеу жұмысымызды орындау барысында ӨС әсер ететін әлеуметтік-демографиялық, клиникалық факторлар анықталып, статистикалық талданған болатын (2 – сурет). Бірақ сексуалды қанағаттану шкаласының жеткіліксіз жауаптар санының (15) жинақталуына байланысты есептеуге қосылмады:

1. СБҚІ бар емдеуден өткен әйелдердің денсаулық жағдайы/өмір сапасы шкаласына әлеуметтік-демографиялық, клиникалық факторлардың әсер етуі бойынша жас, тұрғылықты жері және бала саны айтарлықтай әсер етпейтіндігі ($p>0,05$) байқалды (Кесте 1). Некеде тұрған әйелдермен салыстырғанда, жалғызбасты әйелдер ($Exp(B)=0,312$; $p=0,022$), сондай-ақ скрининг арқылы емес, өздігінен қаралып, диагнозы қойылған әйелдер ($Exp(B)=0,339$; $p=0,030$) өздерінің денсаулық жағдайын/өмір сапасын едәуір төмен бағалаған.



1 – сурет. Зерттеуге қатысқан респонденттердің әлеуметтік-демографиялық, клиникалық сипаттамасы (А-З)



2 – сурет. Зерттеуге қатысқан респонденттердің өмір сапасына әсер ететін факторлардың көпөлшемді логистикалық регрессия нәтижелері

Кесте 1 – Сүт безі қатерлі ісігі бар емдеуден өткен әйелдердің өмір сапасының денсаулық жағдайы/өмір сапасы, функционалдық шкалаларына әлеуметтік-демографиялық, клиникалық факторлардың арасындағы байланысты анықтау

Функционал- ды шкалалар	Дене бейнесі			Сексуалды функция			Болашаққа деген перспектива			Денсаулық жағдайы/ Өмір сапасы		
	n (%)	Exp (B) (95% CI)	p-мән	n (%)	Exp (B) (95% CI)	p-мән	n (%)	Exp (B) (95% CI)	p-мән	n (%)	Exp (B) (95% CI)	p-мән
Жасы												
25-35	3	1		3	1		3	1		3	1	
36-45	11	0,0	0,9	11	0,0	0,9	11	0,1 (0,0-4)	0,2	11	0,0	0,99
46-55	21	0,0	0,9	21	0,0	0,9	21	2,3 (0,1-45,8)	0,5	21	1,3 (0,1-18,9)	0,81
56-65	41	0,0	0,9	41	0,0	0,9	41	1,8 (0,1-30,1)	0,6	41	2,8 (0,2-34,2)	0,41
66-75	22	0,0	0,9	22	0,0	0,9	22	5,5 (0,4-71,1)	0,2	22	1,2 (0,1-10,6)	0,9
75 және одан жоғары	5	0,0	0,9	5	0,0	1	5	2,9 (0,2-43,1)	0,4	5	0,6 (0,0-6,5)	0,64
Тұрғылықты жері												
Қала	84			84			84	1		84	1	
Аудан, ауыл	19	3,7 (0,7-18,6)	0,1	19	0,6 (0,1-5,6)	0,7	19	3,2 (0,8-12,6)	0,1	19	0,4 (0,1-1,6)	0,22
Білім деңгейі												
Орта	73			73			73			73		
Жоғары	30	2,0 (0,5-7,6)	0,3	30	5,8 (1,0-32,3)	0,0*	30	0,1 (0,0-0,5)	0,0*	30	1,0 (0,3-3,4)	0,96
Жұмыс орны												
Жұмыссыз	17	1		17	1		17	1		17	1	
Жұмысы бар	45	7,7 (1,1-54,6)	0,0*	45	0,0 (0,0-0,2)	0,0*	45	7,6 (1,1-53,7)	0,0*	45	0,8 (0,1-5,4)	0,85
Зейнеткер	41	4,6 (0,7-26,8)	0,1	41	0,2 (0,0-2,4)	0,2	41	5,7 (1,2-25,4)	0,0*	41	1,4 (0,3-5,7)	0,63
Отбасылық жағдайы												
Некеде	56	1		56	1		56	1	1	56	1	
Жалғыз	47	3,0 (0,9-9,2)	0,0*	47	0,3 (0,0-2,2)	0,2	47	2,7 (0,9-7,8)	0,06	47	0,3 (0,1-0,8)	0,02*
Бала саны												
0-1	19	1		19	1		19	1		19	1	
2-3	67	1,7 (0,2-13,6)	0,6	67	0,0	0,9	67	0,5 (0,1-3,2)	0,4	67	3,7 (0,5-24,2)	0,16
4 және одан жоғары	17	2,6 (0,4-14,8)	0,2	17	0,0	0,9	17	0,6 (0,1-2,8)	0,6	17	0,8 (0,1-4,0)	0,83
Операция түрі												
PMЭ	73	1		73	1		73	1		73	1	
СБКР	30	5,9 (1,4-24,5)	0,0*	30	1,4 (0,2-9,1)	0,6	30	2,7 (0,8-9,1)	0,1	30	0,6 (0,2-2,1)	0,49
Диагноз анықталу жолы												
Скрининг	54	1		54	1		54	1		54	1	
Өзім	49	1,5 (0,5-4,6)	0,4	49	0,7 (0,1-3,9)	0,7	49	1,1 (0,4-3,3)	0,7	49	0,3 (0,1-0,9)	0,03*

* - Көп өлшемді логистикалық регрессия әдісі арқылы шкалалар мен факторлар арасындағы әсер статистикалық маңызды р-мәні (p<0,05)

2. Науқастардың *функционалдық шкалаларына* жас, тұрғылықты жері және бала саны айтарлықтай әсер етпейді ($p > 0,05$) (Кесте 1). Функционалдық шкалаларға әсер ететін статистикалық маңыздылығы бар факторлар ($p < 0,05$): Жұмысы бар ($\text{Exp}(B) = 7,742$; $p = 0,040$), ағза сақтайтын СБКСП операциясынан өткен ($\text{Exp}(B) = 5,988$; $p = 0,013$) науқастар жұмыссыз, операцияның радикалды түрінен өткен науқастарға қарағанда дене бейнесін жақсырақ қабылдайды, сонымен қатар олардың болашаққа деген сенімі жоғары ($\text{Exp}(B) = 7,652$; $p = 0,041$). Жұмыссыз әйелдерде сексуалдық функция көрсеткіші айтарлықтай төмен болған ($\text{Exp}(B) = 0,023$; $p = 0,003$). Сонымен қатар, орта білімді әйелдер жоғары білімді әйелдермен салыстырғанда сексуалдық функцияны ($\text{Exp}(B) = 5,828$; $p = 0,044$) және болашаққа деген сенімді ($\text{Exp}(B) = 0,123$; $p = 0,004$) төмен бағалаған. Ал зейнет жасындағы әйелдер болашаққа сенімді жоғары бағалағаны байқалды ($\text{Exp}(B) = 5,741$; $p = 0,022$).

3. Жұмыс орны мен отбасылық жағдайы, диагноз анықталу жолы мен операция түрі *симптоматикалық көрсеткіштерге* айтарлықтай әсер етпейді ($p > 0,05$) (Кесте 2). Симптоматикалық шкалаларға әсер ететін статистикалық маңыздылығы бар факторлар ($p < 0,05$): Зейнеткерлерде қолдың симптомдары жиі кездеседі ($\text{Exp}(B) = 4,386$; $p = 0,003$). Ағза сақтайтын СБКСП операциясы жасалған пациенттерде шаш түсу мәселесі жиірек кездеседі ($\text{Exp}(B) = 3,565$; $p = 0,030$).

Зерттеу нәтижелеріне сүйенсек, СБКІ емделген әйелдердің өмір сапасына әсер ететін факторлар күрделі әрі көпқырлы сипатқа ие. Некеде тұрған әйелдермен салыстырғанда, жалғызбасты әйелдердің ($p = 0,022$) және өздігінен қаралып, диагнозы анықталған әйелдердің ($p = 0,030$) өмір сапасын төмен бағалауы – әлеуметтік қолдаудың болмауымен, жалғыздық сезімімен және уақытылы медициналық көмекке жүгінбеумен байланысты болуы мүмкін. Бұл факторлар науқастың ауруды қабылдауын қиындатып, психологиялық күйзелісті күшейтіп, жалпы ӨС кері әсер етеді. Функционалдық шкала бойынша, жұмысы бар әйелдердің дене бейнесін жақсырақ қабылдауы ($p = 0,040$) және болашаққа сенімінің жоғары болуы ($p = 0,041$) олардың қоғаммен белсенді қарым-қатынаста болуына, өзін әлеуметтік маңыздылығын сезінуіне байланысты болуы ықтимал. Сонымен қатар, ағза сақтайтын СБКСП операциясының өзі де оң әсерін тигізгені байқалады (дене бейнесі бойынша $p = 0,013$; болашаққа сенім бойынша $p = 0,041$), бұл әйелдердің өз денесін толық жоғалтпай, сыртқы келбетінің сақталуына байланысты өзін жақсырақ қабылдауымен түсіндіріледі. Керісінше, жұмыссыз әйелдерде сексуалды функцияның едәуір төмендегені байқалды ($p = 0,003$). Бұл жағдай әлеуметтік статустың төмендеуімен, психоэмоционалдық қысыммен, табыстың жетіспеуімен және өз-өзіне деген сенімнің төмендеуімен байланысты болуы мүмкін. Орта білімді әйелдердің сексуалды функцияны ($p = 0,044$) және болашаққа деген сенімді ($p = 0,004$) төмен бағалауы – олардың ауру туралы ақпаратты толық түсіне алмауы, қажетті ресурстарға қол жеткізе алмауы және бейімделу стратегияларының шектеулілігімен түсіндіріледі. Ал зейнеткерлердің болашаққа деген сенімінің жоғары болуы ($p = 0,022$) – олардың жас ерекшеліктеріне байланысты өмірден күтілетін мақсаттарының өзгеруімен және өмір тәжірибесінің арқасында психологиялық бейімделу қабілетінің жоғары болуымен байланысты болуы мүмкін. Симптоматикалық шкалалар тұрғысынан алғанда, зейнеткерлерде қолдың симптом-

дарының жиірек кездесуі ($p = 0,003$) – жас ұлғайған сайын қалпына келу процесінің баяулауымен және лимфа айналымының бұзылуымен байланысты болуы мүмкін. Сонымен қатар, ағза сақтайтын СБКСП операциясы жасалған пациенттерде шаш түсу жиірек байқалғаны ($p = 0,030$) – бұл операциядан кейін жалғасатын химиотерапияның жанама әсерлерінің салдары болуы ықтимал.

Осылайша, зерттеу нәтижелері СБКІ-нен кейінгі ӨС көптеген факторлардың әсер ететінін, ал басты назарды тек клиникалық емдеуге ғана емес, сонымен қатар науқастың әлеуметтік және психоэмоционалдық жағдайына аудару қажет екенін көрсетеді.

Талқылау: Зерттеу нәтижелері СБКІ шалдыққан және ем қабылдаған әйелдердің ӨС әсер ететін факторлар көпқырлы және кешенді сипатқа ие екенін көрсетті. Бұл нәтиже өмір сапасына психоәлеуметтік және экономикалық факторлардың көбірек ықпал ететінін көрсететін бірқатар зерттеулердің қорытындыларымен үйлеседі [10]. Дегенмен, кейбір авторлар жас ерекшелігінің маңыздылығын жоққа шығармайды. Мәселен, метаанализ нәтижелеріне сәйкес, науқастың жасы мен ӨС арасында статистикалық тұрғыдан маңызды корреляция анықталған ($p = 0,03$), және әрбір қосымша жас бірлігі өмір сапасы көрсеткішін 0,19 баллға арттыратыны байқалған [11]. Бұл қарама-қайшылықты нәтижелер науқастардың жасына байланысты бейімделу стратегиялары мен әлеуметтік қолдау деңгейіндегі айырмашылықтармен түсіндірілуі мүмкін.

Зерттеу нәтижелері жұмысқа орналасу мен білім деңгейінің маңызды рөл атқаратынын көрсетті. Орта білімді науқастар сексуалдық функцияны ($p = 0,044$) және болашаққа деген сенімді ($p = 0,004$) төмен бағалаған. Жұмысы бар әйелдер өз дене бейнесін анағұрлым жақсы қабылдап ($p = 0,040$), болашаққа деген сенімі жоғары екені ($p = 0,041$) анықталды. Бұл тұжырым әдебиеттегі мәліметтермен үндес келеді. Атап айтқанда, университеттік білімі бар әйелдердің ӨС жоғары, ал табыстары шығындарынан жоғары болған әйелдерде сексуалды функция ($p = 0,003$) және диадалық бейімделу ($p = 0,004$) көрсеткіштері де анағұрлым жоғары екені көрсетілген [16]. Сонымен қатар, ағза сақтайтын операция жасалған науқастар дене бейнесін жақсы қабылдайтынын ($p = 0,013$) және болашаққа сенімінің жоғары екенін ($p = 0,041$) көрсетті. Бұл деректер өзге де зерттеулермен расталады: ағза сақтайтын операциядан кейінгі науқастар өмір сапасын физикалық ($p = 0,001$) және сексуалды ($p = 0,007$) көрсеткіштер бойынша жақсы бағалады [10], сонымен қатар функционалдық көрсеткіштердің жоғары болуымен, болашаққа деген сенімнің артуымен ($p = 0,005$) және сексуалдық қанағаттанудың жоғары деңгейімен ($p = 0,001$) байланысқанын көрсетті [11].

Жоғарыда келтірілген деректер СБКІ күресетін әйелдердің ӨС әсер ететін негізгі факторлар ретінде әлеуметтік қолдау, экономикалық тұрақтылық, білім деңгейі мен операцияның түрі екенін айқындайды. Бұл зерттеу нәтижелері науқастардың өмір сапасына әсер ететін факторларды кешенді түрде түсінуге мүмкіндік береді және онкологиялық аурулардан кейінгі қолдаудың бағыттарын айқындауға негіз бола алады. Атап айтқанда, емнен кейінгі кезеңде тек медициналық емес, психоэмоционалдық, әлеуметтік және эстетикалық аспектілерді де ескеру қажеттігін көрсетеді. Осы бағытта әзірленетін бағдарламалар мен араласуларды жоспарлауда бұл зерттеу ғылыми-тәжірибелік тұрғыда маңызды негіз болып саналады.

Кесте 2 – Сүт безі қатерлі ісігі бар емдеуден өткен әйелдердің симптоматикалық шкаласына элеуметтік-демографиялық, клиникалық факторлардың арасындағы байланысты анықтау

Симптоматикалық шкалалар	Жүйелік терапияның жанама әсерлері			Қолдың симптомдары			Сүт безінің симптомдары			Шаш түсу мәселесі		
	n (%)	Exp (B) (95% CI)	p-мен	n (%)	Exp (B) (95% CI)	p-мен	n (%)	Exp (B) (95% CI)	p-мен	n (%)	Exp (B) (95% CI)	p-мен
Жасы												
25-35	3	1		3			3	1		2	1	
36-45	11	1,6 (0,0-68,7)	0,8	11	0,0	0,9	11	0,0	1	8	0,2 (0,0-20,3)	0,49
46-55	21	2,2 (0,1-37,6)	0,5	21	0,0	0,9	21	0,0	0,9	15	2,1 (0,0-107,2)	0,71
56-65	41	3,3 (0,2-49,3)	0,3	41	0,0	0,9	41	0,0	0,9	27	0,1 (0,0-3,2)	0,19
66-75	22	1,2 (0,1-15,2)	0,8	22	0,0	0,9	22	0,0	0,9	15	0,8 (0,0-16)	0,89
75 және одан жоғары	5	0,7 (0,0-10,3)	0,7	5	0,0	0,9	5	0,0	0,9	3	3,7 (0,1-91,9)	0,42
Тұрғылықты жері												
Қала	84	1		84	1		84	1		55	1	
Аудан, ауыл	19	0,8 (0,2-3,2)	0,8	19	2,4 (0,6-8,5)	0,1	19	7,4 (0,4-120,5)	0,1	15	1,0 (0,2-4,9)	0,99
Білім деңгейі												
Орта	73	1		73	1		73	1		51	1	
Жоғары	30	0,5 (0,1-1,6)	0,2	30	1,3 (0,4-4,1)	0,5	30	1,8 (0,3-8,9)	0,4	19	1,1 (0,2-4,7)	0,94
Жұмыс орны												
Жұмыссыз	17	1		17			17	1		14	1	
Жұмысы бар	45	2,1 (0,3-12,1)	0,3	45	2,2 (0,7-7,2)	0,1	45	0,0	0,9	28	3,5 (0,3-33,1)	0,27
Зейнеткер	41	1,5 (0,3-6,7)	0,5	41	4,3 (1,6-11,7)	0,0*	41	1,1 (0,1-15,5)	0,9	28	4,7 (0,7-30,6)	0,10
Отбасылық жағдайы												
Некеде	56	1		56	1		56	1		42	1	
Жалғыз	47	0,5 (0,1-1,5)	0,2	47	1,1 (0,4-2,6)	0,9	47	1,1 (0,2-4,7)	0,8	28	0,7 (0,2-2,5)	0,60
Бала саны												
0-1	19	1		19	1		19	1		13	1	
2-3	67	1,9 (0,2-15,5)	0,5	67	2,1 (0,3-12,4)	0,4	67	3,6 (0,2-50,8)	0,3	45	4,3 (0,4-40,8)	0,19
4 және одан жоғары	17	2,3 (0,3-14,2)	0,3	17	2,6 (0,6-10,9)	0,2	17	2,2 (0,2-18,3)	0,4	12	2,9 (0,4-18,6)	0,25
Операция түрі												
PMЭ	73	1		73	1		73	1		53	1	
СБКSR	30	1,1 (0,4-3,8)	0,7	30	2,4 (0,8-6,4)	0,1	30	3,5 (0,5-23,8)	0,2	17	3,5 (1,1-11,2)	0,03*
Диагноз анықталу жолы												
Скрининг	54	1		54	1		54	1		35	1	
Өзім	49	2,8 (0,8-9,7)	0,1	49	0,5 (0,2-1,3)	0,2	49	1,2 (0,2-5,7)	0,7	35	0,7 (0,1-2,6)	0,63

* - Көп өлшемді логистикалық регрессия әдісі арқылы шкалалар мен факторлар арасындағы әсер статистикалық маңызды р-мәні (p < 0,05)

Қорытынды: СБҚІ кейінгі ӨС әлеуметтік-демографиялық және клиникалық факторлардың күрделі әсер ететіндігі анықталды. Зерттеу нәтижелері ӨС бағалауда әлеуметтік қолдау деңгейі, жұмыспен қамтылу, білім деңгейі және операция түрі маңызды рөл атқаратынын көрсетті. Атап айтқанда, жұмысы бар, жоғары білімді және ағзаны сақтайтын операциядан өткен әйелдерде дене бейнесіне қанағаттану мен болашаққа сенім деңгейі жоғары болды ($p < 0,05$). Керісінше, жалғызбасты, жұмыссыз және орта білімді науқастардың ӨС төмен бағаланғаны байқалды. Сонымен қатар, зейнет жасындағы әйелдерде қол симптомдарының жиі кездесуі ($p = 0,003$) және СБКСР операциясынан кейін шаш түсу ($p = 0,030$) сияқты нақты симптоматикалық мәселелер тіркелді.

Бұл нәтижелер СБҚІ күресте тек медициналық емдеумен шектелмей, психоәлеуметтік қолдау мен реабилитацияны күшейту қажеттігін дәлелдейді. ӨС әсер ететін факторларды жан-жақты ескеретін кешенді тәсіл – онкологиялық көмектің тиімділігін арттыруға және науқастардың күнделікті өмірге сәтті бейімделуіне ықпал етеді. Зерттеу онкологиялық пациенттерге бағытталған профилактикалық, психоәлеуметтік және ақпараттық қолдау шараларын әзірлеуде маңызды ғылыми-тәжірибелік база бола алады.

Әдебиеттер тізімі:

1. Graells-Sans A., Serral G., Puigpinós-Riera R. Social inequalities in quality of life in a cohort of women diagnosed with breast cancer in Barcelona (DAMA Cohort) // *Cancer Epidemiol.* – 2018. – Vol. 54. – P. 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.03.007>
2. Imran M., Al-Wassia R., Alkhayyat S.S., Baig M., Al-Saati B.A. Assessment of quality of life (QoL) in breast cancer patients by using EORTC QLQ-C30 and BR-23 questionnaires: A tertiary care center survey in the western region of Saudi Arabia // *PloS One.* – 2019. – Vol. 14(7). – Art. no. e0219093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219093>
3. Fanakidou I., Zyga S., Alikari V., Tsironi M., Stathoulis J., Theofilou P. Mental health, loneliness, and illness perception outcomes in quality of life among young breast cancer patients after mastectomy: the role of breast reconstruction // *Qual. Life Res.* – 2018. – Vol. 27. – P. 539-543. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1735-x>
4. Toija A.S., Kettunen T.H., Leidenius M.H.K., Vainiola T.H.K., Roine R.P.A. Effectiveness of peer support on health-related quality of life in recently diagnosed breast cancer patients: a randomized controlled trial // *Support Care Cancer.* – 2019. – Vol. 27 (1). – P. 123-130. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4499-0>
5. Циринг Д.А., Евстафеева Е.А., Пономарева И.В. Психологические особенности женщин, больных раком молочной железы на стадии ремиссии и четвертой стадии // *Сиб. Психол. Журн.* – 2023. – № 88. – С. 144-153 [Ciring D.A., Evstafeeva E.A., Ponomareva I.V. Psixologicheskie osobennosti zhenshhin, bol'nyx rakom molochnoj zhelezy na stadii remissii i chetvertoj stadii // *Sib. Psixol. Zhurn.* – 2023. – № 88. – S. 144-153 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17223/17267080/88/9>
6. Zamanian H., Daryaafzoon M., Foroozanfar S., Fakhri Z., Jalali T., Ghotbi A., Amini-Tehrani M. Which Domains of Social Support Better Predict Quality of Life of Women with Breast Cancer? A Cross-Sectional Study // *Asia Pac. J. Oncol. Nurs.* – 2021. – Vol. 8(2). – P. 211-217. https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_47_20
7. Мантурова Н.Е., Исмагилов А.Х., Карасев В.Е. Качество жизни пациенток в позднем послеоперационном периоде

различных вариантов хирургического лечения рака молочной железы // *Пласт. Хир. Эстет. Мед.* – 2022. – № 3. – С. 5-12 [Manturova N.E., Ismagilov A.X., Karasev V.E. Kachestvo zhizni pacientok v pozdnem posleoperacionnom periode razlichnyx variantov xirurgicheskogo lecheniya raka molochnoj zhelezy // *Plast. Xir. E'stet. Med.* – 2022. – № 3. – S. 5-12 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia20220315>

8. Моногарова М.А., Бит-Сава Е.М., Курбанова М.Г., Дамения А.О. Оценка качества жизни больных раком молочной железы после хирургического лечения // *Проф. Клин. Мед.* – 2020. – № 3(76). – С. 93-98 [Monogarova M.A., Bit-Sava E.M., Kurbanova M.G., Damentia A.O. Ocenka kachestva zhizni bol'nyx rakom molochnoj zhelezy posle xirurgicheskogo lecheniya // *Prof. Klin. Med.* – 2020. – № 3(76). – S. 93-98 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44007234>

9. Konieczny M., Fal A. The influence of the surgical treatment method on the quality of life of women with breast cancer // *Eur. J. Breast Health.* – 2023. – Vol. 19(2). – P. 121-127. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2023.2022-9-1>

10. Kapoor R., Dey T., Khosla D., Laroiya I. A prospective study to assess the quality of life (QOL) in breast cancer patients and factors affecting quality of life // *Innov. Pract. Breast Health.* – 2024. – Vol. 2. – Art. 100004. <https://doi.org/10.1016/j.ibreh.2024.100004>

11. Mokhtari-Hessari P., Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018 // *Health Qual. Life Outcomes.* – 2020. – Vol. 18(1). – Art. 338. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01591-x>

12. Ишимова Л., Айтмаганбет П., Туляева А., Кереева Н.М., Умарова Г.А. Качество жизни женщин с раком молочной железы: обзор литературы // *Онкол. Радиол. Казахстана.* – 2024. – № 3(73). – С. 75-83 [Ishimova L., Ajtmaganbet P., Tulyaeva A., Kereeva N.M., Umarova G.A. Kachestvo zhizni zhenshhin s rakom molochnoj zhelezy: obzor literatury // *Onkol. Radiol. Kazaxstana.* – 2024. – № 3(73). – S. 75-83 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-20243-73-75-83>

13. Heidary Z., Ghaemi M., Rashidi B.H., Gargari O.K., Montazeri A. Quality of life in breast cancer patients: a systematic review of the qualitative studies // *Cancer Control.* – 2023. – Vol. 30. – Art. no. 10732748231168318. <https://doi.org/10.1177/10732748231168318>

14. Aggeli P., Fasoi G., Zartaloudi A., Kontzoglou K., Kontos M., Konstantinidis T., Kalemikerakis I., Govina O. Posttreatment anxiety, depression, sleep disorders, and associated factors in women who survive breast cancer // *Asia Pac. J. Oncol. Nurs.* – 2021. – Vol. 8(2). – P. 147-155. https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_65_20

15. Telli S., Gürkan A. Examination of sexual quality of life and dyadic adjustment among women with mastectomy // *Eur. J. Breast Health.* – 2019. – Vol. 16(1). – P. 48-54. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2019.4969>

16. Ettridge K., Scharling-Gamba K., Miller C., Roder D., Prichard I. Body image and quality of life in women with breast cancer: appreciating the body and its functionality // *Body Image.* – 2022. – Vol. 40. – P. 92-102. <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2021.11.001>

17. Аликова З.Р., Мамиева А.Э., Джиоева И.А., Козырева Ф.У. Оценка качества жизни женщин разных возрастных групп по уровню физического и функционального состояния после хирургического лечения рака молочной железы // *Менеджер здравоохранения.* – 2023. – № 9. – С. 64-70 [Alikova Z.R., Mamieva A.E., Dzhioeva I.A., Kozyreva F.U. Ocenka kachestva zhizni zhenshhin raznyx vozrastnykh grupp po urovnyu fizicheskogo i funktsional'nogo sostoyaniya posle xirurgicheskogo lecheniya raka molochnoj zhelezy // *Menedzher*

zdravooxraneniya. – 2023. – № 9. – С. 64-70 (in Russ.). <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2023-9-64-70>

18. Кадыр Д., Кабилдина Н., Крук Е., Кабилдин Ж. Реконструктивно-восстановительные операции как вариант хирургической реабилитации при лечении рака молочной железы: обзор литературы // Онкол. Радиол. Казахстана. – 2024. – № 3(73). – С. 84-91 [Kadyr D., Kabilidina N., Kruk E., Kabilidin Zh. Rekonstruktivno-vosstanovitel'nye operacii kak variant xirurgicheskoy rehabilitacii pri lechenii raka molochnoj zhelezy: obzor literatury // Onkol. Radiol. Kazaxstana. – 2024. – № 3(73). – С. 84-91 (in Russ.).] <https://ojs.oncojournal.kz/index.php/oncol-and-radiol-of-kazakhstan/article/view/304/214>

19. Айтмағанбет П., Ишимова Л., Туляева А., Абдикадирова И., Тажбенова С. Сүт безі қатерлі ісігі бар емдеуден өткен әйелдердің өмір сапасы // Онкол. Радиол. Казахстана. – 2025. – № 2(76). – С. 56-62 [Aitmaganbet P., Ishimova L., Tulyayeva A., Abdikadirova I., Tazhbenova S. Syt bezi qaterli isigi bar emdeuden otken әjelderdiң өmir sapasy // Onkol. Radiol. Kazaxstana. – 2025. – № 2(76). – С. 56-62 (in Russ.).] <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2025-2-76-437>

20. Scoring Manual. EORTC – Quality of Life, 17.10.2017 [Электронный документ]. – Режим доступа: свободный, 03.07.2025. – Адрес доступа: <https://qol.eortc.org/manual/scoring-manual/>

АННОТАЦИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН, ПРОШЕДШИХ ЛЕЧЕНИЕ ОТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.М. Кереева¹, Л.А. Ишимова¹, П.Ж. Айтмағанбет¹, А.Б. Туляева¹, С.Т. Тажбенова¹

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М.Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний среди женщин, и его физические, психоэмоциональные, социальные и сексуальные последствия негативно влияют на качество жизни (КЖ) пациенток. Снижение КЖ в постлечебный период может затруднить полноценную реабилитацию. Поэтому исследование социально-демографических и клинических факторов, влияющих на КЖ женщин с РМЖ, является актуальной.

Цель исследования – определить влияние социально-демографических и клинических факторов на качество жизни женщин, прошедших лечение от рака молочной железы.

Методы: Исследование было проведено в Медицинском центре ЗКМУ имени М. Оспанова. Участницы заполнили анкету согласно стандарту EORTC QLQ-BR23. Общее количество участниц составило 103 женщины. В ходе сбора данных, наряду с анкетированием, были получены социально-демографические и клинические характеристики респондентов. Обработка данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics 25.0. Статистический анализ выполнен с использованием метода многомерной логистической регрессии.

Результаты: Согласно результатам исследования, незамужние женщины ($p=0,022$) и женщины, самостоятельно выявившие заболевание ($p=0,030$), оценили свой КЖ ниже. Трудоустроенные пациентки ($p=0,040$) и женщины, перенёвшие органосохраняющую расширенную резекцию молочной железы (РСРМЖ) ($p=0,013$), выше оценили образ тела и проявляли большую уверенность в будущем ($p=0,041$). У безработных и женщин со средним образованием показатели сексуальной функции и уверенности в будущем были значительно ниже ($p<0,05$). У пенсионерок чаще отмечались симптомы со стороны руки ($p=0,003$), а после РСРМЖ чаще наблюдалось выпадение волос ($p=0,030$).

Заключение: Полученные результаты показывают, что на КЖ женщин с РМЖ влияет множество факторов. Социально-экономическое положение, тип операции и уровень психоэмоциональной поддержки являются основными определяющими показателями КЖ. Эти данные могут служить научной основой для совершенствования реабилитационных программ.

Ключевые слова: женщина, рак молочной железы (РМЖ), качество жизни (КЖ), EORTC QLQ-BR23, социально-демографические факторы, клинические факторы.

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF FACTORS AFFECTING THE QUALITY OF LIFE OF WOMEN AFTER BREAST CANCER TREATMENT

N.M. Kereyeva¹, L.A. Ishimova¹, P.Zh. Aitmaganbet¹, A.B. Tulyayeva¹, S.T. Tazhbenova¹

¹West Kazakhstan M. Ospanov Medical University, Aktoke, Republic of Kazakhstan

Relevance: Breast cancer (BC) is one of the most common oncological diseases among women, and its physical, psycho-emotional, social, and sexual consequences negatively affect patients' quality of life (QoL). A decrease in QoL in the post-treatment period may hinder full rehabilitation. Therefore, studying the sociodemographic and clinical factors affecting QoL in women with BC remains relevant.

The study aimed to identify the impact of sociodemographic and clinical factors on the quality of life of women after breast cancer treatment.

Methods: The study was conducted at the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University Medical Center. Participants completed the EORTC QLQ-BR23 standardized questionnaire. A total of 103 women took part in the study. In addition to the questionnaire, sociodemographic and clinical data were collected. Data analysis was carried out using IBM SPSS Statistics 25.0. Multivariate logistic regression was used for statistical analysis.

Results: The results showed that unmarried women ($p=0.022$) and those who detected the disease independently ($p=0.030$) reported significantly lower QoL. Employed women ($p=0.040$) and those who underwent breast-conserving extended sectoral resection (BCESR) ($p=0.013$) rated their body image and confidence in the future higher ($p=0.041$). Unemployed and moderately educated women had significantly lower scores in sexual function and future outlook ($p<0.05$). Pensioners more frequently experienced arm symptoms ($p=0.003$), while increased hair loss was noted after BCESR ($p=0.030$).

Conclusion: The findings reveal that multiple factors influence the QoL of women with BC. Socio-economic status, type of surgery, and psycho-emotional support are key determinants of QoL. These results may provide a scientific basis for enhancing rehabilitation programs.

Keywords: woman, breast cancer (BC), quality of life (QoL), EORTC QLQ-BR23, sociodemographic factors, clinical factors.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Қаржыландыру: Авторлар зерттеуді қаржыландырудың жоқтығын айтады.

Авторлардың үлесі: Мақаланы зерттеу мен дайындауға барлық авторлар бірдей үлес қосты.

Авторлар деректері:

Кереева Н.М. – м.ғ.к., доцент, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ «Онкология» кафедрасы, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы, тел. +77014536721, e-mail: nrgi77@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6205-4029;
Ишимова Л.А. (хат жазушы автор) – 7M10101 «Қоғамдық денсаулық сақтау» білім беру бағдарламасының 2 курс магистранты, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ «Қоғамдық денсаулық және денсаулық сақтау» кафедрасы, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы, тел. +77058142790, e-mail: ishimova.lunara@mail.ru, ORCID: 0009-0005-2712-3873;
Айтмағанбет П.Ж. – PhD, доцент, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ «Қоғамдық денсаулық және денсаулық сақтау» кафедрасы, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы, тел. +77023398577, e-mail: perizat.a@zktmu.kz, ORCID: 0000-0002-1958-0493;
Туляева А.Б. – PhD, ассистент, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ «Онкология» кафедрасы, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы, тел. +77016599861, e-mail: dekart_85@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7149-0121;
Тажбенова С.Т. – PhD, доцент, «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ «Қоғамдық денсаулық және денсаулық сақтау» кафедрасы, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы, тел. +77027895289, e-mail: t.sault@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4073-0070.

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Ишимова Л.А., «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ «Қоғамдық денсаулық және денсаулық сақтау» кафедрасы, Маресьева к. 68, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПАЦИЕНТУ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И РЕАКЦИЕЙ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» С ПОРАЖЕНИЕМ КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С ЭНТЕРОКОЛИТОМ, ВЫЗВАННЫМ КЛОСТРИДИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

К.У. БАТЫРБЕКОВ¹, А.А. ГАЛИАКБАРОВА¹, В.М. КЕМАЙКИН¹,
А.С. СУЛЕЙМЕНОВА¹, А.В. КОЛЕСНЕВ¹

¹ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — это перенос кишечного содержимого от здорового донора пациенту для восстановления нормальной микрофлоры. Материал содержит полезные бактерии, грибки, антитела, пребиотики и другие биологически активные компоненты. Наиболее эффективно ТФМ применяется при рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*, показывая лучшие результаты по сравнению с традиционным лечением, например ванкомицином. Исследования также указывают на потенциал ТФМ в терапии воспалительных заболеваний кишечника, ожирения, метаболического синдрома и функциональных нарушений ЖКТ. В последние годы метод получил широкое признание и рассматривается как возможная терапия первой линии при *Clostridium difficile*.

Цель исследования — представить первый в Казахстане успешный клинический опыт трансплантации фекальной микробиоты у пациента с миелодиспластическим синдромом и реакцией «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника и клостридиальной инфекцией.

Методы: Описан клинический случай 43-летнего пациента, перенесшего гаплоидентичную трансплантацию костного мозга по поводу миелодиспластического синдрома. В раннем посттрансплантационном периоде у пациента развились тяжёлые проявления реакции «трансплантат против хозяина» с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта: выраженная диарея, боль в животе, потеря массы тела, признаки дисбиоза и нутритивной недостаточности. После неэффективной терапии стероидами и поддерживающими средствами было принято решение о проведении ТФМ с использованием тщательно отобранного донорского материала.

Результаты: Проведенная процедура ТФМ оказалась клинически успешной: в течение нескольких дней отмечено улучшение общего состояния, снижение выраженности диареи, стабилизация массы тела, восстановление аппетита. Эндоскопическое и гистологическое исследование слизистой кишечника подтвердило снижение воспалительных изменений. Никаких побочных эффектов, осложнений или признаков системной инфекции после ТФМ не зафиксировано.

Заключение: Успешное применение ТФМ в данном случае демонстрирует потенциал данного метода как дополнительного терапевтического инструмента при наличии реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника, особенно при стероид-резистентных формах заболевания.

Ключевые слова: трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), кишечная микробиота, миелодиспластический синдром (МДС), реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), дисбиоз.

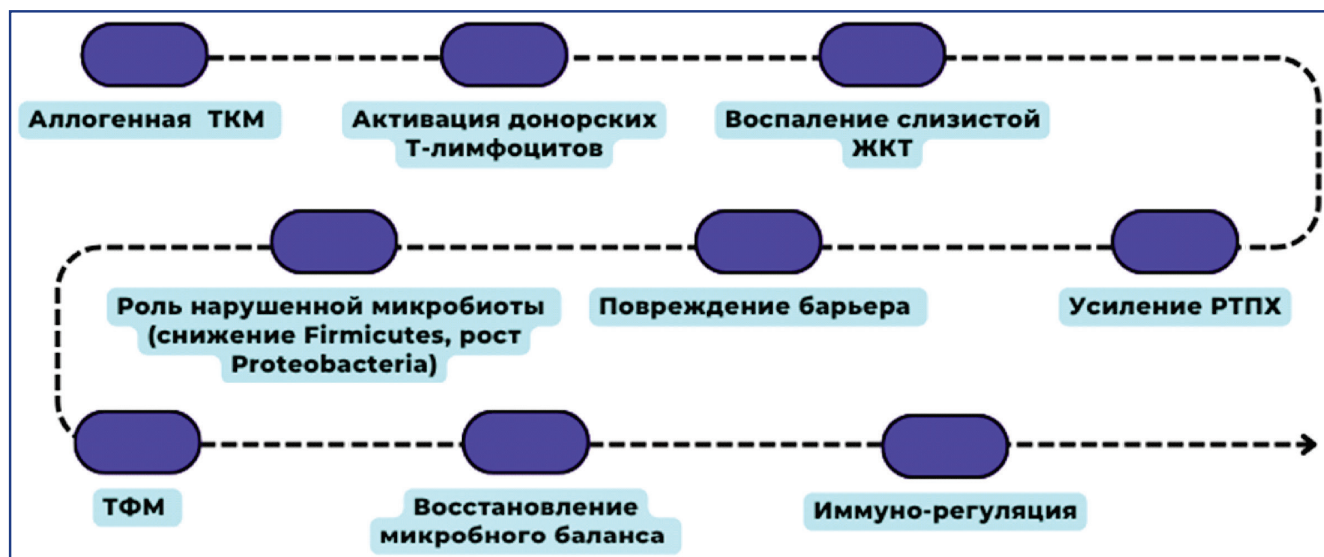
Актуальность: Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) представляет собой тяжёлое осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, включая пересадку при миелодиспластическом синдроме (МДС). При РТПХ иммунные клетки донора атакуют ткани реципиента, считая их чужеродными. РТПХ может проявляться в острой либо хронической форме, воздействуя на разные органы и системы организма. Острая РТПХ, как правило, развивается в течение первых 100 суток после трансплантации и может включать кожные высыпания, диарею,

поражение печени. Хроническая РТПХ развивается позднее и может проявляться в виде кожных изменений, поражения легких, желудочно-кишечного тракта и иных органов. Оба вида РТПХ могут быть тяжёлыми и представлять угрозу для жизни больного. Схема патогенеза РТПХ представлена на рисунке 1.

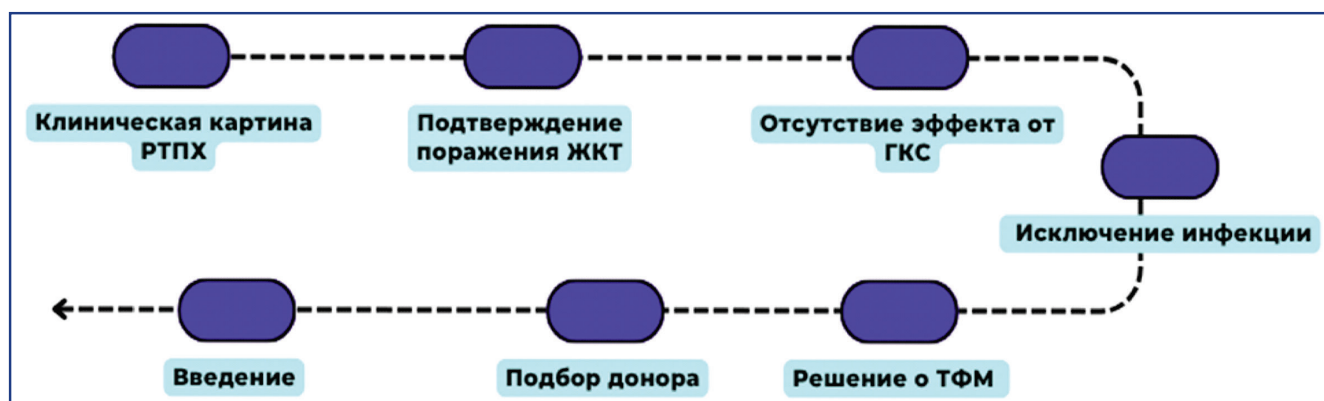
Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — это медицинская процедура, при которой проводится перенос кишечного содержимого здорового человека в кишечник пациента. Это перенос не просто кала, а целой экосистемы, включающей в себя милли-

арды бактерий, грибов, вирусов (бактериофагов), пребиотики, природные антибиотики, секреторные иммуноглобулины (в основном IgA), белки слизи, желчные кислоты и другие биологически активные компоненты. Этот метод приобрел широкую известность в связи с высокой эффективностью в лечении рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* (CDI). Кроме того, предварительные данные указывают на потенциал ТФМ в терапии воспалительных заболеваний кишечника, ожирения, метаболического синдрома и функ-

циональных расстройств ЖКТ. В последнее десятилетие метод активно изучается, и некоторые эксперты рекомендуют ТФМ в качестве терапии первой линии при CDI, включая рецидивирующие и резистентные формы заболевания. Рандомизированные контролируемые исследования подтвердили, что эффективность ТФМ превосходит традиционную терапию ванкомицином при рецидивирующей CDI [1]. Алгоритм принятия решения о проведении ТФМ представлен на рисунке 2.



Легенда: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», ТКМ – трансплантация костного мозга, ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты
Рисунок 1 – Схема патогенеза реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника и нарушением микробиоты



Легенда: ГКС – глюкокортикостероид, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты.
Рисунок 2 – Алгоритм принятия решения о трансплантации фекальной микробиоты при кишечной реакции «трансплантат против хозяина»

Цель исследования – представить первый в Казахстане успешный клинический опыт применения трансплантации фекальной микробиоты у пациента с миелодиспластическим синдромом с реакцией «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника и клостридиальной инфекцией.

Материал и методы: Был проведен ретроспективный анализ клинического случая пациента с МДС и развившейся после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) кишечной формой РТПХ, осложнен-

ной тяжелым дисбиозом и клинически значимыми симптомами. ТФМ проводили с использованием донорского материала, подготовленного в соответствии с международными протоколами безопасности [2].

Клинический случай:

Информация о пациенте: Пациент Т., 43 лет, при поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, периодическую боль в мышцах ног, снижение аппетита, отсутствие прибавки веса. Из анамнеза заболевания известно, что дебют заболевания наступил в 2012 г.,

когда периодически начали появляться синяки на теле.

Клинические данные: В июле 2018г. в отделении гематологии Городской больницы №1 г. Астана (Казахстан) на основании данных гистологического, цитологического, цитофлуориметрического и FISH исследований костного мозга верифицирован диагноз «Миелодиспластический синдром, гипопластический вариант с клоном пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ-клон), без признаков гемолиза».

Согласно результатам гистологического исследования костного мозга от 05.07.2018, морфологическая картина может соответствовать гипоплазии мегакариоцитарного ростка.

Гистологическое исследование костного мозга от 16.07.2018: В костном мозге морфологическая картина подозрительна по принадлежности к субстрату МДС.

Цитофлуориметрическое исследование периферической крови на ПНГ от 27.06.2018: ПНГ-клон на моноцитах – 2,81%; гранулоцитах – 1,95%; эритроцитах тип II – 0,23%; тип III – 1,2% (суммарный – 1,43%).

FISH от 02.08.2018: EGR1/D5S23, D5S721 -5;5q: не обнаружена

FISH -7/7q- от 12.10.2022г:

Кариотип: nucish (KMT2E, EZH2, CEP7) x2[200].

Заключение: Делеция локусов 7q22/7q36, моносомия 7 хромосомы в проанализированных интерфазных ядрах не выявлены.

Пациентка получала иммуносупрессивную терапию Циклоспорином и переливания компонентов крови, положительного эффекта от лечения не получено.

После определения частично совместимого донора пациентка была направлена в национальный научный онкологический центр, где выполняется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

17.05.2023 г. пациентка поступила в Национальный научный онкологический центр (ННОЦ, Астана, Казахстан) для дообследования. По результатам контрольной пункции костного мозга от 18.05.2023 избытка бластов, трансформации не обнаружено, сохраняется гипоплазия с признаками диспоэза.

Миелограмма от 18.05.2023: бласты – 2,4%. Представленные препараты из пунктата костного мозга – клеточные, полиморфные. Дифференциальный подсчет миелокариоцитов произведен на 500 клеток. Эритропоэз нормобластического типа кроветворения с чертами мегалобластозности. Эритроидный росток расширен до 30,6%, созревание не нарушено, отмечаются признаки дисэритропоэза. Гранулоцитарный росток сохранен, представлен на всех стадиях созревания равномерно.

22.05.2023г. проведено введение ритуксимаба 375мг/м²/сут в монорежиме за 2 недели до планируемого начала режима кондиционирования и 3 недели до трансфузии гапло-ТГСК.

Проведен весь объем необходимого обследования перед ТКМ; пациентка проконсультирована профильными специалистами; все результаты исследований и консультации абсолютных противопоказаний для гапло-ТКМ от сына не выявили.

14.06.2023 г., после кондиционирования по схеме Bu8 мг/кг + Flu 30 мг/м² и премедикации проведена

трансфузия взвеси гемопоэтических стволовых клеток в объеме 330 мл, в количестве CD34 – 6,1 млн/кг массы тела реципиента, CD3 – 21,3 млн/кг. Пациентка удовлетворительно перенесла процедуру.

13.06.2023г (-1Д) начата терапия с ингибитором кальциневрина такролимусом из расчета 0,03 мг*кг/сут с целью профилактики РТПХ под контролем концентрации вещества в крови. Приживление наступило на 21-ый день после ТГСК.

Диагностика: 31.08.2023г. пациент госпитализирован в ННОЦ в экстренном порядке в связи с тяжестью состояния (ECOG 3 балла). Тяжесть обусловлена выраженным болевым синдромом вследствие острой язвы антрального отдела желудка, диареей (РТПХ кишечника?) и трансфузионной зависимостью. По месту жительства 28.08.2023 была клиника обострения язвы желудка с кровотечением. На ФГДС – острая язва желудка, состоявшееся кровотечение. 05.09.23 к иммуносупрессивной терапии добавлен преднизолон в минимальных дозах 0,5 мг/кг с учетом увеличения объема стула до 750 мл, повышенного кальпротектина(448), диспепсического синдрома (тошнота, рвота). Состояние расценено как острая РТПХ кишечника и верхних отделов ЖКТ. Кровотечение.

11.09.23 г., учитывая сохраняющиеся клинические проявления РТПХ кишечника, тенденцию к рубцеванию язвы по данным ФГДС, решено назначить метилпреднизолон из расчета 1 мг/кг.

18.09.2023 г., с учетом отсутствия положительного эффекта от метилпреднизолонa и риска глубокой иммуносупрессии, препарат отменен. В качестве иммуносупрессивной терапии продолжен такролимус во внутривенной форме. Проведена колоноскопия под внутривенным наркозом, заключение: Язвенный терминальный илеит. Язвенный колит, тотальное поражение.

19.09.2023г. пациент консультирован гастроэнтерологом, диагноз: РТПХ ЖКТ? Псевдомембранозный колит? ЦМВ колит? Начата терапия метронидазолом. Получен положительный анализ на токсины Clostridium difficile.

25.09.2023 г. получен результат гистологического исследования кишечника: слизистая оболочка толстой кишки с изъязвлением, повышенным апоптозом, деформацией и выпадением крипт. Данная морфологическая картина с учетом клиническо-анамнестических данных наиболее соответствует изменениям при РТПХ с поражением кишечника (IV степень по Лернеру).

Таким образом, учитывая эндоскопическую картину кишечника, положительные результаты на исследование токсинов Clostridium difficile и данные гистологического исследования ткани кишечника, констатировано сочетание двух патологий кишечника: энтероколит, вызванный клостридиальной инфекцией, и тяжелая РТПХ кишечника. Клинические проявления: диарея до 10-ти раз, стул слизистого характера, темно зеленого цвета объемом до 1100 мл, тошнота, рвота до несколько раз, боли в животе, требующие обезболивания. Иммуносупрессивная терапия: такролимус в/в под контролем концентрации вещества в крови. Частое обезболивание трамаолом, симптоматическая посиндромная терапия, мезазолин ректально.

Лечение: 27.09.23 под внутривенным наркозом проведены эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия, через гастроскоп в нисходящее колено двенадцатиперстной кишки введена фекальная микробиота в количестве 50 мл, также при колоноскопии в подвздошную кишку введена фекальная микробиота в количестве 150 мл. В динамике постепенно с 20.10.23 наблюдалось уменьшения частоты диареи до 1-2 раз в сутки, характер стула изменен: кашицеобразный, коричневого цвета. Болевой синдром купирован. Начат прием пероральных форм лекарственных средств, питание самостоятельное. Сохраняется периодический диспепсический синдром.

13.12.2023 г. госпитализация в Центр гематологии г. Караганда. Проведена оценка активности хронической РТПХ согласно критериям Национальных институтов здравоохранения США (NIN, Consensus Conference, 2014) [2]: ECOG – 2 балла.

Кожа: объективно имеется очаговый гиперкератоз, шелушение, синдром сухой кожи – данные симптомы не учитываются при подсчете баллов – 0 баллов.

Глаза: периодическая сухость глаз, без нарушения зрения использование капель ситуационно: натуральная слеза/дексатобром – 1 балл.

Желудочно-кишечный тракт: тошнота, рвота – 1 раз в сутки, стул – 2 раза в сутки, кашицеобразный, без патологических примесей – 2 балла.

Результаты: Пациентка Т., 43 лет, с диагнозом «миелодиспластический синдром», перенесла аллогенную ТКМ. В посттрансплантационном периоде наблюдалось ухудшение состояния: фебрильная температура, диарея, гипотензия, тяжелая нейтропения. Диагностирован сепсис, вызванный *Staphylococcus epidermidis*, далее – тяжелая диарея, обусловленная *Clostridium difficile*, и субтотальный псевдомембранозный колит. Также развилась кишечная форма РТПХ, подтвержденная эндоскопически и гистологически (степень IV).

На фоне ухудшения состояния, выраженного дисбиоза и отсутствия эффекта от традиционной терапии, было принято решение о проведении ТФМ. Процедура выполнена 27.09.2023 с использованием комбинации: 50 мл суспензии через ЭГДС и 150 мл через колоноскоп (рисунки 3 и 4).

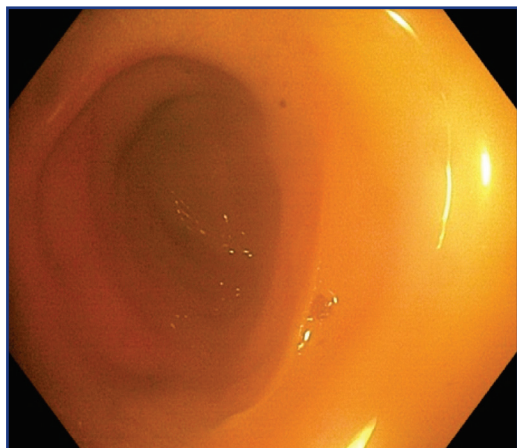


Рисунок 3 – Трансплантация фекальной микробиоты в просвет двенадцатиперстной кишки

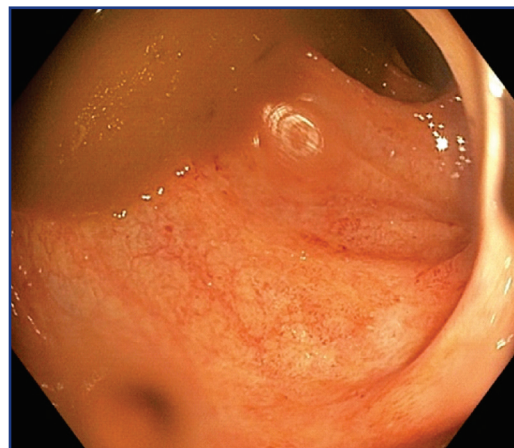


Рисунок 4 – Трансплантация фекальной микробиоты в просвет ободочной кишки

В последующие дни наблюдалась выраженная положительная динамика: нормализация температуры, постепенное снижение частоты стула до полной нормализации характеристик стула, улучшение лабора-

торных показателей (восстановление уровня лейкоцитов, снижение С-реактивного белка и стабилизация тромбоцитов). Подробная динамика клинко-лабораторных показателей представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика клинко-лабораторных показателей

Дата	Событие/Состояние	Температура, °C	Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	Нейтрофилы (%)	Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	СРБ, мг/л	Диарея	Пояснения
31.08.2023	Госпитализация	37.5	1.2	38	12	102	+++	Анемия, гепатоспленомегалия
14.09.2023	Сепсис (<i>Staph. epidermidis</i>)	39.2	0.8	25	8	250	+++	Гипотензия
24.09.2023	<i>Clostridium difficile</i>	38.7	1.1	40	10	198	++++	Псевдомембранозный энтероколит
25.09.2023	Диагноз: РТПХ кишечника, степень IV	38.4	1.3	42	9	175	++++	Энтерит, язвы, поражение ЖКТ
27.09.2023	ТФМ (в/в и эндоскопически)	37.8	1.7	48	20	132	++	Назначена ТФМ через ЭГДС и колоноскопию
30.09.2023	Улучшение после ТФМ	37.1	2.4	55	45	84	+	Улучшение аппетита и общего состояния
10.10.2023	Активация ЦМВ-инфекции	37.9	2.1	50	60	98	–	ЦМВ: 6,5×10 ² МЕ/мл

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», СРБ – С-реактивный белок, ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты, ЦМВ – цитомегаловирус, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Временная шкала течения заболевания представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Временная шкала случая трансплантации фекальной микробиоты у пациента с миелодиспластическим синдромом и реакцией «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника и клостридиальной инфекцией

Дата	Событие	Примечание / Диагноз
2012 г.	Дебют заболевания	Появление синяков
27.06.2018	Иммунофенотипирование	Обнаружен ПНГ-клон: моноциты 2,81%, гранулоциты 1,95%, суммарно 1,43%
05.07.2018	Гистология КМ	Гипоплазия мегакариоцитарного ростка
16.07.2018	Гистология КМ	Подозрение на миелодиспластический синдром
02.08.2018	FISH (5q)	Отрицательный результат
Июль 2018	Установлен диагноз «Миелодиспластический синдром, гипопластический вариант с ПНГ-клоном, без гемолиза»	
12.10.2022	FISH (7q)	Делеции 7q и моносомия 7 – не выявлены
17.05.2023	Госпитализация в ННОЦ	Дообследование перед ТКМ, план терапии ритуксимабом
18.05.2023	Пункция КМ и миелограмма	Гипоплазия, диспоз, бласты – 2,4%
22.05.2023	Введение ритуксимаба	375 мг/м ² , за 2 недели до кондиционирования
13.06.2023	Начат такролимус	Профилактика РТПХ
14.06.2023	Гапло-ТКМ после кондиционирования	Донор – сын, Bu+Flu, CD34 – 6,1 млн/кг
31.08.2023	Экстренная госпитализация в ННОЦ	Диарея, язва желудка, подозрение на РТПХ ЖКТ
05.09.2023	Назначен преднизолон	0,5 мг/кг. Диарея до 750 мл, диспепсия
11.09.2023	Назначен метилпреднизолон	1 мг/кг. РТПХ ЖКТ – клинические проявления сохраняются
18.09.2023	Метилпреднизолон отменен, продолжен такролимус; колоноскопия	Язвенный илеит, язвенный колит (тотальное поражение)
19.09.2023	Диагноз уточняется, начало лечения метронидазолом	Подтверждено наличие Clostridium difficile
25.09.2023	Гистология кишечника	РТПХ кишечника IV степени по Лернеру
27.09.2023	Проведена фекальная микробиота-трансплантация	50 мл – дуоденум, 150 мл – илеум
20.10.2023	Отмечена клиническая динамика	Диарея 1-2 р/сутки, стул кашицеобразный, купирован болевой синдром
13.12.2023	Госпитализация в Центр гематологии г. Караганда, оценка хронической РТПХ	Критерии NIH: ECOG 2; глаза – 1 балл; ЖКТ – 2 балла; кожа – 0 баллов
26.11.2024	Госпитализация в ННОЦ, оценка общего состояния	Критерии NIH: ECOG 1; глаза – 1 балл; ЖКТ – 0 баллов; кожа – 0 баллов
29.11.2024	Пациент выписан с улучшением под динамическое наблюдение по месту жительства	

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, КМ – костный мозг, ННОЦ – Национальный научный онкологический центр (Астана, Казахстан), ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», ТКМ – трансплантация костного мозга, ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты, ЦМВ – цитомегаловирус, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; NIH – Национальные институты здравоохранения США

Обсуждение: РТПХ остается одной из основных причин неблагоприятных исходов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При поражении желудочно-кишечного тракта, особенно в стероид-резистентных случаях, значительно возрастает риск летального исхода, что требует поиска новых терапевтических подходов.

Фекальная микробиота играет важную роль в регуляции иммунного ответа и поддержании барьерной функции слизистой. У пациентов с РТПХ, особенно на фоне иммуносупрессии и антибиотикотерапии, развивается выраженный дисбиоз с потерей полезных комменсальных бактерий, что усугубляет течение заболевания и снижает эффективность терапии [3, 4].

ТФМ обеспечивает восстановление микробного разнообразия, способствует снижению провоспалительных цитокинов, усилению продукции короткоцепочечных жирных кислот и восстановлению целостности эпителия кишечника. Хотя в литературе все еще ограничено количество данных об использовании ТФМ при РТПХ, но в китайском пилот-исследовании при стероидно-рефрактерной острой форме РТПХ кишечника (Qi et al. Суцжоу, 2018) восемь пациентов с резистентной к стероидам кишечной формой РТПХ получили

ФМТ, у всех пациентов отмечено значительное улучшение: снижение частоты стула, купирование боли, восстановление микробной флоры и ни одна из процедур не вызвала серьезных побочных эффектов [5]. Также в обзоре, опубликованном в «Biology of Blood and Marrow Transplantation» (2019), описано несколько случаев, когда ТФМ «излечивала» стероидно-рефрактерную кишечную РТПХ [6].

Таким образом накопленные клинические наблюдения, включая представленный случай, подтверждают безопасность и потенциальную эффективность метода в данной популяции пациентов.

Следует подчеркнуть важность строгого соблюдения протоколов безопасности при подборе донора, скрининге инфекций и подготовке биоматериала, особенно у пациентов с иммуносупрессией. Необходимо мультидисциплинарное сопровождение таких пациентов с участием гастроэнтерологов, инфекционистов и гематологов.

Заключение: Приведенный клинический случай демонстрирует успешное применение ТФМ в лечении тяжелого дисбиоза ТКМ. Наблюдаемое клиническое улучшение подтверждает теоретические предпосылки к использованию ТФМ в качестве вспомогательной терапии при иммуноопосредованных

заболеваниях ЖКТ, включая РТПХ. Описанный случай подчеркивает важность индивидуализированного подхода и открывает перспективы для внедрения и кишечной формы РТПХ у пациента после ТФМ в клиническую практику в онкогематологии. Тем не менее, необходимы рандомизированные контролируемые исследования для определения эффективности, оптимального режима применения, частоты процедур и долгосрочной безопасности ТФМ у пациентов с нарушением иммунитета.

Опыт успешного применения ТФМ у пациента с РТПХ и МДС демонстрирует потенциал данного метода в расширении показаний за пределы CDI. Необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов для оценки эффективности и безопасности ТФМ в условиях иммуносупрессии.

Список использованных источников:

1. Zhang Y., Wu J., Xu Z., Qin T., Qu S., Pan L., Wang H., Sun Q., Li C., Jia Y., Cai W., Yan X., Gong J., Gao Q., Li B., Gale R.P., Xiao Z. Impact of the International Consensus Classification of myelodysplastic syndromes // *Br. J. Haematol.* – 2023. – Vol. 201(3). – P. 443-448. <https://doi.org/10.1111/bjh.18628>
2. Cammarota G., Ianiro G., Kelly C.R., Mullish B.H., Allegretti J.R., Kassam Z., Putignani L., Fischer M., Keller J.J., Costello S.P., Sokol

H., Kump P., Satokari R., Kahn S.A., Kao D., Arkkila P., Kuijper E.J., Vehreschild M.J.G., Pintus C., Lopetuso L., Masucci L., Scaldaferri F., Terveer E.M., Nieuwdorp M., López-Sanromán A., Kupcinskas J., Hart A., Tilg H., Gasbarrini A. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice // *Gut.* – 2019. – Vol. 68(12). – P. 2111-2121. <https://gut.bmj.com/content/68/12/2111>

3. Jiang H., Zhao X., Zang M., Fu R., Shao Z., Liu C. Gut Microbiome and Plasma Metabolomic Analysis in Patients with Myelodysplastic Syndrome // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2022. – Vol. 2022. – Art. no. 1482811. <https://doi.org/10.1155/2022/1482811>

4. Simunic M., McGraw K., Pavletic S.Z., Rashidi A. Intestinal microbiome and myelodysplastic syndromes: Current state of knowledge and perspectives for future // *Semin. Hematol.* – 2024. Vol. 61(6). – P. 442-448. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2024.10.006>

5. Qi X., Li X., Zhao Y., Wu X., Chen F., Ma X., Zhang F., Wu D. Treating Steroid Refractory Intestinal Acute Graft-vs.-Host Disease With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. No. 2195. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02195>

6. Henig I., Yehudai-Ofir D., Zuckerman T. The clinical role of the gut microbiome and fecal microbiota transplantation in allogeneic stem cell transplantation // *Haematologica.* – 2021. – Vol. 106(4). – P. 933-946. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247395>

АНДАТПА

МИЕЛОДИСПЛАСТИКАЛЫҚ СИНДРОММЕН ЖӘНЕ ІШЕК ЗАҚЫМДАНУЫМЕН ЖҮРЕТІН «ТРАНСПЛАНТАТТЫҢ ИЕСІНЕ ҚАРСЫ РЕАКЦИЯСЫ» БАР, КЛОСТРИДИЯЛЫҚ ИНФЕКЦИЯМЕН ШАҚЫРЫЛҒАН ЭНТЕРОКОЛИТПЕН ҚАТАР ЖҮРЕТІН НАУҚАСҚА ФЕКАЛЬДЫ МИКРОБИОТА ТРАНСПЛАНТАЦИЯСЫН ЖҮРГІЗУДІҢ СӘТТІ ТӘЖІРИБЕСІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

К.У. Батырбеков¹, А.А. Ғалиақбарова¹, В.М. Кемайкин¹, А.С. Сүлейменова¹, А.В. Колеснев¹

¹«Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық» ЖШС, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Нәжіс микробиотаны трансплантациялау (НМТ) — бұл қалыпты микрофлораны қалпына келтіру үшін сау донордан пациентке ішек мазмұнын беру. Материалда пайдалы бактериялар, саңырауқұлақтар, антиденелер, пребиотиктер және басқа биологиялық белсенді компоненттер бар. Ең тиімді НМТ қайталанатын *Clostridium difficile* инфекциясында қолданылады, бұл Ванкомицин сияқты дәстүрлі еммен салыстырғанда жақсы нәтиже көрсетеді. Зерттеулер сонымен қатар ішектің қабыну ауруларын, семіздікті, метаболикалық синдромды және асқазан-ішек жолдарының функционалдық бұзылыстарын емдеудегі НМТ әлеуетін көрсетеді. Соңғы жылдары бұл әдіс кеңінен қабылданды және *Clostridium difficile*-де мүмкін болатын бірінші қатардағы терапия ретінде қарастырылды.

Зерттеу мақсаты – Миелодиспластикалық синдромы бар және ішек зақымдануы бар трансплантаттың иесіне қарсы реакциясы (ТИҚР) бар науқаста нәжіс микробиотасын трансплантациялаудың алғашқы сәтті клиникалық тәжірибесін ұсыну.

Әдістері: Миелодиспластикалық синдром үшін сүйек кемігін аллогенді трансплантациялаудан өткен 46 жастағы науқастың клиникалық жағдайы сипатталған. Трансплантациядан кейінгі ерте кезеңде науқаста асқазан-ішек жолдарының қатысуымен ТИҚР ауыр көріністері пайда болды: ауыр диарея, іштің ауыруы, салмақ жоғалту, дисбиоз белгілері және қоректік заттардың жетіспеушілігі. Стероидтермен тиімсіз терапиядан және демеуші күтімнен кейін мұқият таңдалған донорлық материалды пайдалана отырып, НМТ жүргізу туралы шешім қабылданды.

Нәтижелері: НМТ процедурасы клиникалық тұрғыдан сәтті өтті: бірнеше күн ішінде жалпы жағдайдың жақсаруы, диареяның ауырлығының төмендеуі, дене салмағының тұрақтануы және тәбеттің қалпына келуі байқалды. Ішектің шырышты қабығын эндоскопиялық және гистологиялық зерттеу қабыну өзгерістерінің төмендеуін растады. НМТ-ден кейін ешқандай жанама әсерлер, асқынулар немесе жүйелік инфекция белгілері тіркелген жоқ.

Қорытынды: Бұл жағдайда НМТ-ны сәтті қолдану ішектің қатысуымен, әсіресе аурудың стероидтерге төзімді түрлерінде трансплантаттың иесіне қарсы реакциясында қосымша емдік құрал ретінде әдістің әлеуетін көрсетеді.

Түйінді сөздер: Нәжіс микробиотаны трансплантациялау (НМТ), ішек микробиотасы, миелодиспластикалық синдром, трансплантаттың иесіне қарсы реакциясы (ТИҚР), дисбиоз.

ABSTRACT

**SUCCESSFUL EXPERIENCE WITH FAECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION
IN A PATIENT WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME AND GRAFT-VERSUS-HOST
REACTION WITH INTESTINAL LESIONS COMBINED WITH ENTEROCOLITIS
CAUSED BY CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION:
A CLINICAL CASE****K.U. Batyrbekov¹, A.A. Galiakbarova¹, V.M. Kemaykin¹, A.S. Suleimenova¹, A.V. Kolesnev¹**¹National Research Oncology Center, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Faecal microbiota transplantation (FMT) is the transfer of intestinal contents from a healthy donor to a patient in order to restore normal microflora. The material contains beneficial bacteria, fungi, antibodies, prebiotics, and other biologically active components. FMT is most effectively used for recurrent *Clostridium difficile* infection, showing better results compared to traditional treatment, such as vancomycin. Studies also suggest the potential of FMT in treating inflammatory bowel diseases, obesity, metabolic syndrome, and gastrointestinal tract functional disorders. In recent years, the method has gained widespread recognition and is now considered a potential first-line therapy for *Clostridium difficile*.

The study aimed to present the first successful clinical experience of faecal microbiota transplantation in a patient with myelodysplastic syndrome and graft-versus-host disease, characterized by intestinal lesions.

Methods: A clinical case of a 46-year-old patient who underwent allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome is described. In the early post-transplantation period, the patient developed severe manifestations of Graft-versus-host disease (GvHD) with predominant involvement of the gastrointestinal tract: severe diarrhoea, abdominal pain, weight loss, signs of dysbiosis, and nutritional deficiency. After ineffective therapy with steroids and supportive care, a decision was made to perform FMT using carefully selected donor material.

Results. The FMT procedure was clinically successful, with improvements in general condition, a decrease in the severity of diarrhea, stabilization of body weight, and restoration of appetite noted within several days. Endoscopic and histological examinations of the intestinal mucosa confirmed a reduction in inflammatory changes. No side effects, complications, or signs of systemic infection were recorded after FMT.

Conclusions. The successful application of FMT in this case demonstrates the potential of the method as an additional therapeutic tool in (GvHD) with intestinal involvement, particularly in steroid-resistant forms of the disease.

Keywords: Faecal microbiota transplantation (FMT), gut microbiota, myelodysplastic syndrome, graft-versus-host reaction (GvHD), dysbiosis.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: концепция – Батырбеков К.; Сулейменова А.С.; дизайн – Батырбеков К., Галиакбарова А.; исполнение заявленного научного исследования – Батырбеков К.У., Галиакбарова А.А., Сулейменова А.С., Колеснев А.В.; интерпретация заявленного научного исследования – Батырбеков К.У., Кемайкин В.М.; создание научной статьи – Батырбеков К.У., Сулейменова А.С.

Сведения об авторах:

Батырбеков К.У. (корреспондирующий автор) – PhD, зав. Отделением экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии, Национальный научный онкологический центр, Астана, Республика Казахстан, тел. +77074744980, e-mail: dr.kanat77@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4837-0775;

Галиакбарова А.А. – врач-эндоскопист Отделения экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии, Национальный научный онкологический центр, Астана, Республика Казахстан, тел. +77072676316, e-mail: ainura-endo@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9588-0025;

Кемайкин В.М. – руководитель Центра онкогематологии и трансплантации костного мозга, Национальный научный онкологический центр, Астана, Республика Казахстан, тел. +77013501621, e-mail: kemaykin90@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8470-4344;

Сулейменова А.С. – заведующая Отделением депрессии кроветворения с дневным стационаром, Центр онкогематологии и трансплантации костного мозга, Национальный научный онкологический центр, Астана, Республика Казахстан, тел. +77024995250, e-mail: aizatik507@gmail.com, ORCID: 0009-0003-3467-7626;

Колеснев А.В. – заведующий Отделением трансплантации костного мозга, Центр онкогематологии и трансплантации костного мозга, Национальный научный онкологический центр, Астана, Республика Казахстан, тел. +77015865436, e-mail: koles.sasha1966@gmail.com, ORCID: 0009-0005-2054-5547.

Адрес для корреспонденции: Батырбеков К.У., Национальный научный онкологический центр, ул. Керей Жанибек хандар 3, Астана 010017, Республика Казахстан.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ⁶⁸Ga-FAPi ПЭТ/КТ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

А.А. МЭЛС¹, Ж.К. ЖАКЕНОВА¹, Г.М. МҮХИТ¹, Е.З. АМАНТАЙЕВ², Ж.М. АМАНКУЛОВ³

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

²ТОО "Городская клиническая больница №8 УОЗ", Алматы, Республика Казахстан

³АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак желудка (РЖ) является актуальной проблемой медицины, в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности. Гибридная визуализация, в том числе позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ), имеет важное значение в диагностике злокачественных опухолей, включая РЖ. Разработка и изучение возможностей радиофармпрепаратов, применяемых в онкологии, продолжаются.

Цель исследования – изучить диагностические возможности ПЭТ-КТ с применением ингибитора белка активации фибробластов, меченного галлием-68 (⁶⁸Ga]FAPi-ПЭТ/КТ) при раке желудка.

Методы: Проведено сравнение результатов 8 клинических проспективных и ретроспективных исследований, в которых приведены диагностические показатели ПЭТ/КТ с применением ингибитора белка активации фибробластов, меченного галлием-68 (⁶⁸Ga]FAPi-ПЭТ/КТ) и фтордезоксиглюкозы, меченной фтором-18 (¹⁸F]FDG-ПЭТ/КТ) при гистологически верифицированном РЖ. Количество пациентов в исследованиях было от 13 до 112 пациентов, общее количество составило – 379. Проанализированы значения максимального стандартизованного накопления (SUV_{max}), отношения опухоли к фону (TBR), чувствительность обнаружения первичного очага в желудке, а также метастатических изменений в лимфатических узлах и брюшине.

Результаты: Согласно данным проанализированных клинических исследований, ⁶⁸Ga]FAPi продемонстрировал более высокие значения SUV_{max} и TBR по сравнению с ¹⁸F]FDG, особенно при визуализации диффузных, муцинозных и перстневидноклеточных форм РЖ. Это связано с выраженной экспрессией FAP в опухолевом строме, что обеспечивает эффективное накопление препарата в поражённых участках. Кроме того, ⁶⁸Ga]FAPi-ПЭТ/КТ характеризуется более высокой чувствительностью при визуализации первичных очагов РЖ (100% против 53% для ¹⁸F]FDG-ПЭТ/КТ), метастатического поражения лимфатических узлов (79% против 54%), перитонеальных метастатических очагов (96% против 55%). У 11-67% пациентов проведение ⁶⁸Ga]FAPi-ПЭТ/КТ позволило уточнить стадию опухолевого процесса и повлияло на формирование индивидуального плана лечения.

Заключение: Применение ⁶⁸Ga]FAPi-ПЭТ/КТ показало более высокую информативность по сравнению с ¹⁸F]FDG-ПЭТ/КТ при стадировании злокачественных опухолей желудка, особенно при гистологических подтипах с низким гликолитическим метаболизмом. ⁶⁸Ga]FAPi-ПЭТ/КТ обеспечивает более высокую чувствительность и более качественную визуализацию перитонеальных, висцеральных и лимфогенных метастатических очагов, что играет важную роль в определении тактики лечения.

Ключевые слова: ингибитор белка активации фибробластов, меченный галлием-68 (⁶⁸Ga]FAPi), рак желудка (РЖ), позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ), стадирование рака, белок активации фибробластов (FAP).

Введение: По данным GLOBOCAN 2022 рак желудка (РЖ) остаётся одной из ведущих причин онкологической смертности в мире, занимая пятое место по числу новых случаев и смертей среди всех злокачественных новообразований (ЗНО). Согласно оценкам, в 2022 году зарегистрировано 968 784 новых случаев и 660 175 смертей, связанных с данной патологией, из чего следует, что ЗНО желудка являются одними из распространённых видов онкологических заболеваний [1]. ЗНО желудка имеют факторы риска, большинство из которых являются неизменными характеристиками [2].

Диагностика ЗНО пищеварительной системы проводится с использованием стандартных методов визуализации, таких как рентгенологическое исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [3]. Каждый метод исследования имеет свои преимущества и ограничения, в том числе в оценке распространённости злокачественного процесса [4].

Современные подходы к диагностике и стадированию РЖ требуют высокой чувствительности, специфичности и воспроизводимости [5]. Важным в диагностике ЗНО остаётся гибридный метод визуализации – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с радиофармпрепаратом (РФП) 18-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F]FDG), однако его информативность значительно снижается при муцинозных, мало- и недифференцированных опухолях [6]. Одной из причин этого является низкий уровень метаболизма глюкозы в некоторых гистологических подтипах опухолей желудка, в результате чего ¹⁸F]FDG недостаточно накапливается для их выявления [7]. Белок активации фибробластов (FAP), экспрессируемый в рак-ассоциированных фибробластах (CAF), играет ключевую роль в ремоделировании опухолевого микроокружения, инвазии и метастазировании [8, 9]. FAP принадлежит к семейству дипептидилпептидаз и обладает ферментативной активностью, участвующей в ремоделировании внеклеточного матрикса, способ-

ствуя прогрессии и инвазии эпителиальных опухолей [10]. В 90% случаев всех опухолей эпителиальной этиологии наблюдается повышенная экспрессия FAP [11]. С учетом того, что опухолевая строма может преобладать в структуре новообразования, таргетная визуализация её компонентов, таких как активированные фибробласты, представляется более чувствительной альтернативой по сравнению с визуализацией только опухолевых клеток [12]. РФП ингибитор белка активации фибробластов, меченный галлием-68 (^{68}Ga) FAPI), разработанный как высокоаффинный лиганд к FAP, демонстрирует высокую степень накопления в большинстве ЗНО, в том числе ЗНО желудка. Он обладает высокой аффинностью к FAP, быстрым клиренсом из крови и низким неспецифическим накоплением в нормальных тканях [13]. ^{68}Ga FAPI стал активно применяться в онкологической визуализации после демонстрации высокой аффинности к FAP и возможности его радиомаркировки для ПЭТ-диагностики [14]. Опыт применения ^{68}Ga FAPI у пациентов с другими солидными опухолями, включая щитовидную железу, подтверждает его универсальность и высокую диагностическую эффективность [15]. Исследования также показали широкое накопление FAPI у пациентов с различными солидными опухолями, включая опухоли желудочно-кишечного тракта [16]. ^{68}Ga FAPI-ПЭТ/КТ продемонстрировал клиническую значимость при планировании лучевой терапии и локализации объема облучения [17]. Обобщенные данные подтверждают высокую безопасность ^{68}Ga FAPI и его высокую точность при визуализации опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [18]. Также следует отметить, что накопление ^{68}Ga FAPI не зависит от гликолитической активности опухоли, что делает его особенно полезным при перстневидноклеточных опухолях желудка и других формах с низким метаболизмом глюкозы [19]. В ряде исследований ^{68}Ga FAPI показал преимущества в обнаружении перитонеальных метастазов и метастатических лимфатических узлов, раннего рецидива заболевания после лечения [20]. Перитонеальные метастазы являются наиболее частой формой распространения РЖ и ответственны за почти половину случаев смертности, что подтверждает необходимость точных методов их выявления на ранних этапах. Также ^{68}Ga FAPI показал эффективность при диагностике опухолей с низким метаболизмом глюкозы и при отрицательных результатах ^{18}F FDG-ПЭТ/КТ [21]. Таким образом, ^{68}Ga FAPI представляет собой универсальный инструмент для визуализации опухолевого микроокружения и стадирования опухоли [22].

Цель исследования – изучить диагностические возможности ПЭТ-КТ с применением ингибитора белка активации фибробластов, меченного галлием-68 (^{68}Ga) FAPI-ПЭТ/КТ при раке желудка.

Материал и методы: В данное исследование включены результаты 8 клинических проспективных и ретроспективных исследований, опубликованные в 2018-2024 годах и посвященные сравнению диагностической эффективности ^{68}Ga FAPI-ПЭТ/КТ и ^{18}F FDG-ПЭТ/КТ у пациентов с подтвержденным РЖ. Поиск проведен в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar с использованием ключевых

слов: “ ^{68}Ga -FAPI”, “PET/CT”, “gastric cancer”, “fibroblast activation protein”.

Критерии включения: наличие гистологического подтверждения диагноза, проведение как ^{68}Ga FAPI-ПЭТ/КТ, так и ^{18}F FDG-ПЭТ/КТ, описание максимального стандартизованного значения накопления (SUVmax) и отношения опухоли к фону (Tumor to Background Ratio, TBR), указание стадии TNM и данные о влиянии метода на тактику лечения.

Во всех исследованиях, включенных в анализ, применялись стандартизированные протоколы проведения ПЭТ/КТ: внутривенное введение РФП, поле обзора от головы до верхней трети бедер, применение гибридного ПЭТ/КТ исследования.

Оценку эффективности визуализации проводили путём сравнения SUVmax и TBR между ^{68}Ga FAPI и ^{18}F FDG первичных очагов, лимфатических узлов и метастатических поражений.

Результаты: Проведенный анализ результатов 8 клинических проспективных и ретроспективных исследований позволил сформировать всестороннюю картину имеющейся доказательной базы. В таблице 1 представлены клиничко-методологические параметры исследований по применению ^{68}Ga FAPI-ПЭТ/КТ при РЖ.

Дизайн исследования. В 5/8 источниках литературного обзора проведено проспективное исследование, что повышает уровень доказательности представленных результатов. 3/8 исследования проводились ретроспективно, что потенциально увеличивает вероятность систематических ошибок и смещений, связанных с отбором данных и отсутствием контроля за переменными. Объем выборки варьировал от 13 [19] до 112 [3] пациентов.

Показания для ^{68}Ga FAPI. Показаниями к проведению ^{68}Ga FAPI-ПЭТ/КТ были стадирование, рестадирование, диагностика ^{18}F FDG-ПЭТ/КТ отрицательных случаев, визуализация определённых гистологических подтипов, перитонеальные метастатические очаги. Эти показания подчеркивают расширяющееся клиническое применение ^{68}Ga FAPI за пределами стандартной диагностики.

Пациенты (n). Включено 8 клинических исследований с общим числом 379 пациентов. Большие выборки (например, S. Zhang [3], Y. Sun [7]) позволяют делать статистически значимые выводы, тогда как небольшие серии фокусируются на узкоспециализированных подтипах.

Активность. Активность РФП в исследованиях использована в диапазоне 1,11-2,96 МБк/кг. В 2/8 исследованиях применялась активность 1,11-1,85 МБк/кг, в 2/8 исследованиях – 1,85 МБк/кг, в 2/8 – 1,8-2,2 МБк/кг, так же по одному исследованию использовалась активность ^{68}Ga FAPI в диапазоне 2,0-2,5 МБк/кг и 1,85-2,96 МБк/кг. Стандартной дозировкой активности является промежуток от 1,8-3,7 МБк/кг.

Интервал. Этот показатель означает период от внутривенного введения РФП до проведения ПЭТ/КТ исследования. В 7/8 исследованиях этот интервал составил 60 минут и в 1/8 исследовании ПЭТ/КТ проведено в промежутке от 60 до 90 минут после введения РФП.

Коррекция стадии. Наиболее высокая частота изменения стадии отмечается в исследовании A. Sencuk [18], 2025, которая составила – 67%, что может быть связано

с отбором пациентов с [^{18}F]FDG-отрицательными опухолями. Аналогично, высокий процент повышения стадии отмечен в исследовании J. Kuten [19], 2022 (38,5%) и Z. Shumao [20], 2022 (27,9%). Наименьшая частота коррекции стадии – 5,8% отмечена у Y. Sun [7], 2024, что объясняется преобладанием перстневидноклеточного и муцинозного типов ЗНО желудка с высокой FAPI-аккумуляцией, но без существенного пересмотра TNM.

Коррекция лечения. Проведение [^{68}Ga]FAPI-ПЭТ/КТ исследования также оказал влияние на тактику лечения. В 4/8 исследованиях, где этот параметр чётко отслеживался, изменения терапии составили от 12,9% [4] до 67% [18]. В исследовании S. Zhang доля коррекции терапии составила 17,9%, подтверждённая решением мультидисциплинарной команды [3].

В таблице 2 представлен сравнительный анализ [^{68}Ga]FAPI и [^{18}F]FDG в визуализации РЖ по данным 8 исследований.

В таблице 2 представлен сравнительный анализ диагностических характеристик [^{68}Ga]FAPI и [^{18}F]FDG по данным 8 клинических исследований. Все они включают пациентов с подтверждённым РЖ, включая трудно визуализируемые гистологические типы – перстневидноклеточную (SRCC), слизистую (MAC), и диффузные типы аденокарцином. Ввиду отсутствия в некоторых исследованиях значение показателя TBR для оценки визуализационного контраста между опухолью и фоновыми тканями рассчитывается по формуле $TBR = \frac{SUV_{max} \text{ опухоли}}{SUV_{mean} \text{ фона}}$. В качестве среднего значения SUV_{mean} принималась восходящая аорта ($SUV_{mean} \approx 2.5$), данный показатель применялся как стандарт фонового накопления при оценке эффективности [^{68}Ga]FAPI ПЭТ/КТ. Учитывая повторяемость этих значений в ряде публикаций, например [4, 6, 7], принятое значение можно считать условно допустимым для сравнительного анализа.

Сравнительный анализ исследований, представленных в таблице, подтверждает стабильное преимущество [^{68}Ga]FAPI-04 над [^{18}F]FDG по показателям SUV_{max} и TBR у пациентов с РЖ, включая агрессивные гистологические подтипы и случаи с низким метаболизмом глюкозы.

J. Kuten et al. продемонстрировали, что SUV_{max} [^{68}Ga]FAPI составляет 16,6, а [^{18}F]FDG – 11,6, а медианное значение TBR при использовании [^{68}Ga]FAPI составило 11,9, тогда как для [^{18}F]FDG – 3,2. Эти данные сопровождалось 100% выявлением первичных опухолей с помощью [^{68}Ga]FAPI при чувствительности [^{18}F]FDG лишь в 50% случаев [17].

В исследовании Y. Pang et al. показано, что SUV_{max} для [^{68}Ga]FAPI составил 12,7, тогда как для [^{18}F]FDG – 3,7. TBR также был значительно выше при [^{68}Ga]FAPI, при [^{18}F]FDG (7,6 против 2,2). Все опухоли ($n=20$) были визуализированы [^{68}Ga]FAPI, тогда как [^{18}F]FDG выявил только 53%, что подчёркивает ограниченность [^{18}F]FDG при неинтестинальном типе опухоли [8].

A. Selçuk et al. отмечают значения SUV_{max} первичной опухоли как 14,8 для [^{68}Ga]FAPI и 6,8 для [^{18}F]FDG. Для перитонеальных метастазов показатели составили 6,9 и 3,3 соответственно. По расчётам, TBR [^{68}Ga]FAPI составляет 5,92, [^{18}F]FDG – 2,72. [^{68}Ga]FAPI позволил скорректировать стадию у 30% пациентов [18].

В исследовании S. Zhang et al. средний SUV_{max} [^{68}Ga]FAPI для первичной опухоли составил 10,28 против [^{18}F]FDG 3,20. Для метастатических очагов значения также были выше у [^{68}Ga]FAPI: в лимфоузлах – 9,20 против 3,15, при отдалённых метастазах – 8,00 против 4,20 соответственно. По нашим расчётам, TBR [^{68}Ga]FAPI 4,11 против [^{18}F]FDG 1,28. Это позволило изменить стадию у 7 из 25 пациентов [20].

D. Jiang et al. представили наиболее детализированное сравнение SUV_{max} в зависимости от размера опухоли и T-стадии: общий SUV_{max} : 7,4 ([^{68}Ga]FAPI) против 6,5 ([^{18}F]FDG), при опухолях >4 см: 11.0 ± 4.5 ([^{68}Ga]FAPI) против 6.3 ± 1.8 ([^{18}F]FDG), T2-T4: 9.7 ± 4.4 ([^{68}Ga]FAPI) против 5.6 ± 1.9 ([^{18}F]FDG), T1: 3.1 ± 1.5 ([^{68}Ga]FAPI) против 2.7 ± 0.9 ([^{18}F]FDG), TBR: 9.2 ± 5.9 ([^{68}Ga]FAPI) против 5.9 ± 4.2 ([^{18}F]FDG) [6].

Y. Miao et al. продемонстрировали наивысшее абсолютное значение SUV_{max} среди всех исследований: 18,81 у [^{68}Ga]FAPI против 10,44 у [^{18}F]FDG, также подтвердив превосходство [^{68}Ga]FAPI по всем стадиям и гистологическим подтипам, показатель TBR [^{68}Ga]FAPI составляет 12,9 и 4,5 у [^{18}F]FDG соответственно. [4]

Y. Sun et al. исследовали [^{68}Ga]FAPI у пациентов с муцинозным и перстневидноклеточным раком (MAC/SRCC), показав SUV_{max} для первичной опухоли 9,3 против 3,1 у [^{18}F]FDG. Для перитонеальных метастазов значения составили 6,9 и 3,3 соответственно. По расчётам показателя TBR, [^{68}Ga]FAPI (3,7) превосходил [^{18}F]FDG (1,2). В работе Y. Sun et al. FAPI превосходит [^{18}F]FDG по чувствительности к перитонеальным и кишечным метастазам. При этом: SUV_{max} (перитонеальные метастазы): 5.66 ± 1.97 ([^{68}Ga]FAPI) против 4.28 ± 2.70 ([^{18}F]FDG), TBR: 4.22 ± 1.47 ([^{68}Ga]FAPI) против 1.41 ± 0.89 ([^{18}F]FDG), При имплантации опухоли в кишечную стенку: SUV_{max} FAPI – 6.70 ± 0.25 , [^{18}F]FDG – 7.58 ± 1.66 , но TBR также был выше у [^{68}Ga]FAPI (5,63 против 2,20) [7].

S. Zhang et al. предоставили следующие значения показателей для [^{68}Ga]FAPI: SUV_{max} – 13,6, TBR – 5,44. Для [^{18}F]FDG в данном исследовании значения SUV_{max} и TBR предоставлены не были [3].

Преимущества. В таблице №2 отражены качественные параметры, выделенные авторами оригинальных исследований, сравнительный анализ которых позволяет оценить не только численные показатели, такие как SUV_{max} и TBR, но и практическую значимость каждого метода. В 5 из 8 проанализированных источников определено преимущество выявления метастатических поражений. Остальные исследования подчеркивают, что метод [^{68}Ga]FAPI ПЭТ/КТ чётко визуализирует первичные ЗНО желудка, гистологические подтипы MAC и SRCC, лимфатические узлы.

Обсуждение: Белок FAP экспрессируется в опухолевом микроокружении, особенно в активированных фибробластах, что делает его мишенью для визуализации опухолевой стромы [22, 23]. Экспрессия FAP в микроокружении опухолей пищеварительной системы открывает возможности для таргетной визуализации стромальных компонентов, особенно в клинических ситуациях, где эффективность стандартных методов, включая КТ, МРТ и [^{18}F]FDG-ПЭТ/КТ ограничена вследствие цирротических изменений или высокого фона в нормальных тканях [24]. Несмотря на высокую спец-

ифичность, известно, что FAPI может накапливаться при воспалении, травме и IgG4-ассоциированных болезнях, что важно учитывать при трактовке результатов [25]. [^{68}Ga]FAPI-ПЭТ/КТ демонстрирует лучшие показатели контрастности и более быстрое клиренсное поведение, что делает его удобным для применения у ослабленных пациентов [26]. Повышенная чувствительность [^{68}Ga]FAPI при перитонеальных метастатических поражениях является критически важным фактором при принятии решения о лапароскопии и объемах хирургического вмешательства [27]. FAP, экспрессируемый активированными фибробластами в опухолевом микроокружении, признан ключевым фактором прогрессирования опухоли и стал перспективной мишенью для разработки РПП нового поколения [28].

В отличие от [^{18}F]FDG, который отражает метаболизм глюкозы, [^{68}Ga]FAPI более равномерно накапливается в опухолевом фоне, а также в опухолях с низким уровнем гликолиза - таких, как муцинозная аденокарцинома и перстневидноклеточный рак. Следовательно, он способен выявлять очаги, плохо визуализируемые на [^{18}F]FDG-ПЭТ/КТ [29]. Однако из-за низкой метаболической активности [^{18}F]FDG, а также возможного влияния физиологических факторов, данный метод имеет определённые ограничения при визуализации некоторых подтипов опухолей желудочно-кишечного тракта, таких как MAC и SRCC [30].

В последние годы метод радионуклидной визуализации [^{68}Ga]FAPI-ПЭТ/КТ продемонстрировал расширение клинического применения при диагностике и стадировании РЖ [31]. Ряд исследований подчёркивает его преимущество перед традиционными методами визуализации, включая [^{18}F]FDG-ПЭТ/КТ и КТ, особенно в выявлении перитонеальных метастазов, регионарного лимфогенного распространения и опухолей с низким метаболизмом глюкозы [32, 33]. Высокая воспроизводимость результатов при разных гистологических типах опухоли, стабильность параметров накопления, а также высокая селективность [^{68}Ga]FAPI к опухолевой строме обусловили его диагностическую ценность [34]. Обзорные и метааналитические работы подтверждают превосходство [^{68}Ga]FAPI не только в техническом аспекте визуализации, но и в контексте клинической значимости — от более точной оценки стадии до влияния на выбор тактики лечения [35]. Кроме того, использование [^{68}Ga]FAPI активно обсуждается в современных клинических рекомендациях, включая национальные протоколы Китая, где он рассматривается как альтернатива [^{18}F]FDG-ПЭТ/КТ [36]. Перспективным направлением остаётся его внедрение в предоперационную диагностику, в том числе для выявления [^{18}F]FDG отрицательных метастатических поражений, что позволяет избежать ненужных хирургических вмешательств и улучшить персонализацию терапии. Две таблицы, представленные в настоящем исследовании, позволяют обобщить как методологические и клинические параметры, так и сравнительные диагностические преимущества [^{68}Ga]FAPI по отношению к традиционному [^{18}F]FDG.

Обобщённые данные по 8 исследованиям показали, что [^{68}Ga]FAPI-ПЭТ/КТ применялся для первичного стадирования и оценки распространённости онкологического процесса, включая перстневидноклеточный

рак, муцинозную аденокарциному и другие диффузные формы РЖ. Эти гистологические типы опухоли традиционно характеризуются низким метаболизмом глюкозы, что ограничивает чувствительность [^{18}F]FDG-ПЭТ/КТ. В этом контексте FAPI демонстрирует преимущество, основываясь на накоплении в опухолевой строме, вне зависимости от гликолитической активности клеток. Показательно, что во всех исследованиях применялись стандартизированные протоколы (интервал 60 мин после введения РПП, зона сканирования от головы до верхней или средней трети бедра, ПЭТ/КТ), что обеспечивает сопоставимость результатов. Особое внимание заслуживает «Коррекция лечения». В 7/8 исследованиях это влияние было выражено в числовом эквиваленте (от 12.9% до 67.0%), где данные FAPI ПЭТ/КТ повлияли на изменение лечебной тактики, включая выбор хирургического или лекарственного подхода. В остальных случаях влияние выражалось в улучшении стадирования, выявлении перитонеального метастатического поражения или уточнении резектабельности опухоли. Эти данные указывают на то, что [^{68}Ga]FAPI-ПЭТ/КТ может выступать не только как инструмент диагностики, но и как фактор маршрутизации пациента.

Второй аналитический блок посвящён сравнению [^{68}Ga]FAPI с [^{18}F]FDG. Во всех включённых исследованиях [^{68}Ga]FAPI превосходил [^{18}F]FDG по значениям SUVmax и отношению сигнал/фон (TBR), что обусловлено низким физиологическим фоном в органах брюшной полости при использовании [^{68}Ga]FAPI. Это особенно важно при визуализации: SRCC и MAC, которые часто дают ложноотрицательные результаты на [^{18}F]FDG-ПЭТ/КТ; перитонеальных метастазов, где визуализация с FAPI обеспечивала выявление очагов, не видимых при традиционной ПЭТ или КТ; метастатических и малоразмерных поражений, в т.ч. в лимфоузлах и подсерозном слое. На сегодняшний день [^{18}F]FDG-ПЭТ/КТ остаётся стандартом визуализации в онкологии. Однако при РЖ, особенно недифференцированных и муцинозных формах, его эффективность ограничена. В обзоре X. Liu et al. [^{68}Ga]FAPI-ПЭТ/КТ продемонстрировал чувствительность 100% в обнаружении первичных опухолей желудка и 96% при перитонеальных метастазах, что значительно превосходит показатели для [^{18}F]FDG (53% и 55%, соответственно) [37].

[^{68}Ga]FAPI также превосходит [^{18}F]FDG в выявлении лимфогенных метастатических очагов, 79% и 54% соответственно [6, 38, 39]. [^{68}Ga]FAPI показал быстрое и избирательное накопление в опухолевом микроокружении и минимальное фоновое накопление, обеспечивая высококонтрастную визуализацию при перитонеальных метастатических очагах [40]. Эти результаты подчеркивают преимущества FAPI при визуализации опухолей с низким метаболизмом глюкозы, особенно метастазов. Ряд исследований также последовательно подтверждают, что [^{68}Ga]FAPI-ПЭТ/КТ улучшает выявление злокачественного перитонеального поражения, которое зачастую трудно диагностировать при помощи традиционных методов визуализации [41, 42]. Кроме того, низкий уровень фона при использовании [^{68}Ga]FAPI-04 обеспечивает более чёткий контраст между опухолью и окружающими тканями по сравнению с [^{18}F]FDG, что способствует лучшей визуализации патологических очагов [43].

Таблица 1 – Клинико-методологические параметры исследований по применению ^{68}Ga FAPI-ПЭТ/КТ у пациентов с раком желудка

Исследование	Год	Дизайн исследования	Показания	Пациенты (n)	Активность (МБк/кг)	Интервал (мин)	Коррекция стадии (%)	Коррекция лечения (%)
Kuten J. [19]	2022	П	Стадирование / рестадирирование	13	1,8-2,2	60	38,5	30,8
Pang Y. [8]	2021	Р	Стадирование	20	1,8-2,2	60	21,0	21,0
Selcuk A. [18]	2025	П	^{18}F FDG-отриц. / перитонеальные метастазы	23	2,0-2,5	60	67	67
Shumao Z. [20]	2022	Р	Стадирование / рестадирирование	25	1,85	60	27,9	27,9
Jiang D. [6]	2021	П	Стадирование / перитонеальные метастазы	38	1,11-1,85	60	10,5	н. д.
Miao Y. [4]	2023	П	Стадирование	62	1,85-2,96	60-90	12,9	12,9
Sun Y. [7]	2024	П	Гистологический подтип	86	1,85	60	5,8	30,0
Shunyu Z. [3]	2025	Р	Рестадирирование	112	1,11-1,85	60	18,8	17,9

Таблица 2 – Сравнительный анализ эффективности ^{68}Ga FAPI и ^{18}F FDG в визуализации рака желудка

Исследование	Радиофармпрепарат	SUVmax (^{68}Ga FAPI/ ^{18}F FDG)	TBR (^{68}Ga FAPI/ ^{18}F FDG)	Преимущества ^{68}Ga FAPI
Kuten J. [19]	^{68}Ga FAPI ^{18}F FDG	16,6 / 11,6	11,9 / 3,2	выявление перитонеальных метастатических очагов, ^{18}F FDG-негативные случаи
Pang Y. [8]	^{68}Ga FAPI ^{18}F FDG	12,7 / 3,7	7,6 / 2,2	лучшая визуализация опухолей и лимфоузлов в ^{18}F FDG-отрицательных случаях
Selcuk A. [18]	^{68}Ga FAPI ^{18}F FDG	14,8 / 6,8	5,92 / 2,72	выявление перитонеальных метастазов, в ^{18}F FDG-отрицательных случаях
Shumao Z. [20]	^{68}Ga FAPI ^{18}F FDG	10,28 / 3,20	4,11 / 1,28	эффективен при ^{18}F FDG -отриц. случаях, ранее выявление перитонеальных метастатических очагов
Jiang D. [6]	^{68}Ga FAPI ^{18}F FDG	7,4 / 6,5	9,2 / 5,9	четкая визуализация первичных опухолей; ранее выявление метастазов
Miao Y. [4]	^{68}Ga FAPI ^{18}F FDG	18,81 / 10,44	12,9 / 4,5	высокий контраст лимфоузлов, подслизистых поражений
Sun Y. [7]	^{68}Ga FAPI ^{18}F FDG	9,3 / 3,1	3,7 / 1,2	чёткая визуализация опухолей гистологических подтипов SRCC и MAC
Shunyu Z. [3]	^{68}Ga FAPI ^{18}F FDG	13,60 / н. д.	5,44 / н. д.	раннее выявление перитонеальных метастатических очагов

Примечание: MAC – слизистая аденокарцинома, SRCC – перстневидноклеточная аденокарцинома, SUVmax – максимальное стандартизованное значение накопления, TBR – отношение «опухоль/фоновое накопление»

Во всех исследованиях [^{68}Ga]FAPI демонстрировал преимущество по показателям SUVmax и TBR по сравнению с [^{18}F]FDG. Особенно это проявлялось при трудно визуализируемых формах ЗНО желудка и в случаях, когда [^{18}F]FDG давал отрицательные результаты [44].

Таким образом, [^{68}Ga]FAPI является более чувствительным инструментом визуализации при диффузных, слизистых и метастатических формах заболевания. [^{68}Ga]FAPI-ПЭТ/КТ для стадирования РЖ демонстрирует высокие показатели эффективности в выявлении перитонеальных метастазов и опухолей трудно диагностируемых гистологических форм [45, 46]. [^{68}Ga]FAPI зарекомендовал себя как эффективный компонент комплексного лечебного подхода, способствующий оптимизации предоперационного планирования и объективной оценки резектабельности опухолей [47, 48].

Применение метода в клинических рекомендациях и научных протоколах подтверждает его практическую значимость и перспективность [49, 50]. Дополнительные исследования должны быть направлены на изучение прогностической значимости FAPI, его роли в мониторинге терапии и возможностях терапевтического применения РФП на его основе.

Заключение: [^{68}Ga]FAPI-ПЭТ/КТ является перспективным методом визуализации в стадировании РЖ, демонстрируя высокую точность в выявлении перитонеальных метастазов и трудно диагностируемых форм опухолей. Это делает [^{68}Ga]FAPI ценным инструментом в рамках мультимодального подхода к лечению. Потенциал метода подтверждается его интеграцией в клинические рекомендации и исследовательские протоколы.

Список использованных источников:

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74 (3). – P. 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Joshi S.S., Badgwell B.D. Current treatment and recent progress in gastric cancer // *Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71 (3). – P. 264–279. <https://doi.org/10.3322/caac.21657>
- Zhang S., Hu Q., Chen X., Zhou N., Huang Q., Tan S., Su M., Gou H. Ga-FAPI-04 positron emission tomography/CT and laparoscopy for the diagnosis of occult peritoneal metastasis in newly diagnosed locally advanced gastric cancer: study protocol of a single-centre prospective cohort study // *BMJ Open.* – 2024. – Vol. 14 (4). – Art. no. e075680. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075680>
- Miao Y., Feng R., Guo R., Huang X., Hai W., Li J., Yu T., Qu Q., Zhang M., Shangguan C., Mi J., Zhu Z., Li B. Utility of [^{68}Ga]FAPI-04 and [^{18}F]FDG dual-tracer PET/CT in the initial evaluation of gastric cancer // *Eur. Radiol.* – 2023. – Vol. 33 (6). – P. 4355–4366. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09321-1>
- Yang T., Ma L., Hou H., Gao F., Tao W. FAPI PET/CT in the Diagnosis of Abdominal and Pelvic Tumors // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 11. – Art. no. 797960. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.797960>
- Jiang D., Chen X., You Z., Wang H., Zhang X., Li X., Ren S., Huang Q., Hua F., Guan Y., Zhao J., Xie F. Comparison of [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 and [^{18}F]FDG for the detection of primary and metastatic lesions in patients with gastric cancer: a bicentric retrospective study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2022. – Vol. 49 (2). – P. 732–742. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05441-w>
- Sun Y., Xu J., Qiao Y., Zhang J., Pan H., Xu X., Song S. Assessing the value of ^{68}Ga -FAPI PET/CT in gastric mucinous adenocarcinoma

or signet ring cell carcinoma // *Radiology: Imaging Cancer.* – 2024. – Vol. 6 (6). – P. e230195. <https://doi.org/10.1148/rycan.230195>

- Pang Y., Zhao L., Luo Z., Hao B., Wu H., Lin Q., Sun L., Chen H. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG Uptake in Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers // *Radiology.* – 2021. – Vol. 298 (2). – P. 393–402. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203275>
- Rezaei S., Gharapapagh E., Dabiri Sh., Heidari P., Aghanejad A. Theranostics in targeting fibroblast activation protein bearing cells: progress and challenges // *Life Sci.* – 2023. – Vol. 329. – Art. no. 121970. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121970>
- Sidrak M.M.A., De Feo M.S., Corica F., Gorica J., Conte M., Filippi L., Schillaci O., De Vincentis G., Frantellizzi V. Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI)-Based Theranostics—Where We Are at and Where We Are Heading: A Systematic Review // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – Art. no. 3863. <https://doi.org/10.3390/ijms24043863>
- Serumula W., Pillay V., Hadebe B., Vorster M. Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI)-Based Theranostics // *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland).* – 2025. – Vol. 18 (4). – Art. no. 522. <https://doi.org/10.3390/ph18040522>
- Li M., Younis M.H., Zhang Y., Cai W., Lan X. Clinical summary of fibroblast activation protein inhibitor-based radiopharmaceuticals: cancer and beyond // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2022. – Vol. 49 (8). – P. 2844–2868. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05706-y>
- Mori Y., Dendl K., Cardinale J., Kratochwil C., Giesel F.L., Haberkorn U. FAPI PET: Fibroblast Activation Protein Inhibitor Use in Oncologic and Nononcologic Disease // *Radiology.* – 2023. – Vol. 306 (2). – Art. no. e220749. <https://doi.org/10.1148/radiol.220749>
- Loktev A., Lindner T., Mier W., Debus J., Altmann A., Jäger D., Giesel F., Kratochwil C., Barthe P., Roumestand C., Haberkorn U. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts // *J. Nucl. Med.* – 2018. – Vol. 59 (9). – P. 1423–1429. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210435>
- Fu H., Fu J., Huang J., Pang Y., Chen H. ^{68}Ga -FAPI PET/CT Versus ^{18}F -FDG PET/CT for Detecting Metastatic Lesions in a Case of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer // *Clin. Nucl. Med.* – 2021. – Vol. 46 (11). – P. 940–942. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003730>
- Lindner T., Loktev A., Altmann A., Giesel F., Kratochwil C., Debus J., Jäger D., Mier W., Haberkorn U. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein // *J. Nucl. Med.* – 2018. – Vol. 59 (9). – P. 1415–1422. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210443>
- Kratochwil C., Flechsig P., Lindner T., Abderrahim L., Altmann A., Mier W., Adeberg S., Rathke H., Röhrich M., Winter H., Plinkert P.K., Marme F., Lang M., Kauczor H.U., Jäger D., Debus J., Haberkorn U., Giesel F.L. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer // *J. Nucl. Med.* – 2019. – Vol. 60 (6). – P. 801–805. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227967>
- Alan Selçuk N., Beydağı G., Akçay K., Demirci E., Görmez A., Öven B.B., Çelik S., Şen F., Kapar Ö., Kabasakal L. Impact of ^{68}Ga -FAPI PET/CT on Staging or Restaging Digestive System Tumors in Patients with Negative or Equivocal ^{18}F -FDG PET/CT Findings // *Mol. Imaging Radionucl. Ther.* – 2025. – Vol. 34 (1). – P. 31–37. <https://doi.org/10.4274/mirt.galenos.2024.50470>
- Kuten J., Levine C., Shamni O., Pelles S., Wolf I., Lahat G., Mishani E., Even-Sapir E. Head-to-head comparison of [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 and [^{18}F]FDG PET/CT in evaluating the extent of disease in gastric adenocarcinoma // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2022. – Vol. 49 (2). – P. 743–750. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05494-x>
- Zhang S., Wang W., Xu T., Ding H., Li Y., Liu H., Huang Y., Liu L., Du T., Zhao Y., Chen Y., Qiu L. Comparison of Diagnostic Efficacy of [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 and [^{18}F]FDG PET/CT for Staging and Restaging of Gastric Cancer // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. no. 925100. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.925100>
- Ouyang J., Ding P., Zhang R., Lu Y. Head-to-head comparison of ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT and ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of

primary digestive system cancer: a systematic review and meta-analysis // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. no. 1202505. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1202505>

22. Rizzo A., Racca M., Garrou F., Fenocchio E., Pellegrino L., Albano D., Dondi F., Bertagna F., Annunziata S., Treglia G. Diagnostic Performance of Positron Emission Tomography with Fibroblast-Activating Protein Inhibitors in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24 (12). – Art. no. 10136. <https://doi.org/10.3390/ijms241210136>

23. Lindner T., Giesel F.L., Kratochwil C., Serfling S.E. Radioligands Targeting Fibroblast Activation Protein (FAP) // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13. – Art. no. 5744. <https://doi.org/10.3390/cancers13225744>

24. Kosmala A., Serfling S.E., Schlötelburg W., Lindner T., Michalski K., Schirbel A., Higuchi T., Hartrampf P.E., Buck A.K., Weich A., Werner R.A. Impact of 68 Ga-FAP-04 PET/CT on Staging and Therapeutic Management in Patients With Digestive System Tumors // *Clin. Nucl. Med.* – 2023. – Vol. 48 (1). – P. 35–42. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004480>

25. Koppula B.R., Fine G.C., Salem A.E., Covington M.F., Wiggins R.H., Hoffman J.M., Morton K.A. PET-CT in Clinical Adult Oncology: III. Gastrointestinal Malignancies // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14. – Art. no. 2668. <https://doi.org/10.3390/cancers14112668>

26. Singh S.B., Shrestha B.B., Gandhi O.H., Shah R.P., Mukhtiar V., Ayubcha C., Desai V., Eberts C.E., Paudyal P., Jha G., Singh A., Shi Y., Kumar T. The comparative utility of FAPI-based PET radiotracers over [18F]FDG in the assessment of malignancies // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2024. – Vol. 14 (4). – P. 190–207. <https://doi.org/10.62347/JXZI9315>

27. Gege Z., Xueju W., Bin J. Head-To-Head Comparison of 68Ga-FAPI PET/CT and FDG PET/CT for the Detection of Peritoneal Metastases: Systematic Review and Meta-Analysis // *AJR.* – 2023. – Vol. 220 (4). – P. 490–498. <https://doi.org/10.2214/AJR.22.28402>

28. Dong Y., Zhou H., Alhaskawi A., Wang Z., Lai J., Yao C., Liu Z., Hasan Abdullah Ezzi S., Goutham Kota V., Hasan Abdulla Hasan Abdulla M., Lu H. The Superiority of Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI) PET/CT Versus FDG PET/CT in the Diagnosis of Various Malignancies // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15 (4). – Art. no. 1193. <https://doi.org/10.3390/cancers15041193>

29. Solav S.V., Jagtap R.R., Savale S.V. An Atlas of Gallium-68-fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI) in Oncology and Nononcology Imaging // *IJNM.* – 2024. – Vol. 39 (5). – P. 360–369. https://doi.org/10.4103/ijnm.ijnm_70_24

30. Жолдыбай Ж., Жакенова Ж., Айнакулова А., Габдуллина М., Аманкулов Ж., Филиппенко Е., Исаматов Б., Алакова А., Дауытова Ю. Применение 68Ga-FAPI ПЭТ/КТ в клинической практике – перспективы для визуализации злокачественных опухолей: обзор литературы // *Онкология и радиология Казахстана.* – 2023. – № 3(69). – С. 65–71 [Zhodybay Zh., Zhakenova Zh., Ajnakulova A., Gabdullina M., Amankulov Zh., Filippenko E., Isamatov B., Alakova A., Dauytova Yu. Primenenie 68Ga-FAPI PET/KT v klinicheskoy praktike – perspektivy dlya vizualizatsii zlokachestvennykh opuxolej: obzor literatury // *Onkologiya i radiologiya Kazaxstana.* – 2023. – № 3(69). – S. 65–71 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2023-3-69-65-71>

31. Lin R., Lin Z., Chen Z., Zheng S., Zhang J., Zang J., Miao W. [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of gastric cancer: comparison with [18F]FDG PET/CT // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2022. – Vol. 49 (8). – P. 2960–2971. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05799-5>

32. Gege Z., Wang X., Ji B. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT and FDG PET/CT for the detection of peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis // *AJR.* – 2023. – Vol. 220 (4). – P. 490–498. <https://doi.org/10.2214/AJR.22.28402>

33. Ruan D., Wu S., Lin X., Zhao L., Cai J., Xu W., Pang Y., Xie Q., Qu X., Chen H. Current status of FAP-directed cancer theranostics: a bibliometric analysis // *Biophysics Rep.* – 2024. – Vol. 10 (6). – P. 388–402. <https://doi.org/10.52601/bpr.2024.240022>

34. Gao C., Liu H., Zhou L., Huang W., Liu X. Head-to-head

comparison of 68Ga-FAPI PET/CT with 18F-FDG PET/CT in primary and metastatic lesions of gastric tumor: A systematic review and meta-analysis // *Hell. J. Nucl. Med.* – 2024. – Vol. 27 (1). – P. 35–45. <https://doi.org/10.1967/s002449912703>

35. Li M., Younis M.H., Zhang Y., Cai W., Lan X. Clinical summary of fibroblast activation protein inhibitor-based radiopharmaceuticals: cancer and beyond // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2022. – Vol. 49 (8). – P. 2844–2868. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05706-y>

36. Yang L., Xu S., Cheng L., Gao C., Cao S., Chang Z., Wang K. [18F]AIF-NOTA-FAPI-04 PET/CT as a promising tool for imaging fibroblast activation protein in gastrointestinal system cancers: a prospective investigation of comparative analysis with 18F-FDG // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2023. – Vol. 50 (13). – P. 4051–4063. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06351-9>

37. Liu X., Liu H., Gao C., Zeng W. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in abdominal and pelvic malignancies: A systematic review and meta-analysis // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. no. 1093861. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1093861>

38. Chandekar K.R., Prashanth A., Vinjamuri S., Kumar R. FAPI PET/CT Imaging—An Updated Review // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13 (12). – Art. no. 2018. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13122018>

39. Li H., Li Z., Qin J., Huang S., Qin S., Chen Z., Ouyang R. Diagnostic performance of [68Ga]Ga-FAPI-04 PET versus [18F]FDG PET in detecting lymph node metastasis in digestive system cancers: a head-to-head comparative meta-analysis // *Front. Med.* – 2025. – Vol. 12. – Art. no. 1541461. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1541461>

40. Qin C., Shao F., Gai Y., Liu Q., Ruan W., Liu F., Hu F., Lan X. 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in the Evaluation of Gastric Carcinomas: Comparison with 18F-FDG PET/CT // *J. Nucl. Med.* – 2022. – Vol. 63 (1). – P. 81–88. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.258467>

41. Chandekar K.R., Prashanth A., Vinjamuri S., Kumar R. FAPI PET/CT Imaging—An Updated Review // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13 (12). – Art. no. 2018. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13122018>

42. Li T., Jiang X., Zhang Z., Chen X., Wang J., Zhao X., Zhang J. Case Report: 68Ga-FAPI PET/CT, a more advantageous detection means of gastric, peritoneal, and ovarian metastases from breast cancer // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. no. 1013066. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1013066>

43. Kim I.H., Kang S.J., Choi W., Seo A.N., Eom B.W., Kang B., Kim B.J., Min B.H., Tae C.H., Choi C.I., et al. Korean Practice Guidelines for Gastric Cancer 2024: An Evidence-based, Multidisciplinary Approach (Update of 2022 Guideline) // *J Gastric Cancer.* – 2025. – Vol. 25 (1). – P. 5–114. <https://doi.org/10.5230/jgc.2025.25.e11>

44. Treglia G., Muoio B., Roustaei H., Kiamanesh Z., Aryana K., Sadeghi R. Head-to-Head Comparison of Fibroblast Activation Protein Inhibitors (FAPI) Radiotracers versus [18F]F-FDG in Oncology: A Systematic Review // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22 (20). – Art. no. 11192. <https://doi.org/10.3390/ijms222011192>

45. Sun Y., Xu J., Qiao Y., Zhang J., Pan H., Xu X., Song S. Assessing the Value of 68Ga-FAPI PET/CT in Gastric Mucinous Adenocarcinoma or Signet Ring Cell Carcinoma // *Radiology: Imaging Cancer.* – 2024. – Vol. 6 (6). – Art. no. e230195. <https://doi.org/10.1148/rycan.230195>

46. Health Commission of the People's Republic of China. National guidelines for diagnosis and treatment of gastric cancer 2022 in China (English version) // *Chin. J. Cancer Res.* – 2022. – Vol. 34 (3). – P. 207–237. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2022.03.04>

47. Giesel F.L., Kratochwil C., Lindner T., Marschalek M.M., Loktev A., Lehnert W., Debus J., Jäger D., Flechsig P., Altmann A., et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers // *J. Nucl. Med.* – 2019. – Vol. 60 (3). – P. 386–392. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215913>

48. Zhao L., Chen J., Pang Y., Fu K., Shang Q., Wu H., Sun L., Lin Q., Chen H. Fibroblast activation protein-based theranostics in cancer research: A state-of-the-art review // *Theranostics*. – 2022. – Vol. 12 (4). – P. 1557–1569. <https://doi.org/10.7150/thno.69475>

49. Liu X., Liu H., Gao C., Zeng W. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in abdominal and pelvic malignancies: A systematic review and

meta-analysis // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. no. 1093861. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1093861>

50. Wu Q., Wang C., Huang C., Li D. Head-to-head comparison of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET and [¹⁸F]FDG PET in the detection of cancer recurrence: a systematic review and meta-analysis // *Transl. Cancer Res.* – 2024. – Vol. 13 (6). – P. 2779–2789. <https://doi.org/10.21037/tcr-23-2296>

АНДАТПА

⁶⁸GA-FAPI ПЭТ/КТ-НЫҢ АСҚАЗАННЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ МҮМКІНДІКТЕРІ

А.А. Мәлс¹, Ж.К. Жакенова¹, Г.М. Мұхит¹, Е.З. Амантайев², Ж.М. Аманқұлов³

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Қалалық клиникалық аурухана №8 ҚДСБ» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Асқазанның қатерлі (АҚ) ісігі аурушаңдық пен өлім-жітімділік деңгейінің жоғары болуына байланысты медицинаның өзекті мәселесі болып табылады. Гибридті визуализация, соның ішінде ПЭТ/КТ қатерлі ісіктердің, сонымен қатар АҚ ісігінің диагностикасында маңызды орын алады. Онкологияда қолданылатын радиофармацевтикалық препараттарды әзірлеу және зерттеу жұмыстары жалғасуда.

Зерттеудің мақсаты – асқазанның қатерлі ісігінде [⁶⁸Ga]FAP-ПЭТ/КТ диагностикалық мүмкіндіктерін зерттеу.

Әдістері: Зерттеуге гистологиялық түрде расталған АҚ ісігі бар науқастарға жүргізілген [⁶⁸Ga]FAP-ПЭТ/КТ және [¹⁸F]FDG-ПЭТ/КТ диагностикалық көрсеткіштері салыстырмалы аспектіде зерттелген 8 клиникалық зерттеудің (проспективті және ретроспективті) нәтижелері енгізілді. Зерттеулердегі науқастар саны 13-тен 112-ге дейін, жалпы саны – 379 пациентті құрады. SUVmax, TBR мәндері, асқазанның алғашқы ісігін, лимфа түйіндеріндегі және ішпердедегі метастатикалық зақымдануды анықтаудағы сезімталдық талданды.

Нәтижелері: Бірқатар клиникалық зерттеулердің мәліметтері бойынша, [⁶⁸Ga]FAP визуализация кезінде [¹⁸F]FDG-мен салыстырғанда жоғары SUVmax және TBR көрсеткіштерін көрсетті, әсіресе диффузды, муцинозды және шырышты жасушалы АҚ жағдайларында. Бұл FAP ақуызының ісік стромасында жоғары экспрессиясымен түсіндіріледі, нәтижесінде препарат зақымданған ошақтарда тиімді жинақталады. Сонымен қатар, [⁶⁸Ga]FAP-ПЭТ/КТ [¹⁸F]FDG-ПЭТ/КТ-мен салыстырғанда асқазандағы алғашқы ісік ошақтарын (100% қарсы 53%), лимфа түйіндеріндегі метастаздарды (79% қарсы 54%) және ішперделік метастаздарды (96% қарсы 55%) визуализациялауда жоғары сезімталдық көрсетті. [⁶⁸Ga]FAP-ПЭТ/КТ зерттеуінен кейін науқастардың 11-67%-ында ісік процесінің сатысы нақтыланып, ем жоспарын даралау мүмкін болды.

Қорытынды: [⁶⁸Ga]FAP-ПЭТ/КТ әдісі [¹⁸F]FDG-ПЭТ/КТ-мен салыстырғанда АҚ сатыландыруда анағұрлым ақпараттылығы жоғары болды, әсіресе гликолитикалық метаболизмі төмен ісік гистотиптері жағдайында. Бұл әдіс ішперделік, висцералдық және лимфогендік метастаздарды жоғары сезімталдықпен анықтауға мүмкіндік береді және емдеу тактикасын анықтауда маңызды рөл атқарады.

Түйінді сөздер: фибробласттардың белсендену ақуызының тежегіші, галлий-68-мен таңбаланған ([⁶⁸Ga]FAP), асқазан обыры (АҚ), позитрон-эмиссиялық томография/компьютерлік томография (ПЭТ/КТ), қатерлі ісік сатысы, фибробласттардың белсендену ақуызы (FAP).

ABSTRACT

DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF ⁶⁸GA-FAPI PET/CT IN GASTRIC CANCER

A.A. Mels¹, Zh.K. Zhakenova¹, G.M. Mukhit¹, E.Z. Amantayev², Zh.M. Amankulov³

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²City Clinical Hospital No. 8, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Gastric cancer remains a significant medical issue due to its high incidence and mortality rates. Hybrid imaging techniques, including positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), play an important role in the diagnosis of malignant tumors, including gastric cancer. The development and clinical evaluation of radiopharmaceuticals used in oncology continues to advance.

The study aimed to evaluate the diagnostic capabilities of PET/CT using fibroblast activation protein inhibitor labeled with gallium-68 ([⁶⁸Ga]FAP-PET/CT) in gastric cancer.

Methods: This review includes data from 8 clinical studies (both prospective and retrospective) comparing the diagnostic performance of [⁶⁸Ga]FAP-PET/CT and fluorodeoxyglucose labeled with fluorine-18 ([¹⁸F]FDG) in patients with histologically confirmed gastric cancer. The number of patients in the studies ranged from 13 to 112, totaling 379 patients. The parameters analyzed included maximum standardized uptake value (SUVmax), tumor-to-background ratio (TBR), and the sensitivity in detecting primary gastric tumors, as well as lymph node and peritoneal metastases.

Results: According to multiple clinical studies, [^{68}Ga]FAPI demonstrated higher SUVmax and TBR values compared to [^{18}F]FDG, especially in the visualization of diffuse, mucinous, and signet-ring cell histological subtypes of gastric cancer. This is associated with strong expression of FAP in the tumor stroma, enabling effective tracer accumulation in affected areas. Furthermore, [^{68}Ga]FAPI-PET/CT showed higher sensitivity in detecting primary gastric lesions (100% vs. 53%), lymph node metastases (79% vs. 54%), and peritoneal metastases (96% vs. 55%) compared to [^{18}F]FDG-PET/CT. In 11-67% of patients, the use of [^{68}Ga]FAPI-PET/CT led to a change in tumor staging and influenced the formulation of an individualized treatment plan.

Conclusion: [^{68}Ga]FAPI-PET/CT demonstrated greater diagnostic performance compared to [^{18}F]FDG-PET/CT in staging gastric malignancies, particularly in histological subtypes with low glycolytic activity. The method offers superior sensitivity and visualization of peritoneal, visceral, and lymphatic metastases, playing a crucial role in determining treatment strategies.

Keywords: gallium-68 labeled fibroblast activation protein inhibitor (^{68}Ga]FAPI), gastric cancer (GC), positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), cancer staging, fibroblast activation protein (FAP).

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках НТП ИРН AP19679719 «Совершенствование ядерной медицины с внедрением инновационных технологий гибридной визуализации злокачественных опухолей» (Комитет науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Мухит Г.М.; научный дизайн – Жакенова Д.К.; исполнение заявленного научного исследования – Амантайев Е.З.; интерпретация заявленного научного исследования – Аманкулов Ж.М.; создание научной статьи – Мэлс А.А.

Сведения об авторах:

Мэлс А.А. (корреспондирующий автор) – резидент кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77074171728, e-mail: ablai1999@gmail.com, ORCID: 0009-0002-5239-4542;

Жакенова Ж.К. – к.м.н., профессор кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77754983950, e-mail: zhakenova.zh2020@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6764-6821;

Амантайев Е.З. – врач-рентгенолог, Консультативно-диагностическое отделение ГКБ №8 УОЗ, Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77472838868, e-mail: Eldos.aman@gmail.com, ORCID: 0009-0007-8810-6967;

Аманкулов Ж.М. – PhD, врач-заведующий отделением «Радиология и ядерная медицина», АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77013514213, e-mail: zh.amanikulov@kaznmu.kz, ORCID: 0000-0001-7389-3119;

Мухит Г.М. – резидент кафедры «Визуальная диагностика», Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77088419645, e-mail: gauhar.muhit@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-0994-974X.

Адрес для корреспонденции: Мэлс А.А., ул. Райымбека, д. 351/1, 050061, Алматы, Республика Казахстан.

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОГО МАРКЕРА CDKN2A В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

М.Н. ТИЛЯШАЙХОВ¹, Х.Д. ИСЛАМОВ¹, Я.В. ТЕН¹, И.П. ЗИЯЕВ¹, Я.П. ЗИЯЕВ¹

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Колоректальный рак (КРР) остаётся одной из ведущих причин смертности от злокачественных новообразований во всём мире, что во многом обусловлено поздней диагностикой. Особую актуальность в последние годы приобретает поиск доступных и чувствительных молекулярных маркеров раннего выявления предопухолевых изменений, в том числе в странах с ограниченными ресурсами, включая Узбекистан, где отсутствуют национальные скрининговые программы, а доступность колоноскопии остаётся низкой. Одним из наиболее изученных является гиперметилирование гена-супрессора опухоли CDKN2A, играющего ключевую роль в регуляции клеточного цикла.

Цель исследования – изучение частоты гиперметилирования промоторной области CDKN2A у пациентов с полипами и полипозом толстой и прямой кишки, а также его ассоциации с морфологическими признаками дисплазии.

Методы: В исследование включён 31 пациент с предопухолевыми образованиями кишечника. Биоптаты слизистой и плазма крови были проанализированы методом метил-специфической ПЦР.

Результаты: Гиперметилирование CDKN2A выявлено у 17 пациентов (54,8%). При полипах частота метилирования составила 65%, при полипозе – 36,4% ($p=0,043$). Установлена прямая связь с морфологическими изменениями: у пациентов с гиперметилированием чаще наблюдалась умеренная дисплазия (70,6%), тогда как при отрицательном статусе по маркеру преобладали лёгкая дисплазия или её отсутствие.

Заключение: Полученные данные подтверждают, что гиперметилирование CDKN2A является ранним маркером в патогенезе КРР, тесно связанным с прогрессией предопухолевого процесса. Метод MSP-PCR показал высокую чувствительность и доступность, что делает его перспективным для внедрения в региональные лаборатории Узбекистана. CDKN2A может быть использован как критерий стратификации риска, компонент молекулярного скрининга и основа для персонализированного наблюдения за пациентами с предопухолевыми изменениями кишечника.

Ключевые слова: колоректальный рак (КРР), полипы, CDKN2A, гиперметилирование, эпигенетические биомаркеры, MSP-PCR, молекулярный скрининг.

Введение: Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее значимых онкологических проблем современности как с клинической, так и с эпидемиологической точки зрения. По данным глобальной статистики GLOBOCAN 2022, КРР занимает третье место по заболеваемости и второе – по смертности среди всех злокачественных новообразований в мире: в 2022 году зарегистрировано 1,93 миллиона новых случаев и 935 тысяч летальных исходов [1]. Несмотря на то, что в странах с высоким уровнем дохода в последние годы наблюдаются тенденции к снижению смертности благодаря скрининговым программам и раннему лечению, в государствах со средним и низким уровнем дохода, включая Узбекистан, показатели остаются тревожными. В частности, в Республике Узбекистан в 2022 году было зарегистрировано 2 125 новых случаев КРР, при этом доля пациентов, впервые выявленных на III-IV стадии, превышает 50% [2].

Основной причиной высокой смертности при КРР является поздняя диагностика, обусловленная отсутствием национальной программы скрининга, недостаточной информированностью населения, ограниченной доступностью колоноскопии, а также недостатками маршрутизации пациентов на первичном звене здравоохранения. Поэтому поиск новых, более чувствительных, доступных и воспроизводимых

маркеров ранней диагностики приобретает особую актуальность [3]. Одним из приоритетных направлений в этой области является внедрение молекулярно-генетических и эпигенетических методов, позволяющих выявить опухолевую трансформацию на доклиническом этапе, задолго до появления морфологических изменений [4].

Несмотря на очевидные успехи в понимании молекулярных основ карциногенеза, КРР продолжает развиваться незаметно в течение длительного времени, часто начинаясь с малозаметных предопухолевых изменений – таких как одиночные аденоматозные полипы или диффузный полипоз. Эти состояния могут протекать бессимптомно годами, пока не произойдёт накопление ключевых молекулярных нарушений, запускающих инвазию и метастазирование [5]. Современная колоноскопия с гистологической верификацией остаётся золотым стандартом диагностики, однако она имеет ряд ограничений – инвазивность, высокая стоимость, дефицит кадров и оборудования в первичном звене здравоохранения, а также низкий уровень охвата целевых групп населения [6].

Эти обстоятельства усиливают интерес к поиску альтернативных или вспомогательных методов диагностики, обладающих высокой чувствительностью, специфичностью и возможностью применения в условиях

амбулаторной практики. Эпигенетические биомаркеры, такие как метилирование промоторных участков опухолевых супрессоров, обладают всеми этими характеристиками и активно внедряются в клиническую онкологию в ведущих странах мира [7].

Гиперметилирование *CDKN2A* представляет собой одно из наиболее изученных и воспроизводимых изменений, вовлечённых в раннюю опухолевую трансформацию. Помимо того, что p16^{INK4a} и p14^{ARF} участвуют в критически важных антипролиферативных механизмах, исследования показали, что метилирование их промоторной области может быть обнаружено задолго до появления клинических и гистологических признаков злокачественного роста [8]. Более того, эти изменения могут быть зафиксированы не только в тканях новообразований, но и в циркулирующей ДНК, что открывает возможность использования так называемой «жидкостной биопсии» [9].

В связи с этим в последние годы возрастает внимание к включению молекулярных методов диагностики, в том числе оценки метилирования *CDKN2A*, в стандартные протоколы раннего выявления КРР. Это особенно актуально для таких стран, как Узбекистан, где скрининг как на уровне популяции, так и в группах высокого риска требует адаптированных, недорогих и легко воспроизводимых решений. Учитывая отсутствие у большинства пациентов выраженных клинических симптомов и низкую доступность инвазивных методов диагностики, молекулярные тесты на основе плазменной ДНК могут стать важным компонентом региональной стратегии борьбы с КРР [7].

Ген *CDKN2A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), локализованный в области 9p21.3, представляет собой один из наиболее изученных супрессоров опухолей в онкологии [8, 10]. Он кодирует два независимых белка: p16^{INK4a}, ингибирующий *CDK4/6* и тем самым контролирующей фазу G1 клеточного цикла, и p14^{ARF}, стабилизирующий p53 за счёт ингибирования MDM2. Нарушение экспрессии этих белков приводит к дерегуляции пролиферации, подавлению апоптоза и активной фазе канцерогенеза. Одним из ключевых механизмов инактивации *CDKN2A* считается гиперметилирование его промоторной области, что делает этот ген особенно интересным для молекулярной диагностики в онкологии, в том числе при КРР.

Одними из первых фундаментальных работ по изучению гиперметилирования *CDKN2A* стали исследования М. Toyota и др. (1999), которые продемонстрировали наличие гиперметилирования *CDKN2A* в аденоматозных полипах кишечника – задолго до формирования инвазивной карциномы. Это позволило рассматривать метилирование как раннее событие в каскаде аденома-карцинома [11]. Эти выводы были подтверждены в последующих масштабных мета-анализах, включая М. Esteller и др. (2001), где гиперметилирование p16 было обнаружено у более чем 40% пациентов с ранними стадиями КРР [12].

Методы, применяемые для изучения метилирования *CDKN2A*, разнообразны. Помимо классической метил-специфической ПЦР (MSP-PCR), широко используются бисульфитное секвенирование, количественная ПЦР, специфичная для метилирования (quantitative

methylation-specific PCR), а в последние годы – массивы метилирования ДНК (Illumina 450K и EPIC), а также иммунопреципитационное секвенирование метилированной ДНК (Methylated DNA immunoprecipitation sequencing) [13].

Помимо опухолевой ткани и плазмы, *CDKN2A* активно исследуется в образцах стула, что особенно актуально для неинвазивного скрининга КРР. Исследования, проведённые в Китае, Южной Корее и Финляндии, показали высокую чувствительность метилирования *CDKN2A* в каловых ДНК по сравнению с обычными иммунохимическими тестами на скрытую кровь [14].

Таким образом, гиперметилирование *CDKN2A* – это не просто биохимическое явление, а важный компонент молекулярного профиля КРР. Его определение позволяет идентифицировать пациентов в зоне риска, прогнозировать течение болезни, оценивать чувствительность к терапии и, что наиболее важно, – обеспечить раннюю, неинвазивную диагностику предопухолевых изменений. Учитывая простоту и доступность методологии, а также высокую воспроизводимость, включение анализа метилирования *CDKN2A* в региональные скрининговые и диагностические стратегии, особенно в условиях ограниченных ресурсов, представляется оправданным и актуальным.

С учётом изложенного, в данном исследовании авторы стремились оценить диагностическую ценность данного маркера для раннего выявления опухолевой трансформации, его ассоциацию с морфологическими признаками дисплазии и потенциал для включения в национальные подходы к молекулярному скринингу КРР в Узбекистане.

Цель исследования – изучение частоты гиперметилирования промоторной области *CDKN2A* у пациентов с полипами и полипозом толстой и прямой кишки, а также его ассоциации с морфологическими признаками дисплазии.

Материалы и методы: Исследование было проведено в рамках инициативы по развитию молекулярных методов ранней диагностики КРР в Республике Узбекистан. Работа выполнялась на базе отделения колопроктологии и лаборатории молекулярной диагностики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР, Ташкент, Узбекистан), а также в сотрудничестве с Центром высоких технологий Академии наук Республики Узбекистан. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, и все пациенты подписали информированное согласие.

Дизайн исследования и выборка. В исследование был включен 31 пациент (n=31) с установленным диагнозом полипов или полипоза толстой и/или прямой кишки, без признаков инвазивного рака на момент включения. Критерии включения: (1) возраст от 18 до 75 лет, (2) наличие эндоскопически подтверждённых новообразований кишечника (единичные или множественные полипы), (3) отсутствие в анамнезе злокачественных опухолей, (4) письменное согласие на участие. Критерии исключения: воспалительные заболевания кишечника, ранее проведённая лучевая или химиотерапия, сопутствующие тяжёлые соматические заболевания.

Клиническая характеристика. Средний возраст составил $49,2 \pm 3,3$ года. В выборке было 18 мужчин (58%) и 13 женщин (42%). У 20 пациентов был диагностирован одиночный или множественный полип (64,5%), у 11 – полипоз (35,5%). Всем пациентам была выполнена колоноскопия с биопсией.

Сбор и транспортировка биоматериала. Для молекулярного анализа использовались два типа биоматериала: (1) образцы биоптатов слизистой оболочки кишечника (массой не менее 50 мг), полученные эндоскопически, и (2) венозная кровь (5 мл), собранная в пробирки с ЭДТА. Образцы ткани помещались в стерильные пробирки с изотоническим раствором NaCl и транспортировались при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. Кровь центрифугировалась (1600 g, 10 минут), плазма отделялась и повторно центрифугировалась (16 000 g, 10 минут) для очистки от клеток.

Выделение ДНК. ДНК из ткани и плазмы крови выделяли с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Германия) по стандартному протоколу. Концентрация и чистота ДНК оценивались спектрофотометрически (Nanodrop 2000, Thermo Fisher Scientific, Массачусетс, США) при длине волны 260/280 нм.

Бисульфитная модификация и MSP-PCR. Выделенная ДНК подвергалась бисульфитной конверсии с помощью набора EpiTect Bisulfite Kit (QIAGEN), позволяющего различать метилированные и неметилированные цитозины. Для выявления метилирования промоторной области гена *CDKN2A* применяли MSP-PCR. Использовались две пары праймеров: одна – для амплификации метилированной последовательности, другая – для неметилированной. Условия амплификации: 95°C – 5 мин, далее 40 циклов (95°C – 30 сек, 58°C – 30 сек, 72°C – 30 сек), – финальная стадия – 72°C – 7 мин. Ампликоны анализировали электрофорезом в 2% агарозном геле, окрашенном бромидом этидия, с визуализацией при УФ-освещении. Результаты документировались и сохранялись в цифровом виде.

Гистологическая верификация. Все образцы биопсий прошли стандартную морфологическую обработку и окраску гематоксилином и эозином. Оценка степени дисплазии (отсутствует, лёгкая, умеренная, тяжёлая) проводилась двумя независимыми патоморфологами в соответствии с классификацией ВОЗ (2019) [15].

Статистическая обработка. Обработка данных проводилась в программной среде SPSS v.26. Категориальные переменные анализировались с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Корреляционный анализ между наличием метилирования и клинико-морфологическими характеристиками проводился с применением коэффициента ϕ (фи).

Результаты: Гиперметилирование промоторной области гена *CDKN2A* было выявлено у 17 из 31 пациента, что составило 54,8% всей выборки. При стратификации по морфологическому типу поражения выявлены значимые различия в частоте метилирования: у пациентов с полипами метилирование наблюдалось в 13 случаях (65%), тогда как при полипозе – только у 4 пациентов (36,4%). Статистический анализ показал достоверность различий между группами ($\chi^2 = 4,09$; $p = 0,043$), что может свидетельствовать о различиях в молеку-

лярном патогенезе ограниченных и диффузных форм предопухолевых процессов кишечника (таблица 1).

Таблица 1 – Частота гиперметилирования промоторной области гена *CDKN2A*

Тип поражения	К-во пациентов	<i>CDKN2A</i> (+)	Частота (%)
Полипы	20	13	65,0
Полипоз	11	4	36,4
Всего	31	17	54,8

Гистологическая оценка степени дисплазии показала, что умеренная дисплазия имела у 10 пациентов (32,3%), лёгкая – у 12 (38,7%), а в 9 случаях (29%) дисплазия отсутствовала. При сопоставлении данных метилирования с морфологической картиной установлено, что среди пациентов с положительным статусом по *CDKN2A* преобладала умеренная дисплазия – 12 из 17 случаев (70,6%). Напротив, у пациентов без признаков метилирования чаще фиксировалась лёгкая дисплазия либо её отсутствие (таблица 2). Таким образом, была выявлена прямая корреляция между уровнем эпигенетических изменений и выраженностью пролиферативных нарушений эпителия, что может свидетельствовать о прогрессии на молекулярном уровне до морфологически выраженного рака.

Таблица 2 – Гистологическая оценка степени дисплазии у пациентов с положительным и отрицательным статусами по *CDKN2A*

Уровень дисплазии	<i>CDKN2A</i> (+)	<i>CDKN2A</i> (–)
Умеренная	12	1
Лёгкая	4	8
Отсутствует	1	5

Средний возраст пациентов с гиперметилированием составил $50,6 \pm 2,8$ года, в то время как среди пациентов без метилирования он был несколько ниже – $47,3 \pm 3,5$ года. Хотя статистически значимая разница между этими показателями не была достигнута ($p = 0,18$), наблюдается тенденция к росту частоты метилирования с возрастом, что соответствует литературным данным.

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали высокую частоту гиперметилирования гена *CDKN2A* в группе пациентов с полипами и полипозом кишечника, причём наиболее выраженные эпигенетические изменения выявлены при полипах, сопровождающихся умеренной дисплазией. Эти данные подтверждают потенциал использования *CDKN2A* как раннего молекулярного биомаркера малигнизации, особенно в популяциях высокого риска. Наличие достоверной связи между метилированием и морфологическими признаками пролиферативной активности позволяет рассматривать *CDKN2A* как критерий стратификации риска и основание для усиленного клинического наблюдения.

Обсуждение: В настоящем исследовании установлено, что гиперметилирование гена *CDKN2A* является частым молекулярным событием у пациентов с предопухолевыми образованиями толстой и прямой кишки. Его частота составила 54,8%, что соответствует данным международных исследований, в которых аналогич-

ный показатель варьирует от 40 до 70% среди пациентов с аденоматозными полипами. Эти данные подтверждают, что *CDKN2A* участвует в самых ранних этапах канцерогенеза при KPP. Особенно значимым является то, что частота гиперметилирования была достоверно выше у пациентов с ограниченными полипами (65%) по сравнению с пациентами с полипозом (36,4%). Это различие может быть связано с различной природой патологий: при спорадических полипах ведущую роль играют приобретённые эпигенетические нарушения, тогда как при полипозе (в том числе наследственном) часто доминируют мутационные механизмы, затрагивающие гены *APC*, *MUTYH*, *SMAD4* и другие. Наблюдаемая закономерность может указывать на то, что гиперметилирование *CDKN2A* является типичным маркером именно спорадического пути опухолевой трансформации, а не наследственного.

Важнейший клинико-морфологический вывод касается связи между гиперметилированием *CDKN2A* и степенью дисплазии. Среди пациентов с гиперметилированием в 70,6% случаев выявлена умеренная дисплазия – что значительно выше, чем в группе без метилирования, что может свидетельствовать в пользу того, что гиперметилирование гена *CDKN2A* предшествует и сопровождает прогрессирование дисплазии. Это позволяет рассматривать метилирование не просто как маркер наличия предопухолевого процесса, но и как индикатор его молекулярной агрессивности.

Полученные результаты также согласуются с эпигенетической моделью канцерогенеза, согласно которой метилирование опухолевых супрессоров, в том числе *CDKN2A*, является первым «эпигенетическим ударом» в многоступенчатом процессе злокачественной трансформации. М. Toyota и др. в классическом исследовании 1999 года на аденоматозных полипах впервые показали, что метилирование *CDKN2A* может быть выявлено задолго до появления инвазии [11].

Наши данные подтверждают, что гиперметилирование *CDKN2A* можно использовать не только для диагностики, но и для стратификации пациентов по риску. Например, пациент с умеренной дисплазией и метилированием *CDKN2A* потенциально требует более частого наблюдения, чем пациент с тем же морфологическим диагнозом, но без метилирования. Это соответствует современным принципам персонифицированной медицины и биомаркерного контроля.

С технической точки зрения, применённый нами метод MSP-PCR доказал свою высокую чувствительность и воспроизводимость, что делает его особенно привлекательным для стран с ограниченными ресурсами. Его применение возможно не только в крупных референс-центрах, но и в региональных лабораториях, при условии базовой молекулярно-биологической оснащённости.

Важно отметить и потенциал использования *CDKN2A* в составе мультигенных панелей ранней диагностики KPP. Наши результаты подтверждают актуальность включения *CDKN2A* в подобные панели при их локальной адаптации и разработке национальных стратегий скрининга.

Тем не менее, исследование имеет и ограничения: небольшая выборка, отсутствие контрольной группы с

установленным KPP, а также отсутствие динамического наблюдения, которое позволило бы оценить прогностическую ценность гиперметилирования. Будущие исследования должны включать расширенные когорты, оценку чувствительности и специфичности метилирования *CDKN2A* в cfDNA, а также наблюдение за клиническими исходами.

Заключение:

Гиперметилирование гена *CDKN2A* является частым эпигенетическим событием у пациентов с предопухолевыми образованиями толстой и прямой кишки: оно было выявлено у 54,8% обследованных, что подтверждает его участие в ранних этапах канцерогенеза при KPP.

Частота метилирования существенно выше у пациентов с полипами (65%), чем при полипозе (36,4%), что может свидетельствовать о различной природе эпигенетических нарушений при спорадических и диффузных формах предопухолевых процессов кишечника.

Наличие гиперметилирования *CDKN2A* достоверно ассоциировано с умеренной дисплазией, что подчёркивает его значимость как маркера ранней злокачественной трансформации и возможного прогрессирования доброкачественных новообразований в рак.

Метод MSP-PCR является доступным, чувствительным и технологически воспроизводимым, что делает его перспективным инструментом молекулярной диагностики, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Он может быть внедрён в практику региональных и республиканских лабораторий.

CDKN2A обладает потенциалом клинически значимого биомаркера, который может использоваться для стратификации риска у пациентов с предопухолевыми изменениями кишечника, выбора тактики наблюдения и принятия решений о необходимости вмешательства.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на включение контрольной группы пациентов с установленным KPP, расширение выборки, а также динамическое наблюдение за клиническими исходами. Особое внимание должно быть уделено анализу циркулирующей ДНК (cfDNA) как неинвазивной формы диагностики.

Список использованных источников:

1. GLOBOCAN. World Fact Sheet. - 2022. - Дата доступа: 19.09.2025. - URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>;
2. Тилляшайхов М.Н., Рахимов О.А., Адилходжаев А.А., Джанклич С.М. Заболеваемость колоректальным раком в Узбекистане // Тазовая хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 11–16 [Tillyashajxov M.N., Raximov O.A., Adilxodzhayev A.A., Dzhancklich S.M. Zaboлеваemost' kolorektal'nym rakom v Uzbekistane // Tazovaya xirurgiya i onkologiya. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 11–16 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-2-11-16>
3. Chen Y., Zhang Y., Yan Y., Han J., Zhang L., Cheng X., Lu B., Li N., Luo C., Zhou Y., Song K., Iwasaki M., Dai M., Wu D., Chen H. Global colorectal cancer screening programs and coverage rate estimation: an evidence synthesis // J. Translat. Med. – 2025. – Vol. 23. – Art. no. 811. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06887-4>.
4. Cao Q., Tian Y., Deng Z., Yang F., Chen E. Epigenetic Alteration in Colorectal Cancer: Potential Diagnostic and Prognostic Implications // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25 (6). – Art. no. 3358. <https://doi.org/10.3390/ijms25063358>
5. Pickhardt P.J., Pooler B.D., Kim D.H., Hassan C., Matkowskyj K.A., Halberg R.B. The Natural History of Colorectal Polyps: Overview

of Predictive Static and Dynamic Features // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2018. – Vol. 47 (3). – P. 515–536. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.04.004>

6. Liu C., Xu L., Li W., Jie M., Xue W., Yu W. Multiple biomarker-combined screening for colorectal cancer based on bisulfate conversion-free detection of fecal DNA methylation // BioMed Res. Int. – 2021. – Art. no. 1479748. <https://doi.org/10.1155/2021/1479748>

7. Yamashita K., Hosoda K., Nishizawa N., Katoh H., Watanabe M. Epigenetic biomarkers of promoter DNA methylation in the new era of cancer treatment // Cancer Sci. – 2018. – Vol. 109(12). – P. 3695–3706. <https://doi.org/10.1111/cas.13812>

8. Zhao R., Choi B.Y., Lee M.H., Bode A.M., Dong Z. Implications of genetic and epigenetic alterations of CDKN2A (p16INK4a) in cancer // EBioMedicine. – 2016. – Vol. 8. – P. 30–39. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.017>

9. Fatemi N., Tierling S., Aboulkheyr Es H., Varkiani M., Nazemalhosseini Mojarad E., Asadzadeh Aghdai H., Walter J., Totonchi M. DNA methylation biomarkers in colorectal cancer: Clinical applications for precision medicine // Int. J. Cancer. – 2022. – Vol. 151 (12). – P. 2068–2081. <https://doi.org/10.1002/ijc.34186>

10. Bahrami A., Hassanian S.M., Khazaei M., Gharib M., Rahmani M., Fuji H., Jazayeri M.H., Moetamani-Ahmadi M., Ferns G.A., Avan A. The 9p21 locus as a potential therapeutic target and prognostic

marker in colorectal cancer // Pharmacogenomics. – 2018. – Vol. 19 (5). – P. 463–474. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0096>

11. Toyota M., Ahuja N., Ohe-Toyota M., Herman J.G., Baylin S.B., Issa J.P. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer // PNAS. – 1999. – Vol. 96 (15). – P. 8681–8686. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.15.8681>

12. Esteller M., Sparks A., Toyota M., Sanchez-Cespedes M., Capella G., Peinado M.A., Gonzalez S., Tarafa G., Sidransky D., Meltzer S.J., Baylin S.B., Herman J.G. Analysis of adenomatous polyposis coli promoter hypermethylation in human cancer // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60 (16). – P. 4366–4371. <https://doi.org/10.1097/00000658-199501000-00004>

13. Ayub A.L.P., Perestrelo B.O., Pessoa G.C., Jasiulionis M.G. Useful methods to study epigenetic marks: DNA methylation, histone modifications, chromatin structure, and noncoding RNAs // In: Epigenetics and DNA Damage. – 2022. – P. 283–310. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91081-1.00012-1>

14. Porcaro F., Voccola S., Cardinale G., Porcaro P., Vito P. DNA Methylation Biomarkers in Stool Samples: Enhancing Colorectal Cancer Screening Strategies // Oncol. Rev. – 2024. – Vol. 18. – Art. no. 1408529. <https://doi.org/10.3389/or.2024.1408529>

15. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. – 5-e изд. – Lyon: IARC Press; 2019. – 543 с. – ISBN 978-92-832-4499-8

АНДАТПА

CDKN2A МОЛЕКУЛАЛЫҚ-БИОЛОГИЯЛЫҚ МАРКЕРІНІҢ ТОҚ ІШЕК ОБЫРЫН ЕРТЕ ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ РӨЛІ

М.Н. Тилляшайхов¹, Х.Д. Исламов¹, Я.В. Тен¹, И.П. Зияев¹, Я.П. Зияев¹

¹Онкология және радиология бойынша Республикалық мамандандырылған ғылыми-тәжірибелік медициналық орталық, Ташкент, Өзбекстан

Өзектілігі: Колоректалды обыр (КРО) әлем бойынша қатерлі ісіктерден болатын өлім-жітімнің жетекші себептерінің бірі болып қала береді, бұл көбіне кеш диагностикалауға байланысты. Соңғы жылдары алдын ала ісік алдындағы өзгерістерді ерте анықтауға арналған қолжетімді әрі сезімтал молекулалық маркерлерді іздеу ерекше өзектілікке ие болды. Бұл, әсіресе ұлттық скринингтік бағдарламалары жоқ және колоноскопияның қолжетімділігі төмен мемлекеттер үшін маңызды, соның ішінде Өзбекстанда. Ең көп зерттелген маркерлердің бірі – жасуша циклін реттеуде негізгі рөл атқаратын ісік супрессоры CDKN2A генинің гиперметилденуі.

Зерттеудің мақсаты – тоқ және тік ішектің полиптері мен полипозы бар науқастарда CDKN2A промотор аймағының гиперметилдену жиілігін және оның дисплазияның морфологиялық белгілерімен байланысын зерттеу.

Әдістері: Зерттеуге ішектің ісік алды түзілімдері бар 31 науқас енгізілді. Шырышты қабық биоптаттары мен қан плазмасы метилге-спецификалық ПТР әдісімен талданды.

Нәтижелері: CDKN2A гиперметилденуі 17 науқаста (54,8%) анықталды. Полиптері бар науқастарда метилдену жиілігі 65%, ал полипозы бар науқастарда – 36,4% құрады ($p=0,043$). Морфологиялық өзгерістермен тікелей байланыс орнатылды: гиперметилденуі бар науқастарда орташа дисплазия жиі байқалды (70,6%), ал маркер теріс науқастарда жеңіл дисплазия немесе оның болмауы басым болды.

Қорытынды: Алынған деректер CDKN2A гиперметилденуі КРО патогенезіндегі ерте маркер болып табылатынын және ісік алды процестің үдеуімен тығыз байланысты екенін растайды. MSP-ПТР әдісі жоғары сезімталдық пен қолжетімділікті көрсетті, бұл оны Өзбекстанның өңірлік зертханаларына енгізу үшін перспективалы етеді. CDKN2A тәуекелді стратификациялау критерийі, молекулалық скринингтің компоненті және ішектің ісік алды өзгерістері бар науқастарды жекелендірілген бақылаудың негізі ретінде қолданылуы мүмкін.

Түйінді сөздер: колоректалды обыр (КРО), полиптер, CDKN2A, гиперметилдену, эпигенетикалық биомаркерлер, MSP-ПТР, молекулалық скрининг.

ABSTRACT

THE ROLE OF THE MOLECULAR-BIOLOGICAL MARKER CDKN2A IN THE EARLY DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

M.N. Tillyashaykhov¹, Kh.D. Islamov¹, Ya.V. Ten¹, I.P. Ziyaev¹, Ya.P. Ziyaev¹

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

Relevance: Colorectal cancer (CRC) remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide, largely due to late diagnosis. In recent years, particular importance has been given to the search for accessible and sensitive molecular markers for the early detection of precancerous changes, especially in resource-limited countries, including Uzbekistan, where national screening programs are absent and access to colonoscopy remains limited. One of the most studied markers is hypermethylation of the tumor suppressor gene CDKN2A, which plays a key role in cell cycle regulation.

The study aimed to investigate the frequency of CDKN2A promoter hypermethylation in patients with colonic and rectal polyps and polyposis, as well as its association with morphological features of dysplasia.

Methods: The study included 31 patients with precancerous intestinal lesions. Mucosal biopsies and blood plasma samples were analyzed using methylation-specific PCR (MSP-PCR).

Results: CDKN2A hypermethylation was detected in 17 patients (54.8%). The methylation frequency was 65% in patients with polyps and 36.4% in those with polyposis ($p=0.043$). A direct association with morphological changes was established: patients with hypermethylation more frequently exhibited moderate dysplasia (70.6%), whereas in marker-negative cases mild dysplasia or its absence predominated.

Conclusion: The findings confirm that CDKN2A hypermethylation is an early marker in the pathogenesis of CRC, closely associated with the progression of precancerous lesions. The MSP-PCR method demonstrated high sensitivity and accessibility, making it a promising tool for implementation in regional laboratories of Uzbekistan. CDKN2A may serve as a risk stratification criterion, a component of molecular screening, and a basis for personalized surveillance of patients with precancerous intestinal changes.

Keywords: colorectal cancer (CRC), polyps, CDKN2A, hypermethylation, epigenetic biomarkers, MSP-PCR, molecular screening.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: Все авторы внесли равный вклад в проведение исследования и подготовку научной статьи.

Сведения об авторах:

Тилляшайхов М.Н. — д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан, тел.: +998(71)2460513, e-mail: info@cancercenter.uz, ORCID: 0000-0001-6428-9550;

Исламов Х.Д. — к.м.н., руководитель отделения колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан, тел.: +998979008557, e-mail: dr.hurshid@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9970-1936;

Тен Я.В. (корреспондирующий автор) — заведующий отделения колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан, тел.: +998979008557, e-mail: Tenksiy06@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9970-1936;

Зияев И.П. — общий онколог отделения комплексной диагностики и лечения больных Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан, тел.: +998937849777, e-mail: palitdinovich@gmail.com, ORCID: 0009-0008-6203-6136;

Зияев Я.П. — общий онколог отделения комплексной диагностики и лечения больных Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан, тел.: +998934430080, e-mail: palitdinovich@gmail.com, ORCID: 0009-0009-2905-8859.

Адрес для корреспонденции: Тен Я.В., Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, ул. Фароби 383, Шайхантаурский район, Ташкент 100179, Узбекистан.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОМОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЁГКИХ У МУЖЧИН С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ОПЫТ МЕЖДУНАРОДНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ТОМОТЕРАПИИ «UMIT»)

Д.К. БЕРИКБОЛ¹, А.М. ГАНИНА², Е.М. ШАЯХМЕТОВ¹, А.Д. БРИМОВА¹, Д.Н. ИДРИСОВА¹

¹Международный онкологический центр томотерапии «UMIT», Астана, Республика Казахстан;

²АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) часто диагностируется у мужчин в сочетании с патологиями миокарда. Одним из методов лечения НМРЛ является лучевая терапия, однако в Казахстане практически отсутствуют исследования эффективности и безопасности томотерапии у онкопациентов с кардиопатологиями.

Цель исследования – оценить клинические результаты применения моно-томотерапии у пациентов с НМРЛ и сопутствующими кардиопатологиями в Международном онкологическом центре томотерапии «UMIT» (Астана, Казахстан).

Методы: В исследование включен 201 мужчина с НМРЛ, прошедший курс спиральной моно-томотерапии в 2020-2024 годах в центре «UMIT». Пациенты разделены на Группу 1 – без кардиопатологий (n = 139) и Группу 2 – с тяжёлыми сопутствующими кардиопатологиями (n = 62). Средняя длительность курса – 32 дня, средняя продолжительность процедуры – 15 минут, один раз в день, 5 дней в неделю. Эффективность лечения оценивали через 8-12 недель после завершения курса по данным ПЭТ-КТ и КТ.

Результаты: Полный регресс чаще отмечался у пациентов Группы 1, прогрессирование заболевания – чаще у пациентов Группы 2. Частичный ответ чаще встречался в Группе 1, стабилизация онкологического процесса – чаще в Группе 2. В Группе 2 доля пациентов с положительной динамикой составила 49%, с учетом выявленной стабилизацией процесса – 84%. В Группе 1 однолетняя общая выживаемость составила 84% и 74% при III и IV стадиях, соответственно, медианная продолжительность без прогрессирования – 10,3 месяца, двухлетняя выживаемость при III стадии – 65%. В Группе 2 однолетняя общая выживаемость составила 76% и 63% при III и IV стадиях, соответственно, медианная продолжительность без прогрессирования – 8,1 месяца, двухлетняя выживаемость при III стадии – 54%. В Группе 2 не зафиксировано случаев нарушения функции имплантированного устройства, у двух пациентов с аортокоронарным шунтированием была декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшая временной госпитализации.

Заключение: Томотерапия демонстрирует высокую клиническую эффективность при лечении НМРЛ при тяжёлой сопутствующей кардиопатологии, хотя общая выживаемость и эффективность лечения были ниже, чем у пациентов без кардиопатологий. Наш опыт подтверждает возможность сравнительно безопасного лечения у таких пациентов при соблюдении принципов персонализированного подхода, строгого дозиметрического контроля и междисциплинарного наблюдения.

Ключевые слова: рак лёгкого, томотерапия, кардиопатология, кардиостимулятор, гипофракционирование, высокоточная лучевая терапия.

Введение: Злокачественные новообразования лёгких продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во всём мире. По данным международной инициативы Global Cancer Observatory, в 2022 году рак лёгких занимал первое место по диагностированным случаям [1]. По данным регистров по учету диагнозов рака в США за 2020-2021 годы, он занимал второе место (11% в среднем у мужчин) по количеству диагностируемых случаев и первое место (20% у мужчин) по оценкам смертности от рака [2]. Во всем мире в 2022 году заболеваемость раком лёгких достигла 15,3% среди других видов рака (включая неидентифицированные), что составляло более 1,570,000 новых случаев в год. Более того, доля рака лёгких в совокупной смертности от онкологических заболеваний независимо от пола составила 22,7% или более 1,233,000 смертей [1]. У мужчин рак лёгких

диагностируется обычно чаще, чем у женщин, а первое выявление в значительном числе случаев происходит на поздних (III–IV) стадиях, ограничивающих возможности радикального лечения [1, 3–6].

В структуре онкологической заболеваемости Республики Казахстан рак лёгкого занимает одно из лидирующих положений. За 2010-2019 годы в РК было выявлено 36,916 случаев рака лёгкого, из которых 80,5% пришлось на мужчин [4]. В более позднем исследовании, охватывающем период с 2014 по 2022 годы, доля мужчин в общем числе смертей от рака лёгкого и дыхательных путей составила более 75% [5]. При применении низкодозной компьютерной томографии рак лёгкого II и III стадий выявляется у мужчин в среднем в 2 раза чаще, чем у женщин [6]. Несмотря на то, что в период с 2014 по 2022 годы в Казахстане был выявлен тренд на небольшое снижение доли рака лёгкого (так-

же включая рак трахеи и бронхов) в общем пуле онкологических заболеваний, он составляет около 16% от всех видов рака [5]. Более того, согласно недавним национальным исследованиям, у асимптоматических пациентов с ранее недиагностированным раком частота выявления может достигать 2% среди населения регионов с высоким уровнем радиационного фона, причем более чем у половины из них рак лёгкого выявляется уже на III стадии заболевания [6]. Аналогично, в регионах с высоким содержанием тяжелых металлов (свинец, кобальт, медь) также показана более высокая частота встречаемости рака лёгких [7]. Как результат, рак лёгкого, наряду с другими наиболее распространенными видами рака, вносит существенный вклад в общее количество потерянных человеко-лет, что негативно влияет на экономику и социальный спектр населения Казахстана [8]. Это определяет актуальность оценки эффективности новых методов лечения рака лёгких, в том числе у мужчин как у значительно более уязвимой категории пациентов.

Для больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) при невозможности хирургического вмешательства приоритетной становится консервативная тактика, включающая химиотерапию, иммунотерапию и лучевую терапию. Одним из современных подходов к проведению облучения является спиральная томотерапия с режимами модулированной интенсивности облучения опухоли (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) с ежедневной визуализацией при проведении радиотерапии (Image-Guided Radiation Therapy, IGRT), что обеспечивает повышенную точность при планировании и проведении сеансов [9, 10]. В результате становится возможным снизить дозовую нагрузку на окружающие опухоль здоровые ткани и органы (это в особенности важно для органов риска) и обеспечить высокий уровень контроля над динамикой опухоли [11, 12].

Лучевая терапия требует индивидуализированного подхода у любых онкопациентов. Это особенно важно для онкопациентов с отягощённым соматическим фоном, в частности, при наличии выраженных сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистые патологии занимают значительную часть в структуре сопутствующих заболеваний у онкологических пациентов, встречаясь у примерно 22,6% от общего числа пациентов с диагностированным раком любого вида [13]. У 16,5% пациентов с раком лёгкого выявляется сопутствующая конгестивная сердечная недостаточность [14]. У пациентов с НМРЛ тяжёлые формы сердечно-сосудистой патологии встречаются в 31,1% случаев, среди них наиболее распространенными являются сердечная недостаточность (47,7%), инфаркт миокарда (33,0%)

и хронические аритмии (30,4%) [15]. У таких пациентов также могут быть имплантированы электрокардиостимуляторы (ЭКС), кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) или они могут иметь в анамнезе аортокоронарное шунтирование (АКШ). Наличие тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний существенно влияет на выбор лечебной тактики, повышает риск кардиотоксических осложнений при проведении лучевой терапии и требует применения одновременно высокоточных и щадящих методов радиолечения, таких как томотерапия. Кроме того, противоопухолевая терапия сама может провоцировать манифестацию или обострение сердечной патологии и/или нарушение работы имплантированных устройств. У таких пациентов имеется выраженная необходимость строго ограничивать дозу на критически важные структуры: сердце, коронарные сосуды, ствол лёгочной артерии [12].

В Казахстане накоплен небольшой, но перспективный опыт применения высокоточной томотерапии у данной категории пациентов. Однако в отечественной литературе практически отсутствуют исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности этого метода у онкологических больных с выраженной сопутствующей кардиопатологией.

Цель исследования – ретроспективно оценить клинические результаты применения спиральной моно-томотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого и сопутствующими кардиопатологиями в Международном онкологическом центре томотерапии «UMIT» (Астана, Казахстан).

Материалы и методы: В данное ретроспективное исследование включен 201 пациент (все мужского пола) с диагнозом НМРЛ. Все пациенты прошли курс моно-томотерапии в центре томотерапии «UMIT» в период с января 2020 по декабрь 2024 года. Пациенты были разделены на две группы: у пациентов Группы 1 (n = 139) значимых кардиологических заболеваний выявлено не было, а у пациентов Группы 2 (n = 62) перед проведением курса томотерапии были выявлены тяжёлые сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца, наличие электрокардиостимуляторов и состояние после аортокоронарного шунтирования (Таблица 1).

Критерии включения пациентов в Группу 2: снижение фракции выброса (ФВ) $\leq 50\%$, перенесённое АКШ, наличие ЭКС/ИКД, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия III–IV функционального класса.

Критерии исключения пациентов из Группы 2: наличие у пациента нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома или невозможность пройти полный курс томотерапии.

Таблица 1 – Распределение типов заболеваний и нарушений сердечно-сосудистой системы у пациентов Группы 2

Категория сердечно-сосудистой патологии	Абсолютное кол-во случаев, n	Доля в Группе 2, %
После аортокоронарного шунтирования	24	38,7
Фракция выброса < 40%	19	30,6
Фракция выброса – от 40 до 50%	28	45,2
Имплантированные электрокардиостимуляторы	12	19,4
Имплантированные кардиовертеры-дефибрилляторы	6	9,7
Постинфарктный кардиосклероз	16	25,8
Стенокардия III-IV функционального класса	21	33,9

Средний возраст пациентов в Группе 1 составил 62,3 года, в Группе 2 – 68,5 года.

Распределение пациентов по стадиям онкологического заболевания показано на Рисунке 1: относительное распределение по различным стадиям было приблизительно равным в обеих группах, с преобладанием пациентов с III и IV стадиями НМРЛ.

В исследовании применялась спиральная томотерапия (Radixact X9, Accuray, Madison, WI, США) с сочетанием возможности компьютерного томографа и линейного ускорителя. При проведении исследования

использовались настраиваемые параметры томографа, система которого автоматически корректирует положение пациента и параметры облучения, снижая вероятность ошибочной доставки дозы (Таблица 2).

В ряде случаев применялись мультифокальные режимы облучения, при которых одновременно облучались несколько анатомических зон – как первичная опухоль, так и регионарные лимфатические узлы – при максимально щадящем воздействии на окружающие здоровые ткани (средние параметры дозового воздействия показаны в Таблице 3, раздел «Результаты»).

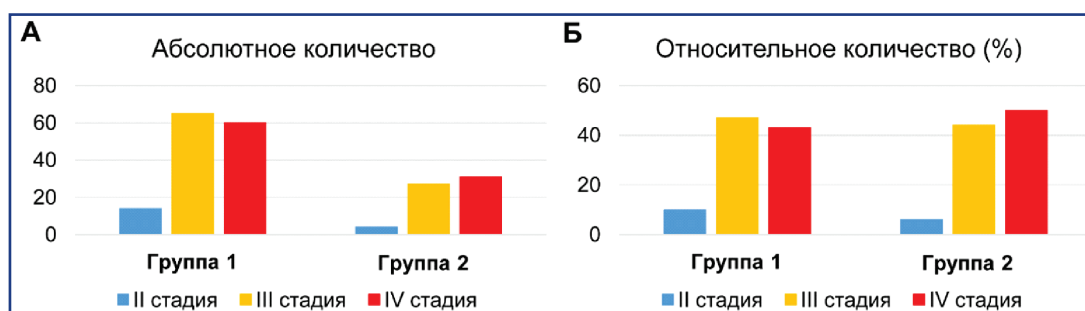


Рисунок 1 – Распределение участников исследования по стадиям онкологического заболевания: А – абсолютное количество (n), Б – относительное количество (%)

Таблица 2 – Технические параметры компьютерного томографа, применённого в исследовании

Параметр	Описание параметра
Мощность ускорителя	6 МВ (мегавольт) рентгеновских фотонов
Ширина луча (фантомная ширина пучка)	Варьируется от 1 до 5 см для адаптации режима лечения под индивидуальные анатомические особенности
Скорость вращения гентри	Примерно 1 оборот в 15–30 секунд, в зависимости от выбранного режима
Модуляция интенсивности дозы	За счёт изменения в реальном времени формы и интенсивности лучевого пучка
Дозы на опухоль	Варьируются от 50 до 60 Гр, распределены на 20–30 фракций, с ежедневным контролем и адаптацией плана при необходимости
Время воздействия	В среднем 15-25 минут в одной фракции

Протокол томотерапии включал обязательное КТ-планирование с шагом 2–3 мм на предварительном этапе в положении пациента на спине с фиксацией. Продолжительность процедуры сканирования составляла 15 минут. Облучение проводилось ежедневно (5 раз в неделю, по рабочим дням) с однократным сеансом в сутки; в исключительных случаях (<2% пациентов) применялись режимы с интервалом через день по клиническим показаниям, например, в связи с декомпенсацией хронической соматической патологии. Длительность курса – 20-40 дней в зависимости от протокола (нормо- или гиподифракционирование, объём облучения и индивидуальные переносимость и режимы). Гиподифракционированные режимы использовались в 22% случаев (n=44), однако распределение по группам было неравномерным: у пациентов Группы 2 гиподифракционированное облучение применялось в 59,7% случаев (37 из 62), тогда как в Группе 1 – лишь в 5% случаев (7 из 139).

Данные КТ обрабатывали в программном обеспечении MIM Maestro и системе планирования TomoTherapy Precision®. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS v.26 и Microsoft Excel. Для межгруппового сравнения количественных переменных применялся t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и U-критерий Манна-Уитни при его отсутствии. Статистически

значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Общую выживаемость определяли как время от даты начала курса томотерапии до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Выживаемость без прогрессирования определяли как время от начала лечения до первого задокументированного прогрессирования заболевания (по RECIST 1.1) или смерти. Сравнение значений выживаемости между группами выполнялось с использованием критерия log-rank. Медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования рассчитывались по всей когорте и отдельно по группам исследования с указанием 95%-ных доверительных интервалов (95% ДИ).

Результаты: В Таблице 3 показаны рекомендованные и фактические средние параметры дозового воздействия на критические органы у включенных в исследование пациентов, применённые для оценки качества планирования и безопасности облучения. У пациентов Группы 2 (с кардиопатологией) средняя дозовая нагрузка на сердце оказалась достоверно выше, чем у пациентов Группы 1 (без кардиопатологий), тогда как в отношении остальных органов различий выявлено не было. При этом средняя доза в Группе 2 не превышала рекомендованный уровень, а разница между средними дозами в группах составила не более 1,4 Гр. Исходя из этого мы предполагаем,

что выявленное достоверное различие в средней дозовой нагрузке на миокард между группами исследо-

вания не оказывало влияния на эффект курса томотерапии.

Таблица 3 – Рекомендованные и фактические средние параметры дозового воздействия на критические органы у пациентов, включенных в исследование

Орган/зона риска	Плановое ограничение (рекомендация)	Фактическая средняя доза		Значение p
		Группа 1	Группа 2	
Лёгкие (V_{20})	$\leq 30\%$	27,1 $\pm$ 2,8 %	28,4 $\pm$ 3,1 %	0,08
Сердце (D_{mean})	< 15 Гр	11,2 $\pm$ 2,1 Гр	12,6 $\pm$ 2,4 Гр	0,04*
Пищевод (D_{max})	≤ 50 Гр	41,5 $\pm$ 5,3 Гр	43,1 $\pm$ 4,8 Гр	0,21
Спинальный мозг (D_{max})	≤ 45 Гр	34,7 $\pm$ 3,6 Гр	35,9 $\pm$ 3,9 Гр	0,15

Примечание: символ «*» показывает достоверное различие между группами исследования (при достоверном уровне различия $p < 0,05$)

Эффективность лечения оценивали по данным ПЭТ-КТ и КТ через 8-12 недель после завершения курса. Полученные результаты по динамике онкозаболевания представлены в Таблице 4. Полный регресс значительно чаще отмечался у пациентов Группы 1, тогда как прогрессирование заболевания – у пациентов Группы 2. Имелась тенденция к более частой встречаемости частичного ответа у пациентов Группы 1, тогда как стабилизация онкологического процесса чаще встречалась у пациентов Группы 2. Сопоставление относительной частоты полного регресса, частичного ответа, стабили-

зации или прогрессирования заболевания между группами исследования показывает, что в Группе 2 эффективность томотерапии была ниже, чем в Группе 1. Тем не менее, в Группе 2 положительная динамика зарегистрирована почти у половины участников (49%, полный регресс + частичный ответ), а с учетом пациентов с выявленной стабилизацией онкологического процесса – у 84%. Это позволяет делать вывод о достаточно высокой эффективности моно-томотерапии у пациентов с НМРЛ и сопутствующей тяжелой кардиопатологией различной этиологии.

Таблица 4 – Исходы у пациентов, включенных в исследование, после курса томотерапии

Исход	Группа 1	Группа 2	Значение p
Полный регресс (%)	10% (14)	3% (2)	0,03*
Частичный ответ (%)	58% (81)	46% (29)	0,10
Стабилизация (%)	28% (39)	35% (22)	0,25
Прогрессирование онкозаболевания (%)	4% (5)	16% (9)	0,01*

Примечание: символ «*» показывает достоверное различие между группами исследования (при достоверном уровне различия $p < 0,05$)

Медиана общей выживаемости во всей когорте пациентов составила 18,6 месяца (95% ДИ: 16,9-20,3), в Группе 1 – 19,8 месяца (95% ДИ: 18,2-21,4), в Группе 2 – 16,2 месяца (95% ДИ: 14,1-18,3) (в Группе 2 достоверно ниже: log-rank $p = 0,04$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,7 месяца (95% ДИ: 8,5-10,9), в Группе 1 – 10,3 месяца (95% ДИ: 9,2-11,4), в Группе 2 – 8,1 месяца (95% ДИ: 6,9-9,3) (log-rank $p = 0,03$). Одногодичная общая выживаемость составила 82% для всей когорты, 84% для Группы 1 и 76% для Группы 2. Двухлетняя общая выживаемость составила 62% для всей когорты (Группа 1 – 65%, Группа 2 – 54%). В зависимости от стадии заболевания медианная общая выживаемость у всей когорты пациентов составила: III стадия – 20,4 месяца (95% ДИ: 18,5-22,3), IV стадия – 16,3 месяца (95% ДИ: 14,5-18,1). Медианная выживаемость без прогрессирования заболевания – 10,8 месяца (95% ДИ: 9,4-12,2) для III стадии и 8,3 месяца (95% ДИ: 7,1-9,5) для IV стадии. Оба показателя имели статистически значимое различие между стадиями (log-rank $p < 0,01$).

Сравнительный анализ безопасности показал, что пациенты с выраженной кардиопатологией имели более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, но общий профиль переносимости томотерапии оставался удовлетворительным. Прочие радио-индуцированные осложнения (эзофагит, пневмонит) не превышали II степени по системе критериев побочных

эффектов (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) и встречались с частотой $< 10\%$ в обеих группах. Таким образом, применение спиральной томотерапии у пациентов с кардиопатологией показало высокую эффективность и удовлетворительную переносимость. Ключевыми факторами безопасности являлись контурирование кардиоустройств и шунтов как критических структур, строгий контроль дозы, использование IMRT и ежедневного IGRT.

Безопасность у пациентов с ЭКС и ИКД: У пациентов с имплантированными ЭКС или ИКД ($n = 18$) облучение проводилось с применением адаптивного планирования и контурирования имплантированных устройств как критических органов (Рисунок 2). Средняя дистанция от опухоли до устройства составляла 4,3 см. Максимальная доза на ЭКС и ИКД не превышала 2 Гр. В результате лечения не было зафиксировано ни одного случая нарушения функции устройства или необходимости его переустановки (0/18 пациентов).

Лечение пациентов после АКШ и с низкой ФВ: У пациентов после АКШ ($n = 24$) ограничивалась доза на область шунтов не выше 15 Гр (Рисунок 3). Пациенты с ФВ $< 40\%$ получали стандартные режимы облучения (2–2,5 Гр за фракцию). У двух пациентов была отмечена декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшая временной госпитализации, но курс томотерапии у этих пациентов был завершён в полном объёме.

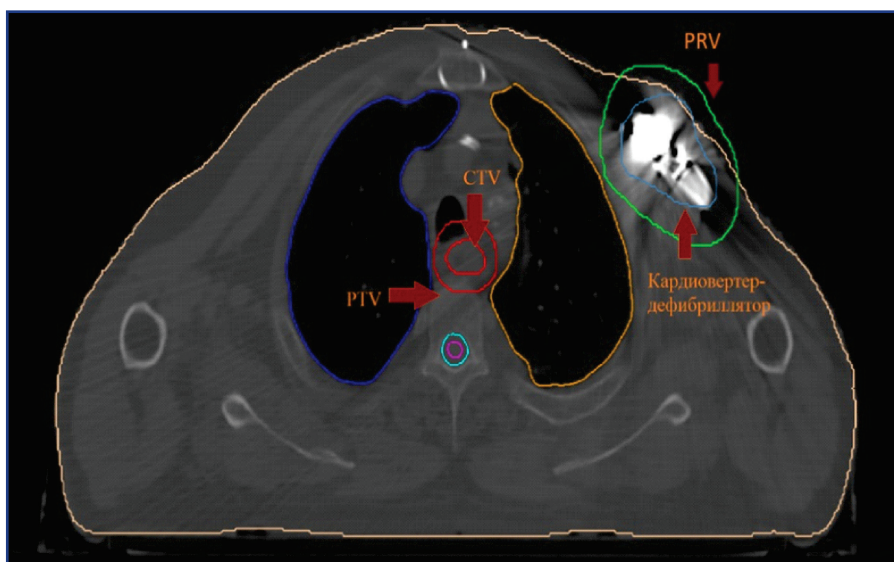


Рисунок 2 – Имплантированные устройства (ЭКС/ИКД) контурировались как критические структуры (устройство указано стрелкой справа вверх). Средняя дистанция до опухоли 4,3 см, максимальная доза на устройство ≤ 2 Гр.

Примечания: PRV (Planning Organ at Risk Volume) – область выделения для органа риска, PTV (Planning Target Volume) – область таргетного облучения, CTV (Computed Tomography Venography) – область для КТ-венографии.

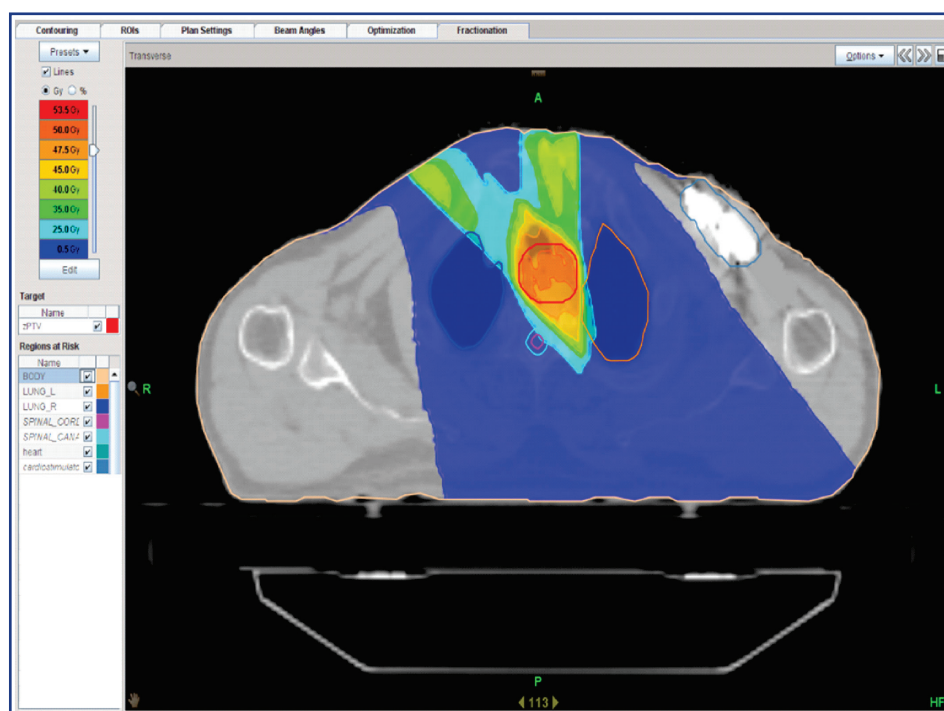


Рисунок 3 – Пример распределения дозы на целевой объём и критические органы у пациента с сопутствующей кардиопатологией, демонстрирующий покрытие мишени при минимальном облучении смежных структур. Цвета областей соответствуют разным дозам облучения, разные органы выделены контурами заданного цвета.

Обсуждение: Томотерапия постоянно развивается как один из подходов к лечению рака, в том числе за счёт снижения рисков вредного облучения [16]. При этом снижается частота возникновения токсических эффектов облучения, как это показано в многочисленных исследованиях томотерапии рака простаты [17], молочной железы [11, 18], метастатического рака печени [19], глиом II стадии [20], кранио-спинальных новообразований [21], новообразований кожи [22] и других видов рака. Совершенствование ускорителей частиц

в системах томографии различных брендов приводит к более эффективному пространственному распределению дозы облучения, как это продемонстрировано в исследовании, включающем пациентов с 6 видами рака, включая рак лёгкого [23].

Проведение IGRT даёт дополнительные преимущества, поскольку предотвращает или как минимум сильно снижает облучение тканей и органов, прилегающих к цели, одновременно увеличивая эффективность облучения самой цели за счёт контроля дыхательных

движений пациента [24]. Использование этого подхода рекомендуется ассоциациями радиологов для многих видов рака [9, 25].

Во многих публикациях продемонстрирована высокая эффективность и безопасность спиральной томотерапии в лечении рака [16, 20-22], включая онкологические заболевания головы и шеи [26, 27], желудочно-кишечного тракта [26], молочной железы (без метастазирования в регионарные лимфоузлы) [18], неперабельную III стадию НМРЛ [28], локализованный рак простаты у пожилых пациентов [29, 30]. С другой стороны, наличие сопутствующих патологий увеличивает риск развития токсических состояний при томотерапии. Например, при сниженном иммунном статусе пациента риск развития осложнений лёгких (пневмония) при краниоспинальном облучении при проведении спиральной томотерапии возрастает [31]. То же самое касается риска развития осложнений при наличии сопутствующей кардиологической патологии. Именно, риск кардиотоксичности находится в прямой связи с величиной адсорбируемой дозы излучения сердцем или его структурами [32]. Спиральная томотерапия в сочетании с технологиями IMRT/IGRT снижает этот риск за счет минимизации дозовой нагрузки на левый желудочек и левую переднюю нисходящую артерию, в сравнении с 3D-конформной радиотерапией [12, 33].

Роль компьютерной томографии в лечении и диагностике онкологических пациентов (с кардиопатологиями или без них) очевидна. В частности, применительно к патофизиологии миокарда этот метод позволяет визуализировать и оценивать кальциевое накопление для более раннего выявления атеросклеротических поражений сосудов сердца [34]. С другой стороны, требуется уточнение и дальнейшее накопление данных для более детального анализа кратко- и долгосрочных последствий у пациентов с сопутствующими патологиями. Полученные и описанные нами в этой статье результаты в целом соответствуют ранее опубликованным данным об эффективности и безопасности томотерапии у онкологических пациентов с нарушениями сердечно-сосудистой системы. Наши количественные оценки демонстрируют, что томотерапия является эффективным и безопасным методом лечения НМРЛ даже у пациентов с выраженной кардиальной патологией. Однако, для обеспечения необходимого уровня безопасности и снижения рисков осложнений требуется выполнение как минимум трёх условий: 1) включение в план лечения ЭКС, ИКД и шунтов как структур риска для минимизации лучевой нагрузки на них; 2) использование режима IMRT для наиболее равномерного применения лучевой нагрузки на цель с учетом её анатомических и морфологических особенностей; 3) применение IGRT для достижения высокой точности позиционирования луча и контроля за динамикой опухоли и смежных структур в ходе сеанса. Кроме того, более частое использование гипофракционного режима у пациентов с кардиопатологиями могло быть причиной того, что у них реже наблюдался полный регресс заболевания и чаще – прогрессирование онкологического процесса. Тем не менее, сниженная мощность облучения у таких пациентов является необходимой мерой для сохранения функциональных ха-

рактеристик сердца и минимизации рисков нарушения работы имплантированных устройств.

Закключение: Применение спиральной томотерапии у пациентов с НМРЛ и сопутствующими кардиопатологиями показало достаточно высокую эффективность, хотя и на более низком уровне в сравнении с группой без кардиопатологий для случаев полного регресса и прогрессирования заболевания. Одно- и двухгодичная общая выживаемость была ниже у пациентов с кардиопатологиями, но это могло быть связано с причинами смерти не от онкологического заболевания, а от осложнений из-за патологий сердечно-сосудистой системы. У пациентов с кардиопатологиями показана высокая безопасность и удовлетворительная переносимость с нечастыми побочными эффектами. Ключевыми факторами безопасности являлись контурирование кардиоструктур и шунтов как критических структур, строгий контроль дозы, использование IMRT и ежедневного IGRT. Опыт Международного онкологического центра томотерапии «UMIT» подтверждает возможность сравнительно безопасного проведения лечения у данной категории пациентов при соблюдении принципов персонализированного подхода, строгого дозиметрического контроля и междисциплинарного наблюдения.

Список использованных источников:

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74(3). – P. 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024 // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74(1). – P. 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
3. Kratzer T.B., Bandi P., Freedman N.D., Smith R.A., Travis W.D., Jemal A., Siegel R.L. Lung cancer statistics, 2023 // *Cancer.* – 2024. – Vol. 130(8). – P. 1330-1348. <https://doi.org/10.1002/cncr.35128>
4. Yessenbayev D., Khamidullina Z., Tarzhanova D., Orazova G., Zhakupova T., Kassenova D., Bilyalova Z., Igissinova G., Sayakov U., Dzhumabayeva F., Imankulova A., Idrisov K., Urazova S., Omarbekov A., Turebayev D., Adabayev K., Kozhakhmetov S., Rustemova K., Telmanova Z., Kudaibergenova I., Igissinov N. Epidemiology of Lung Cancer in Kazakhstan: Trends and Geographic Distribution // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2023. – Vol. 24(5). – P. 1521-1532. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.5.1521>
5. Akhmedullin R., Aymyshev T., Zhakhina G., Yerdessov S., Beyembetova A., Ablayeva A., Biniyazova A., Seyit T., Abdukhakimova D., Segizbayeva A., Semenova Y., Gaipov A. In-depth analysis and trends of cancer mortality in Kazakhstan: a jointpoint analysis of nationwide healthcare data 2014-2022 // *BMC Cancer.* – 2024. – Vol. 24(1). – P. 1340. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13128-2>
6. Panina A., Kaidarova D., Zholdybay Z., Ainakulova A., Amankulov J., Toleshbayev D., Zhakenova Z., Khozhayev A. Lung Cancer Screening With Low-dose Chest Computed Tomography: Experience From Radon-contaminated Regions in Kazakhstan // *J Prev Med Public Health.* – 2022. – Vol. 55(3). – P. 273-279. <https://doi.org/10.3961/jpmph.21.600>
7. Rakhimbekova F., Kaidarova D.R., Orazgalieva M., Ryspambetov Z., Buzdin A., Anapiyayev B. Cancer Incidence Relation to Heavy Metals in Soils of Kyzylorda Region of Kazakhstan // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2024. – Vol. 25(6). – P. 1987-1995. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.6.1987>
8. Kassymbekova F., Glushkova N., Dunenova G., Kaidarova D., Kissimova-Skarbek K., Wengler A., Zhetpisbayeva I., Shatkovskaya O., Andreyeva O., Davletov K., Auyezova A., Rommel A. Burden of major cancer types in Almaty, Kazakhstan // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14(1). – P. 20536. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71449-5>
9. de Crevoisier R., Lafond C., Mervoyer A., Hulot C., Jaksic N., Bessières I., Delpon G. Image-guided radiotherapy // *Cancer Radiother.* – 2022. – Vol. 26(1-2). – P. 34-49. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.08.002>
10. Dennis K., Linden K., Gaudet M. A shift from simple to sophisticated: using intensity-modulated radiation therapy in conventional nonstereotactic palliative radiotherapy // *Curr Opin Support Palliat Care.* – 2023. – Vol. 17(1). – P. 70-76. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000639>

11. Duma M.N., Heinrich C., Schönknecht C., Chizzali B., Mayinger M., Devecika M., Kampfer S., Combs S.E. Helical Tomotherapy for locally advanced or recurrent breast cancer // *Radiat Oncol.* – 2017. – Vol. 12(1). – P. 31. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0736-1>
12. Palumbo I., Marcantonini M., Scialpi M., Bini V., Di Benedetto M., Nucciarelli S., Fulcheri C., Perrucci E., Aristei C. Heart and Coronary Artery Dose Sparing in Left-sided Breast Cancer: 3D-Conformal Radiotherapy vs. Helical Tomotherapy // *In Vivo.* – 2023. – Vol. 37(6). – P. 2760-2767. <https://doi.org/10.21873/invivo.13387>
13. O'Neill C., Donnelly D.W., Harbinson M., Kearney T., Fox C.R., Walls G., Gavin A. Survival of cancer patients with pre-existing heart disease // *BMC Cancer.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 847. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09944-z>
14. Hernandez D., Cheng C.Y., Hernandez-Villafuerte K., Schlander M. Survival and comorbidities in lung cancer patients: Evidence from administrative claims data in Germany // *Oncol. Res.* – 2023. – Vol. 30(4). – P. 173-185. <https://doi.org/10.32604/or.2022.027262>
15. Batra A., Sheka D., Kong S., Cheung W.Y. Impact of pre-existing cardiovascular disease on treatment patterns and survival outcomes in patients with lung cancer // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20(1). – P. 1004. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07487-9>
16. Lin B., Gao F., Yang Y., Wu D., Zhang Y., Feng G., Dai T., Du X. FLASH Radiotherapy: History and Future // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – Art. no. 644400. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.644400>
17. Hatano K., Tohyama N., Kodama T., Okabe N., Sakai M., Konoeda K. Current status of intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: History, clinical results and future directions // *Int J Urol.* – 2019. – Vol. 26(8). – P. 775-784. <https://doi.org/10.1111/iju.14011>
18. Zwicker F., Klepper R., Hauswald H., Hoefel S., Raether L., Huber P.E., Debus J., Schempp M. Helical Tomotherapy of Lymph Node-negative Early-stage Breast Cancer After Breast-conserving Surgery: Long-term Results // *Anticancer Res.* – 2023. – Vol. 43(5). – P. 2041-2053. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.16365>
19. Takaoka T., Shibamoto Y., Murai T., Kobayashi M., Sugie C., Manabe Y., Kondo T., Okazaki D., Yamada Y., Torii A. Helical tomotherapy for chemo-refractory multiple liver metastases // *Cancer Med.* – 2019. – Vol. 8(18). – P. 7594-7602. <https://doi.org/10.1002/cam4.2651>
20. Sun M., Wang L.L., Wang S.Q., Lin X., Zhou W. Dosimetry comparison with helical tomotherapy, volumetric modulated arc therapy, and intensity-modulated radiotherapy for grade II gliomas: A single-institution case series // *Open Life Sci.* – 2023. – Vol. 18(1). – P. 20220550. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0550>
21. Turcas A., Kelly S.M., Clementel E., Cernea D. Tomotherapy for cranio-spinal irradiation // *Clin Transl Radiat Oncol.* – 2022. – Vol. 38. – P. 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2022.11.003>
22. Nien H.H., Hsieh C.H., Shueng P.W., Tien H.J. Total Skin Treatment with Helical Arc Radiotherapy // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24(5). – P. 4492. <https://doi.org/10.3390/ijms24054492>
23. Gallio E., Sardo A., Badellino S., Mantovani C., Levis M., Fiandra C., Guarnieri A., Arcadipane F., Richetto V., Ricardi U., Giglioli F.R. Helical tomotherapy and two types of volumetric modulated arc therapy: dosimetric and clinical comparison for several cancer sites // *Radiol Phys Technol.* – 2023. – Vol. 16(2). – P. 272-283. <https://doi.org/10.1007/s12194-023-00716-3>
24. Ferris W.S., Kissick M.W., Bayouth J.E., Culberson W.S., Smilowitz J.B. Evaluation of radixact motion synchrony for 3D respiratory motion: Modeling accuracy and dosimetric fidelity // *J Appl Clin Med Phys.* – 2020. – Vol. 21(9). – P. 96-106. <https://doi.org/10.1002/acm2.12978>
25. Bertholet J., Vinogradskiy Y., Hu Y., Carlson D.J. Advances in Image-Guided Adaptive Radiation Therapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2021. – Vol. 110(3). – P. 625-628. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.02.047>
26. Shaikat F., Ahmed Y., Tahseen R., Mahmood T. Clinical Outcomes of Definitive Radiotherapy Delivered by Helical Tomotherapy // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2025. – Vol. 35(1). – P. 66-70. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2025.01.66>
27. Mayo Z.S., Illori E.O., Matia B., Smile T.D., Fleming C.W., Reddy C.A., Scharpf J., Lamarre E.D., Prendes B.L., Ku J., Burkey B.B., Joshi N.P., Woody N.M., Koyfman S.A., Campbell S.R. Limited Toxicity of Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer // *Anticancer Res.* – 2022. – Vol. 42(4). – P. 1845-1849. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.15660>
28. Zhang Q., Fan S., Xu X., Du S., Zhu G., Jiang C., Xia S.A., Li Q., Wang Q., Qian D., Zhang M., Xiao H., Chen G., Zeng Z., He J. Efficacy and Toxicity of Moderately Hypofractionated Radiation Therapy with Helical Tomotherapy Versus Conventional Radiation Therapy in Patients with Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Concurrent Chemotherapy: A Multicenter, Randomized Phase 3 Trial // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2024. – Vol. 120(2). – P. 422-431. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.03.030>
29. Cui D., Du L., Yu W., Cai B., Meng L., Yang J., Luo Y., Chen J., Ma L. Moderate hypofractionated helical tomotherapy for older patients with localized prostate cancer: long-term outcomes of a phase I-II trial // *Radiol Oncol.* – 2022. – Vol. 56(2). – P. 216-227. <https://doi.org/10.2478/raon-2022-0011>
30. Cozzi S., Ruggieri M.P., Ali E., Ghersi S.F., Vigo F., Augugliaro M., Giaccherini L., Iori F., Najafi M., Bardoscia L., Botti A., Trojani V., Ciammella P., Iotti C. Moderately Hypofractionated Helical Tomotherapy for Prostate Cancer: Ten-year Experience of a Mono-institutional Series of 415 Patients // *In Vivo.* – 2023. – Vol. 37(2). – P. 777-785. <https://doi.org/10.21873/invivo.13141>
31. Lee J., Kim E., Kim N., Suh C.O., Chung Y., Yoon H.I. Pulmonary toxicity of craniospinal irradiation using helical tomotherapy // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12(1). – P. 3221. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07224-1>
32. Ratosa I., Ivanetic Pantar M. Cardiotoxicity of mediastinal radiotherapy // *Rep Pract Oncol Radiother.* – 2019. – Vol. 24(6). – P. 629-643. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2019.09.002>
33. Alshabanah M.O., Hegazy M.W., Moftah B., Shehadeh M. Helical Tomotherapy versus Conventional Technique for Post Mastectomy Left Sided Breast Cancer; Dosimetric Study // *Rev Recent Clin Trials.* – 2017. – Vol. 12(2). – P. 143-146. <https://doi.org/10.2174/1574887112666170201125913>
34. Lopez-Mattei J.C., Yang E.H., Ferencik M., Baldassarre L.A., Dent S., Budoff M.J. Cardiac Computed Tomography in Cardio-Oncology: JACC: CardioOncology Primer // *JACC CardioOncol.* – 2021. – Vol. 3(5). – P. 635-649. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.09.010>

АНДАТПА

ЖҮРЕК-ҚАНТАМЫРЛАРЫНЫҢ ҚАТАРЛАС ПАТОЛОГИЯСЫ БАР ЕРЛЕРДЕ ӨКПЕ ОБЫРЫН ЕМДЕУДЕГІ ТОМОТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІ («UMIT» ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ТОМОТЕРАПИЯЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ТӘЖІРИБЕСІ)

Д.К. Берикбол¹, А.М. Ганина², Е.М. Шаяхметов¹, А.Д. Бримова¹, Д.Н. Идрисова¹

¹«UMIT» Халықаралық онкологиялық томотерапия орталығы, Астана, Қазақстан Республикасы;

²«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігі (NSCLC) көбінесе ер адамдарда миокард патологиясымен қатар диагноз қойылады. НМРЛ емдеу әдістерінің бірі сәулелік терапия болып табылады, алайда Қазақстанда кардиопатологиясы бар онкопациенттерде томотерапияның тиімділігі мен қауіпсіздігі бойынша зерттеулер іс жүзінде жүргізілген жайттар жоқ.

Зерттеудің мақсаты: Халықаралық онкологиялық Томотерапия «Umit» орталығында (Астана, Қазақстан) NSCLC және ілеспе кардиопатологиясы бар пациенттерде моно-томотерапияны қолданудың клиникалық нәтижелерін бағалау болып табылады.

Әдістері: Зерттеуге «UMIT» орталығында 2020-2024 жылдары спиральды моно-Томотерапия курсынан өткен NSCLC бар 201 ер адам кіреді. Пациенттер 1-топқа бөлінеді-кардиопатологиясыз (N=139) және 2 – топ-ауыр ілеспе кардиопатологиямен (N=62). Күрстың орташа ұзақтығы - 32 күн, процедураның орташа ұзақтығы – 15 минут, күніне бір рет, аптасына 5 күн. Емдеу тиімділігі ПЭТ-КТ және КТ деректері бойынша курс аяқталғаннан кейін 8-12 аптадан кейін бағаланды.

Нәтижелері: Толық регрессия 1-топтағы пациенттерде, аурудың өрісуі 2-топтағы пациенттерде жиі байқалды. Көбінесе жасау 1-топта, онкологиялық процестің тұрақтануы 2-топта жиі кездеседі. 2-топта оң динамикасы бар пациенттердің үлесі 49% – 8 құрады, процестің анықталған тұрақтануын ескере отырып-84% -. құрады. 1-топта жыл сайынғы жалты өмір

сүру деңгейі ІІІ және ІV кезеңдерде 84% және 74% құрады, сөйкесінше прогрессиясыз орташа ұзақтығы – 10,3 ай, ІІІ кезеңдегі екі жылдық өмір сүру деңгейі – 65%. 2-топта жыл сайынғы жалты өмір сүру деңгейі ІІІ және ІV кезеңдерде 76% және 63% құрады, сөйкесінше прогресс 8,1 прогрессиясыз орташа ұзақтығы, ІІІ кезеңдегі екі жылдық өмір сүру деңгейі 54%. 2-топта имплантацияланған құрылғы функциясының бұзылу жағдайлары тіркелмеген, коронарлық артерияны айналып өтуі бар екі пациентте уақытша ауруханаға жатқызуды қажет ететін жүрек жеткіліксіздігінің декомпенсациясы болған.

Қорытынды: Томотерапия ауыр қатар жүретін кардиопатологияда NSCLC емдеуде жоғары клиникалық тиімділікті көрсетеді, дегенмен жалпы өмір сүру және емдеу тиімділігі кардиопатологиясы жоқ науқастарға қарағанда төмен көрсеткіштер байқалды. Біздің тәжірибеміз жекелендірілген тәсіл, қатаң дозиметриялық бақылау және пәнаралық бақылау принциптерін сақтай отырып, мұндай пациенттерде салыстырмалы түрде қауіпсіз емдеу мүмкіндігі бар екенін растайды.

Түйінді сөздер: өкпе рагы, томотерапия, кардиопатология, кардиостимулятор, гипофракция, жоғары дәлдіктегі сәулелік терапия.

ABSTRACT

EFFICIENCY OF TOMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER IN MALES WITH CONCOMITANT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY (EXPERIENCE OF THE “UMIT” INTERNATIONAL ONCOLOGY CENTER OF TOMOTHERAPY)

D.K. Berikbol¹, A.M. Ganina², Y.M. Shayakhmetov¹, A.D. Brimova¹, D.N. Idrissova¹

¹“UMIT” International Oncology Center for Tomotherapy, Astana, the Republic of Kazakhstan;

²National Scientific Medical Center, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is frequently diagnosed in men with associated myocardial pathologies. Radiation therapy is one of the treatment methods for NSCLC; however, in Kazakhstan, there are virtually no studies on the efficacy and safety of tomotherapy in cancer patients with cardiac pathologies.

The study aimed to evaluate the clinical results of mono-tomotherapy in patients with NSCLC and concomitant cardiac pathologies at the International Oncology Center for Tomotherapy “UMIT” (Astana, Kazakhstan).

Methods: The study included 201 men with NSCLC who underwent spiral mono-tomotherapy at UMIT between 2020 and 2024. Patients were divided into Group 1 – patients without cardiac pathologies (n=139) and Group 2 – patients with severe associated cardiac pathologies (n=62). The average course duration was 32 days, the average treatment duration was 15 minutes, OD, 5 days a week. Treatment efficacy was assessed 8-12 weeks after completion of the course using PET-CT and CT data.

Results: Complete regression was more common in patients in Group 1, while disease progression was more common in patients in Group 2. Partial responses were more common in Group 1, and stabilization of the oncological process was more common in Group 2. In Group 2, the proportion of patients with positive dynamics was 49%, and taking into account the identified stabilization of the process, the proportion was 84%. In Group 1, the one-year overall survival rate was 84%, and 74% for stages III and IV, respectively, with a median progression-free period of 10.3 months. The two-year survival rate for stage III disease was 65%. In Group 2, the one-year overall survival rate was 76% and 63% for stages III and IV, respectively, with a median progression-free survival of 8.1 months and a two-year survival rate of 54% for stage III. No cases of device malfunction were observed in Group 2. Two patients undergoing coronary artery bypass grafting experienced decompensated heart failure requiring temporary hospitalization.

Conclusion: Tomotherapy demonstrates high clinical efficacy in the treatment of NSCLC with severe comorbid cardiac disease, although overall survival and treatment efficacy were lower than in patients without cardiac disease. Our experience confirms the possibility of relatively safe treatment in such patients when a personalized approach, strict dosimetric control, and multidisciplinary monitoring are followed.

Keywords: lung cancer, tomotherapy, cardiopathology, pacemaker, hypofractionation, high-precision radiation therapy.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование было проведено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН AP19680098).

Вклад авторов: вклад в концепцию, научный дизайн – Берикбол Д.К., Ганина А.М., Шаяхметов Е.М.; исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования – все авторы; создание научной статьи – Берикбол Д.К., Ганина А.М., Шаяхметов Е.М., Идрисова Д.Н.

Благодарности: Авторы благодарят к.б.н. О.Н. Лукина (АО «Национальный научный медицинский центр») за помощь в научной экспертизе и подготовке статьи.

Сведения об авторах:

Берикбол Д.К. – врач радиационный онколог, заведующий отделением радиационной онкологии международного онкологического центра томотерапии «UMIT», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77011506606, e-mail: Bericbol@mail.ru, ORCID: 0009-0003-4629-6900;

Ганина А.М. (корреспондирующий автор) – руководитель отдела клеточных технологий и трансплантаций АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77024346421, e-mail: anastassiya_smelova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2047-1497;

Шаяхметов Е.М. – директор международного онкологического центра томотерапии «UMIT», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77017996771, e-mail: erzhan_1965@mail.ru, ORCID: 0009-0005-9124-3650;

Бримова А.Д. – врач онколог-маммолог международного онкологического центра томотерапии «UMIT», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77764591877, e-mail: aigul_omit@mail.ru, ORCID: 0009-0001-8643-3928;

Идрисова Д.Н. – врач рентгенолог международного онкологического центра томотерапии «UMIT», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77022772125, e-mail: Didrissova888@gmail.com, ORCID: 0009-0006-3122-0876.

Адрес для корреспонденции: Ганина А.М., пр-т Абылай хана 42, Астана 010000, Республика Казахстан.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА: ОПЫТ КЛИНИКИ г. АЛМАТЫ

Р.М. РАМАЗАНОВА¹, З.Д. ДУШИМОВА², Г.А. САБЫРБАЕВА³

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

²НАО "Казахский национальный университет им. аль-Фараби", Алматы, Республика Казахстан

³ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №7», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Клинико-генетическая гетерогенность хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) влияет на выбор терапии и исходы. Большое значение в стадировании, выборе тактики лечения и прогнозе заболевания имеют цитогенетические и биологические маркеры. Изучение данных реальной клинической практики, сравнение результатов химио-, иммунотерапии и таргетных режимов помогает определить алгоритмы ведения пациентов с ХЛЛ.

Цель исследования – оценить сравнительную эффективность химио-, иммунотерапии и таргетной терапии у пациентов с хроническим лимфолейкозом с учётом данных цитогенетики, возраста и стадии.

Методы: Проведен ретроспективный анализ данных 114 пациентов с ХЛЛ, получавших лечение в ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» (Алматы, Казахстан) в 2001–2024 гг. Группы: химио-иммунотерапии (FC, FCR, CR, COP, хлорамбуцил) и таргетные режимы (ингибиторы ВТК/PI3K, анти-CD20). Конечные точки: выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота общего ответа (ЧО).

Результаты: Распределение пациентов с ХЛЛ по стадиям заболевания: стадия В – 59,6% (n=68), стадия А – 25,4% (n=29), стадия С – 9,6% (n = 11), стадия не установлена – 5,4% случаев (n=6). Согласно цитогенетическому исследованию (n=63), наиболее распространённой аберрацией являлась del13q14 (33%, n=21), изолированная или в сочетании с другими нарушениями. Del11q22.3 выявлена у 17,5% (n=11), трисомия 12 хромосомы – у 11% (n=7), мутации TP53 – у 6,3% (n=4). По результатам лечения наибольшая медиана ВБП наблюдалась при применении схемы FC (46,6 мес), CR (45 мес), ибрутиниб (32,1). У пациентов, получавших ибрутиниб в последующих линиях терапии (n = 10), удалось достичь сопоставимой частоты полных ответов и стабилизации заболевания.

Заключение: В реальной клинической практике таргетная терапия обеспечивает преимущество по ВБП и лучшую переносимость у пациентов высокого риска и в группе пациентов, получивших одну или несколько линий предшествующей терапии, тогда как химиотерапия остаётся опцией для выбранных подгрупп (молодые,IGHV-мутация, благоприятная цитогенетика). Персонализация лечения на основе генетического профиля улучшает исходы у пациентов с ХЛЛ. С целью улучшения прогноза, выживаемости необходимо расширение доступа и спектра генетических исследований.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз; сравнительная эффективность; таргетная терапия; химиоиммунотерапия; цитогенетика; TP53.

Введение: Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является одним из наиболее распространённых видов лейкозов у взрослых и представляет собой серьёзную проблему для здравоохранения [1]. Глобальный стандартизированный по возрасту коэффициент заболеваемости (ASIR) составляет 4,7 на 100 000 человек или более 103 400 случаев в год, к концу 2025 года ожидается 23690 новых случаев ХЛЛ, с тенденцией к увеличению до 2030 г. [2, 3]. Заболеваемость ХЛЛ демонстрирует значительные колебания в зависимости от географического положения, пола и возраста, с преобладанием у мужчин и лиц пожилого возраста, этнической принадлежности. У жителей Восточной Азии, азиатских индейцев и коренного населения Америки уровень заболеваемости хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) с поправкой на возраст в пять-десять раз ниже, чем у лиц преимущественно европейского происхождения [4]. При этом, половые отличия сохраняются в независимости от этнической принадлежности [3]. Как показали различные исследования отмечается рост заболеваемости ХЛЛ в развивающихся странах, а данные об общей выжи-

ваемости (ОВ), стратегиях и эффективности лечения в значительной степени зависят от социально-экономических условий и доступа к качественному медицинскому обслуживанию, в том числе к методам диагностики и новым препаратам [4].

Клиническое течение ХЛЛ может быть весьма неоднородным: от индолентного заболевания, не требующего лечения, до агрессивной болезни, рефрактерной к нескольким линиям терапии. У подавляющего большинства пациентов на момент постановки диагноза могут отсутствовать симптомы [2, 3, 5]. Тем не менее, у части пациентов заболевание протекает агрессивно, со множеством рецидивов, и требует активного лечения.

Прогноз ХЛЛ сильно различается в зависимости от стадии заболевания, возраста, функционального статуса коморбидности и многих других факторов и остаётся серьёзным для большинства пациентов. В настоящий момент стратификация групп риска проводится с использованием Международного прогностического индекса (CLL International Prognostic Index, CLL-IPI), который включает в себя помимо возрас-

та (>65 лет), стадирования по Rai (I-IV), определения уровня b-2 микроглобулина (>3,5 мг/л), также генетические маркеры: наличие или отсутствие мутаций в генах иммуноглобулина тяжелых цепей (*IGHV*), *TP53* и делеции del17p, определяемой методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) [6]. Эти изменения, независимо друг от друга, могут оказывать влияние на общую выживаемость. Так, пациенты с ХЛЛ и дисфункцией *TP53* или сложным кариотипом относятся к группе очень высокого риска и имеют более короткую выживаемость [7]. Делеция короткого плеча хромосомы 17 (del(17p)), которая включает локус гена-супрессора опухоли *TP53*, который часто может быть мутирован, обуславливает как неблагоприятное течение ХЛЛ, так и рефрактерность к химио-иммунотерапии [8]. По мутационному статусу *IGHV* различают более зрелый, генетически стабильный ХЛЛ и более незрелый, генетически нестабильный ХЛЛ. Пациенты с немутированными генами *IGHV* имеют более агрессивное течение заболевания и чаще развивают неблагоприятные генетические события, чем пациенты с мутированным *IGHV* [9].

В исторической перспективе терапия ХЛЛ претерпела значительные изменения. Начиная с применения в 70-х годах алкилирующего препарата хлорамбуцила или его сочетания с глюкокортикоидными гормонами, позже комбинированных режимов (CHOP, CVP), сочетанное применение флударабина и циклофосфамида (режим FC) в первой линии терапии, до использования в последние годы таргетной иммунотерапии с химерным моноклональным антителом к CD20 – ритуксимабом, в том числе в комбинации с флударабином, циклофосфамидом (FCR) и препаратов таргетной и иммунотерапии.

Внедрение в практику новых таргетных и иммунных препаратов, таких как ингибиторы киназы Брутона, селективный ингибитор антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2) – венетоклакс, офатумумаб, обинутумаб, иделалисиб, дувелисиб и другие, позволило значительно увеличить выживаемость пациентов с ХЛЛ. Однако, в ряде случаев лечение остается неэффективным, что требует использования нескольких линий терапии и персонализированного подхода с мультипараметрической оценкой риска.

Вследствие значимости молекулярно-генетических маркеров ХЛЛ в стратификации групп риска, а также учитывая вариабельность данных о течении заболевания и использовании различных подходов и схем лечения, авторами проведена оценка эффективности терапии ХЛЛ у пациентов г. Алматы.

Цель исследования – оценить сравнительную эффективность химио, иммунотерапии и таргетной терапии у пациентов с ХЛЛ с учётом данных цитогенетики, возраста и стадии.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ данных 114 пациентов с диагнозом ХЛЛ, получавших лечение в КГП на ПХВ “Городская клиническая больница №7” (Алматы, Казахстан) с 2001 по 2023 г. включительно.

Диагностику и мониторинг ХЛЛ проводили в соответствии с рекомендациями Международного семинара по хроническому лимфолейкозу 2018

года (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL).

Методы исследования для прогноза и мониторинга ХЛЛ включали: общий анализ крови на момент диагностики и в динамике заболевания; морфологическое и цитологическое исследование костного мозга при установлении диагноза; иммунофенотипирование атипичных В-клеток периферической крови для подтверждения диагноза (n=112 пациентов, нормальные В-лимфоциты не учитывались при анализе, панель включала в себя CD19, CD5, CD20, CD23, κ и λ для подтверждения диагноза); стандартное цитогенетическое исследование и FISH на интерфазных ядрах лимфоцитов периферической крови n = 63 (55,2%) с использованием локус-специфических для ХЛЛ зондов компании Abbot (Чикаго, Иллинойс, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием таблиц MS Excel.

Вид распределения количественных анализов проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. После оценки соответствия нормальному закону распределения проводили выбор метода статистического анализа. При нормальном распределении количественных переменных центральные тенденции и рассеяния признаков описаны с помощью среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (s). При распределении количественных признаков, отличном от нормального, описание проводилось с помощью медианы (Me). Доверительные интервалы рассчитывали для вероятности p=95%. Различия между сравниваемыми параметрами считали статически значимыми при p<0.005.

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам применяли критерий χ² с поправкой Йетса. Для расчета статистической значимости различий в двух связанных группах использовали t-критерий Стьюдента; в двух несвязанных группах t-критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна-Уитни. При p<0.005 принимали альтернативную гипотезу о различии групп и проводили парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты: Проведено изучение структуры когорты больных ХЛЛ (общее количество находящихся на диспансерном учете, впервые выявленные случаи, количество летальных исходов) за период с 2001 по 2023 г. в городе Алматы. В исследование были включены 114 пациентов с ХЛЛ, стадирование пациентов осуществлялось в соответствии с классификацией Binet 1981 г. [10]. Возраст пациентов варьировал от 38 до 92 лет, медиана – 68 лет, что соответствует данным мировой литературы. Доля пациентов старше 65 лет составила 62% (n=71). Среди пациентов преобладали женщины (57%, n=65); мужчины составили 43% (n=49).

Распределение пациентов по стадиям. Пациенты распределялись по стадиям ХЛЛ следующим образом: наиболее часто была диагностирована стадия В 59,6% (n=68), стадия А встречалась у 25,4% (n=29), стадия С – у 9,6 % пациентов (n=11), у части не было данных о стадии заболевания (таблица 1). Следует отметить, что большинство случаев ХЛЛ на момент постановки диагноза протекали бессимптомно.

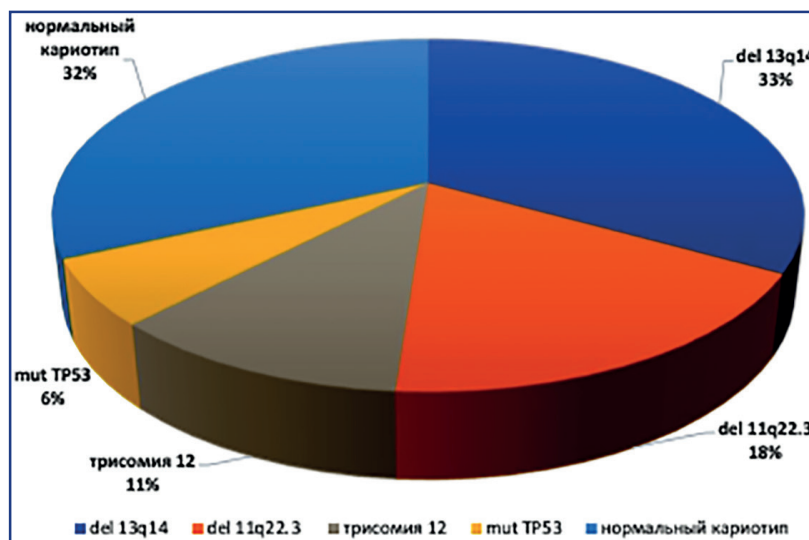
Таблица 1 – Распределение пациентов по стадиям ХЛЛ (Binet J, 1981) [10]

Стадия	Количество пациентов, n	Доля пациентов, %
Стадия А	29	25,4
Стадия В	68	59,6
Стадия С	11	9,6
Нет данных	6	5,4

Цитогенетическое исследование выполнено 63 пациентам. Анализ цитогенетических изменений показал, что наиболее частым изменением (33%, n=21) являлась del 13q14, изолированная или в сочетании с другими нарушениями. Del 11q22.3 была обнаружена в 18% случаев (n=11), трисомия 12 хро-

мосомы – в 11% (n=7), мутации TP53 – в 6,3% случаев (n=4) (рисунок 1).

Ограниченность данных цитогенетического исследования обусловлена прежде всего отсутствием доступа взрослых пациентов к FISH-исследованию на территории Республики Казахстан до 2017-2018 гг.

**Рисунок 1 – Структура цитогенетических аберраций у пациентов с ХЛЛ (n=63)**

Терапия. При выборе тактики лечения в 32 случаях (41,2%) пациенты не получали инициального активного лечения в связи с отсутствием показаний к началу терапии согласно протоколам ведения пациентов с ХЛЛ. Химио- и химиоиммунотерапия (FC, FCR, CR, COP, хлорамбуцил) применялась у большинства пациентов. Таргетную терапию ингибитором тирозинкиназы Брутона – ибрутинибом получили 14 больных (12,8%), в том числе 4 пациента с мутацией TP53. У 10 пациентов без мутации TP53 ибрутиниб применялся после

одной или нескольких ранее предшествующих линий химиотерапии. В качестве предшествующей терапии пациенты получали лечение в виде комбинированных схем с использованием флударабина, хлорамбуцила, циклофосфана, и ритуксимаба (FC, FCR, CR, COP) (таблица 2).

Ответ на терапию зарегистрирован во всех группах. Частота полных и частичных ответов, а также медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) представлены в таблице 3.

Таблица 2 – Лечение пациентов с ХЛЛ (n=114)

Лечение (схемы лечения)	Количество пациентов, n	Доля пациентов, %
FC	17	14,9
Ибрутиниб	14	12,8
CR	13	11,4
FCR	12	10,5
Хлорамбуцил	10	8,7
COP	2	1,75
Без терапии на момент диагностики	47	41,2

Примечание к таблицам 2 и 3: FC – флударабин, циклофосфан; CR – циклофосфан, ритуксимаб; FCR – флударабин, циклофосфан, ритуксимаб; COP – циклофосфамид, винкристин+преднизолон.

При сравнении режимов терапии отмечено, что наибольшая медиана ВБП наблюдалась при схеме FC (46,6 мес), стойкой ремиссии удалось добиться у 55,5% пациентов этой группы. Частота ПО была выше в группе пациентов (разница не достоверна), полу-

чавших лечение по схеме COP, при этом ВБП составила 31,6 месяцев. У пациентов, получавших ибрутиниб в последующих линиях терапии, удалось достичь сопоставимой частоты полных ответов и стабилизации заболевания.

Таблица 3 – Ответ на терапию в зависимости от схемы лечения ХЛЛ

Схема лечения	К-во пациентов, n	Полный ответ, % пациентов	Частичный ответ, % пациентов	Прогрессия заболевания, % пациентов	Медана выживаемости без прогрессирования (мес.)
FCR	12	78,2	15,1	14,4	31,4
FC	17	89,1	9	0,5	46,6
COP	2	91	6	0,0	31,6
CP	13	89	8	1,8	45,2
Ибрутиниб	14	88	7	0,0	32,1

Обсуждение: Полученные результаты демонстрируют сопоставимость структуры когорты пациентов с ХЛЛ в Алматы с международными данными. Медиана возраста, распределение по стадиям и частота основных цитогенетических изменений в целом соответствуют опубликованному эпидемиологическим данным [1-4].

Делеция 13q14, являясь наиболее частой аномалией, ассоциировалась с благоприятным прогнозом, что согласуется с литературными источниками. В то же время мутации *TP53* и делеция 17p, не выявленные в полном объеме из-за диагностических ограничений, остаются важнейшими прогностическими маркерами, определяющими выбор терапии.

Назначение ибрутиниба показало эффективность даже у пациентов с неблагоприятным прогнозом и множественными предшествующими линиями лечения. Это подтверждает данные о высокой клинической значимости таргетной терапии в группах высокого риска.

Применение традиционных схем химиотерапии также показало эффект, особенно у лиц молодого возраста, что позволяет использовать традиционные схемы лечения и тщательно стратифицировать пациентов.

Ограничением исследования является ретроспективный дизайн, неполный охват цитогенетического тестирования (ограниченная доступность FISH и современных молекулярных технологий), и небольшая выборка пациентов, получавших таргетную терапию.

Выводы:

Структура когорты пациентов с ХЛЛ в Алматы соответствует международным данным по возрасту и распределению стадий заболевания.

Цитогенетические изменения, прежде всего *del13q14*, *del11q22.3*, мутации *TP53* и трисомия 12, играют ключевую роль в прогнозировании течения ХЛЛ.

Ибрутиниб показал эффективность в когорте пациентов с неблагоприятным прогнозом и поздними линиями терапии, что подтверждает его важную роль в современной стратегии лечения ХЛЛ.

Необходимо расширение доступа к генетическим исследованиям, внедрение технологий секвенирования нового поколения с целью стратификации риска и оптимального выбора терапии.

Проведение дальнейших исследований в области ХЛЛ, в том числе многоцентровых исследований, особенно в группах бессимптомных пациентов и при прогрессировании/рецидивировании по мере накопления собственных данных, позволит повысить качество лечения и оптимизировать подходы к ведению пациентов, в том числе в условиях ограниченного доступа к современным методам лечения.

Заключение: Современная тактика ведения пациентов с ХЛЛ предполагает комплексную оценку состояния пациента и биологических маркеров с целью стратификации групп риска, определения тактики лечения и оценки прогноза. Большую роль играют независимые друг от друга показатели, такие как возраст пациента, общее физическое состояние, коморбидность, наличие мутаций *TP53* и *IGHV*, и уровень b-2 микроглобулина. Цитогенетические изменения играют ключевую роль в прогнозировании течения ХЛЛ. Делеция 13q14, наиболее часто встречающаяся аберрация, ассоциируется с относительно благоприятным прогнозом. Наличие мутаций *TP53* и делеции 17p (*del17p*) указывает на неблагоприятный прогноз и резистентность к стандартной химио-иммунотерапии [7-9]. В этих случаях эффективность химиотерапии и CD20 моноклональных антител снижена. Присутствие изолированной трисомии 12 хромосомы расценивается как «промежуточный» прогноз, в то время как сочетание трисомии 12 с делецией 11q22.3 связано с более агрессивным течением заболевания [7]. Полученные авторами данные коррелируют с данными мировой литературы в части возрастной структуры; расхождения в распределении по полу могут зависеть от общей продолжительности жизни в нашей стране. Спектр выявленных цитогенетических изменений в исследовании ограничен возможностями диагностики, наличием необходимых реактивов и разрешением методов, а также доступностью генетической и биологической диагностики. Необходимо широкое внедрение методов генетической диагностики с целью стратификации и выбора тактики лечения, внедрения новых препаратов для расширения терапевтических опций, улучшения выживаемости и снижения побочных эффектов терапии.

Список использованных источников:

1. Ur Rehman A., Ur Rehman W., Shaukat M.T., Shahzaib M., Shahabi M., Ali A., Shaukat M., Mohsin A., Kumar V., Mohsin A., Ali H., Faisal M.S. Global and regional burden of chronic lymphocytic leukemia from 1980 to 2021: an analysis of GBD Study 2021 // *Blood*. – 2024. – Vol. 144, Suppl. 1. – P. 7741. – URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-211629>.
2. SEER Cancer Stat Facts: Chronic Lymphocytic Leukemia [Электронный ресурс]. National Cancer Institute. Bethesda (MD). — Дата обращения: 4.09.2025. — Режим доступа: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
3. Ou Y., Long Y., Zhan Y., Qiao T., Wang X., Chen H., Cheng Y. Trends in disease burden of chronic lymphocytic leukemia at the global, regional, and national levels from 1990 to 2019, and projections until 2030: a population-based epidemiologic study // *Frontiers in Oncology. Sec. Hematologic Malignancies*. – 2022. – Vol. 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.840616>

4. Yang Sh., Varghese A.M., Sood N., Chiatton C., Akinola N.O., Huang X., Gale R.P. Ethnic and geographic diversity of chronic lymphocytic leukaemia // *Leukemia*. – 2021. – Vol. 35. – P. 433–439. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01057-5>

5. Hampel P.J., Parikh S.A. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022 // *Blood Cancer J.* – 2022. – Vol. 12. – P. 161. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00756-9>

6. Molica S., Giannarelli D., Mirabelli R., Levato L., Shanafelt T.D. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI) in patients receiving chemoimmunotherapy or targeted therapy: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Hematol.* – 2018. – Vol. 97, N 10. – P. 2005–2008. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3350-5>

7. Malcikova J., Pavlova S., Baliakas P., Chatzikonstantinou T., Tausch E., Catherwood M., Rossi D., Soussi T., Tichy B., Kater A.P., Niemann C.U., Davi F., Gaidano G., Stilgenbauer S., Rosenquist R., Stamatopoulos K., Ghia P., Pospisilova S. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia – 2024 update // *Leukemia*. – 2024. – Vol. 38. – P. 1455–1468. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02267-x>

8. Stamatopoulos K., Pavlova S., Al-Sawaf O., Chatzikonstantinou T., Karamanidou C., Gaidano G., Cymbalista F., Kater A.P., Rawstron A., Scarfò L., Ghia P., Rosenquist R. Realizing precision medicine in chronic lymphocytic leukemia: remaining challenges and potential opportunities // *Hemasphere*. – 2024. – Vol. 8, N 7. – P. e113. <https://doi.org/10.1002/hem3.113>

9. Sobczyńska-Konefał A., Jasek M., Karabon L., Jaskuła E. Insights into genetic aberrations and signalling pathway interactions in chronic lymphocytic leukemia: from pathogenesis to treatment strategies // *Biomarker Res.* – 2024. – Vol. 12. – P. 162. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00710-w>

10. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguier H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. // A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. – *Cancer* – 198- Jul 1;48(1) – 198-206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v. PMID: 7237385

АНДАТПА

СОЗЫЛМАЛЫ ЛИМФОЛЕЙКОЗДЫ ЕМДЕУДІҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ ТИІМДІЛІГІ: АЛМАТЫ КЛИНИКАСЫНЫҢ ТӘЖІРИБЕСІ

Р.М. Рамазанова¹, З.Д. Душимова², Г.А. Сабырбаева³

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КЕАҚ Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«N7 Қалалық клиникалық ауруханасы», Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Созылмалы лимфоцитарлық лейкоздың (CLL) клиникалық және генетикалық гетерогенділігі терапия таңдауы мен нәтижелеріне әсер етеді. Цитогенетикалық және биологиялық маркерлер аурудың сатылануында, емдеу тактикасын айқындауда және болжам жасауда маңызды рөл атқарады. Нақты клиникалық тәжірибе деректерін талдау, химио-, иммунотерапия және нысаналы терапия режимдерінің нәтижелерін салыстыру CLL бар науқастарды емдеудің оңтайлы алгоритмдерін қалыптастыруға мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты – цитогенетикалық параметрлерді, аурудың жасын және сатысын ескере отырып, созылмалы лимфолейкозбен ауыратын науқастарда химиотерапияның, иммунотерапияның және мақсатты терапияның салыстырмалы тиімділігін бағалау болды.

Әдістері: Зерттеуге 2001-2024 жылдар аралығында №7 қалалық клиникалық ауруханада (Алматы, Қазақстан) емделген 114 CLL пациентінің медициналық деректеріне ретроспективті талдау енгізілді. Науқастар екі топқа бөлінді: химио-иммунотерапия тобы (FC, FCR, CR, COP, хлорамбуцил режимдері), нысаналы терапия тобы (BTK/PI3K тежегіштері, анти-CD20 препараттары). Негізгі нүктелер: үдемесіз өмір сүру ұзақтығы (ҮӨҰ) және жалпы жасау жөніндегі (ЖЖЖ).

Нәтижелері: CLL-мен ауыратын науқастарды ауру сатысы бойынша бөлу: В сатысы – 59,6% (n=68), А сатысы – 25,4% (n=29), С сатысы – 9,6% (n=11), анықталмаған сатысы – 5,4% жағдайлар (n=6). Цитогенетикалық зерттеуге сәйкес (n=63), ең жиі аберрация del13q14 (33%, n=21), оқшауланған немесе басқа ауытқулармен біріктірілген. Del11q22.3 – 17,5% (n=11), 12-хромосоманың трисомиясы – 11% (n=7), TP53 мутациялары – 6,3% (n=4) науқастарда анықталды. Ем нәтижелері бойынша ең жоғары медианалық ҮӨҰ FC (46,6 ай), CR (45 ай) және ибрутиниб (32,1 ай) режимдерінде байқалды. Кейінгі емдеу жөніндегі ибрутиниб қабылдаған науқастарда (n=10) толық жасау жөніндегі мен аурудың тұрақтану көрсеткіштері салыстырмалы деңгейде болды.

Қорытынды: Нақты клиникалық тәжірибеде нысаналы терапия жоғары қауіп тобындағы науқастарда және бұрын бір немесе бірнеше ем жөніндегі алған топта ҮӨҰ бойынша артықшылық береді әрі жақсырақ көтерімділікпен ерекшеленеді. Ал химиотерапия жекелеген кіші топтарда (жас науқастар, IGHV-мутациясы бар, қолайлы цитогенетика) қолданылатын опция болып қала береді. Генетикалық профильге негізделген емді жекелендіру CLL бар науқастардағы нәтижелерді жақсартады. Болжамды арттыру үшін генетикалық зерттеулердің қолжетімділігін және спектрін кеңейту қажет.

Түйінді сөздер: созылмалы лимфолейкоз; салыстырмалы тиімділік; нысаналы терапия; химиоиммунотерапия; цитогенетика.

ABSTRACT

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA THERAPY: THE EXPERIENCE OF THE ALMATY CLINIC

R. Ramazanova¹, Z. Dushimova², G. Sabyrbayeva³

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³City Clinical Hospital No. 7, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Clinical and genetic heterogeneity of chronic lymphocytic leukemia (CLL) influences therapy choices and outcomes. Cytogenetic and biological markers are crucial for disease staging, therapeutic decision-making, and prognosis. Real-world data comparing chemo-, immunotherapy, and targeted regimens are essential for refining patient management strategies.

The study aimed to evaluate the comparative effectiveness of chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia, taking into account cytogenetic parameters, age, and stage of the disease.

Methods: This retrospective cross-sectional study included 114 CLL patients treated at the City Clinical Hospital No. 7 (Almaty, Kazakhstan) between 2001 and 2024. Patients received either chemoimmunotherapy (FC, FCR, CR, COP, chlorambucil) or targeted regimens (BTK/PI3K inhibitors, anti-CD20 antibodies). Primary endpoints were progression-free survival (PFS) and overall response rate (ORR).

Results: Distribution of patients with CLL by disease stage: stage B – 59.6% (n = 68), stage A – 25.4% (n=29), stage C – 9.6% (n=11), stage not established – 5.4% of cases (n=6). According to cytogenetic testing (n=63), the most frequent abnormality was del(13q14) (33%, n=21), either isolated or combined with other aberrations. Del(11q22.3) was detected in 17.5% (n=11), trisomy 12 in 11% (n=7), and TP53 mutations in 6.3% (n=4). Among treatment regimens, the highest median PFS was observed with FC (46.6 months), CR (45 months), and ibrutinib (32.1 months). In patients receiving ibrutinib in later therapy lines (n=10), comparable complete response rates and disease stabilization were achieved.

Conclusion: In real clinical practice, targeted therapy demonstrates superior PFS and better tolerability in high-risk patients and in those pretreated with one or more prior lines of therapy, whereas chemotherapy remains a viable option for selected subgroups (younger patients, IGHV-mutated, favorable cytogenetics). Treatment personalization based on genetic profiling improves outcomes in CLL. Expanding access to comprehensive genetic testing is critical to further enhance prognosis and survival.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia; comparative effectiveness; targeted therapy; chemoimmunotherapy; cytogenetics.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: Все авторы внесли равный вклад в проведение исследования и подготовку данной статьи.

Сведения об авторах:

Рамазанова Р.М. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017135332, e-mail: raigul.06@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6860-1046;

Душимова З. Д. (корреспондирующий автор) – к.м.н., доцент кафедры фундаментальной медицины НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017992330, e-mail: dushimova.zaure@kaznu.edu.kz, ORCID: 0000-0003-0791-4246;

Сабырбаева Г.А. – к.м.н., заведующая отделения гематологии, КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7», Алматы, Республика Казахстан, тел.+7 777 175 3030 g.sabyrbayeva@mail.ru, ORCID: 0009-0005-0227-2020.

Адрес для корреспонденции: Душимова З.Д., НАО КазНУ им. аль-Фараби, пр-т Аль-Фараби 71, Алматы 050040, Республика Казахстан.

POTENTIAL OTOTOXIC EFFECTS OF DIFFERENT GENERATIONS OF *EGFR* TYROSINE KINASE INHIBITORS: A LITERATURE REVIEW

L.S. BALYMBETOVA¹, Y.M. IZTLEUOV¹, E.K. ISMAGULOVA¹,
S.K. KOZHANTAYEVA¹, G.M. IZTLEUOVA¹

¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Lung cancer is one of the most frequent malignant tumors, and non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85% of all cases. Mutations in the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene contribute significantly to NSCLC development. *EGFR* is key for tumor occurrence and progression. The discovery of tyrosine kinase inhibitors (TKI) targeting *EGFR* has marked significant progress, offering a more rational and effective therapeutic approach. However, TKIs are not free of side effects. Evidence indicates a potential link between TKI therapy and ototoxicity. Given the chronic nature of the treatment of patients with advanced stages of the disease, even minor toxicity can significantly affect the quality of life. It is essential to inform patients about the potential risk of hearing impairment and to regularly monitor for early signs of ototoxicity, thereby optimizing long-term treatment outcomes for patients.

The study aimed to review the existing data on tyrosine kinase inhibitors and their potential ototoxicity, including the main mechanisms of pathogenesis.

Methods: The search utilized PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Google Scholar, and ClinicalTrials.gov to identify scientific publications on ototoxicity caused by TKIs in NSCLC. The keywords “non-small cell lung cancer,” “ototoxicity,” “gefitinib,” “erlotinib,” “afatinib,” “dacomitinib,” and “osimertinib” were used for the search.

Results: *EGFR* plays an important role in developing, maintaining, and repairing sensory and non-sensory structures of the inner ear. In neonatal models, *EGFR* is expressed in cochlear cells, including the cortical organ, facilitating regeneration and repair. However, in mature systems, *EGFR* expression decreases, primarily localized in the spiral ganglion, limiting the regenerative ability of auditory cells. By inhibiting *EGFR* signaling, cellular proliferation and repair mechanisms are disrupted, damaging the cochlea's hair cells and supporting cells.

Conclusion: The prevalence and main molecular mechanisms of ototoxicity caused by TKI remain poorly understood. Further research is needed to clarify dose-dependent effects, genetic predisposition, and potential protective strategies. Knowledge of this adverse effect is necessary to monitor auditory health during *EGFR*-TKI therapy and to study interventions that mitigate its effects on patients undergoing long-term treatment.

Keywords: non-small cell lung cancer (NSCLC), epidermal growth factor receptor (*EGFR*), tyrosine kinase inhibitor (TKI), ototoxicity.

Introduction: Cancer remains one of the most prevalent and significant global health challenges. In 2022, the worldwide incidence of cancer reached 19,976,499 new cases, with an age-standardized incidence rate of 196.9 per 100,000 population. During the same period, the total number of cancer-related deaths was reported at 9,743,832. Lung cancer is one of the most frequently diagnosed malignancies among both men and women, which highlights its significant contribution to the global cancer burden [1]. Among these cases, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85% [2].

The treatment of NSCLC is based on a multimodal approach, including chemotherapy, radiation therapy, and targeted therapy, aimed at minimizing adverse effects and improving therapeutic efficacy. Mutations in the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene contribute significantly to NSCLC development. *EGFR* is key for tumor occurrence and progression. The significance

of this genetic alteration is supported by Melosky et al.'s (2022) [3] findings, which revealed a significantly higher prevalence of *EGFR* mutations among Asian populations compared to Western populations. This disparity underscores the necessity of developing population-specific therapeutic strategies. Consequently, given the higher prevalence of *EGFR* mutations in Asian countries, using tyrosine kinase inhibitors (TKIs) appears to be the most rational and effective treatment approach for this patient group.

TKI revolutionized the treatment of NSCLC by providing a highly selective mechanism of action, leading to improved clinical outcomes and reduced systemic toxicity compared to conventional chemotherapy [4]. These inhibitors specifically target aberrant signaling pathways driven by mutations in key oncogenes, including *EGFR* [5], *ALK*, and *ROS1*, essential for tumor proliferation and survival [6]. First-generation TKIs, such as gefitinib and erlo-

tinib, demonstrated substantial efficacy in patients harboring *EGFR* mutations; however, their clinical utility was limited by the emergence of acquired resistance, most notably the *T790M* mutation [7]. Second-generation inhibitors, including afatinib and dacomitinib, irreversibly bind to *EGFR*, overcoming some resistance mechanisms [8]. Third-generation TKIs, such as osimertinib, were specifically designed to target *T790M* mutations and have demonstrated improved central nervous system penetration, further enhancing treatment efficacy [9]. The introduction of TKIs into clinical practice has markedly improved the progression-free and overall survival among patients with NSCLC. This made TKIs the main component of personalized cancer therapy.

Although cancer therapy is essential for improving survival rates, it is often associated with significant adverse effects on various organ systems. One of the most severe complications is cardiotoxicity, which can result in heart failure and arrhythmias, particularly in patients receiving anthracyclines or targeted therapies affecting cardiovascular function [10]. Similarly, neurotoxicity is a prevalent adverse effect, manifesting as cognitive impairments and peripheral neuropathy, which may significantly impact patients' quality of life [11, 12]. In addition to cardiovascular and neurological complications, hepatotoxicity and nephrotoxicity are common consequences of chemotherapy and targeted therapies, potentially leading to liver and kidney dysfunction and further complicating treatment regimens [13, 14]. Moreover, ototoxicity represents another critical adverse effect, often causing irreversible damage to auditory and vestibular functions, communication, and balance [15].

Ototoxicity is a severe adverse effect of cancer therapy that significantly affects patients' quality of life [16]. This toxicity is particularly associated with certain chemotherapeutic agents, including platinum-based drugs such as cisplatin, as well as targeted therapies like TKI, both of which have been shown to cause irreversible damage to the auditory and vestibular systems [16, 17]. The underlying mechanisms of ototoxicity involve the accumulation of toxic metabolites within inner ear cells, increased oxidative stress, and the apoptosis of sensory cells, ultimately leading to progressive hearing loss and balance disorders. Given the increasing life expectancy of cancer patients and the need for prolonged treatment, the long-term impact of ototoxicity has become a critical concern in oncology. Further research is essential to understand this issue and formulate effective preventive strategies. Therefore, the current study evaluated and compared the ototoxic impacts linked to *EGFR* inhibitors across the first, second, and third generations.

The study aimed to review the existing data on TKIs and their potential ototoxicity, including the main mechanisms of pathogenesis.

Materials and Methods: The search was conducted across four electronic databases: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and ClinicalTrials.gov to identify scientific publications on TKI-induced ototoxicity in NSCLC. The search strategy utilized Medical Subject Headings (MeSH) terms, including «non-small cell lung

cancer», «ototoxicity», «gefitinib», «erlotinib», «afatinib», «dacomitiniband», «osimertinib». These terms were combined using Boolean operators (AND, OR) to refine the search results.

Inclusion criteria:

Type of study: Original research (clinical trials, randomized controlled trials, prospective and retrospective cohort studies, observational studies, descriptions of clinical cases). Systematic reviews and meta-analyses. Clinical trials submitted for registration on ClinicalTrials.gov.

Language of publication: English and Russian.

Publication time frame: 2014-2024

Publication type: Peer-reviewed articles published in journals indexed in the databases PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar; unregistered clinical trials, available on ClinicalTrials.gov.

Exclusion criteria:

Type of research: Low-quality publications that have not passed the review procedure (for example, conference abstracts, letters to the editor, editorial comments, expert opinions, literature reviews without a systematic approach).

Publication language: Publications in languages other than English and Russian.

Publication type: Duplicate publications.

Reviews, comments, unpublished materials, and gray publications (for example, dissertations, reports).

Thus, 47 out of 741 selected sources were included in this study.

Results: Molecular Mechanisms of the *EGFR* Signaling Pathway in Oncogenesis. *EGFR* is a critical regulator of cellular proliferation, angiogenesis, apoptosis, and metastasis, making it a key target in oncological research and treatment. *EGFR* is a member of the ErbB receptor family, which also includes HER1 (*EGFR*), HER2 (*ErbB2*), HER3 (*ErbB3*), and HER4 (*ErbB4*), so it shares structural similarities and activation mechanisms with these receptors, collectively influencing various cellular processes [18]. A crucial component of *EGFR*-mediated signaling is the *EREG* gene family on chromosome 4, which plays a significant role in cancer progression by activating proliferative and pro-angiogenic pathways [19]. Under normal physiological conditions, *EGFR* activation triggers a complex intracellular signaling cascade involving pathways such as Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt, PLC γ , JAK/STAT, and Src, which regulate cell growth, survival, migration, and angiogenesis [20]. Dysregulation of these pathways due to aberrant *EGFR* activation is a major driver of tumorigenesis, further underscoring the receptor's role as a crucial therapeutic target in cancer treatment.

The Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling cascade is a key regulator of cell proliferation and survival. Upon *EGFR* phosphorylation, adaptor proteins such as Grb2 and Sos are recruited, facilitating the activation of Ras, which serves as a critical intermediary between receptor activation and downstream intracellular signaling pathways [21]. This activation initiates a cascade in which Ras stimulates Raf-1, ultimately leading to the phosphorylation and activation of MAPKs [22]. While MAPK signaling is essential for maintaining normal cellular

functions, its dysregulation can profoundly impact apoptotic regulation. Specifically, persistent activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) inhibits the pro-apoptotic c-Jun N-terminal kinase (JNK) and p38 pathways, thereby disrupting the balance between cell survival and programmed cell death [23]. As a result, excessive MAPK activation suppresses caspase activity, promoting uncontrolled cell survival and facilitating tumor progression. This dysregulation underscores the critical role of MAPK signaling in oncogenesis and highlights its potential as a therapeutic target in cancer treatment.

Another crucial signaling route is the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt pathway, which governs cell growth, survival, and resistance to apoptosis. PI3K, a dimeric enzyme, produces signaling molecules that activate Akt, a key serine/threonine kinase in cellular protection mechanisms [24]. *EGFR*-dependent PI3K activation is primarily mediated through HER3 dimerization, as *EGFR* lacks direct binding sites for PI3K regulatory subunits. Additionally, phospholipase C γ (PLC γ) interacts with activated *EGFR*, catalyzing the breakdown of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate into inositol triphosphate (IP3) and diacylglycerol (DAG) [25]. This reaction regulates intracellular calcium release and activates protein kinase C (PKC), subsequently influencing MAPK signaling [26]. Signal transducers and activators of transcription (STAT) proteins, particularly STAT3, play a pivotal role in *EGFR*-mediated signaling by regulating key oncogenic processes. Upon activation, STAT proteins form dimers and translocate to the nucleus, modulating gene expression in cell proliferation, survival, and metastasis, thereby contributing to cancer progression [27]. In parallel, the Src kinase pathway is another crucial regulator of *EGFR* signaling, influencing cellular processes such as proliferation, adhesion, migration, and immune responses [28]. Src enhances *EGFR* activation and contributes to resistance against targeted therapies by interacting with alternative receptor pathways, allowing tumor cells to circumvent *EGFR* inhibition [29]. The interplay between STAT, Src, and *EGFR* signaling underscores the intricate nature of oncogenic networks and highlights the need for therapeutic strategies that target multiple pathways to overcome resistance and improve treatment efficacy.

Mechanisms of Action of EGFR Inhibitors of Different Generations. *EGFR* TKIs are categorized into three generations, each targeting specific *EGFR* mutations and addressing resistance mechanisms. These inhibitors exert their therapeutic effects by competitively binding to the ATP-binding site of the EGF Rkinase domain, thereby preventing the activation of downstream signaling pathways involved in tumor proliferation, survival, and metastasis. First-generation *EGFR*-TKIs function as reversible inhibitors that selectively target tumors harboring activating *EGFR* mutations, particularly exon 19 deletions and the L858R substitution in exon 21 [30]. These inhibitors bind reversibly to the ATP-binding pocket of *EGFR*, effectively suppressing aberrant signaling. However, despite their initial efficacy, their clinical utility is significantly compromised by the emergence of acquired resistance, predominantly driven by the T790M mutation in exon 20. This mutation enhances

ATP affinity, thereby reducing the binding efficiency of first-generation TKIs and ultimately leading to treatment failure [31]. The clinical significance of first-generation TKIs was underscored by the regulatory approval of gefitinib by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) on July 13, 2015. This approval is specifically applied to patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors harbor *EGFR* exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations, as confirmed by an FDA-approved diagnostic test [32].

Second-generation *EGFR*-TKIs function as irreversible inhibitors, offering a broader spectrum of inhibition than their first-generation counterparts. These inhibitors covalently bind to a cysteine residue within the ATP-binding domain of *EGFR*, leading to irreversible receptor inhibition. Unlike first-generation TKIs, second-generation inhibitors exhibit expanded activity by targeting multiple receptors within the ErbB family, including *EGFR*, HER2, and HER4, thereby reducing the likelihood of resistance development through alternative pathway activation [33]. However, despite their broader inhibition profile, second-generation TKIs remain ineffective against the T790M mutation, a major resistance mechanism limiting ATP-competitive kinase inhibitors' efficacy. The T790M mutation increases ATP affinity, thereby reducing the binding efficiency of these inhibitors and necessitating the development of third-generation TKIs. Although irreversible inhibitors address resistance by forming covalent bonds with *EGFR*, second-generation TKIs cannot selectively target T790M, making them insufficient in overcoming this specific mutation [34]. The clinical relevance of second-generation TKIs was demonstrated by the FDA approval of afatinib in 2018 for treating rare *EGFR* point mutations. Specifically, afatinib was approved for patients with tumors harboring the S768I, L861Q, and G719X mutations, underscoring the continued refinement of targeted therapies to address diverse *EGFR* mutation profiles [35].

Third-generation *EGFR*-TKIs, irreversible Mutant-Selective Inhibitors, include Osimertinib (AZD9291), Rociletinib (CO-1686), and WZ4002. These inhibitors selectively target both *EGFR*-activating mutations and the T790M resistance mutation, the most common mechanism of acquired resistance. They form an irreversible covalent bond with the ATP-binding site, inhibiting *EGFR* signaling even in resistant tumors. Unlike second-generation inhibitors, they spare wild-type *EGFR*, reducing off-target toxicities such as skin rash and diarrhea. Osimertinib was the first third-generation *EGFR*-TKI to receive regulatory approval from both the FDA and EMA (2015, 2016) for patients with metastatic *EGFR*-mutant NSCLC [36] harboring the T790M mutation [37].

Ototoxicity of EGFR Inhibitors. Mechanisms and Potential Consequences. Unlike traditional chemotherapy, targeted therapy offers a more selective mechanism of action by specifically inhibiting molecular markers, thereby reducing systemic toxicity and minimizing adverse effects [39]. However, despite its improved safety profile, *EGFR* TKIs are associated with various treatment-related toxicities.

Ding et al. (2017) evaluated the risk of adverse effects associated with *EGFR* TKIs, including gefitinib, erlo-

tinib, and afatinib. The study identified diarrhea (53.3%) and rash (66.5%) as the most frequently reported adverse events, affecting more than half of the patients. These toxicities represent the most common treatment-related adverse effects, underscoring the clinical burden of *EGFR*-targeted therapies [40]. The high incidence of cutaneous toxicities, particularly rash, is primarily attributed to the widespread expression of *EGFR* in the skin. Since *EGFR*

plays a pivotal role in skin homeostasis and repair, its inhibition disrupts normal cellular processes, leading to dermatologic side effects such as rash and dryness [41]. In addition to skin-related toxicities, *EGFR* TKIs have been associated with a range of systemic adverse effects, including fatigue, oral ulcers, constitutional symptoms, nausea, elevated alanine aminotransferase (ALT) levels, dyspnea, and pulmonary toxicity [41].

Table 1 – Mechanisms of Action and Selectivity of Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) [38]

<i>EGFR</i> TKI		Selectivity	Mechanism
1 generation	Gefitinib Erlotinib	Reversible <i>EGFR</i> inhibitors	<i>EGFR</i>
2 generation	Afatinib Dacomitinib Lapatinib	Irreversible inhibitors of <i>EGFR</i> , HER2, and HER4	<i>EGFR</i> , HER2, HER4
2 generation	Osimertinib Rociletinib	Selective inhibition of mutant <i>EGFR</i> (T790M)	<i>EGFR</i> (T790M)

The ototoxic effects of *EGFR* inhibitors remain insufficiently studied in the scientific literature. However, several studies indicate a potential association between the use of TKI and the development of sensorineural hearing loss (SNHL), highlighting the need for further investigation. *EGFR* is a transmembrane receptor tyrosine kinase that regulates key cellular functions, including cell proliferation, survival, angiogenesis, and migration. It plays a crucial role in various tissues, including the inner ear, which

is involved in auditory processing [42]. The organ of Corti, located within the cochlea, contains mechanosensory hair cells responsible for converting sound vibrations into electrical signals transmitted to the brain. These cells closely interact with sensory neurons, and any disruption in this connection may result in SNHL. Research suggests that *EGFR* signaling is essential for maintaining this interaction, and its dysfunction may contribute to hearing impairment [43].

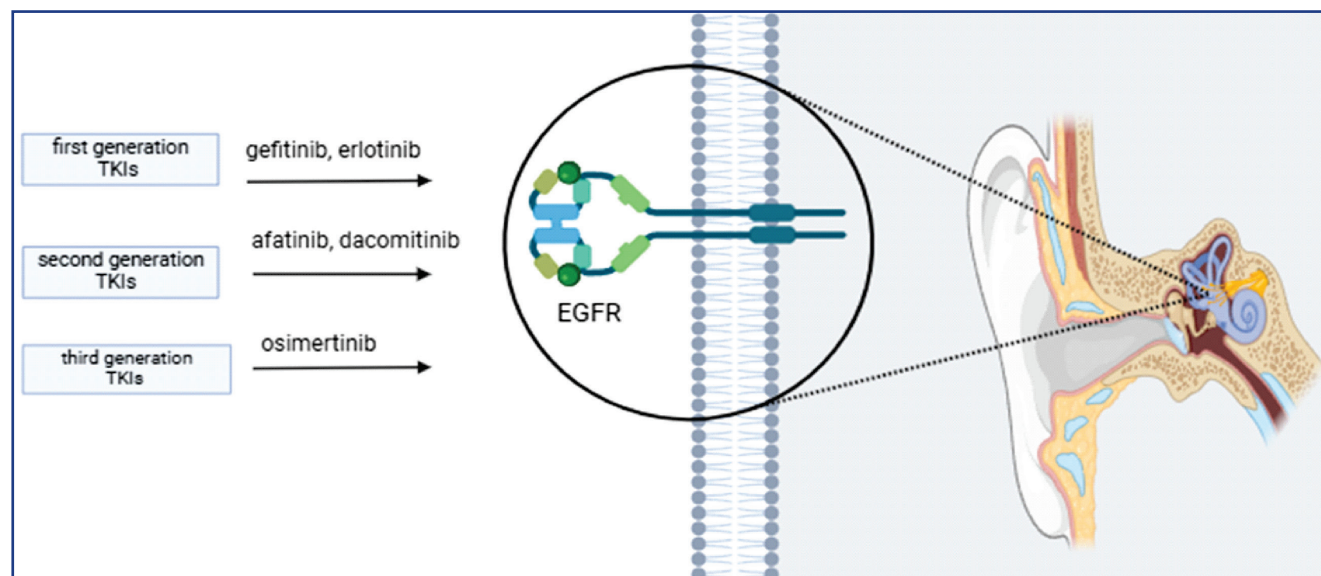


Figure 1 – Targeted Therapy Based on Types of Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)

One of the mechanisms explaining the role of *EGFR* in hearing is its involvement in the proliferation of cochlear-supporting cells. Normally, these cells possess a certain regenerative potential, but in the absence of *EGFR* signaling, they lose their ability to divide and repair damage, thereby limiting the regenerative capacity of the auditory system [44]. Various experimental studies support this hypothesis. For example, a study by Hume et al. (2003) conducted on Swiss Webster mice demonstrated that *EGFR* is expressed in sensory and non-sensory cochlear cells, including the organ of Corti, during early development. In

the neonatal period, *EGFR* facilitates the repair of damaged cells; however, its expression declines with age and becomes predominantly restricted to the spiral ganglion. This reduction may explain the limited regenerative ability of the auditory system in adults [45]. Although these sources [44, 45] are over 10 years old, they represent foundational experimental work that has not been contradicted and is still cited in recent literature. These studies were among the first to describe the expression and function of *EGFR* in the cochlea and continue to provide essential mechanistic insight into the limited regenerative capaci-

ty of auditory cells – information that more recent studies often take as a basis for further investigation. These findings support the hypothesis that diminished *EGFR* signaling may contribute to progressive hearing loss. Additional evidence for this hypothesis has been obtained from experimental models. For instance, pharmacological inhibition of *EGFR* in *Danio rerio* (zebrafish) embryos has been shown to cause auditory dysfunction, underscoring the critical role of this receptor in auditory development and maintenance [46]. A potential link between TKI and hearing impairment has been observed in pharmacovigilance data. An analysis of reports from the FDA Adverse Event Reporting System identified a statistically significant association between the use of capmatinib, a MET TKI, and the development of adverse effects such as hearing loss and dysphagia [47].

Mechanisms of Ototoxicity: EGFR Inhibitors of Different Generations. As noted in the previous sections of this article, ototoxicity is a rare but noteworthy adverse effect associated with *EGFR* TKI. Although research on this phenomenon remains limited, existing studies provide evidence supporting the occurrence of ototoxicity in patients receiving these therapies. This section reviews documented cases and clinical studies investigating the ototoxic effects of *EGFR* TKIs. According to available data, several TKIs have been implicated in hearing impairment, including gefitinib, erlotinib, osimertinib, lapatinib, and canertinib.

First generation-Gefitinib. The ototoxic effects of first-generation *EGFR* TKIs are most commonly reported with gefitinib. For example, Zhu et al. (2023) documented a case of gefitinib-induced ototoxicity in a 51-year-old female patient diagnosed with right-sided bronchogenic adenocarcinoma (T4N3M1c, stage IVB, *EGFR*-mutation positive). The patient developed drug-induced bilateral SNHL and psychiatric disturbances after four months of gefitinib treatment. The patient had no prior history of hearing impairment or deafness before initiating gefitinib therapy. However, hearing loss occurred approximately four months after treatment initiation. Three months after starting treatment, she independently discontinued gefitinib, which resulted in a partial recovery of her auditory function. However, as her underlying malignancy progressed, she experienced worsening cough and wheezing, necessitating hospitalization. Following the deterioration of her condition, gefitinib therapy was resumed. After three days of reinitiation, the patient reported a recurrence and worsening of hearing loss, particularly in the right ear. Moderate to severe bilateral SNHL was confirmed through otoscopic evaluation, audiometric testing, and hearing assessment [43].

In another publication, Timuda et al. (2022) documented a case of a 51-year-old female patient diagnosed with right-sided bronchogenic adenocarcinoma (T4N3M1c, stage IVB, *EGFR* mutation-positive) who developed progressive visual impairment, severe bilateral SNHL, and psychiatric disturbances following 15 months of gefitinib therapy. Magnetic resonance imaging and computed tomography scans of the brain did not reveal evidence of metastatic involvement. Comprehensive audiological assessment, including otoacoustic [17].

In a case reported by Koutras et al. (2008), a 66-year-old female patient underwent surgical resection of pancreatic adenocarcinoma in December 2004 following endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. She subsequently received palliative chemotherapy with gemcitabine from November 2006 to May 2007. In August 2007, she initiated monotherapy with erlotinib (150 mg orally once daily). Notably, approximately 30 minutes after the first dose, the patient experienced the sudden onset of ear fullness, tinnitus, dizziness, and profound bilateral hearing loss, with greater severity in the right ear. While these symptoms partially subsided throughout the day, they recurred with increasing intensity following each subsequent dose of erlotinib. Despite the progressive worsening of auditory symptoms, the patient continued erlotinib therapy for 13 days, during which her hearing impairment significantly deteriorated, resulting in substantial communication difficulties. A physical examination revealed normal tympanic membranes with no evidence of nystagmus. The audiometric evaluation confirmed complete hearing loss in the right ear and severe SNHL in the left ear (80 dB at 1 kHz). Tympanometry results were within normal limits for both ears. Standard treatment protocols for drug-induced SNHL were administered; however, no significant improvement in auditory function was observed [42].

Second generation, Canertinib: J. Tang et al. (2015) investigated canertinib ototoxic effects using *Danio rerio* (zebrafish) and murine models. For an hour, free-swimming zebrafish larvae were exposed to canertinib (0-500 μ M). Following exposure, the larvae were fixed, incubated with anti-parvalbumin primary antibodies, and stained with fluorescent secondary antibodies. The number of hair cells in neuromasts was assessed using a Zeiss Axioplan II microscope. In murine studies, two groups were used: a control group (receiving saline) and an experimental group (receiving canertinib at 30 mg/kg/day). Clinical trial dosages included 50, 150, and 450 mg/day, with the highest dose administered in a 14-day cycle followed by a 7-day break. The most common adverse effects in patients were rash and diarrhea. In murine studies, lethality was observed at 120 mg/kg/day doses, whereas 30-60 mg/kg/day doses were well tolerated without significant weight loss. Canertinib at concentrations up to 50 μ M did not exhibit noticeable toxicity to zebrafish hair cells; however, at 100 μ M ($p=0.28 \times 10^{-3}$) and 200 μ M ($p=0.18 \times 10^{-10}$), significant hair cell loss was observed. In mice, ABR threshold shifts across five tested frequencies did not show a significant drug effect ($F=2.267$, $p=0.137$), but a significant impact was detected at 40 kHz ($F=5.392$, $p=0.024$). At the end of the experiment, cochlear histological analysis was performed to assess hair cell loss. Canertinib induced a dose-dependent loss of hair cells in the auditory system, confirming its potential ototoxicity [46].

Third generation – Osimertinib. Chee Chean Lim (2022) documented a case of a 72-year-old male diagnosed with stage IV lung adenocarcinoma harboring an exon 19 deletion in the *EGFR* gene [42]. The patient was prescribed oral osimertinib at a dosage of 80 mg once daily. However, six months into treatment, he developed progressive hearing impairment and bilateral tinnitus, prompting referral to an

otolaryngologist. Otoloscopic examination revealed no abnormalities, while pure-tone audiometry (PTA) demonstrated moderate-to-severe bilateral SNHL.

Discussion: Our findings reaffirm that *EGFR* is a central regulator of cellular proliferation, apoptosis, migration, and angiogenesis, with its dysregulation playing a pivotal role in oncogenesis [18–20]. As a member of the ErbB receptor family, *EGFR* forms heterodimers with HER2-4, amplifying downstream signaling through MAPK and PI3K/Akt pathways, thus contributing to malignant transformation. These results align with recent literature emphasizing the multifaceted nature of *EGFR*-mediated signaling and the therapeutic challenges posed by pathway redundancy and acquired resistance mechanisms.

The *EREG* gene, located on chromosome 4, plays a particularly critical role, as it encodes an *EGFR* ligand and drives autocrine and paracrine stimulation of tumor proliferation and angiogenesis [19, 25]. Elevated expression of *EREG* has been associated with tumor aggressiveness and poor prognosis in various cancers, including NSCLC, colorectal cancer (CRC), and head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Emerging evidence suggests that *EREG* contributes to resistance against *EGFR* TKIs, such as erlotinib and gefitinib, through sustained activation of PI3K/Akt and ERK pathways. This creates a state of oncogene addiction in tumor cells, making the *EREG-EGFR* axis a promising target for therapeutic intervention.

The MAPK pathway also plays a central role in *EGFR*-driven oncogenesis. *EGFR*-induced Ras/RAF/ERK signaling activation suppresses JNK/p38-mediated apoptotic responses, thereby enhancing tumor cell survival [21–23]. This is consistent with recent studies highlighting ERK1/2's regulatory influence on cell cycle progression via cyclin D and inhibition of pro-apoptotic cascades. Similarly, PI3K/Akt signaling, often initiated through HER3 dimerization with *EGFR*, supports cellular resistance to stress and apoptosis, underscoring its oncogenic significance [24].

Beyond these classical routes, our analysis underscores the importance of alternative signaling modules, including PLC γ /IP3/DAG–PKC, STAT3, and Src kinases. STAT3, upon activation by *EGFR*, modulates transcriptional programs related to proliferation, survival, and metastasis [27]. Src, in turn, enhances *EGFR* signaling and enables therapeutic escape by activating parallel oncogenic pathways [28, 29]. This complex interplay further illustrates the need for combinatorial therapeutic approaches.

Of particular note are recent efforts to target *EREG* directly. Antibody-drug conjugates (ADCs) and neutralizing antibodies against *EREG* have demonstrated significant antitumor activity in preclinical models. In CRC, demethylation of the *EREG* promoter has been shown to restore sensitivity to cetuximab, suggesting that epigenetic modulation may augment *EGFR*-directed therapies. Additionally, the *EREG/EGFR* axis has been implicated in immune evasion. In HNSCC, glycosylated *EREG* upregulates PD-L1 expression, contributing to an immunosuppressive microenvironment. Inhibitors targeting STT3B-mediated glycosylation of *EREG* are currently under investigation as potential tools to enhance antitumor immunity.

Finally, while current *EGFR*-TKIs such as gefitinib and osimertinib provide clinical benefit in tumors harboring activating *EGFR* mutations, resistance inevitably develops through secondary mutations (T790M, C797S) or bypass signaling. Consequently, therapeutic strategies must evolve to include inhibitors of parallel and downstream effectors, including *EREG* and its associated cascades, to overcome resistance and achieve durable responses.

EGFR-TKIs have a more selective mechanism of action than traditional chemotherapy, allowing for reduced systemic toxicity. However, despite their improved safety profile, there have been reports of rare but clinically significant adverse effects, including ototoxicity. While cutaneous and gastrointestinal toxicities such as rash and diarrhea are well-documented, hearing impairment remains insufficiently studied. Nonetheless, both clinical observations and experimental data suggest a potential association between *EGFR*-TKI therapy and the development of SNHL.

EGFR plays a critical role in various tissues, including the inner ear. It is expressed in cochlear structures such as the organ of Corti, the spiral ganglion, and supporting cells, which are essential for transducing sound vibrations into neural signals. Disruption of *EGFR* signaling may impair the regenerative capacity of supporting cells, resulting in auditory dysfunction. Preclinical studies using zebrafish and murine models have demonstrated that pharmacological inhibition of *EGFR* leads to a dose-dependent loss of hair cells and elevated hearing thresholds. Age-related downregulation of *EGFR* expression in cochlear tissues may also explain the limited regenerative potential of the auditory system in adults.

Clinical case reports further support the ototoxic potential of *EGFR*-TKIs. For instance, a 51-year-old patient developed bilateral SNHL four months after initiating gefitinib therapy. Partial recovery was observed upon discontinuation, but symptoms recurred and worsened following the reintroduction of the drug [17]. In another case, a 72-year-old patient receiving osimertinib developed progressive bilateral hearing loss and tinnitus within six months of treatment, which deteriorated over the following year to severe SNHL [42]. Acute-onset hearing loss has also been reported following the initial dose of erlotinib.

Experimental evidence corroborates these findings. Canertinib exposure in zebrafish resulted in significant hair cell loss in neuromasts, while murine models showed hearing threshold shifts, particularly at high frequencies [46]. Similarly, lapatinib, especially in combination with trastuzumab, induced apoptotic changes in the organ of Corti and the spiral ganglion in rodent models [48].

Although many studies remain limited, existing data indicate that *EGFR*-TKIs may exert ototoxic effects. As patient survival improves with targeted therapies, the clinical relevance of such adverse events becomes increasingly important. Consequently, regular audiological monitoring should be considered, particularly when early symptoms such as tinnitus or aural fullness arise. There is also a pressing need for prospective studies to assess the true incidence of *EGFR*-TKI-induced ototoxicity, elucidate the underlying mechanisms of auditory damage, and explore potential protective strategies.

Conclusion: This study highlights the potential ototoxic effects of various TKIs, including erlotinib, canertinib, and osimertinib, as evidenced by clinical case reports and experimental research. While these targeted therapies are effective in oncology, they may contribute to SNHL through mechanisms that require further investigation. Preclinical studies using zebrafish and murine models demonstrate dose-dependent hair cell toxicity, raising concerns about auditory damage in human patients. Clinical cases further emphasize delayed-onset and progressive SNHL in individuals undergoing TKI therapy, underscoring the importance of early detection and monitoring.

Moreover, physicians should counsel patients receiving EGFR TKIs about the potential risk of hearing loss and monitor for early symptoms. Since these patients typically have advanced-stage disease and undergo long-term treatment, even mild toxicities must be managed to maintain their quality of life. Unaddressed hearing loss can lead to communication difficulties, social isolation, and reduced adherence to therapy. A multidisciplinary approach, including comprehensive supportive care, is essential to optimizing treatment tolerability and preserving auditory function in cancer patients.

Supportive care therapy aimed at reducing ototoxicity includes an integrated approach involving oncologists, otorhinolaryngologists, audiologists, pharmacologists, and nurses, covering the following areas. Hearing monitoring (audiological support): initial audiometry before starting tyrosine kinase inhibitor therapy. Regular audiological examinations (tonal audiometry, speech audiometry, otoacoustic emission, registration of auditory evoked potentials) during treatment. Early diagnosis and identification of the first signs of ototoxicity for timely intervention. Pharmacological prophylaxis: prescribing drugs with antioxidant action to reduce oxidative stress in the cochlea of the inner ear. The use of neuroprotective agents can reduce the risk of sensorineural damage.

Rational selection of the therapy regimen: individualization of the treatment regimen considering the risk factors of ototoxicity. Dose adjustment of drugs in case of early symptoms of ototoxicity. In case of severe ototoxicity, it is possible to switch to alternative drugs or adjust dosages.

Patient education and psychological support: informing the patient about possible symptoms of ototoxicity (tinnitus, congestion, dizziness, hearing loss) and the need to inform the doctor promptly. Psychological and social support for the adaptation of patients to possible hearing changes.

Hearing rehabilitation: the use of hearing aids and other technical means of hearing correction with a significant decrease in hearing function. Vestibular rehabilitation for balance disorders and dizziness.

Treatment of concomitant diseases (e.g., diabetes mellitus, cardiovascular diseases) that may increase the risk of ototoxicity.

References

1. International Agency for Research on Cancer. China: Global Cancer Observatory. *Cancer Today. Fact Sheet* [Электронный ресурс]. — Lyon: IARC, 2021. — 2 с. — Режим доступа: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/160-china-fact-sheet.pdf>. — (дата обращения: 12.06.2025)
2. Chen Y., Zhang C., Pan C., Yang Y., Liu J., Lv J., Pan G. Effects of Shenmai injection combined with platinum-containing first-line chemotherapy on quality of life, immune function and prognosis of patients with non-small cell lung cancer A protocol for systematic review and meta-analysis // *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins - 2021. - Vol. 100 (44). - Art. no. e27524. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027524>
3. Melosky B., Kambartel K., Häntschel M., Bennetts M., Nickens D.J., Brinkmann J., Kayser A., Moran M., Cappuzzo F. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis // *Mol. Diagn. Ther.* - 2022. - Vol. 26 (1). - P. 7–18. <https://doi.org/10.1007/s40291-021-00563-1>
4. Araghi M., Mannani R., Heidarnajad Maleki A., Hamidi A., Rostami S., Safa S.H., Faramarzi F., Khorasani S., Alimohammadi M., Tahmasebi S., Akhavan-Sigari R. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review // *Cancer Cell Int.* - 2023. - Vol. 23 (162). <https://doi.org/10.1186/s12935-023-02990-y>
5. Levantini E., Maroni G., Del Re M., Tenen D.G. EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers // *Seminars in Cancer Biology*. - 2022. - Vol. 85. - P. 253-275. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.04.002>
6. Babin L., Darchen A., Robert E., Aid Z., Borry R., Soudais C., Piganeau M., De Cian A., Giovannangeli C., Bawa O., Rigaud C., Scoazec JY., Couronné L., Veleau L., Cieslak A., Asnafi V., Sibon D., Lamant L., Meggetto F., Mercher T., Brunet E. De novo generation of the NPM-ALK fusion recapitulates the pleiotropic phenotypes of ALK+ ALCL pathogenesis and reveals the ROR2 receptor as target for tumor cells // *Mol. Cancer*. - 2022. - Vol. 21 (1). - P. 65. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01520-0>
7. Passaro A., Mok T., Peters S., Popat S., Ahn M.J., de Marinis F. Recent Advances on the Role of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of NSCLC With Uncommon, Non- Exon 20 Insertions, EGFR Mutations // *Journal of Thoracic Oncology*. - 2021. - Vol. 16 (5). - P. 764-773. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.002>
8. Cheng W.C., Lin C.C., Liao W.C., Lin Y.C., Chen C.H., Chen H.J., Tu C.Y., Hsia T.C. The difference between dacomitinib and afatinib in effectiveness and safety in first-line treatment of patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a real-world observational study // *BMC Cancer*. - 2024. - Vol. 24 (1). - P. 228. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-11956-w>
9. Ma J., Huang L., Han C. Expert consensus on the use of third-generation EGFR-TKIs in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer with various T790M mutations post-resistance to first-/second-generation EGFR-TKIs // *Ther. Adv. Med. Oncol.* - 2024. - Vol. 16. - Art. no. 17588359241289648. <https://doi.org/10.1177/17588359241289648>
10. Morelli M.B., Bongiovanni C., Da Pra S., Miano C., Sacchi F., Lauriola M., D'Uva G. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. - 2022. - Vol. 9. - Art. no. 847012. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.847012>
11. Alessi I., Caroleo A.M., de Palma L., Mastronuzzi A., Pro S., Colafati G.S., Boni A., Vecchia N. Della, Velardi M., Evangelisti M., Carboni A., Carai A., Vinti L., Valeriani M., Reale A., Parisi P., Raucci U. Short and Long-Term Toxicity in Pediatric Cancer Treatment: Central Nervous System Damage // *Cancers*. - 2022. - Vol. 14 (6). - Art. no. 1540. <https://doi.org/10.3390/cancers14061540>
12. Gorzelak-Magiera A., Bobola A., Robek A., Krzystanek E., Gisterek I. Selected neurological complications of oncological treatment - literature overview // *Oncol. Clin. Pract.* - 2023. - Vol. 19 (5). - P. 346-355. <https://doi.org/10.5603/OCP.2022.0032>
13. Mudd T.W., Guddati A.K. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents // *Am. J. Cancer Res.* -

2021. – Vol. 11 (7). – P. 3461-3474. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8332851/>

14. Gupta S., Portales-Castillo I., Daher A., Kitchlu A. Conventional Chemotherapy Nephrotoxicity // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2021. – Vol. 28 (5). – P. 402-414.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.08.001>

15. Coffin AB, Boney R, Hill J, Tian C, Steyger PS. Detecting Novel Ototoxins and Potentiation of Ototoxicity by Disease Settings. // *Front Neurol*. – 2021. – Vol. 17(12). – Art. no. 725566. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.725566>

16. Phillips O.R., Baguley D.M., Pearson S.E., Akeroyd M.A. The long-term impacts of hearing loss, tinnitus and poor balance on the quality of life of people living with and beyond cancer after platinum-based chemotherapy: a literature review // *J. Cancer Survivorship*. – 2023. – Vol. 17 (1). – P. 40-58. <https://doi.org/10.1007/s11764-022-01314-9>

17. Timuda C.E., Pratiwi S.D., Rahmawati D., Yudhantara D., Erawati D., Indrasworo D., Prayitnaningsih S. A Rare Case: Adenocarcinoma Bronchogenic Dextra Std IVB on Gefitinib (15 months) accompanied by decreased visual acuity, Bilateral Sensorineural Deafness and Psychiatric Dis-orders with No Radiological Evidence of Brain Metastasis // *Malang Respiratory J*. – 2022. – Vol. 4 (2). – P. 238-242. <https://doi.org/10.21776/ub.mrj.2022.004.02.2>

18. Qiang Z., Wan J., Chen X., Wang H. Mechanisms and therapeutic targets of ErbB family receptors in hepatocellular carcinoma: a narrative review // *Transl. Cancer Res*. – 2024. – Vol. 13 (6). – P. 3156. <https://doi.org/10.21037/tcr-24-837>

19. Bormann F., Stinzing S., Tierling S., Morkel M., Markelova M.R., Walter J., Weichert W., Roßner F., Kuhn N., Perner J. Epigenetic regulation of Epiregulin and Epiregulin in colorectal cancer // *Int. J. Cancer*. – 2019. – Vol. 144 (3). – P. 569-581. <https://doi.org/10.1002/ijc.31892>

20. Tomuleasa C., Tigu A.B., Munteanu R., Moldovan C.S., Keyes D., Onaciu A., Gulei D., Ghiaur G., Einsele H., Croce C.M. Therapeutic advances of targeting receptor tyrosine kinases in cancer // *Signal Transduct. Target. Ther*. – 2024. – Vol. 12, № 201 <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01899-w>

21. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways // *Cancers (Basel)*. – 2017. – Vol. 9 (5). – P. 52. <https://doi.org/10.3390/cancers9050052>

22. Song Y., Bi Z., Liu Y., Qin F., Wei Y., Wei X. Targeting RAS–RAF–MEK–ERK signaling pathway in human cancer: Current status in clinical trials // *Genes. Dis*. – 2023. – Vol. 10 (1). – P. 76-88. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.05.006>

23. Bahar M.E., Kim H.J., Kim D.R. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies // *Signal Transduct. Target. Ther*. – 2023. – Vol. 8 (1). – P. 455. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01705-z>

24. He Y., Sun M.M., Zhang G.G., Yang J., Chen K.S., Xu W.W., Li B. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy // *Signal Transduct. Target. Ther*. – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 425. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00828-5>

25. Fruman D.A., Chiu H., Hopkins B.D., Bagrodia S., Cantley L.C., Abraham R.T. The PI3K Pathway in Human Disease // *Cell*. – 2017. – Vol. 170 (4). – P. 605-635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029>

26. Newton AC. Protein kinase C: perfectly balanced // *Crit Rev Biochem Mol Biol*. – 2018. – Vol. 53(2). – P. 208-230. <https://doi.org/10.1080/10409238.2018.1442408>

27. Yu H, Lee H, Herrmann A, Buettner R, Jove R. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions // *Nat. Rev. Cancer*. – 2014. – Vol. 14(11). – P. 736-746. <https://doi.org/10.1038/nrc3818>

28. Ortiz M.A., Mikhailova T., Li X., Porter B.A., Bah A., Kotula L. Src family kinases, adaptor proteins and the actin cytoskeleton in epithelial-to-mesenchymal transition // *Cell Commun. Signal*. – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 67. <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00750-x>

29. Yang Y., Li S., Wang Y., Zhao Y., Li Q. Protein tyrosine kinase inhibitor resistance in malignant tumors: molecular mechanisms and future perspective // *Signal Transduct. Target. Ther*. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 329. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01168-8>

30. Wagener-Rydzek S., Heydt C., Süptitz J., Michels S., Falk M., Alidousty C., Fassunke J., Ihle M.A., Tiemann M., Heukamp L., Wolf J., Büttner R., Merkelbach-Bruse S. Mutational spectrum of acquired resistance to reversible versus irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitors // *BMC Cancer*. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 408. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06920-3>

31. Koulouris A, Tsagkaris C, Corriero AC, Metro G, Mountzios G. Resistance to TKIs in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: From Mechanisms to New Therapeutic Strategies // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 8 (14). – P. 3337. <https://doi.org/10.3390/cancers14143337>

32. Kazandjian D., Blumenthal G.M., Yuan W., He K., Keegan P., Pazdur R. FDA approval of gefitinib for the treatment of patients with metastatic EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res*. – 2016. – Vol. 22 (6). – P. 1307-1312. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2266>

33. Wu S.G., Shih J.Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer // *Mol. Cancer*. – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 38. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0777-1>

34. Oxnard G.R., Hu Y., Mileham K.F., Husain H., Costa D.B., Tracy P., Feeney N., Sholl L.M., Dahlberg S.E., Redig A.J., Kwiatkowski D.J., Rabin M.S., Paweletz C.P., Thress K.S., Jänne P.A. Assessment of Resistance Mechanisms and Clinical Implications in Patients With EGFR T790M-Positive Lung Cancer and Acquired Resistance to Osimertinib // *JAMA Oncol*. – 2018. – Vol. 4 (11). – P. 1527-1534. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2969>

35. Harrison P.T., Vyse S., Huang P.H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer // *Semin. Cancer Biol*. – 2020. – Vol. 61. – P. 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.015>

36. Butterworth S., Cross D.A.E., Finlay M.R.V., Ward R.A., Waring M.J. The structure-guided discovery of osimertinib: the first US FDA-approved mutant selective inhibitor of EGFR T790M // *Medchemcomm*. – 2017. – Vol. 8(5). – P. 820-822. <https://doi.org/10.1039/c7md90012k>

37. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H., Dechaphunkul A., Imamura F., Nogami N., Kurata T., Okamoto I., Zhou C., Cho B.C., Cheng Y., Cho E.K., Voon P.J., Planchard D., Su W.C., Gray J.E., Lee S.M., Hodge R., Marotti M., Rukazenkova Y., Ramalingam S.S.; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl. J. Med*. – 2018. – Vol. 378 (2). – P. 113-125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>

38. Fu K., Xie F., Wang F., Fu L. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance // *J. Hematol. Oncol*. – 2022. – Vol. 15. – P. 173 <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01391-4>

39. Priyadarshini R. General Principles of Cancer Chemotherapy // In: *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology*. – Vol. 2: Essentials Syst. Pharmacol. – 2021. – P. 1049-1076. https://doi.org/10.1007/978-981-33-6009-9_62

40. Ding P.N., Lord S.J., Gebbski V., Links M., Bray V., Gralla R.J., Yang J.C.-H., Lee C.K. Risk of Treatment-Related Toxicities from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Meta-analysis of Clinical Trials of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer // *J. Thorac. Oncol*. – 2017. – Vol. 12 (4). – P. 633-643. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2236>

41. Greenhalgh J., Boland A., Bates V., Vecchio F., Dundar Y., Chaplin M., Green J.A. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.*. –

2021. – Vol. 3. – P. CD010383. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010383.pub3>

42. Lim C.C., Lu J.L., Kulasegarah J. Osimertinib-induced hearing loss: an uncommon aftereffect of a novel drug—a case report // Egypt. J. Otolaryngol. - 2022. - Vol. 38 (1). - P. 64. <https://doi.org/10.1186/s43163-022-00250-w>

43. Zhu B.-C., Yang W.-H., Huang M., Wang J.-G., Liang Y., Lei Z.-Z., Zhang S.-S., Wang Y., Sun X., Gong Y., Xue C.-M., Hua G.-D. Sensorineural hearing loss induced by gefitinib: A CARE-compliant case report and literature reviews // Medicine (Baltimore). - 2023. - Vol. 102 (45). - Art. no. e36010. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036010>

44. Zheng Y., Rayner M., Feng L., Hu X., Zheng X., Bearth E., Lin J. EGFR Mediates Survival of Rat Cochlear Sensory Cells via an NF-κB Dependent Mechanism In Vitro // Open Neurosci. J. - 2008. - Vol. 2. - P. 9-15. <https://doi.org/10.2174/1874082000802010009>

45. Hume C.R., Kirkegaard M., Oesterle E.C. ErbB Expression: The Mouse Inner Ear and Maturation of the Mitogenic Response to Heregulin // J. Assoc. Res. Otolaryngol. - 2003. - Vol. 4(3). - P. 422-443. <https://doi.org/10.1007/s10162-002-3008-8>

46. Tang J., Qian Y., Li H., Kopecky B.J., Ding D., Ou H.C., DeCook R., Chen X., Sun Z., Kobel M., Bao J. Canertinib induces ototoxicity in three preclinical models // Hear. Res. - 2015. - Vol. 328. - P. 59-66. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.07.002>

47. Li W., Wang W. Toxicity burden patterns of MET-selective tyrosine kinase inhibitors: evidence from real-world pharmacovigilance // Invest. New Drugs. - 2024. - Vol. 42 (3). - P. 335-339. <https://doi.org/10.1007/s10637-024-01437-z>

48. Eryılmaz A., Demirci B., Günel C., Eliyatkin N., Aktaş S., Ömürlü İ.K., Başal Y., Sağiroğlu M., Ermişler B., Başak S. Evaluation of Lapatinib and Trastuzumab for Ototoxic Effects // J. Int. Adv. Otol. - 2015. - Vol. 11 (3). - P. 207-211. <https://doi.org/10.5152/iao.2015.912>

АНДАТПА

EGFR ТИРОЗИНКИНАЗА ИНГИБИТОРЛАРЫНЫҢ ӘРТҮРЛІ БУЫНДАРЫНЫҢ ӘЛЕУЕТТІ ОТОТОКСИКАЛЫҒЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Л.С. Балымбетова¹, Е.М. Изтлеуов¹, Э.К. Исмагулова¹, С.К. Кожантаева¹, Г.М. Изтлеуова¹

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Контрасты Өзектілігі: Өкпенің қатерлі ісігі жиі диагноз қойылған қатерлі ісік. Барлық жағдайлардың ішінде өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігі (NSCLC) шамамен 85% құрайды. NSCLC дамуының негізгі факторы ісіктің пайда болуы мен дамуында шешуші рөл атқаратын эпи-дермиялық өсу факторы рецепторы (EGFR) генінің мутациясы болып табылады. EGFR-ге бағытталған тирозинкиназа ингибиторларының (TKI) пайда болуы неғұрлым ұтымды және тиімді терапевтік тәсілді ұсына отырып, айтарлықтай прогреске қол жеткізді. Тирозинкиназа ингибиторларының жанама әсерлері жоқ емес. Тирозинкиназа ингибиторлары терапиясы мен отоуыттылық арасындағы ықтимал байланысты көрсететін деректер пайда болады. Аурудың асқынған сатысы бар науқастарды емдеудің созылмалы сипатын ескере отырып, тіпті шамалы уыттылық өмір сапасына айтарлықтай әсер етуі мүмкін. Пациенттерді есту қабілетінің нашарлау қаупі туралы хабардар ету, пациенттерді емдеудің ұзақ мерзімді нәтижелерін оңтайландыру үшін отоуыттылықтың ерте белгілеріне тұрақты мониторинг жүргізу маңызды.

Зерттеудің мақсаты – тирозинкиназа ингибиторлары, олардың ықтимал отоуыттылығы, соның ішінде патогенездің негізгі механизмдері туралы бар деректерді зерттеу.

Әдістері: NSCLC-де TKI индукцияланған отоуыттылық туралы ғылыми жарияланымдарды анықтау үшін PubMed, Scopus, Embase, Cochran Library, Web of Science, Google Scholar және Clinical Trials.gov дерекқорларында іздеу жүргізілді. Іздеу үшін «ұсақ жасушалы емес өкпе обыры», «отоуыттылық әсер», «гефитиниб», «эрлотиниб», «афатиниб», «дакомитиниб» және «осимертиниб» кілт сөздері қолданылды.

Нәтижелері: EGFR ішкі құлақтың сенсорлық және сенсорлық емес құрылымдарын дамытуда, сақтауда және қалпына келтіруде маңызды рөл атқарады. Неонатальды модельдерде EGFR кохлеарлы жасушаларда, соның ішінде Корти орган, онда ол регенерация мен қалпына келтіру процестерін жеңілдетеді. Алайда, жетілген жүйелерде EGFR экспрессиясы төмен-дейді, ең алдымен есту жасушаларының регенеративті қабілетін шектейтін спиральды ганглияда орналасады. EGFR дабылын тежеу арқылы жасуша пролиферациясы мен қалпына келтіру механизмдері бұзылады, бұл кохлеарлық шаш жасушалары мен тірек жасушаларына зақым келтіреді.

Қорытынды: TKI-индукцияланған отоуыттылықтың нақты таралуы мен негізгі молекулалық механизмдері аз зерттелген. Дозаға тәуелді әсерлерді, генетикалық бейімділікті және ықтимал қорғаныс стратегияларын анықтау үшін қосымша зерттеулер қажет. Бұл жағымсыз әсерді білу EGFR-TKI терапиясы кезінде есту денсаулығын бақылау және оның ұзақ емделетін науқастарға әсерін жеңілдететін араласуларды зерттеу үшін қажет.

Түйінді сөздер: өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігі, эпидермиялық өсу факторының рецепторы, тирозинкиназа ингибиторлары, отоуыттылық.

АННОТАЦИЯ

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОТОТОКСИЧНОСТЬ РАЗНЫХ ПОКОЛЕНИЙ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Л.С. Балымбетова¹, Е.М. Изтлеуов¹, Э.К. Исмагулова¹, С.К. Кожантаева¹, Г.М. Изтлеуова¹

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Ақтобе, Республика Казахстан

Актуальность: Рак легкого – часто диагностируемое злокачественное новообразование. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет примерно 85% случаев рака легкого. Ключевым фактором развития НМРЛ является мутация гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании опухоли. Появление ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), нацеленных на EGFR, ознаменовало значительный прогресс,

предложив более рациональный и эффективный терапевтический подход. Ингибиторы тирозинкиназы не лишены побочных эффектов. Появляются данные, указывающие на потенциальную связь между терапией ИТК и ототоксичностью. Учитывая хронический характер лечения пациентов с запущенной стадией заболевания, даже незначительная токсичность может существенно повлиять на качество жизни. Важно информировать пациентов о потенциальном риске ухудшения слуха, осуществлять регулярный мониторинг ранних признаков ототоксичности для оптимизации долгосрочных результатов лечения пациентов.

Цель исследования – изучение существующих данных об ингибиторах тирозинкиназы, их потенциальной ототоксичности, включая основные механизмы патогенеза.

Методы: Поиск проводился по базам данных PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Google Scholar и Clinical Trials.gov для выявления научных публикаций об ототоксичности, вызванной приёмом ингибиторов тирозинкиназы при НМРЛ. Для поиска использовались ключевые слова «немелкоклеточный рак лёгкого», «ототоксичность», «гефитиниб», «эрлотиниб», «афатиниб», «дакомитиниб» и «осимертиниб».

Результаты: EGFR играет важную роль в развитии, поддержании и восстановлении сенсорных и несенсорных структур внутреннего уха. В неонатальных моделях EGFR экспрессируется в кохлеарных клетках, включая кортиев орган, где он облегчает процессы регенерации и восстановления. Однако в зрелых системах экспрессия EGFR снижается, в первую очередь локализуясь в спиральном ганглии, ограничивая регенеративную способность слуховых клеток. Ингибируя сигнализацию EGFR, нарушается клеточная пролиферация и механизмы восстановления, что приводит к повреждению волосковых клеток улитки и поддерживающих клеток.

Заключение: Точная распространенность и основные молекулярные механизмы ототоксичности, вызванной ИТК, остаются плохо изученными. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения дозозависимых эффектов, генетической предрасположенности и потенциальных защитных стратегий. Знание этого неблагоприятного эффекта необходимо для мониторинга слухового здоровья во время терапии EGFR-TKI и для изучения вмешательств, которые смягчают его влияние на пациентов, проходящих длительное лечение.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рецептор эпидермального фактора роста, ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), ототоксичность.

Transparency of the study: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Funding: The authors declare no funding for the study.

Authors' input: conceptualization – L.S. Balymbetova, Y.M. Iztleuov; study design – E.K. Ismagulova, Y.M. Iztleuov; implementation of the research – Y.M. Iztleuov, S.K. Kozhantayeva; data interpretation – Y.M. Iztleuov; manuscript drafting – Y.M. Iztleuov, G.M. Iztleuova.

Authors' data:

L.S. Balymbetova – 1st-year PhD student, Assistant at the Department of Otorhinolaryngology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, tel: +77051285415, e-mail: liazkoni90@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0430-1807;

E.K. Ismagulova – MD, Professor at the Department of Otorhinolaryngology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, tel: +77013261892, e-mail: ismagulova_e@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9983-0554;

S.K. Kozhantayeva – MD, Head of the Department of Otorhinolaryngology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, tel: +77013035864, e-mail: sarkit20@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0184-2440;

Y.M. Iztleuov (corresponding author) – Associate Professor, PhD, Head of the Department of Radiology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, tel: +77756988866, e-mail: ermar80@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5303-8593;

Iztleuova G.M. – PhD, Head of the Dermatovenereology Course, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, tel: +77078818666, e-mail: gulmira2510@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5695-0895.

Corresponding Author: Y.M. Iztleuov, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, 68 Maresyev Street, Aktobe 030000, Republic of Kazakhstan.

МУЛЬТИГЕННОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В ГЕНЕТИЧЕСКОМ СКРИНИНГЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО И СПОРАДИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.А. БАЛТАЕВ¹, Г.А. АФОНИН^{1,2}, Г.С. ЖУНУСОВА³, Д.Р. КАЙДАРОВА², В.Ю. БЕЛОУСОВ⁴

¹ГКП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

³РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» Комитета науки МНВО РК, Алматы, Республика Казахстан;

⁴ТОО «Генетическая лаборатория Tree Gene», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Молекулярно-генетическое тестирование для определения генотипа пациента и молекулярного профиля опухоли представляет собой ключевой компонент персонализированного подхода к лечению и диспансеризации. Современные исследования в области генетического скрининга фокусируются на переходе от диагностических панелей, основывающихся на фенотипе, и ПЦР-тестирования отдельных генов предрасположенности к большим панелям или полногеномному секвенированию. Мультигенное тестирование находит широкое применение в различных областях диагностики и терапии колоректального рака (КРР), в возникновении которого значителен вклад генетических компонентов. В настоящее время в практической онкологии необходим обзор систем высокопроизводительного секвенирования для генетического скрининга наследственных и спорадических вариантов КРР и оптимизации его ранней диагностики у родственников пациентов.

Цель исследования – обзор методологии и современных результатов применения секвенирования нового поколения (NGS) для генетического скрининга наследственного и спорадического колоректального рака.

Методы: Проведен аналитический обзор 114 научных публикаций, включая оригинальные исследования и обзорные статьи, находящихся в открытом доступе в Google Scholar, Web of Science, Springer Link, Scopus, Science Direct, PubMed, BMJ.

Результаты: Мультигенное тестирование на основе NGS позволяет проводить одновременный анализ множества генов, участвующих в канцерогенезе, идентифицировать герминальные патогенные мутации, ассоциированные с наследственными опухолевыми синдромами, а также генетические варианты в менее изученных областях генов, таких как интронные и нетранслируемые области, что способствует выявлению ранее неизвестных факторов предрасположенности к КРР и оценке их вклада в реализацию опухолевого процесса.

Заключение: Молекулярно-генетическая диагностика делает возможным персонализированное лечение пациентов и индивидуализированную диспансеризацию родственников из групп риска. Однако несмотря на то, что около 25% случаев КРР являются семейными, около 95% семей остаются генетически не исследованы. Проанализированные данные подтверждают необходимость перехода от панелей, основанных на фенотипе к большим панелям, включающим все идентифицированные гены, вовлеченные в наследственные опухолевые синдромы или секвенирование всего генома. Кроме того, идентификация новых вариантов с умеренной и низкой пенетрантностью или вариантов с неопределенным функциональным значением, обладающих патогенным эффектом по данным *in silico* анализа, расширяет фенотипический спектр КРР, и обуславливает необходимость дальнейших исследований этих вариантов для включения в диагностические панели.

Ключевые слова: колоректальный рак (КРР), патогенные мутации, секвенирование нового поколения (NGS), наследственный рак толстой кишки, генетический скрининг.

Введение: Доказано, что около 25% случаев колоректального рака (КРР) ассоциированы с наличием рака или толстокишечным аденом в семейном анамнезе пациентов, и до 5% возникают на фоне наследственных опухолевых синдромов (НОС) с относительно четкой клинической картиной и известными причинными мутациями [1]. Однако в большинстве случаев генетическая этиология заболевания остается не установленной. Семьи с агрегацией случаев КРР неоднородны по фенотипам, закономерностям наследования и уровням риска развития рака в течение жизни [2]. Вместе с тем, установление точного генетического диагноза и идентификация мутаций существенно повышают эффективность ранней диагностики и персонализированного лечения пациентов и наблюдения за их условно-здоровыми родственниками [3]. Диагностика НОС оказывает влияние на лечебные подходы (тоталь-

ная/субтотальная колэктомия или сегментарная резекция, выбор режима химиотерапии), диспансеризацию (периодичность колоноскопии и КТ, выявление возможных внекишечных манифестаций и метакронных опухолей) [4]. Актуальным является мультигенное тестирование (МГТ) для условно-здоровых кровных родственников больных семейными и наследственными вариантами КРР, т.к. позволяет оптимизировать раннюю диагностику. В Казахстане до настоящего времени были опубликованы результаты единичных исследований, проведенных на основе секвенирования нового поколения (NGS), посвященных анализу частоты и спектра патогенных герминальных мутаций (ГМ) у пациентов и их родственников. Вместе с тем, как было показано, доля казахстанских пациентов с наследственно отягощенным анамнезом (НОА) составляет приблизительно 15% [5]. Это определяет актуальность внедре-

ния NGS-тестирования в генетический скрининг и раннюю диагностику КРР, и интерес к опубликованным данным с точки зрения методологии и результатов, полученных на различных возрастных и этнических группах пациентов.

Цель исследования – обзор методологии и современных результатов применения секвенирования нового поколения (NGS) для генетического скрининга наследственного и sporadического колоректального рака.

Материалы и методы: Для обзора подходов и результатов МГТ в генетическом скрининге КРР были проанализированы оригинальные исследования и обзорные статьи, находящиеся в открытом доступе в академических базах Google Scholar, Web of Science, Springer Link, Scopus, Science Direct, PubMed, BMJ. Всего было найдено 114 источников, из них 50 включено в обзор. Принципами отбора статей являлись применение в качестве основного экспериментального метода NGS с использованием «гибридных» панелей генов, описание новых, ранее не аннотированных мутаций и дизайн исследований, включавших пациентов молодого возраста, пациентов с семейными и наследственными вариантами КРР и родственников пациентов.

Результаты: МГТ на основе NGS позволяет проводить одновременный анализ множества генов, участвующих в канцерогенезе, идентифицировать герминальные патогенные мутации, приводящие к опухоли или НОС [6-8], а также – генетические варианты в менее изученных областях генов, таких как интронные и не-транслируемые области, что способствует выявлению новых, ранее неизвестных факторов предрасположенности к раку [9-11]. Применение «гибридных» диагностических панелей позволяет определять различные варианты геномной нестабильности – вариации числа копий генов, слияния генов, потерю гетерозиготности (в т.ч. копияно-нейтральную), ploидность, определение точки разрыва, мозаицизм, клональную гетерогенность, хромотрипсис, а также оценивать статус метилирования онкогенов, мутационную нагрузку опухоли и микросателлитную нестабильность (MSI). Такие подходы активно реализуются в комплексном молекулярно-генетическом анализе sporadического и наследственного КРР [12, 13].

Как показали S.A. Schubert с соавт., несмотря на то, что около 25% случаев КРР являются «семейными», около 95% индивидуумов с НОА не проводится молекулярно-генетическое исследование [2]. По данным N.J. Samadder с соавт., в США около половины пациентов с КРР, имеющих клинически значимые генетические варианты (мутации) не выявляются, если диагностика основывается только на критерии стандартных клинических рекомендаций и руководств [14, 15]. В настоящее время даже для исследователей из стран с наиболее изученными популяциями остается неясным, сколько пациентов с КРР и их родственников могли бы получить пользу от NGS-тестирования на больших панелях генов [16].

Понятие *мутации, нарушающей функцию белка* (Loss-of-Function) не тождественно понятию *патогенной мутации*, или *патогенного генетического варианта*, который приводит к фенотипическому выражению заболевания. Эффект последних, и корреляция эффек-

та с носительством, должны быть доказаны исследованиями типа случай-контроль или функциональными тестами [17]. Аналогично, разграничиваются понятия *генов предрасположенности к раку*, роль которых в канцерогенезе четко установлена и *кандидатных генов*, связь которых с развитием опухоли еще предстоит выяснить. Конвергенция профилей соматических и герминальных мутаций – хорошо известный факт в генетике КРР. Например, универсальное тестирование на дефицит мисматч-репарации (MMR) является общепринятым подходом для идентификации пациентов с герминальными мутациями или синдромом Линча (СЛ). Если таргетное тестирование герминальных мутаций в известных генах может подтвердить диагноз СЛ (или другого специфического НОС), секвенирование на больших панелях обнаруживает ГМ, клиническое значение которых является неоднозначным и сложным для интерпретации.

В сравнительном исследовании неоднородной группы российских пациентов А. Bilyalov с соавт. на панели из 44 генов обнаружили патогенные (ПВ) и вероятно-патогенные (ВПВ) генетические варианты у 21,6% пациентов с КРР, раком желудка (РЖ), раком поджелудочной железы (РПЖ), раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) с средним возрастом начала заболевания 44,5 лет. Большинство мутаций (39,4%) было выявлено в генах *BRCA1* и *BRCA2*. На втором месте по частоте – варианты в гене *CHEK2* (9,8%), на третьем – в гене *ATM* (6,3%), которые были обнаружены при РПЖ и РМЖ. У пациентов с КРР наибольшее количество ПВ было идентифицировано в генах *MLH1* и *APC*. Ранее неизвестный ПВ с.160_166del в гене *MLH1*, делеция 7 п.о. в экзоне 2, приводит к образованию преждевременного стоп-кодона. В этом же исследовании у пациентов с первично-множественными опухолями (ПМО) обнаружены ранее неаннотированные ВПВ в гене *MSH2* с.893del и с.1729del в гетерозиготном состоянии, приводящие к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона [18].

Известно, что риск развития рака и показатели выживаемости коррелируют с мутациями в конкретном гене, ассоциированном с СЛ. И хотя ранее Р. Moller с соавт. определили кумулятивный риск развития КРР к возрасту 75 лет для носителей гетерозиготных мутаций в *MLH1* в 46%, а в *MSH2* – в 43%, средний возраст больных на момент установления диагноза составляет, по данным большинства публикаций, 44 года [19]. Герминальные дефекты в генах системы MMR – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*, являющиеся молекулярной основой СЛ обычно имеют характер изменений на уровне нуклеотидов в экзонных последовательностях. Мутации индуцируют генерализованную геномную нестабильность, в частности в микросателлитных локусах. Потеря экспрессии белковых продуктов *MLH1* и *MSH2*, выявляемая иммуногистохимически (ИГХ) используется для идентификации пациентов с наследственным неполипозным КРР (ННКРР) и герминальными мутациями в соответствующих генах. Доказано, что отсутствие известных мутаций или MSI в опухоли не исключает диагноза ННКРР (т.н. синдром ННКРР типа X), и, соответственно, определяет необходимость секвенирования с целью идентификации других герминальных мутаций, а так-

же соматических мутаций во втором аллеле или потере гетерозиготности [20].

Мутации в локусе *EPCAM* ассоциированы с нарушениями процессов клеточной миграции, адгезии, пролиферации и сигнализации. Известно, что 3'-делеции *EPCAM* являются причиной гиперметилирования промотора *MSH2*, что в результате приводит к фенотипической реализации СЛ. Остается неясным, связаны ли мутации в других участках *EPCAM*, включая регионы сплайсинга, с реализацией СЛ.

Гены *MLH* участвуют в поддержании целостности генома в процессе репликации ДНК и мейотической рекомбинации. В исследованиях ассоциации ГМ в гене *MLH3* с развитием ННКРР четкой связи обнаружено не было. Ранее Н.Х. Liu с соавт. показали, что *MLH3* является геном с низкой пенетрантностью. Кроме того, в исследовании ДНК, выделенной из опухолевой ткани, наличие мутаций *MLH3* не соответствовало уровню MSI, что предполагает отсутствие участия данного локуса в канцерогенезе через нарушение механизмов мисматч-репарации [21].

В публикациях последних лет приводятся данные о новых ПВ в других локусах системы MMR. М. Djursby с соавт. на панели из 32 генов идентифицировали два варианта в гене *PMS2* в когорте пациентов молодого возраста (до 40 лет) [22]. Вариант *indel c.736_741delinsTGTGTGTGAAG/p.Pro246Cysfs*3* аннотирован в базе данных InSiGHT как патогенный и ранее был выявлен у европейских пациентов [23]. Вариант в сайте сплайсинга *c.2275+1G>C*, ранее не был описан, и, по мнению авторов, на основании результатов Long-Range-ПЦР, ИГХ и *in silico* анализа, представляет собой ВПВ. В этом же исследовании в когорте пациентов с семейными вариантами КРР описана мутация в *MSH2* *c.2168C>T/p.Ser723Phe*, ранее выявленная у членов одной семьи в Дании и аннотированная в базе данных InSiGHT как вариант с неопределенным функциональным значением. Этот вариант обнаружен у пациента с ПМО – КРР (с отсутствием экспрессии *MSH2* и неизвестным MSI-статусом) и аденокарциномой большого дуоденального сосочка (с отсутствием экспрессии *MLH1/PMS2* и метилированием промотора *MLH1*). Интересна картина НОА у данного пациента: раннее начало КРР у родителей (44 года, не носитель указанной мутации) и экстремально раннее начало КРР у потомства (25 лет, носитель указанной мутации). *Ser-723* представляет собой высоко-консервативную аминокислоту, мутация *c.2168C>T*, по данным *in silico* анализа, является патогенной [22]. Исследования предшествующих лет, проведенные на моделях MMR *in vitro* и человеческих эмбриональных стволовых клетках показывают, что данная мутация нарушает процесс мисматч-репарации и является патогенной [24, 25].

Продукт гена *GALNT12* участвует в катализе переноса N-ацетилгалактозамина (GalNAc) от уридин-дифосфат-N-ацетил-галактозамина (UDP-GalNAc) на остаток серина или треонина на полипептидном акцепторе. Эта реакция является первым этапом одного из видов посттрансляционной модификации – кислород-связанного гликозилирования белка. К. Guda с соавт. высказали предположение, что герминальные мутации *GALNT12* с нарушением функции гена являются причиной повышенного риска развития КРР [26]. Корреля-

цию между наличием ПВ в *GALNT12* и КРР подтвердили D.R. Evans с соавт. [27].

Мутации в гене опухолевой супрессии *APC* (нон-сенс или сдвиг рамки) приводят к преждевременному стоп-кодону и образованию функционально-неполноценного белка. Нарушение функции гена возможно также за счет гиперметилирования. Ген *APC*, локализованный на хромосоме 5, кодирует белок, который действует как негативный регулятор эволюционно консервативного канонического сигнального пути Wnt. Ключевая роль данного белка связана с процессами деградации β -катенина в цитоплазме: в норме этот механизм предотвращает транслокацию β -катенина в ядро, где он действует как коактиватор факторов транскрипции, принадлежащих к семейству TCF/LEF, и неконтролируемое деление клеток.

Существует несколько вариантов семейного аденоматозного полипоза (САП), характеризующихся различным фенотипом: при синдроме Гарднера-Тернера выражены специфические внекишечные проявления (полипы ЖКТ, аномалии количества зубов, остеомы, кожные фибромы и эпидермоидные кисты), при синдроме Тюрко возникают опухоли мозга (медуллобластомы). Описаны корреляции между локализацией мутации в гене *APC* и соответствующими клиническими проявлениями. Классическая форма САП вызвана мутациями в середине гена: 5' участок локализован ближе к терминальной части гена, в которой находятся кодоны от 168 до 1250. Диффузная форма САП наблюдается у пациентов с мутациями, локализованными между кодонами 1285 и 1465. Миссенс-вариант *c.289G>A/p.Gly97Arg* был описан М. Djursby с соавт. у сиблингов с фенотипом аттенуированного САП (АСАП) и других членов семьи [22]. Ранее этот вариант у пациентов с АСАП был установлен в исследовании D. Wang с соавт. [28]. Мутация приводит к формированию скрытого акцепторного сайта сплайсинга и прерыванию нормального сплайсинга и аннотируется как ВПВ.

В последнее время появилось много данных о генетических нарушениях, являющихся причиной семейных вариантов КРР, не относящихся к ННКРР и САП. К данному типу изменений относятся мутации генов *POLE*, *POLD1* и *NTHL1*, обнаруженные в результате полногеномных ассоциативных исследований GWAS [29].

Ген *POLE* кодирует центральную каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы эILON, одной из четырех ядерных ДНК-полимераз, которая участвует в репарации ДНК. Гомозиготные патогенные мутации в *POLE* приводят к развитию аутосомно-рецессивных синдромов FILS (OMIM #615139) и IMAGE-I (OMIM #618336) [18, 30-31]. По данным Р. Мур с соавт., герминальные ПВ в *POLE* и *POLD1* наиболее часто ассоциированы с КРР, раком эндометрия (РЭ) и РЯ [32]. Гетерозиготные варианты в *POLE*, приводящие к нарушению структуры домена экзонуклеазы, ассоциированы с повышенным риском развития КРР. Дальнейшие исследования подтвердили эту связь, а также выявили в *POLE* множество клинически значимых патогенных вариантов [33]. А. Bilyalov с соавт. в вышеприведенном исследовании описал новый ВПВ в *POLE*, *c.802-2A>G*, у пациента с КРР, который представляет собой замену одного нуклеотида в каноническом сайте сплайсинга. Вариант, как считают авто-

ры, потенциально приводит к потере функции в домене экзонуклеазы или во всем белке [18]. M.F. Hansen с соавт. указывает на ПВ *POLE* с.1373A>T/p.Tyr458Phe, обнаруженный у 3 пациентов из одной семьи. Наследуемая мутация с.824A>T/p.Asp275Val идентифицирована у пациентки с РЯ с НОА (KPP) и рассматривалась как соматическое изменение при РЭ, а не как герминальный ПВ [34]. Ранее A. Rohlin с соавт. [35] и P. Vande Perre с соавт. [36] описали вариант с.1089C>A/p.Asn363Lys, в двух больших семьях с фенотипом, включающим множественные опухоли. Мутация затрагивает высоко-консервативную аминокислоту Asn-363 в экзонуклеазном домене *POLE*, однако до настоящего времени только миссенс-варианты в этом домене рассматривались как патогенные [37]. M. Djursby с соавт., обнаружившие этот же вариант в когорте пациентов с очень ранним (до 40 лет) началом заболевания, на основании данных *in silico* анализа и сегрегационного анализа в семьях, опубликованного Rohlin и Vande Perre, ре-классифицировали этот вариант как вероятно патогенный [22].

Серин/треониновая киназа *ATM* является членом семейства протеинкиназ, связанных с фосфоинозитид-3-киназой, и играет важную роль в реакции на повреждение ДНК. ПВ с утратой функции в гене *ATM* являются причиной *атаксии-телеангиэктазии*, редкого аутосомно-рецессивного заболевания, характеризующегося дегенерацией нервной ткани, повышенной чувствительностью к радиации, иммунодефицитом и предрасположенностью к раку. Гетерозиготные носители герминальных ПВ имеют повышенный риск развития различных видов рака, включая РМЖ [18, 38]. Hansen с соавт. при секвенировании с использованием панели из 112 генов обнаружил патогенные ГМ с.8494C>T/p.Arg2832Cys и с.8584+2T>C у пациентов с KPP, у одного из которых в семейном анамнезе отмечен РМЖ, а у другого – НОА с синхронными опухолями и полипозом. В этом же исследовании описаны пациенты с ранним развитием KPP и ПВ в генах *BRCA*. У носителей мутаций *BRCA1*-с.4096+3A>G и *BRCA2*-с.2808_2811del/p.Ala938Profs*21 в семейном анамнезе отмечены KPP, РМЖ и РЯ. На основании сегрегационного анализа в семье, авторы заключают, что вариант с.4096+3A>G у пациента и его родственника 1 степени родства ассоциирован с предрасположенностью к KPP в большей степени, чем к РМЖ и РЯ [34].

M.F. Hansen с соавт. в когорте норвежских и австралийских пациентов, ранее тестированных на СЛ, описали ПВ в гене *PTEN* у пациента с ПМО, совпадающими со спектром синдрома Коудена [34]. Миссенс-вариант с.377C>T/p.Ala126-Val находится в высоко-консервативном каталитическом домене, и, как было показано Costa с соавт., приводит к образованию полностью неактивного белка [39]. Вариант *CHEK2* с.1100del/p.Thr367Metfs*15 был обнаружен у пациента с ранним (37 лет) развитием KPP. Эта мутация ранее описана, как ассоциированная с РМЖ, KPP и раком простаты.

Кроме вариантов в локусах с высокой пенетрантностью, на различных платформах NGS активно исследуются мутации в генах с умеренной и низкой пенетрантностью, таких как *GALNT120* [23] и *EXO1* [40], а также эффекты гетерозиготных ПВ в генах *NTHL1* и *MSH3* с аутосомно-рецессивным типом наследования [41, 42].

Обсуждение: NGS и GWAS в настоящее время широко применяются для выявления этиологии семейного KPP путем идентификации новых кандидатных генов и ПВ, ассоциация которых с KPP еще не доказана в исследованиях типа случай-контроль [43, 44]. Кроме того, полноэкзомное секвенирование (Whole-Exome Sequencing, WES) применяется для идентификации гомозиготных и полигенных мутаций при САП, СЛ или семейных вариантах KPP [45, 46]. Полигенная изменчивость также признана потенциальной причиной повышенной пенетрантности при СЛ [47]. Выбор генов-кандидатов (дизайн панели) для секвенирования может быть основан на показателях приоритетности [48], однако в дополнение к кодирующим последовательностям, WES может давать клинически значимую информацию о других областях генома. С помощью расширенных панелей для WES возможно увеличить область исследования, включив в нее дополнительные регионы за пределами экзонов, такие как 5'-нетранслируемые области для захвата сайтов связывания транскрипционных факторов и рамок считывания, а также 3'-нетранслируемые области для выявления сайтов связывания микроРНК, связанных с регуляцией генов.

Синдромы с менделевским наследованием составляют около 5% всех случаев KPP, в которых этиологическое значение имеют наследственные факторы. Эти синдромы вызваны мутациями и эпимутациями в хорошо изученных генах предрасположенности *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *APC*, *SMAD4*, *BMPRI1A*, *STK11*, *MUTYH*, *PTEN*, *KLLN*, *PIK3CA*, *AKT1*, *POLE*, *POLD1*, *AXIN2*, *BUB1*, *BUB3*. Нередки ситуации, когда индивидуальный или наследственный анамнез пациента требует одновременной оценки множества генов с высокой пенетрантностью с известными клиническими эффектами, в частности при наличии клинических критериев нескольких синдромов у представителей одной семьи (феномен «перекрывания фенотипов», причиной которого считается плейотропность действия генов) [34] или в индивидуальном анамнезе пациента присутствуют метакронные или синхронные опухоли. При отсутствии точных анамнестических данных или высокой вероятности наличия синдрома у индивидуумов, которые не отвечают стандартным диагностическим критериям, рассматривается необходимость МГТ. В практике онко-генетического консультирования пациентам, у которых предварительно были получены негативные или сомнительные результаты тестирования специфических генов, но имеется наследственная предрасположенность к раку, необходимо тестирование с помощью NGS на мультигенных панелях [49]. МГТ имеет большое клиническое значение в случаях опухолей толстой кишки при значительном «перекрывающемся» фенотипах, когда установление дифференциального диагноза требует анализа множества генов. В частности, при СЛ NGS может быть более предпочтительным в оценке синдрома в случаях неинформативного ИГХ-исследования.

В некоторых семьях с САП или признаками СЛ, не обнаруживаются мутации в генах *APC*, *MUTYH*, или в генах *MMR*. Недавно были идентифицированы мутации в генах *POLE*, *POLD1* и других генах репарации ДНК в аналогичных семьях, что привело к появлению диагноза «полипоз, ассоциированный с ошибками редактирова-

ния генов полимеразы» [37]. Учитывая доказательства функциональной значимости новых генов и «перекрывания фенотипов» наиболее распространенных наследственных синдромов, а также случаи, когда причиной состояния могут быть мутации более чем в одном гене, МГТ представляет собой экономически эффективный подход молекулярно-генетического анализа и позволяет обнаруживать мутации, не идентифицированные в результате тестирования кандидатных генов [50]. Комплексное геномное профилирование возможно в нескольких вариантах: тестирование опухоли и нормальных тканей, только опухоли и использование циркулирующих опухолевых ДНК (т.н. «жидкостная биопсия»). Для МГТ ДНК только из опухолевой ткани Рабочей группой точной медицины ESMO (ESMO-PMWG) была предложена стратегия фильтрации ПВ для подтверждения их герминальной природы, учитывающая такие факторы, как возраст диагностирования и вид рака, клиническую значимость генов и аллельную частоту варианта в опухолевой ткани [51]. Герминальный коэффициент конверсии ПВ для каждого гена, рассчитывается как отношение количества герминальных ПВ, к общему количеству ПВ, обнаруженных в опухоли.

В настоящее время в практике молекулярной диагностики в онкологии применяются панели генов для таргетного или масштабного секвенирования. Диагностические панели позволяют провести углубленную диагностику синдромальных состояний и оценку риска КРР у родственников пациентов. Панели, внедренные в рутинное применение в США (NCCN, Ambry Genetics®) включают гены, ассоциированные с САП (APC) и МутУН-ассоциированным полипозом (MUTYH), синдромом Пейтца-Егерса (STK11), ювенильным полипозом (BMPR1A, SMAD4), синдромом Линча (MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, PMS2, EPCAM), полипозами, ассоциированными с ошибками редактирования генов полимеразы (POLE, POLD1), PTEN-ассоциированными полипозами и ряд генов, ассоциация которых с семейными и наследственными вариантами КРР доказана в исследованиях типа случай-контроль (AXIN2, ATM, GALNT12, CHEK2, GREM1, NTHL1 и TP53). Однако существует ряд ограничений имплементации данных панелей в практику казахстанской онкологии, поскольку набор генов сформирован для этногенетически отличных от казахстанского населения когорт пациентов из США, Европы, Юго-Восточной Азии и Китая. Известно, что некоторые патогенные варианты проявляют этническую и расовую специфичность в модификации риска КРР. Еще одним фактором является ограниченность любой диагностической панели, на которой осуществляется секвенирование, и в частности, отсутствие в ряде панелей генов GSTM1, GSTT1, DCC и RAS, мутации в которых обладают большим клиническим значением [50].

Заключение: За последнее десятилетие произошло внедрение в фундаментальную и практическую онкологию мультигенных панелей, на основе секвенирования нового поколения (NGS), которые позволяют осуществлять анализ множества генов, связанных с определенными НОС. Этот подход идентифицирует варианты в менее изученных областях генов и улучшает понимание механизмов предрасположенности к КРР, в том числе в молодом возрасте. Методология NGS

позволяет идентифицировать, наряду с патогенными мутациями, и варианты с неопределенным функциональным значением, которые могут влиять на предрасположенность к КРР. Варианты в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *DICER1*, *FANCC*, *FANCM*, *TSC2* изменяющих функции белков, в силу важности клеточных и тканевых процессов, в которых задействованы данные гены, расширяет фенотипический спектр злокачественных новообразований при КРР и помогает определять сопутствующие синхронные и метасинхронные новообразования в других органах [50]. Это персонализирует лечебную тактику для пациентов и делает возможной оптимизацию ранней диагностики и диспансеризации для их родственников.

Список использованных источников:

1. Mao R., Krautscheid P., Graham R.P., Ganguly A., Shankar S., Ferber M., Hegde M. Genetic testing for inherited colorectal cancer and polyposis, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) // *Genet. Med.* – 2021. – Vol. 23(10). – P. 1807-1817. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01207-9>
2. Schubert S.A., Morreau H., de Miranda N.F.C.C., van Wezel T. The missing heritability of familial colorectal cancer // *Mutagenesis.* – 2019. – Vol. 35. – P. 221-231. <https://doi.org/10.1093/mutage/gez027>
3. Stoffel E., Koeppe E., Everett J., Ulintz P., Kiel M., Osborne J. Germline Genetic Features of Young Individuals with Colorectal Cancer // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 154. – P. 897-905. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
4. Currais P., Rosa I., Claro I. Colorectal cancer carcinogenesis: From bench to bedside // *World J Gastrointest Oncol.* – 2022. – Vol. 14. – P. 654-663. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i3.654>
5. Zhunussova G., Afonin G., Abdikerim S., Jumanov A., Perfilyeva A., Kaidarova D., Djansugurova L. Mutation Spectrum of Cancer-Associated Genes in Patients With Early Onset of Colorectal Cancer // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – Art. no. 673. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00673>
6. Tsaousis G.N., Papadopoulou E., Apeless A., Agiannitopoulos K., Pepe G., Kampouri S., Diamantopoulos N., Floros T., Iosifidou R., Katopodi O. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: Novel and multiple pathogenic mutations // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19. – P. 535. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5756-4>
7. Tung N., Lin N.U., Kidd J., Allen B.A., Singh N., Wenstrup R.J., Hartman A.R., Winer E.P., Garber J.E. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients with Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 1460-1468. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0747>
8. Guindalini R.S.C., Viana D.V., Kitajima J.P.F.W., Rocha V.M., López R.V.M., Zheng Y., Freitas E., Monteiro F.P.M., Valim A., Schlesinger D., et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12. – Art. no. 4190. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07383-1>
9. Montalbán G., Bonache S., Moles-Fernández A., Gisbert-Beamud A., Tenés A., Bach V., Carrasco E., López-Fernández A., Stjepanovic N., Balmana J. Screening of BRCA1/2 deep intronic regions by targeted gene sequencing identifies the first germline BRCA1 variant causing pseudoexon activation in a patient with breast/ovarian cancer // *J. Med. Genet.* – 2019. – Vol. 56. – P. 63-74. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105606>
10. Singh J., Thota N., Singh S., Padhi S., Mohan P., Deshwal S., Sur S., Ghosh M., Agarwal A., Sarin R., et al. Screening of over 1000 Indian patients with breast and/or ovarian cancer with a multi-gene panel: Prevalence of BRCA1/2 and non-BRCA mutations // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2018. – Vol. 170. – P. 189-196. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4726-x>
11. Bono M., Fanale D., Incorvaia L., Cancelliere D., Fiorino A., Cal V., Dimino A., Filorizzo C., Corsini L.R., Brando C. Impact of deleterious

variants in other genes beyond BRCA1/2 detected in breast/ovarian and pancreatic cancer patients by NGS-based multi-gene panel testing: Looking over the hedge // *ESMO Open*. – 2021. – Vol. 6 (4). – Art. no. 100235. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100235>

12. Dámaso E., González-Acosta M., Vargas-Parra G., Navarro M., Balmana J., Ramon, Y., Cajal T., Tuset N., Thompson B.A., Marín F. Comprehensive Constitutional Genetic and Epigenetic Characterization of Lynch-Like Individuals // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12. – Art. no. 1799. <https://doi.org/10.3390/cancers12071799>

13. Pearlman R., Frankel W.L., Swanson B., Zhao W., Yilmaz A., Miller K., Bacher J., Bigley C., Nelsen L., Goodfellow P.J. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations among Patients with Early-Onset Colorectal Cancer // *JAMA Oncology*. – 2017. – Vol. 3. – P. 464-471. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5194>

14. Samadder N.J., Riegert-Johnson D., Boardman L., Rhodes D., Wick M., Okuno S. Comparison of universal genetic testing vs guideline-directed targeted testing for patients with hereditary cancer syndrome // *JAMA Oncology*. – 2021. – Vol. 7 (2). – P. 230-237. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6252>

15. Samadder N.J., Uson P.S., Riegert-Johnson D., Boardman L., Borad M., Ahn D. Germline cancer susceptibility gene testing in unselected patients with colorectal adenocarcinoma: A multicenter prospective study // *Mol. Genet. Metabol.* – 2021. – Vol. 132. – P. S34-S35. [https://doi.org/10.1016/s1096-7192\(21\)00135-9](https://doi.org/10.1016/s1096-7192(21)00135-9)

16. Liu X., Takata S., Ashikawa K., Aoi T., Kosugi S., Terao C., Parrish N.F., Matsuda K., Nakagawa H., Kamatani Y., Kubo M., Momozawa Y. Prevalence and Spectrum of Pathogenic Germline Variants in Japanese Patients With Early-Onset Colorectal, Breast, and Prostate Cancer // *JCO Precis. Oncol.* – 2020. – Vol. 4. – P. 183-191. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00224>

17. Masson E., Zou W.B., Génin E., Cooper D.N., Le Gac G., Fichou Y., Pu N., Rebours V., Férec C., Liao Z., Chen J.M. Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework // *Hum. Genom.* – 2022. – Vol. 16(1). – Art. no. 31. <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00407-x>

18. Bilyalov A., Danishevich A., Nikolaev S., Vorobyov N., Abramov I., Pismennaya E., Terehova S., Kosilova Y., Primak A., Stanoevich U., et al. Novel Pathogenic Variants in Hereditary Cancer Syndromes in a Highly Heterogeneous Cohort of Patients: Insights from Multigene Analysis // *Cancers*. – 2024. – Vol. 16(1). – Art. no. 85. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers16010085>

19. Moller P., Seppala T.T., Bernstein I., Holinski-Feder E., Sala P., Gareth Evans D., Lindblom A., Macrae F., Blanco I., Sijmons R.H., et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: A report from the Prospective Lynch Syndrome Database // *Gut*. – 2018. – Vol. 67. – P. 1306-1316. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314057>

20. Gray P.N., Tsai P., Chen D., Wu S., Hoo J., Mu W., Li B., Vuong H., Lu H., Bath N., Willett S., Uyeda L., Shah S., Terdiman J. TumorNext-Lynch-MMR: a comprehensive next generation sequencing assay for the detection of germline and somatic mutations in genes associated with mismatch repair deficiency and Lynch syndrome // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9. – P. 20304-20322. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24854>

21. Liu H.X., Zhou X.L., Liu T., Werelius B., Lindmark G., Dahl N., Lindblom A. The role of hMLH3 in familial colorectal cancer // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1894-1899. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702580/>

22. Djursby M., Madsen M.B., Frederiksen J.H., Berchtold L.A., Therkildsen C., Willemoe G.L., Hasselby J.P., Wikman F., Okkels H., Skytte A.-B., Nilbert M., Wadt K., Gerdes A.-M., van Overeem Hansen T. New Pathogenic Germline Variants in Very Early Onset and Familial Colorectal Cancer Patients // *Front. Genet.* – 2020. – Vol. 11. – Art. no. 566266. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.566266>

23. Okkels H., Lagerstedt-Robinson K., Wikman F.P., Hansen T.O., Lolas I., Lindberg L.J. Detection of PMS2 mutations by screening hereditary nonpolyposis colon cancer families from Denmark and Sweden // *Genet. Test. Mol. Biomarker*. – 2019. – Vol. 23. – P. 688-695. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0316>

24. Houilleberghs H., Dekker M., Lantermans H., Kleinendorst R., Dubbink H. J., Hofstra R. M. W. Oligonucleotide-directed

mutagenesis screen to identify pathogenic Lynch syndrome-associated MSH2 DNA mismatch repair gene variants // *Proc. Natl. Acad. Sci. US.* – 2016. – Vol. 113. – P. 4128-4133. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520813113>

25. Rath A., Mishra A., Ferreira V. D., Hu C., Omerza G., Kelly K., Hesse A., Reddi H.V., Grady J.P., Heinen C.D. Functional interrogation of Lynch syndrome-associated MSH2 missense variants via CRISPR-Cas9 gene editing in human embryonic stem cells // *Hum. Mutat.* – 2019. – Vol. 40. – P. 2044-2056. <https://doi.org/10.1002/humu.23848>

26. Guda K., Moinova H., He J., Jamison O., Ravi L., Natale L., Lutterbaugh J., Lawrence E., Lewis S., Willson J.K. Inactivating germline and somatic mutations in polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 12 in human colon cancers // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2009. – Vol. 106. – P. 12921-12925. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901454106>

27. Evans D.R., Venkitachalam S., Revoredo L., Dohey A.T., Clarke E., Pennell J.J., Powell A.E., Quinn E., Ravi L., Gerken T.A., Green J.S., Woods M.O., Guda K. Evidence for GALNT12 as a moderate penetrance gene for colorectal cancer // *Hum. Mutat.* – 2018. – Vol. 39. – P. 1092-1101. <https://doi.org/10.1002/humu.23549>

28. Wang D., Zhang Z., Li Y., Xu C., Yu Y., Li M. Adenomatous polyposis coli gene mutations in 22 Chinese pedigrees with familial adenomatous polyposis // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 3796-3803. <https://doi.org/10.12659/MSM.913911>

29. Short E., Thomas L.E., Hurley J., Sian J., Sampson J.R. Inherited predisposition to colorectal cancer: towards a more complete picture // *J. Med. Genet.* – 2015. – Vol. 52 (12). – P. 791-796. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103298>

30. Thiffault I., Saunders C., Jenkins J., Raje N., Canty K., Sharma M., Grote L., Welsh H.I., Farrow E., Twist G. A patient with polymerase E1 deficiency (POLE1): Clinical features and overlap with DNA breakage/instability syndromes // *BMC Med. Genet.* – 2015. – Vol. 16. – Art. no. 31. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0177-y>

31. Logan C.V., Murray J.E., Parry D.A., Robertson A., Bellelli R., Tarnauskaite Ž., Challis R., Cleal L., Borel V., Fluteau A. et al. DNA Polymerase Epsilon Deficiency Causes IMAge Syndrome with Variable Immunodeficiency // *Am. J. Hum. Genet.* – 2018. – Vol. 103. – P. 1038-1044. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.10.024>

32. Mur P., García-Mulero S., Del Valle J., Magraner-Pardo L., Vidal A., Pineda M., Cinnirella G., Martín-Ramos E., Pons T., López-Doriga A. Role of POLE and POLD1 in familial cancer // *Genet. Med.* – 2020. – Vol. 22. – P. 2089-2100. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0922-2>

33. Elsayed F.A., Kets C.M., Ruano D., van den Akker B., Mensenkamp A.R., Schrupf M., Nielsen M., Wijnen J.T., Tops C.M., Ligtenberg, M.J. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2015. – Vol. 23. – P. 1080-1084. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.242>

34. Hansen M.F., Johansen J., Sylvander A.E., Bjørnevoll I., Talseth-Palmer B.A., Lavik L.A.S., Xavier A., Engebretsen L.F., Scott R.J., Drablos F., Sjørven W. Use of multigene-panel identifies pathogenic variants in several CRC-predisposing genes in patients previously tested for Lynch Syndrome // *Clin. Genet.* – 2017. – Vol. 92(4). – P. 405-414. <https://doi.org/10.1111/cge.12994>

35. Rohlin A., Zagoras T., Nilsson S., Lundstam U., Wahlström J., Hultén L., et al. A mutation in POLE predisposing to a multi-tumour phenotype // *Int. J. Oncol.* – 2014. – Vol. 45. – P. 77-81. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2410>

36. Vande Perre P., Siegfried A., Corsini C., Bonnet D., Toulas C., Hamzaoui N., et al. Germline mutation p.N363K in POLE is associated with an increased risk of colorectal cancer and giant cell glioblastoma // *Fam. Cancer*. – 2019. – Vol. 18. – P. 173-178. <https://doi.org/10.1007/s10689-018-0102-6>

37. Bellido F., Pineda M., Aiza G., Valdés-Mas R., Navarro M., Puente D.A. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance // *Genet. Med.* – 2016. – Vol. 18. – P. 325-332. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.75>

38. Choi M., Kipps T., Kurzrock R. ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications // *Mol. Cancer Ther.* – 2016. – Vol. 15. – P. 1781-1791. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0945>

39. Costa H.A., Leitner M.G., Sos M.L. Discovery and functional characterization of a neomorphic PTEN mutation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2015. – Vol. 112. – P. 13976-13981. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422504112>
40. Talseth-Palmer B. A., Bauer D. C., Sijrsen W., Evans T. J., McPhillips M., Proietto A. Targeted next-generation sequencing of 22 mismatch repair genes identifies Lynch syndrome families // *Cancer Med.* – 2016. – Vol. 5. – P. 929-941. <https://doi.org/10.1002/cam4.628>
41. Weren R. D. A., Ligtenberg M. J. L., Kets C. M., De Voer R. M., Verwiel E. T. P., Spruijt L. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47. – P. 668-671. <https://doi.org/10.1038/ng.3287>
42. Adam R., Spier I., Zhao B., Kloth M., Marquez J., Hinrichsen I., et al. Exome sequencing identifies biallelic Msh3 germline mutations as a recessive subtype of colorectal adenomatous polyposis // *Am. J. Hum. Genet.* – 2016. – Vol. 99. – P. 337-351. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.015>
43. Valle L., de Voer R.M., Goldberg Y., Sijrsen W., Försti A., Ruiz-Ponte C., et al. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis // *Mol Aspects Med.* – 2019. – Vol. 69. – P. 10-26. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.03.001>
44. te Paske I.B.A.W., Ligtenberg M.J.L., Hoogerbrugge N., de Voer R.M. Candidate Gene Discovery in Hereditary Colorectal Cancer and Polyposis Syndromes-Considerations for Future Studies // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(22). – P. 8757. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21228757>
45. Fernandez-Rozadilla C., Alvarez-Barona M., Quintana I., Lopez-Novo A., Amigo J., Cameselle-Teijeiro J.M. Exome sequencing of early-onset patients supports genetic heterogeneity in colorectal cancer // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11(1). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90590-z>
46. Fabišková K., Hamidova O., Behulova R.L., Zavodna K., Prišćakova P., Repiska V. Case Report: The Role of Molecular Analysis of the MUTYH Gene in Asymptomatic Individuals // *Front. Genet.* – 2020. – Vol. 11. – Art. no. 590486. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.590486>
47. Fahed A.C., Wang M., Homburger J.R., Patel A.P., Bick A.G., Neben C.L. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11(1). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>
48. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., Cummings B.B., Alfoldi J., Wang Q. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans // *Nature.* – 2020. – Vol. 581(7809). – P. 434-43. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7>
49. Афонин Г.А., Балтаев Н.А., Кайдарова Д.Р., Абабакиев А.К., Калменова П.Б. Клинико-фенотипические варианты наследственного и спорадического колоректального рака у больных молодого возраста // *Онкол. Радиол. Казахст.* – 2021. – №2 (60). – С. 9-21 [Afonin G.A., Baltaev N.A., Kajdarova D.R., Ababakiev A.K., Kalmenova P.B. Kliniko-fenotipicheskie varianty nasledstvennogo i sporadicheskogo kolorektal'nogo raka u bol'nykh molodogo vozrasta // *Onkol. Radiol. Kazaxst.* – 2021. – №2 (60). – С. 9-21 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46416961>
50. Афонин Г.А. Молекулярно-генетический анализ развития колоректального рака у больных в возрасте до 50 лет: дис. ... док. философии: 6 D110100. – Алматы: КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, 2022. – 220 с. [Afonin G.A. Molekulyarno-geneticheskij analiz razvitiya kolorektal'nogo raka u bol'nykh v vozraste do 50 let: dis. ... dok. filosofii: 6 D110100. – Almaty: KazNMU im. S.D. Asfendiyarova, 2022. – 220 s. (in Russ.)]. <https://kaznmu.edu.kz/wp-content/uploads/2024/10/Диссертация-Афони́на-Г.А.pdf>
51. Kuzbari Z., Bandlamudi C., Loveday C., Garrett A., Mehine M., George A., Hanson H., Snape K., Kulkarni A., Allen S., Jezdic S., Ferrandino R., Westphalen C.B., Castro E., Rodon J., Mateo J., Burghel G.J., Berger M.F., Mandelker D., Turnbull C. Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations // *Ann. Oncol.* – 2023. – Vol. 34(3). – P. 215-227. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.003>

АНДАТПА

ТҰҚЫМ ҚҰАЛАЙТЫН ЖӘНЕ СПОРАДИКАЛЫҚ КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІКТІҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ СКРИНИНГІНДЕГІ МУЛЬТИГЕНДІК ТЕСТІЛЕУ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Н.А. Балтаев¹, Г.А. Афонин^{1,2}, Г.С. Жунусова³, Д.Р. Кайдарова², В.Ю. Белоусов⁴

¹«Алматы онкологиялық орталығы» ШЖҚ КМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым комитетінің Генетика және физиология институты ШЖҚ РМҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴«Tree Gene генетикалық зертханасы» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Науқастың генотипін және ісіктің молекулалық профилін анықтауға арналған молекулалық-генетикалық тестілеу емдеуге және клиникалық тексеруге дербестендірілген тәсілдің негізгі құрамдас бөлігі болып табылады. Генетикалық скринингтегі қазіргі зерттеулер фенотиптік диагностикалық панельдерден және сезімталдық гендерін ПТР тестілеуден көптеген анықталған гендерді немесе тұтас геном секвенциясын қамтитын үлкен панельдерге өтуге бағытталған. Мультигендік тестілеу колоректальды қатерлі ісік (ККІ) диагностикасы мен терапиясының әртүрлі салаларында кеңінен қолданылады, оның пайда болуына генетикалық компоненттер маңызды үлес қосады. Қазіргі уақытта практикалық онкология ККІ тұқым қуалайтын және спорадикалық нұсқаларының генетикалық скринингі үшін жоғары өнімді секвенирлеу жүйелерін қайта қарауды және пациенттердің туыстарында оның ерте диагностикасын оңтайландыруды талап етеді.

Зерттеудің мақсаты – тұқым қуалайтын және спорадикалық колоректальды обырдың генетикалық скринингі үшін келесі буынды секвенирлеуді (NGS) қолданудың әдіснамасы мен ағымдағы нәтижелеріне шолу.

Әдістері: Google Scholar, Web of Science, Springer Link, Scopus, Science Direct, PubMed, BMJ сайттарында ашық қолжетімділікте қолжетімді түпнұсқалық зерттеулер мен шолу мақалаларын қоса алғанда, 70 ғылыми жарияланымға аналитикалық шолу жүргізілді.

Нәтижелері: NGS негізіндегі мультигендік тестілеу канцерогенезге қатысатын бірнеше гендерді бір уақытта талдауға мүмкіндік береді, тұқым қуалайтын қатерлі ісік синдромдарымен байланысты патогенді ұрық сызығының мутацияларын, сондай-ақ интрондық және трансляцияланбаған аймақтар сияқты гендердің нашар түсінілген аймақтарындағы генетикалық нұсқаларды анықтауға мүмкіндік береді, бұл ККІ қоздыратын бұрын белгісіз факторларды анықтауға көмектеседі.

Қорытынды: Молекулалық-генетикалық диагностика пациенттерді жеке емдеуге және тәуекел топтарындағы туыстарды жеке медициналық тексеруге мүмкіндік береді. Дегенмен, ККІ жағдайларының шамамен 25% отбасылық болса да, отбасылардың шамамен 95% генетикалық сынақтан өтпеген. Талданған деректер тұқым қуалайтын ісік синдромдарына

немесе тұтас геномды секвенирлеуге қатысатын барлық анықталған гендерді қоса алғанда, фенотиптік панельдерден үлкен панельдерге көшу қажеттілігін қолдайды. Сонымен қатар, орташа және төмен еніп кететін жаңа нұсқаларды немесе функционалдық мәні белгісіз нұсқаларды анықтау КҚІ фенотиптік спектрін кеңейтеді және диагностикалық секвенирлеу панельдеріне қосу үшін осы нұсқаларды әрі қарай зерттеуді қажет етеді.

Түйінді сөздер: Колоректальды қатерлі ісік (КҚІ), патогендік мутациялар, келесі ұрпақ секвенирлеу, тұқым қуалайтын тұқым қуалайтын тоқ ішек қатерлі ісігі, генетикалық скрининг.

ABSTRACT

MULTIGENE TESTING IN GENETIC SCREENING OF HEREDITARY AND SPORADIC COLORECTAL CANCER: A LITERATURE REVIEW

N. Baltayev¹, G. Afonin^{1,2}, G. Zhunusova³, D. Kaidarova², V. Belousov⁴

¹Almaty Oncology Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Institute of Genetics and Physiology under the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Tree Gene genetic laboratory, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Molecular genetic testing to determine the patient's genotype and molecular profile of the tumor is a key component of a personalized approach to treatment and follow-up. Current research in genetic screening focuses on transitioning from phenotypic diagnostic panels and PCR testing of predisposition genes to large panels that include many identified genes or whole-genome sequencing. Multigene testing is widely used in various areas of colorectal cancer (CRC) diagnostics and therapy, in which genetic components make a significant contribution. Currently, practical oncology requires a review of high-throughput sequencing systems for genetic screening of hereditary and sporadic variants of CRC and optimization of its early diagnosis in relatives of patients.

The study aimed to review the methodology and current results of next-generation sequencing (NGS) applications for genetic screening of hereditary and sporadic colorectal cancer.

Methods: This analytical review included 70 original research and review articles available in open access in Google Scholar, Web of Science, Springer Link, Scopus, Science Direct, PubMed, and BMJ databases.

Results: NGS-based multigene testing enables the simultaneous analysis of multiple genes involved in carcinogenesis, identification of germline pathogenic mutations associated with hereditary tumor syndromes, as well as genetic variants in less studied areas of genes, such as intronic and untranslated regions, which helps to identify previously unknown factors predisposing to colorectal cancer.

Conclusion: Molecular genetic diagnostics facilitate personalized treatment of patients and individualized clinical examination of relatives from risk groups. However, although about 25% of CRC cases are familial, about 95% of families are not genetically studied. The analyzed data confirm the need to move from phenotypic panels to large panels, including all identified genes involved in hereditary tumor syndromes or whole genome sequencing. In addition, identifying new variants with moderate and low penetrance or variants with uncertain functional significance expands the phenotypic spectrum of CRC and necessitates further studies of these variants for inclusion in diagnostic sequencing panels.

Keywords: Colorectal cancer (CRC), pathogenic mutations, next-generation sequencing (NGS), hereditary colon cancer, genetic screening.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию, исполнение заявленного научного исследования – Афони́н Г.А., Балтаев Н.А.; научный дизайн – Афони́н Г.А., Кайдарова Д.Р., Жунусова Г.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Афони́н Г.А., Жунусова Г.С., Белоусов В.Ю.; создание научной статьи – все авторы.

Сведения об авторах:

Балтаев Н.А. (корреспондирующий автор) – заведующий отделением онкохирургии Алматинского онкологического центра, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017992353, e-mail: nurlan.baltayev@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3022-7372;

Афони́н Г.А. – доктор философии (PhD), доцент кафедры онкологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017838196, e-mail: ilyenkov_diamat@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9314-6938;

Жунусова Г.С. – доктор философии, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Института генетики и физиологии Комитета науки Министерства науки и высшего образования, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77471035214, e-mail: gulnur_j@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8642-9577;

Кайдарова Д.Р. – д.м.н., профессор, академик НАН РК, первый проректор НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017116593, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0969-5983;

Белоусов В.Ю. – кандидат биологических наук, директор генетической лаборатории Tree Gene, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77776567655, e-mail: belousov@tree-gene.com, ORCID: 0000-0003-1922-156X.

Адрес для корреспонденции: Балтаев Н.А., Алматинский онкологический центр, ул. Папанина 220А, Алматы 050054, Республика Казахстан.

TRANSGENERATIONAL CARCINOGENESIS: RISK FACTORS AND EPIGENETIC MECHANISMS (A LITERATURE REVIEW)

Y.M. IZTLEUOV¹, M.K. IZTLEUOV¹

¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Introduction: Traditional models of carcinogenesis based on genetic mutations and direct exposure to carcinogens cannot explain all cases of cancer. The increasing incidence of certain cancers does not always correlate with known genetic factors, suggesting a significant role for environmental and lifestyle factors in their development. The concept of transgenerational carcinogenesis offers a new explanation, linking these factors with an increased risk of cancer in future generations through epigenetic changes.

This study aimed to systematize and critically analyze scientific publications published between 2014 and 2024 that concern the factors contributing to transgenerational carcinogenesis and the underlying epigenetic mechanisms.

Methods: To identify relevant publications, extensive searches were conducted in electronic databases, including PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science. Combinations of keywords were used: ("transgenerational" OR "intergenerational" OR "parental exposure") AND ("cancer" OR "carcinogenesis" OR "tumor" OR "oncogenesis") AND ("epigenetic" OR "DNA methylation" OR "histone modification" OR "miRNA" OR "non-coding RNA").

Results: The phenomenon of transgenerational carcinogenesis, which is the transmission of an increased risk of cancer from generation to generation, is a proven fact. Epigenetic changes that persist in the germline affect gene expression in subsequent generations, and they can be caused by various factors affecting the parents. Animal models provide convincing evidence of cause-and-effect relationships. Long-term cohort studies in humans consistently confirm this mechanism, despite methodological difficulties.

Conclusion: Epigenetic changes in the germline can be passed on to offspring, significantly increasing their risk of developing pathological neoplasms. The primary mediators are changes in DNA methylation, histone modifications, and modifications to non-coding RNA. The study of transgenerational carcinogenesis will allow for the prevention of malignant neoplasms in future generations. Cause-and-effect relationships are convincing in models; in human populations, evidence is limited by associations and requires multigenerational cohorts with admixture control.

Keywords: epigenetics, predisposition to cancer, DNA methylation, histone modification, miRNAs, and cancer prevention.

Introduction: Carcinogenesis, the complex multi-step process of cancer development, has traditionally been viewed through the lens of genetic alterations. The classical model posits that cancer arises from the accumulation of somatic mutations in key tumor suppressor genes and proto-oncogenes, leading to uncontrolled cell proliferation. Concurrently, hereditary cancer is explained by the transmission of specific mutations in predisposition genes (e.g., BRCA1/2, TP53) from parents to offspring via germ cells [1]. However, despite significant advancements in understanding these mechanisms, they cannot explain all instances of cancer. For example, the increasing incidence of certain cancers does not always correlate with an increase in genetic mutations within the population, and environmental and lifestyle factors play an increasingly evident role in cancer etiology [2].

In recent years, scientists worldwide have been actively studying the role of epigenetic changes, which are hereditary modifications of gene expression unrelated to changes in the DNA sequence. Modifications include DNA methylation, histone modifications, and regulation by non-coding RNAs [3]. Initially, epigenetics was considered

in the context of individual cell development and differentiation. Breakthroughs in research have led to the understanding that epigenetic marks can not only be stable throughout an organism's life but can also be transmitted across generations. This concept is known as *transgenerational inheritance* [4, 5].

Transgenerational carcinogenesis (or transgenerational cancer susceptibility) is a relatively new but rapidly evolving area of research that posits that exposure of one or both parents (even pre-conception) can lead to changes in the germline that, in turn, increase the risk of cancer in their offspring (F1, F2, and subsequent generations) without direct exposure of the offspring to the carcinogen [6, 7]. The key distinction from hereditary cancer lies in the fact that transmission occurs not through changes in the nucleotide sequence of DNA, but through *epigenetic patterns* that modulate the expression of genes associated with carcinogenesis.

Several factors determine the relevance of this topic. First, it offers a new explanation for the etiology of malignant neoplasms in the absence of obvious hereditary predisposition or direct exposure to carcinogens. Sec-

ond, the phenomenon of transgenerational carcinogenesis presents new opportunities for preventing malignant neoplasms, allowing special attention to be paid to individual behavior and factors that affect the health of parents and their great-grandparents [8]. Third, this area highlights the interplay between the environment, genetics, and epigenetics in shaping health and susceptibility to disease [9].

The study aimed to systematize and critically analyze scientific publications published from 2014 to 2024 concerning the factors contributing to transgenerational carcinogenesis and the underlying epigenetic mechanisms.

Materials and Methods: Extensive searches were conducted in electronic databases, including PubMed/Medline, Scopus, and Web of Science, to identify relevant publications. The search covered the period from 2014 to 2024. The following keywords were used: ("transgenerational", OR "intergenerational", OR "parental influence") And ("cancer", OR "carcinogenesis", OR "tumor", OR "oncogenesis") And ("epigenetic", OR "DNA methylation", OR "histone modification", OR "microRNA" OR "non-coding RNA").

For the preparation of the review, a multi-stage publication selection procedure following the PRISMA principles was performed.

- Identification: A search in scientific databases (2014-2024) identified 300 potentially relevant publications. After removing the duplicates, 250 unique records remain.

- Screening: at the annotation screening stage, 180 papers were excluded as not relevant to the topic (i.e., not related to epigenetics or cancer transgeneration, or not peer-reviewed studies). Seventy publications have been accepted for full-text analysis.

- Eligibility: A full-text analysis of 70 publications led to the exclusion of another 20 papers for reasons of non-compliance with the criteria (for example, lack of data on transgenerational effects, poor quality of methodology, duplication of results).

- Included: The final review includes 49 studies that fully meet the criteria (original experimental papers and reviews highlighting the epigenetic mechanisms of transgenerational carcinogenesis).

Results: Transgenerational carcinogenesis has been actively studied in recent years. Environmental influences can affect the risk of developing cancer not only in exposed individuals but also in their descendants in subsequent generations. Experiments on animal models show that such epigenetic transgenerational effects are possible. In rodents, it has been found that exposure to endocrine disruptors, a high-fat diet, or stressors can lead to epigenetic changes in the germ cells of parents and to an increased tendency to tumor diseases in offspring up to 2-3 generations. However, in general, this area remains controversial. Transgenerational epigenetic transmission is viewed with skepticism by many researchers, as it is extremely difficult to separate it from the influence of hered-

itary genetic factors, as well as environmental and cultural conditions common to generations.

The analysis of the publication for the period 2014-2024 reveals several contradictions. Several influential animal studies reported multifactorial epigenetic inheritance of cancer predisposition. On the other hand, a significant part of such results requires independent confirmation. Thus, some landmark studies on the transgenerational effects of endocrine chemicals or a high-fat diet on DNA methylation were subsequently questioned by other authors. Certain carcinogenic effects that are clearly traceable in generations of laboratory animals (for example, testicular tumors in rat offspring after exposure to antiandrogens, or breast cancer in mouse offspring after experimental overfeeding of fathers) are not always confirmed in epidemiological data in humans. In some cases, the data are contradictory or show an effect only under extremely strong influences. In general, a critical analysis shows that the concept of epigenetic transgenerational carcinogenesis has been developed and partially confirmed in animal experiments, but the degree of its manifestation in humans remains uncertain and the subject of active research.

Epigenetic mechanisms of transmission from generation to generation. The transmission of acquired traits from generation to generation is contrary to the fundamental laws of genetics. However, epigenetics explains this phenomenon. The study of transgenerational carcinogenesis has shown that epigenetic changes acquired by parents in response to external influences are not eliminated during gametogenesis and early embryonic development; they are transmitted to offspring, changing their predisposition to malignant neoplasms [4, 8].

DNA methylation is the most deeply studied epigenetic mechanism. It involves covalent attachment of a methyl group to cytosine residues (mainly CpG dinucleotides). In the promoter regions of genes, hypermethylation is associated with transcription repression, which leads to gene activation [10]. Disorders in DNA methylation can inactivate tumor suppressor genes (hypermethylation) or activate oncogenes (hypomethylation) [11]. Studies in animal models have shown that the effects of various factors on parents can lead to specific changes in DNA methylation in germ cells, which can subsequently be passed on to offspring [12, 4]. These changes can affect genes related to the cell cycle, apoptosis, DNA repair, and metabolism, thereby increasing the risk of developing malignancies in subsequent generations. For instance, research demonstrates that exposure of pregnant females to certain chemicals, such as vinclozolin, can induce aberrant methylation in the sperm of F1 generation males, predisposing the F2 generation to the development of diseases, including ovarian, prostate, and kidney cancers [7, 13, 14].

Histone Modifications. Chromatin, a complex of DNA and proteins (histones), forms the genome inside the

cell nucleus. Histone modification (acetylation, methylation, phosphorylation) alters the structure of chromatin and makes it accessible to transcriptional mechanisms [15]. These modifications are dynamic and regulate gene expression. Changes in these patterns in parental germ cells can also be transmitted to offspring. For example, abnormal patterns of histone methylation (e.g., H3K4me3, H3K27me3) or histone acetylation in sperm can serve as epigenetic markers that determine disease susceptibility in offspring [16]. Recent studies suggest that dietary or environmental interventions in parents can alter histone modification profiles in their gametes, which correlates with an increased risk of cancer in offspring [17, 18].

Non-coding RNAs (ncRNAs), particularly *microRNAs (miRNAs)*, play a crucial role in post-transcriptional gene expression regulation [19]. It has been shown that miRNAs are present in germ cells and can be transmitted to offspring. Alterations in miRNA expression profiles in sperm or oocytes resulting from parental exposure to external factors can disrupt the regulation of tumor suppressor genes or oncogenes in the developing embryo, thereby increasing the risk of cancer [16, 20]. For example, studies have revealed that paternal exposure to high-fat diets or certain toxins can alter the spectrum of miRNAs in sperm, which is associated with metabolic disorders and an increased risk of cancer in offspring [21, 18]. Long non-coding RNAs are also gaining significance as potential mediators of transgenerational effects, influencing chromatin structure and gene regulation [22].

Germline Inheritance. A key factor in transgenerational carcinogenesis is the ability to bypass epigenetic “reprogramming” during gametogenesis and early embryonic development. Most epigenetic marks are erased and restored; however, some regions of the genome and specific epigenetic marks may be stable. This enables information to be transmitted from one generation to the next [23, 5]. The mechanisms of this “bypass” are not fully understood, but they include protection of specific chromatin regions, association with certain carrier proteins, or transmission via small RNAs encapsulated in sperm or oocytes [20, 24]. Understanding these mechanisms is critical to fully realizing the potential of transgenerational carcinogenesis as a new paradigm in cancer etiology.

Key Factors Inducing Transgenerational Carcinogenesis (Focus on the Last 10 Years of Research). Over the past decade, numerous studies, primarily using animal models, have identified a range of factors that can induce transgenerational carcinogenesis. These factors span a broad spectrum of exposures, from chemicals to diet and stress.

Environmental Exposures and Toxins. Exposure to various environmental chemicals poses a significant threat to human health, and increasing evidence points to their role in the transgenerational transmission of cancer susceptibility.

- **Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs):** These compounds mimic or block the action of hormones, thereby disrupting the endocrine system. In the past decade, EDCs such as *bisphenol A (BPA)* and its analogs (BPS, BPF), as well as *phthalates*, have been shown to induce transgenerational effects. For instance, rodent studies have indicated that prenatal or perinatal BPA exposure of the mother can lead to an increased risk of mammary gland, ovarian, prostate, and kidney tumors in F1 and even F2 generations of offspring [7, 25]. Mechanisms involve changes in DNA methylation of genes related to hormonal signaling and cell growth [25]. Similarly, phthalate exposure has been linked to transgenerational increases in prostate cancer incidence in male offspring [26].

- **Pesticides and Herbicides:** Certain widely used agrochemicals have also been associated with transgenerational effects. For example, studies demonstrate that exposure of pregnant rats to *vinclozolin* (a fungicide) leads to an increased incidence of various tumors (kidney, prostate) in F1-F3 generations [6, 7]. This is linked to aberrant DNA methylation and alterations in non-coding RNAs in the germline [13, 14]. While direct evidence of carcinogenesis from *glyphosate* via transgenerational mechanisms in humans is still limited, animal studies raise concerns about its potential impact on epigenetic inheritance [27].

- **Heavy Metals:** Chronic exposure to heavy metals, such as arsenic and cadmium, is associated with carcinogenic effects. Recent research indicates that parental exposure to these metals can induce transgenerational epigenetic changes, leading to increased offspring susceptibility to carcinogens or direct tumor development [28]. For example, arsenic exposure in pregnant mice was associated with altered DNA methylation in F1 generation sperm and an increased risk of hepatocellular carcinoma in the F2 generation [29].

- **Air pollution:** Components of air pollution, such as particulate matter and polycyclic aromatic hydrocarbons, can induce epigenetic changes. Evidence of transgenerational carcinogenesis due to air pollution in humans is still being investigated. Animal studies suggest that parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons can lead to changes in germline DNA methylation, potentially increasing the risk of malignancies in offspring [30].

Nutritional and metabolic factors. The diet and metabolic status of parents have a profound impact on the health of their offspring, and epigenetic mechanisms play an important role in this process.

Parental weight problems: a deficiency or excess of nutrients in parents may increase the risk of neoplasms in their offspring [31]. A *high-fat diet (HFD)* in mothers or fathers is associated with an increased risk of liver, breast, and colorectal cancer in offspring of F1 and F2 generations [17, 32] due to changes in DNA methylation, histone modification, and microRNA profiles in germ cells that affect genes related to metabolism, inflammation, and cell

growth [16]. Deficiency of trace elements, such as *folic acid* (a methyl group donor) in parents, can disrupt the DNA methylation patterns in the germline and increase the predisposition to cancer [33, 34].

- **Parental Obesity and Diabetes:** The epidemics of obesity and diabetes have long-term consequences not only for the health of affected individuals but also for their offspring. Studies indicate that parental obesity or diabetes can be associated with a transgenerational increase in cancer risk in offspring [35]. For example, paternal obesity in mouse models has been linked to an increased risk of colorectal cancer in offspring, mediated by changes in miRNA expression in sperm [21]. Maternal gestational diabetes can also alter fetal epigenetic marks, potentially increasing the risk of certain cancers later in life [36].

- **Stress and Psychological Factors.** Chronic parental stress and psychological trauma, particularly during critical periods of germ cell development or pregnancy, can have long-term consequences for offspring [37]. For example, prenatal stress in rodents is associated with DNA methylation changes in the offspring's brains and predisposes them to behavioral disorders [38]. Some studies suggest a link with increased sensitivity to carcinogens or risk of developing certain types of diseases. However, direct evidence for transgenerational carcinogenesis through psychological stress in humans is still lacking. The influence of glucocorticoids and neuroimmune pathways on germ cell epigenetics is an active area of research [39].

- **Pharmacological Agents and Medications.** The use of certain medications by parents can also induce transgenerational effects.

- **Chemotherapy and Radiotherapy:** Cancer therapy may also have long-term effects. Exposure to chemotherapeutic drugs (e.g., cyclophosphamide) or ionizing radiation can induce epigenetic changes in parental germ cells, leading to an increased risk of malignancy in offspring [40]. Mechanisms include changes in DNA methylation and microRNA profiles, which may disrupt genomic stability or cellular signaling pathways in offspring [41]. This is particularly important for young cancer survivors planning pregnancy.

- **Diethylstilbestrol (DES):** Although this is a historical example (used to prevent miscarriages from the 1940s to 1970s), the effect of DES is a classic illustration of transgenerational carcinogenesis. Women whose mothers took DES during pregnancy have an increased risk of developing a rare form of vaginal cancer (clear cell adenocarcinoma) and other reproductive abnormalities [42, 43]. Research continues to uncover the epigenetic mechanisms underlying these effects, highlighting the long-term consequences of drug exposure during early development [44].

Infectious Agents. Direct viral (HPV, HBV)-associated etiology of carcinogenesis is well studied, and researchers are beginning to consider whether parental infections may cause

transgenetic changes that predispose offspring to cancer [45]. Chronic inflammation caused by infections may influence the epigenetic landscape [5]. This area requires further study to identify specific transgenerational effects in the context of oncogenesis.

Research Models. Studying transgenerational carcinogenesis presents a complex challenge requiring specialized approaches. Over the past decade, significant progress has been made in developing and applying various research models.

Animal Models. Mice, rats, and zebrafish are primary models for studying transgenerational carcinogenesis. These models enable strict control over exposure (type, dose, timing, and duration), the study of multiple generations, and the analysis of molecular mechanisms in offspring tissues and parental germ cells [5, 44].

- **Maternal Exposure Models:** In these studies, pregnant females are exposed to the factor under investigation (e.g., an endocrine disruptor) during pregnancy. The cancer susceptibility of their offspring (F1) and subsequent generations (F2, F3+), born from unexposed F1 females, is then analyzed [6, 7]. This approach allows for the exclusion of direct exposure of the factor to subsequent generations.

- **Paternal Exposure Models:** In some studies, male founders are exposed before mating. Analysis of their sperm for epigenetic changes, as well as the cancer risk in their offspring, allows for the assessment of the paternal line's contribution to transgenerational effects [6, 21].

- **Advantages:** Strict control over experimental conditions, ability to establish cause-and-effect relationships, and accessibility of tissues for molecular analysis (DNA methylation, histone modifications, miRNAs) [44].

- **Limitations:** Differences in physiology and metabolism between animals and humans, as well as complexities in extrapolating results to the human population [5].

Human Epidemiological/Cohort Studies. Studying transgenerational carcinogenesis in humans is considerably more challenging due to uncontrolled exposure to numerous environmental and lifestyle factors. However, long-term cohort studies and the analysis of large databases are beginning to yield valuable information [46].

- **Advantages:** Direct relevance to human health.

- **Limitations:** Difficulty in establishing cause-and-effect relationships, the need for very large sample sizes and long-term follow-up across multiple generations, challenges in controlling for all potential confounding factors, and ethical restrictions on experimental exposures [5].

- **Examples:** Ongoing cohort studies where mothers were exposed to specific agents (e.g., DES) [43], as well as studies investigating the link between parental obesity, diabetes, or exposure to certain toxins and cancer risk in offspring. The use of biobanks and the analysis of epigenetic marks in cord blood or offspring tissues help to identify potential correlations [36, 41].

Clinical Significance and Future Perspectives. Understanding transgenerational carcinogenesis has profound clinical and public health implications, opening new horizons for cancer prevention and risk management.

Potential Impact on Cancer Prevention. Traditional cancer prevention strategies focus on individual lifestyle modifications (e.g., smoking cessation, adopting a healthy diet, and engaging in physical activity) and early detection. The concept of transgenerational carcinogenesis offers a fundamentally new approach, focusing on *pre-conception or prenatal interventions* [44].

- **Pre-conception Prevention:** Counseling prospective parents on the importance of healthy lifestyles (nutrition, avoidance of harmful habits), minimizing exposure to environmental toxins before conception can reduce the risk of transgenerational transmission of cancer susceptibility [5].

- **Environmental Protection:** Regulation and reduction of endocrine disruptors, pesticides, and other industrial pollutants become even more critical, given their potential transgenerational effects [6, 7].

- **Pharmacological Development:** Considering transgenerational risks during the development and safety assessment of new drugs, especially those that may be used by women of childbearing age or men [43].

- **Identification of At-Risk Groups.** The identification of epigenetic biomarkers in germ cells or at early stages of offspring development could enable the detection of individuals with an increased risk of cancer.

- **Biomarkers in Sperm/Oocytes:** In the future, analysis of specific epigenetic marks (e.g., DNA methylation patterns, miRNA profiles) in parental gametes could become part of screening for assessing transgenerational risk [16].

- **Biomarkers in umbilical cord blood:** The study of epigenetic markers in the umbilical cord blood of newborns can serve as an indicator of the environmental impact on the mother and a potential predisposition to cancer, allowing for earlier personalized monitoring and prevention [36, 41].

- **Molecular mechanisms:** It is necessary to study how epigenetic tags are transmitted along the germline, which of them are resistant to reprogramming, and how they affect gene expression during ontogenesis [8, 5].

- **Long-term studies:** Long-term cohort studies spanning several generations are crucial for a convincing demonstration of the transgenerational phenomenon in humans [46].

- **Combined effects:** Most studies focus on a single factor, whereas in real life, organisms are exposed to multifactorial effects. The study of the synergistic and/or antagonistic effects of combined factors is a promising direction [26].

- **Development of therapeutic strategies:** understanding the mechanisms of the “phenomenon” will lead to the development of approaches aimed at “erasing” unwanted epigenetic marks and/or protecting the germline from harmful effects.

- **The role of the paternal line:** Research often focuses on the impact on the mother, and there is a growing understanding of the important role of paternal material in transmission from generation to generation. It is necessary to study the mechanisms of epigenetic changes in spermatozoa that affect the development of offspring and the risk of developing malignant neoplasms [16, 21].

Table 1 summarizes the associations between the type of exposure, epigenetic mechanism, and type of cancer.

Table 1 – Main categories of ancestral influences, putative epigenetic mechanisms of inheritance, and related cancers in offspring (according to peer-reviewed publications 2014-2024) [4-6, 12, 23, 30, 45, 46-48]

Type of exposure	The epigenetic mechanism of inheritance	Associated types of cancer in offspring
Chemical toxicants (pesticides, endocrine disruptors – DDT, vinyl chloride, etc.)	– Persistent changes in DNA methylation in germinal cells, leading to epimutations in oncogenes/tumor suppressors that can avoid embryonic reprogramming. – Disruption of the chromatin structure: changes in repressive histone tags that affect the long-term shutdown of genes. – Imbalance of non-coding RNAs: changes in the profile of microRNAs and other small RNAs in sperm transmitted to the zygote.	There is often an increased risk of childhood tumors due to parental contact with pesticides: leukemia, lymphoma, CNS tumors, and neuroblastoma in children. In adult descendants, there is an increased incidence of hormone-dependent tumors: breast cancer is associated with exposure to DDT ancestors. Tumors of the reproductive system are possible (according to data from animal models).
Nutritional factors (parental diet, starvation)	– Epigenetic rearrangement of spermatozoa: changes in global DNA methylation and in the content of small non-coding RNAs. For example, a deficiency or excess of nutrients in males leads to differential expression of multiple sperm microRNAs and tRNA fragments, which restart gene expression after fertilization. – Modification of signaling pathways of development: changes in the expression of metabolic control genes are revealed in the offspring as an echo of the dietary factors of the ancestors.	An increase in the predisposition to breast cancer in offspring with obesity or protein starvation of the female parent has been shown in animals. In humans, there is evidence that extreme starvation of grandmothers is associated with an increased risk of breast cancer in granddaughters. Effects on other cancers are possible, but there is insufficient clear epidemiological evidence.
Psychological stress (severe traumatic events, chronic parental stress)	– Long-term dysregulation of neuroendocrine genes: extreme stress can lead to changes in the methylation of genes regulating the stress response. – Histone labeling disorder: presumably, chronic stress can affect posttranslational modifications of histones in germ cells, which affects the work of genes in the embryo.	In humans, extreme stressors are associated with a general deterioration in the health of the offspring, but a clearly increased risk of cancer has been confirmed mainly for the generation itself that has experienced stress. Data on the effect of parental stress on childhood cancer is contradictory; further research is needed to establish a cause-and-effect relationship.

Medications (pharmacological effects on pregnant women or before conception; for example, diethylstilbestrol)	– Hormonal and epigenetic effects: Exogenous hormones during critical periods of development can cause persistent epigenetic shifts. In the case of DES, an increased level of EZH2 expression was found in the mammary gland tissues of the offspring, which indicates an increase in the repressive histone modification H3K27me3 and the associated suppression of tumor suppressor genes. – Violation of genomic imprinting: Some drugs can probably disrupt the installation of methyl tags in imprinted genes during gametogenesis; this effect is probably inherited.	The “DES daughters” syndrome is well documented: women whose mothers took diethylstilbestrol during pregnancy had a sharply increased risk of clear-cell adenocarcinomas of the vagina and cervix. Experiments on mice and rabbits have shown that the effects of DES are transmitted to the next generation: the “granddaughters” have an increased development of tumors of the uterus and ovaries. In addition, there is evidence of a slightly increased risk of breast cancer and melanoma in daughters exposed to DES in utero. This example highlights the reality of the transgenerational effects of medications, although there are few such confirmed cases so far.
---	--	--

Notes: EDC – endocrine destructive chemicals (endocrine disruptors), DDT – dichlorodiphenyltrichloroethane, DES – diethylstilbestrol.

Discussion: The data are summarized, which convincingly show that the phenomenon of transgenerational carcinogenesis is an important and multifaceted aspect of the etiology of malignant neoplasms. Unlike traditional models focusing on direct genetic mutations or individual carcinogen exposure, the concept of transgenerational transmission emphasizes that parental exposures can “program” offspring’s predisposition to cancer through epigenetic mechanisms. These mechanisms, including alterations in DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA profiles, act as a bridge between environmental factors and inherited disease risk.

The review identified a wide range of factors capable of inducing transgenerational effects that predispose individuals to carcinogenesis. Among these, particular attention is given to endocrine-disrupting chemicals (EDCs) (e.g., BPA, phthalates), which affect hormonal regulation and can cause persistent epigenetic changes in the germline [12, 18]. Results from animal models, such as vinclozolin exposure, convincingly show that chemical agents can lead to an increased risk of various cancers in subsequent generations [7, 14]. This underscores the urgent need to re-evaluate regulations regarding widely used chemicals and their long-term effects.

Nutritional and metabolic factors have also proven to be powerful modulators of transgenerational risk. Specifically, high-fat diets and parental obesity have been shown to alter the epigenetic landscape of germ cells, leading to an increased oncological predisposition in offspring [17, 32, 21]. These data expand the understanding of “intrauterine programming effects” and point to the critical role of parental metabolic health in shaping cancer risk in their children and grandchildren. While direct human evidence is limited, epidemiological studies are beginning to identify correlations that confirm the importance of these links [35, 36].

Stress and pharmacological agents, including chemotherapy, represent another category of factors that can induce transgenerational epigenetic modifications [39, 40]. This raises important ethical and clinical questions, especially concerning the treatment of young cancer patients who later wish to have children. A balance is needed between life-saving treatments and potential long-term risks to offspring. The example of diethylstilbestrol (DES) [43]

serves as a stark historical warning that the consequences of medical interventions can manifest decades and generations later.

While animal models are the gold standard for studying cause-and-effect relationships in transgenerational carcinogenesis due to controlled conditions [4, 44], their results are not always directly extrapolatable to humans. Epidemiological studies in humans, though more complex to conduct, are indispensable for confirming these links in real populations [46]. Progress in high-throughput omics technologies allows for the identification of subtle epigenetic changes in human biomaterials (e.g., cord blood, sperm), opening new avenues for identifying risk biomarkers [16, 24].

However, significant knowledge gaps remain. A better understanding of the precise molecular mechanisms that ensure the resistance of certain epigenetic marks to reprogramming in the germline is needed. Most studies examine the effects of a single factor, whereas in real life, organisms are exposed to multiple combined influences, which require more complex research models. It is important to consider the contribution of the paternal line to transgenerational inheritance, since spermatozoa carry a unique epigenetic load that can influence the development of offspring [16, 21]. Data from the last decade indicate that transgenerational carcinogenesis is an emerging area of public health importance. Integration of the acquired knowledge into preventive programs and clinical recommendations will be the next logical step in preventing and controlling malignant diseases.

Data comparison: animal models vs human studies. The results of animal and human studies in this area show significant differences. There is convincing evidence in animal models that exposure to parents can increase the carcinogenic risk in offspring. When exposed to endocrine-disrupting pesticides (DDT) in rodents, there is an increase in the incidence of tumors in offspring up to the third generation. In classical experiments, it was shown that the synthetic estrogen diethylstilbestrol (DES), administered to pregnant female rodents, causes the development of tumors of the reproductive tract not only in their daughters (directly exposed in utero), but also in “granddaughters” – the third generation, who had no direct contact with the substance [47]. There was also evidence that parental nutrition affects oncogenesis in offspring. For example, obe-

sity or dietary deficiencies in male mice before mating led to epigenetic restructuring of their spermatozoa, resulting in changes in breast development and an increased incidence of breast tumors in their daughters. These animal models allow us to establish a causal relationship: exposure → epigenetic “tag” in germinal cells → phenotype change and tumor risk in the offspring. It is important that mechanisms can be directly identified in animals: for example, to find specific epigenetic changes in spermatozoa (DNA methylation of certain genes, disruption of the microRNA profile, changes in histone tags) that correlate with the occurrence of cancer in offspring [47, 49].

In human studies, the picture is less definite. Direct experimental data are naturally lacking, and scientists rely on retrospective or epidemiological observations. Some of them support the hypothesis of a transgenerational effect: for example, women conceived during starvation (such as the Holodomor in the Netherlands in 1944-1945) demonstrated an increased risk of breast cancer in adulthood. This indirectly indicates that the lack of nutrition in grandmothers could affect the cancer incidence in granddaughters through intergenerational epigenetic changes. Another example is the analysis of the offspring of war veterans exposed to certain chemical agents (for example, dibutyl phthalate, which is dangerous for the endocrine system). According to some data, the daughters of war veterans have a higher-than-average risk of developing breast cancer. There is a historical case with the DES drug: women whose mothers took diethylstilbestrol during pregnancy had a sharply increased risk of rare vaginal cancer (clear-cell carcinoma) [48, 49]. However, it is important to emphasize that such studies on humans have the character of associations. It is challenging to interpret them unambiguously, as the results may be influenced by genetic predisposition and related environmental factors. In addition, different studies often give contradictory conclusions: for example, some studies find a link between the diet of parents and cancer in children, while others do not find a statistically significant effect. Collectively, animal data provide more direct and reproducible evidence of transgenerational carcinogenesis, whereas in humans, such effects are unclear and require further study. Every phenomenon observed in human populations needs to be carefully evaluated and, if possible, confirmed by independent samples.

Limitations of human research. Research on transgenerational effects in humans faces several limitations:

- **Confounding of factors:** Descendants inherit not only epigenetic marks from their ancestors, but also genes, and often share a similar environment. For example, families that have experienced hunger or stress may have a similar lifestyle and diet in subsequent generations. This makes it difficult to isolate a purely epigenetic contribution to cancer risk. Genetic predisposition and cultural traditions can mimic the “inherited” effects of the environment.

- **Long latency period:** Transgenerational effects appear after one or more generations, i.e., decades. To establish a connection, very long-term observations are needed. During this time, the external conditions themselves, medicine, etc., may change, which makes interpretation difficult.

- **Sample size and accessibility:** for a convincing analysis, large cohort samples spanning several generations are needed, where ancestral impacts are known and outcomes in descendants are traced. Such data is extremely rare. Many studies rely on unique historical cohorts, and their results are still awaiting confirmation by independent experts.

- **Retrospective nature of the data:** Most of the available human data is retrospective. The accuracy of information about exposure doses and the state of ancestral health is limited. There may be systematic errors and biases.

- **Ethical limitations and verification of mechanisms:** Naturally, it is impossible to purposefully experiment on humans, exposing one generation to exposure and observing grandchildren. Therefore, we cannot directly prove a causal relationship but rely on correlations. In addition, it is difficult to study the epigenetic changes themselves: the embryonic germ line is not available for analysis in humans, so direct confirmation of label transfer is difficult. These limitations necessitate caution in interpreting the results in humans and explain why transgenerational epigenetic transmission in humans remains a hypothesis, despite some indirect evidence [48].

Conclusion: The phenomenon of transgenerational carcinogenesis is changing the understanding of the etiology of malignant neoplasms, expanding beyond genetic mutations and individual exposure. Environmental factors can cause epigenetic changes in parental germ lines, which are then passed on to offspring, thereby increasing the risk of developing malignancies. DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs are key mediators of these transgenerational effects. The study of transgenerational carcinogenesis opens new possibilities for the prevention of malignant neoplasms. A healthy lifestyle is important for expectant parents. Strengthening environmental protection and chemical regulation measures is necessary to minimize the impact on human reproductive health. The identification of epigenetic biomarkers that predict the risk of cancer in offspring is a promising area of future research that may lead to the development of personalized strategies for screening and preventing malignancies. The scientific community faces complex challenges, including conducting long-term human studies, exploring combined effects, and gaining a deeper understanding of molecular mechanisms. A full understanding and integration of the phenomenon of transgenerational carcinogenesis into clinical practice and public health policy will be crucial in the fight against cancer.

Cause-and-effect relationships are convincing in models; in human populations, evidence is limited by associations and requires multigenerational cohorts with admixture control.

References:

1. Li X., Martin S., Wu J., Smith A. Three-dimensional genome architecture and enhancer connectome across 15 primary human cancers // *Nat. Genet.* – 2025. – Vol. 57(3). – P. 365–378. <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02188-0>
2. Xie Y., Liu F., Wu Y., Zhu Y., Jiang Y., Wu Q., Dong Z., Liu K. Inflammation in cancer: therapeutic opportunities from new insights // *Mol. Cancer.* – 2025. Vol.24. – P. 51 <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02243-8>
3. Banta, J.A., Richards, C.L. Quantitative epigenetics and evolution // *Heredity.* – 2018. – Vol. 121. – P. 210–224. <https://doi.org/10.1038/s41437-018-0114-x>
4. Van Otterdijk S.D., Michels K.B. Transgenerational epigenetic inheritance in mammals: how good is the evidence? // *FASEB J.* – 2026. – Vol. 30(7). – P. 2457–2465. <https://doi.org/10.1096/fj.201500083>
5. Lim H.Y., Braun T. Transgenerational epigenetic inheritance: from plants to humans // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2017. – Vol. 74(11). – P. 2029–2041. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2465-9>
6. Skinner M.K. Endocrine disruptors in 2015: Epigenetic transgenerational inheritance // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 12(2). – P. 68–70. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.206>
7. Van Cauwenbergh O., Van Nieuwenhuyse A., Van Deleene J., Nawrot T.S. Transgenerational epigenetic effects from male exposure to endocrine-disrupting compounds: a systematic review // *Clin. Epigenet.* – 2020. – Vol. 12(1). – P. 65. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00845-1>
8. Fitz-James M.H., Cavalli G. Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance // *Nat. Rev. Genet.* – 2022. – Vol. 23(10). – P. 563–576. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00511-7>
9. Nicolella H.D., De Assis S. Epigenetic inheritance: intergenerational effects of pesticides and other endocrine disruptors on cancer development // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23(9). – P. 4671. <https://doi.org/10.3390/ijms23094671>
10. Schmidi C., Schmidt M., Bujar D., Beneke J. Systematic epigenome editing captures the context-dependent impact of chromatin modifications // *Nat. Genet.* – 2024. – Vol. 56(2). – P. 278–290. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01706-w>
11. Chen Y., Wang J., Li X., Zhang L. Parental pre-conception and prenatal exposure to pesticides and epigenetic inheritance of cancer risk in offspring: a comprehensive review // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24(5). – P. 3540. <https://doi.org/10.3390/ijms24053540>
12. Latchney S.E., Fields A.M., Susiarjo M. Transgenerational epigenetic effects from male exposure to endocrine-disrupting compounds: insights for epigenetic inheritance in mammals // *Mammalian Genome.* – 2018. – Vol. 29 (1–2). – P. 141–152. <https://doi.org/10.1007/s00335-017-9729-0>
13. Skinner M.K., Savenkova M.I., Haque M.M. Transgenerational Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Male and Female Reproduction // *Curr. Environ. Health Rep.* – 2019. – Vol. 6(2). – P. 65–73. <https://doi.org/10.1007/s40572-019-00236-y>
14. Lemos P., Santos M.M. Early Life Exposure to Environmentally Relevant Levels of Endocrine Disruptors Drive Multigenerational and Transgenerational Epigenetic Changes in a Fish Model // *Front. Marine Sci.* – 2020. – Vol. 7. – P. 471. <https://doi.org/10.3389/fmars.2020.00471>
15. Dias G.R., Giusti F.C., Gracieli J.B. Intergenerational and transgenerational effects of endocrine-disrupting chemicals on brain development and behavior // *Front. Endocrinol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1571689. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1571689>
16. Sharma A., Rando O.J., Simons A.J. Non-coding RNA-mediated paternal epigenetic inheritance // *Trends Genet.* – 2016. – Vol. 32(9). – P. 565–573. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2016.07.001>
17. Pepin A.S., Jazwicz P.A., Dumeaux V., Sloboda D.M., Kimmins S. Determining the effects of paternal obesity on sperm chromatin at histone H3 lysine 4 tri-methylation in relation to the placental transcriptome and cellular composition // *eLife.* – 2024. – Vol. 13. – P. e83288. <https://doi.org/10.7554/eLife.83288>
18. Ben Maamar M., Sadler-Riggelman I., Skinner M.K. Paternal intergenerational transmission of prostate disease susceptibility // *Genes.* – 2018. – Vol. 9(7). – P. 350. <https://doi.org/10.3390/genes9070350>
19. Dexheimer P.J., Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 409. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00409>
20. Rando O.J., Simmons R.A. Parental diet and epigenetics // *Cell.* – 2015. – Vol. 161(1). – P. 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.011>
21. Chen Q., Yan M., Cao Z., Li X., Zhang Y., Shi J. Sperm tsRNAs contribute to paternal intergenerational inheritance of diet-induced obesity // *Cell.* – 2016. – Vol. 167(1). – P. 216–226.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.001>
22. Jathar S., Kumar V., Srivastava J., Tripathi V. Technological Developments in lncRNA Biology // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 1008. – P. 283–323. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5203-3_10
23. Singh A., Rappolee D.A., Ruden D.M. Epigenetic reprogramming in mice and humans: From fertilization to primordial germ cell development // *Cells.* – 2023. – Vol. 12(14). – P. 1874. <https://doi.org/10.3390/cells12141874>
24. Lambrot R., Xu J., Saint-Phar S., Chaigneau T., Kobayashi H., Krawetz S.A. Parental Epigenetic Signatures in Sperm: A New Frontier in Disease Risk // *Sem. Cell Dev. Biol.* – 2019. – Vol. 92. – P. 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.06.012>
25. Li X., Chen Y., Wang J. Prenatal Bisphenol A exposure induces persistent epigenetic changes in the adult mouse uterus: a genome-wide DNA methylation study // *Environ. Epigenet.* – 2021. – Vol. 7(2). – Art. no. dvab013. <https://doi.org/10.1093/eep/dvab013>
26. Zhang S., Liu Y., Zhu W. Transgenerational epigenetic inheritance of male reproductive dysfunction after ancestral exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) // *Toxicol. Sci.* – 2022. – Vol. 186(1). – P. 150–162. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac123>
27. Clair E., Mesnage R., Travert C., Seralini G.E. A literature review on the toxicology and ecotoxicology of glyphosate and glyphosate-based formulations // *Environ. Sci. Pollut. Res.* – 2019. – Vol. 26(16). – P. 16999–17013. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04741-3>
28. Cui X., Li H., Wang Y., Zhang X., Zhao M., Huang Y. Transgenerational epigenetic inheritance of arsenic-induced liver cancer in mice // *Environ. Pollut.* – 2018. – Vol. 235. – P. 963–970. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.037>
29. Liu W., Li H., Liu F., Wu M. Transgenerational epigenetic effects of inorganic arsenic exposure on hepatocellular carcinoma development in mice // *Environ. Sci. Technol.* – 2018. – Vol. 52(15). – P. 8963–8971. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b01691>
30. Nair A., Rajasekhar A., Nair R.K. Transgenerational epigenetic effects of air pollution // *Environ. Res.* – 2021. – Vol. 198. – Art. no. 110541. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110541>
31. Smith L.P., Jain A., Kim C.H. Epigenetic mechanisms of early-life nutrition impacting lifelong metabolic and cognitive health: a systematic review // *Front. Nutr.* – 2024. – Vol. 11. – Art. no. 1417625. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1417625>
32. White R.R., Skinner M.K., Crewds D. Transgenerational epigenetic inheritance of high-fat diet-induced obesity in mice // *Obesity.* – 2021. – Vol. 29(5). – P. 896–905. <https://doi.org/10.1002/oby.23122>
33. Liu Y., Zhou Y., Huang H. Transposable elements in early nutrition-mediated epigenetic programming: mechanisms and implications // *Genome Biol. Evol.* – 2022. – Vol. 14(3). – Art. no. evac112. <https://doi.org/10.1093/gbe/evac112>
34. Zhang M., Li P., Wang J. Maternal methyl-donor intake modifies offspring DNA methylation at global and gene-specific levels in mice // *Front. Nutr.* – 2023. – Vol. 10. – Art. no. 1189058. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1189058>
35. Mcpherson N.O., Lane M., Schulz C.A. Parental obesity and the transgenerational transmission of disease // *J. Dev. Origins Health Dis.* – 2016. – Vol. 7(1). – P. 16–24. <https://doi.org/10.1017/S204017441500045X>

36. Canouil M., Khamis A., Keikkala E. Epigenome-Wide Association Study Reveals Methylation Loci Associated with Offspring Gestational Diabetes Mellitus Exposure and Maternal Methylation // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44(9). – P. 1992-1999. <https://doi.org/10.2337/dc20-2960>
37. Rahman M.F., McGowan P.O. Cell-type-specific epigenetic effects of early life stress on the brain // *Transl. Psychiatr.* – 2022. – Vol. 12. – P. 326. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02076-9>
38. Valdes-Messina V.M., Lipskip S., Driscoll J.R. Impact of maternal care variation on epigenetic programming of the glucocorticoid receptor gene in the offspring brain // *Nat. Comm.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1034. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-03845-2>
39. Chen Q., Ding X. Sperm RNA-mediated epigenetic inheritance in mammals: challenges and opportunities // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2022. – Vol. 35(2). – P. 118-124. <https://doi.org/10.1071/RD22218>
40. Rodgers A.B., Morgan C.P., Leu N.A., Bale T.L. Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2025. – Vol. 112(44). – P. E6546-E6555. <https://doi.org/10.1073/pnas.1508347112>
41. Zhou Y., Li Q., Wang S. Parental substance uses and epigenetic marks: long-term cancer risk in offspring—a new systematic review // *Epigenetics*. – 2021. – Vol. 16(4). – P. 405-418. <https://doi.org/10.1080/15592294.2021.1906149>
42. Diwan B.A., Nwbold R.R. Long-term multigenerational effects of diethylstilbestrol exposure in mice: implications for uterine cancer risk // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 435. – Art. no. 115795. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.115795>
43. Titus L., Fenton S.E., Palmer J.R. Prenatal exposure to diethylstilbestrol has long-lasting, transgenerational impacts on fertility and reproductive development // *Reprod. Toxicol.* – 2023. – Vol. 120. – Art. no. 108399. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2023.108399>
44. Cascales M., Jimenez-Moreno M., Munoz A. Developmental exposure to environmental estrogens and breast cancer risk: epigenetic and endocrine mechanisms // *J. Endocrinol.* – 2023. – Vol. 259(1). – P. R15-R33. <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0436>
45. Kulesz-Martin M.F., Moussavi M., Yang S. Transgenerational risk for cancer from infection // *Front. Genet.* – 2017. – Vol. 8. – P. 22. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00022>
46. Wu K.H., Kuo Y.M., Chen J. K. Transgenerational epigenetic inheritance of disease in humans: a systematic review // *Front. Genet.* – 2017. – Vol. 8. – P. 203. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00203>
47. Ben Maamar M., Skinner M.K. Environmental Epigenetics and the Transgenerational Etiology of Disease // *Environ. Epigenet.* – 2019. – Vol. 5(2). – Art. no. dvz004. <https://doi.org/10.1093/eeep/dvz004>
48. White R.R., Skinner M.K., Crewds D. Transgenerational epigenetic inheritance of high-fat diet-induced obesity in mice // *Obesity*. – 2021. – Vol. 29(5). – P. 896-905. <https://doi.org/10.1002/oby.23122>
49. Susiarjo M., Bartolomei M.S. Genetic and epigenetic control of genomic imprinting // *Hum. Mol. Genet.* – 2018. – Vol. 27(2). – P. R196-R203. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy169>

АНДАТПА

ТРАНСГЕНЕРАЦИЯЛЫҚ КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ ЖӘНЕ ЭПИГЕНЕТИКАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕР (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

Е.М. Изтлеуов¹, М.К. Изтлеуов¹¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Генетикалық мутацияларға және канцерогендердің тікелей әсеріне негізделген канцерогенездің дәстүрлі үлгілері қатерлі ісіктің барлық жағдайларын түсіндіре алмайды. Кейбір қатерлі ісік ауруларының көбеюі әрқашан белгілі генетикалық факторлармен байланысты бола бермейді, бұл олардың дамуындағы қоршаған орта мен өмір салтының маңызды рөлін көрсетеді. Трансгенерациялық канцерогенез тұжырымдамасы осы факторларды эпигенетикалық өзгерістер нәтижесінде болашақ ұрпақтарда қатерлі ісік қаупінің жоғарылауымен байланыстыратын жаңа түсініктеме ұсынады.

Зерттеудің мақсаты – трансгенерациялық канцерогенезге ықпал ететін факторларға және олардың негізінде жатқан эпигенетикалық механизмдерге қатысты 2014-2024 жылдар аралығында жарияланған ғылыми басылымдарды жүйелеу және сыни тұрғыдан талдау болды.

Әдістері: Тиісті басылымдарды анықтау үшін PubMed/MEDLINE, Scopus және Web of Science сияқты электронды мәліметтер базасында кең іздеу жүргізілді. Кілт сөздердің тіркесімдері қолданылды: (“трансгенерация” немесе “ата-ана тәжірибесі”), және (“қатерлі ісік “немесе” канцерогенез “немесе” ісік “немесе” онкогенез”) және (“эпигенетикалық “немесе” ДНҚ метилденуі “немесе” гистон модификациясы “немесе” микроРНК “немесе” кодталмаған РНК”).

Нәтижелері: Трансгенерациялық канцерогенез құбылысы дәлелденген факт болып табылады. Ұрық сызығында сақталатын эпигенетикалық өзгерістер кейінгі ұрпақтардағы гендердің экспрессиясына әсер етеді және олар ата-аналарға әсер ететін әртүрлі факторлардан туындауы мүмкін. Жануарларға арналған модельдер себеп-салдарлық байланыстардың нақты дәлелдерін береді. Адамдардағы ұзақ мерзімді когорттық зерттеулер әдістемелік қиындықтарға қарамастан бұл механизмді дәйекті түрде қолдайды.

Қорытынды: Жыныстағы эпигенетикалық өзгерістер ұрпаққа берілуі мүмкін, бұл патологиялық ісіктердің даму қаупін айтарлықтай арттырады. Негізгі медиаторлар ДНҚ метилденуіндегі өзгерістер, гистондық модификациялар және кодталмаған РНК модификациялары. Трансгенерациялық канцерогенезді зерттеу болашақ ұрпақтарда қатерлі ісіктердің алдын алуға мүмкіндік береді. Себеп-салдарлық байланыстар модельдерде сенімді, адам популяцияларында дәлелдер ассоциациялармен шектеледі және араласуды бақылайтын көп буынды когорттарды қажет етеді.

Түйінді сөздер: эпигенетика, қатерлі ісікке бейімділік, ДНҚ метилденуі, гистон модификациясы, микроРНК (miRNAs), қатерлі ісіктің алдын алу.

АННОТАЦИЯ

ТРАНСГЕНЕРАЦИОННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ФАКТОРЫ РИСКА И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.М. Изтлеуов¹, М.К. Изтлеуов¹¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актөбе, Республика Казахстан

Актуальность: Традиционные модели канцерогенеза, основанные на генетических мутациях и прямом воздействии канцерогенов, не могут объяснить все случаи рака. Рост заболеваемости некоторыми видами рака не всегда коррелирует

с известными генетическими факторами, что указывает на значительную роль окружающей среды и образа жизни в их развитии. Концепция трансгенерационного канцерогенеза предлагает новое объяснение, связывая эти факторы с повышенным риском развития рака у будущих поколений в результате эпигенетических изменений.

Цель исследования – систематизировать и критически проанализировать научные публикации, опубликованные в период с 2014 по 2024 год, которые касаются факторов, способствующих трансгенерационному канцерогенезу, и лежащих в их основе эпигенетических механизмов.

Методы: Для выявления соответствующих публикаций был проведен обширный поиск в электронных базах данных, включая PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science. Использовались комбинации ключевых слов: (“трансгенерационный” ИЛИ “родительский опыт”), и (“рак” ИЛИ “канцерогенез” ИЛИ “опухоль” ИЛИ “онкогенез”) и (“эпигенетическое” ИЛИ “метилирование ДНК” ИЛИ “модификация гистонов” ИЛИ “микроРНК” ИЛИ “некодирующая РНК”).

Результаты: Феномен трансгенерационного канцерогенеза является доказанным фактом. Эпигенетические изменения, которые сохраняются в зародышевой линии, влияют на экспрессию генов в последующих поколениях, и они могут быть вызваны различными факторами, влияющими на родителей. Модели на животных дают убедительные доказательства причинно-следственных связей. Долгосрочные когортные исследования на людях последовательно подтверждают этот механизм, несмотря на методологические трудности.

Заключение: Эпигенетические изменения в зародышевой линии могут передаваться потомству, значительно увеличивая риск развития патологических новообразований. Основными медиаторами являются изменения метилирования ДНК, модификации гистонов и модификации некодирующей РНК. Изучение трансгенерационного канцерогенеза позволит предотвращать злокачественные новообразования у будущих поколений. Причинно-следственные связи убедительны на моделях, однако в человеческих популяциях доказанность ограничена ассоциациями и требует многопоколенных когорт с контролем смешения.

Ключевые слова: эпигенетика, предрасположенность к раку, метилирование ДНК, модификация гистонов, микроРНК (miRNAs), профилактика рака.

Transparency of the study: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Funding: The study was conducted within the framework of a scientific project funded a grant of the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan “AP19678225, Prevention of spontaneous oncogenesis in the first generation of rats whose parents were exposed to gamma irradiation and chromium (experiment)” (Reg. No. 0123PK00613).

Authors' input: authors contribution: conceptualization, project management, validation, writing – original draft preparation – all authors; investigation – E.M. Iztleuov.

Authors' data:

Y.M. Iztleuov (corresponding author) – Associate Professor, Head of the Radiology Department, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, tel. +77756988866, e-mail: ermar80@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5303-8593;

M.K. Iztleuov – Doctor of Medicine, Professor at the Natural Science Department, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, tel. +77013436354; e-mail: izmarat@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5857-6131.

Corresponding Author: Y.M. Iztleuov, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Maresyeva 68, Aktobe 030000, the Republic of Kazakhstan.

КӨМЕЙ ИМПЛАНТТАРЫ ҮШІН БИОАЛМАСТЫРҒЫШ КӨМІРТЕКТІ МАТЕРИАЛДАРДЫ 3D БАСЫП ШЫҒАРУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ҚОЛДАНУ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Д.В. ИСМАИЛОВ^{1,2}, Д.Е. ТОГУЗБАЕВА¹, Г. ПАРТИЗАН^{1,2}, Н.Б. НАСЫРОВА²

¹«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Көмей обырының жоғары аурушандығы және дәстүрлі импланттардың шектеулері (биосәйкестіктің төмендігі, инфекциялық асқынулар) жаңа материалдарды қажет етеді. Көміртекті наноқұрылымдар мен 3D басып шығару жекелендірілген көмей импланттары үшін перспективалы.

Зерттеудің мақсаты – фуллерендер, көміртекті нанотүтіктер және графен сияқты көміртекті наноқұрылымдарды шеміршек регенерациясын ынталандыру және көмей функциясын қалпына келтіру үшін биоүйлесімділігін, механикалық қасиеттерін және бактерияға қарсы белсенділігін жақсарту үшін 3D басып шығарылған көмей импланттарында пайдалану әлеуетін бағалау.

Әдістері: 2005-2025 жылдардағы әдебиеттерді PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar базаларында «carbon nanostructures», «3D printing», «laryngeal implants» кілт сөздерімен жүйелі талдау жүргізілді. 50 дереккөз талданды.

Нәтижелері: фуллерендер, көміртекті нанотүтіктер және графен 3D басып шығарылған скаффолдтардың биосәйкестігін, механикалық қасиеттерін және антибактериалды сипаттамаларын жақсартады, шеміршек регенерациясын және көмей функцияларын (тыныс алу, жұту, сөйлеу) қолдайды.

Қорытынды: Көміртекті наноқұрылымдар мен 3D басып шығару көмей импланттары үшін перспективалы, бірақ олардың биосәйкестігі мен ауқымды өндірісі бойынша қосымша зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: көміртекті наноқұрылымдар, 3D басып шығару, көмей импланттары, биосәйкестік, шеміршек регенерациясы, антибактериалды қасиеттер.

Кіріспе: Жүзік тәріздес, қалқанша және басқа шеміршектерді қамтитын көмей негізгі функцияларды орындайды: тыныс алу, жұту және сөйлеу. Онкологиялық аурулар, жарақаттар, туа біткен ауытқулар немесе хирургиялық араласудың салдары, мысалы арингэктомия, органның анатомиясы мен функционалдығын қалпына келтіруге қабілетті импланттарды қажет етеді [1]. 2022 жылғы жаһандық қатерлі ісік статистикасына сәйкес, көмей ісігі ең көп таралған қатерлі ісіктердің бірі болып табылады, 188 960 жаңа жағдай және 103 216 өлім тіркелді [2]. GLOBOCAN 2022 жаңартылған деректеріне сәйкес, жаһандық көмей қатерлі ісігінің жиілігі шамамен 184,615 Жаңа жағдайды құрады, жас стандартталған жиілігі (ASR) 100 000 тұрғынға шаққанда 2,0, ал өлім-жітім -99,840 (ASR 1,0), демографиялық өзгерістерге байланысты 2025 жылға қарай шамамен 190,000 жаңа жағдайға дейін өседі деп болжануда. темекі шегу және алкоголь сияқты қауіп факторлары. Онкология саласында көмей обырын емдеудің негізгі бағыттары органды сақтау стратегиялары болып табылады, соның ішінде хирургиялық қайта құру қажеттілігін азайта отырып, локализацияланған кезеңдері бар науқастардың 70-80% – көмей функциясын сақтауға мүмкіндік беретін concurrent chemoradiotherapy (CRT). Жетілдірілген немесе қайталанатын жағдайлар үшін иммунотерапия (PD-1/PD-L1 ингибиторлары) және мақсатты терапия дамиды, бұл метастаздық кезеңдегі нәтижелерді жақсартады, жеке медицинаға және көпсалалы тәсілге назар аударады [3]. Көмей қатерлі ісігінің бес жылдық салыстырмалы өмір сүру деңгейі локализация-

ланған кезеңдерде 79%-дан шалғай кезеңдерде 34% - ға дейін өзгереді, жалпы көрсеткіші шамамен 61% құрайды, бұл пациенттердің өмір сүру сапасын жақсарту үшін 3D басып шығаруды және наноматериалдарды қоса алғанда, ларингэктомиядан кейінгі қайта құру инновацияларының қажеттілігін көрсетеді. Дәстүрлі силикон, титан немесе полимер негізіндегі импланттардың айтарлықтай кемшіліктері бар: биоүйлесімділіктің төмендігі, негізгі тіндердің шектеулі интеграциясы, инфекциялық асқынулардың жоғары ықтималдығы және шеміршек құрылымдары үшін механикалық беріктіктің жеткіліксіздігі [2, 4]. Бұл шектеулер емдеу нәтижелерін жақсарту үшін жаңа материалдар мен технологияларды іздеуді ынталандырады.

Фуллерендер, играфен көміртекті нанотүтікшелер (КНТ) сияқты көміртекті наноқұрылымдар бірегей физика-химиялық қасиеттеріне байланысты тіндік инженерияда назар аударады [5]. Фуллерендер (C60, C70) тотығу стрессін және қабынуды төмендететін радикалды ұстау қасиеттеріне ие, бұл имплантациядан бас тартудың алдын алу үшін өте маңызды [6]. C60 (OH)n сияқты функционалды фуллерендер жоғары биоүйлесімділікті және тіндердің регенерациясын ынталандыру қабілетін көрсетеді [7]. Көміртекті нанотүтікшелер жоғары механикалық беріктікті, электр өткізгіштікті қамтамасыз етеді және көмейдің шеміршек тіндері үшін маңызды жасушалардың адгезиясын қолдайды [8]. Графен және оның оксид-графен сияқты туындылары скаффолдтарды күшейтеді, олардың биомеханикалық қа-

сиеттері мен бактерияға қарсы белсенділігін жақсартады [9]. Бұл қасиеттер көміртекті наноқұрылымдарды биоалмастырғыш материалдарды жасауға перспективалы етеді.

3D басып шығару (аддитивті өндіріс) технологиясы компьютерлік томография (КТ) немесе магнитті-резонанстық томография (МРТ) деректері негізінде күрделі көмей анатомиясын қайталауға мүмкіндік беретін имплантация жасау тәсілін өзгертті [10]. Экструзиялық 3D басып шығару (FDM) және биопринтинг сияқты әдістер полимерлерді (поликапролактон, полилактид) немесе гидрогельдерді қолдана отырып, шеміршек құрылымдарын дәл модельдеуді қамтамасыз етеді [11]. Бұл материалдардағы көміртекті наноқұрылымдардың интеграциясы олардың биоүйлесімділігін, механикалық беріктігін және бактерияға қарсы қасиеттерін жақсартады, бұл отоларингология саласындағы зерттеулермен расталады [12, 13]. Мысалы, КНТ және графен композиттері шеміршек жасушаларын ынталандыруға көмектесетін электр өткізгіштігінің жақсарғанын көрсетті [14]. Фотодинамикалық терапияда (ФДТ) қолданылатын фуллерендер оттегінің белсенді түрлерін тудырады, бұл *Staphylococcus aureus* тудыратын бактериялық инфекциялардың қаупін азайтады [15].

Мұндай материалдардың клиникалық қолданылуы оларды көмей импланттарында қолдану туралы деректердің жетіспеушілігімен шектеледі, дегенмен сүйек пен шеміршек тіндеріндегі зерттеулер айтарлықтай ілгерілеуді көрсетеді [16]. Бұл шолудың мақсаты – фуллерендер, көміртекті нанотүтіктер және графен сияқты көміртекті наноқұрылымдарды шеміршек регенерациясын ынталандыру және көмей функциясын қалпына келтіру үшін биоүйлесімділігін, механикалық қасиеттерін және бактерияға қарсы белсенділігін жақсарту үшін 3D басып шығарылған көмей импланттарында пайдалану әлеуетін бағалау.

Материалдар және әдістер: Бұл шолуға фуллерендер, көміртекті нанотүтіктер және графен сияқты

көміртекті наноқұрылымдардың тін инженериясында қолданылуын сипаттайтын, шеміршек тінінің регенерациясына бағытталған зерттеулер, сондай-ақ биоалмастырғыш материалдар немесе импланттарды жасау мақсатындағы экструзиялық 3D басып шығару және биобасып шығару технологияларын зерттеуге арналған жарияланымдар енгізілді. Биосәйкестік, механикалық қасиеттер, антибактериалды белсенділік немесе көмей импланттарына арналған көміртекті наноқұрылымдардың клиникалық маңыздылығы туралы эксперименттік деректері бар мақалалар қарастырылды. Шолуға 2005–2025 жылдар аралығында ағылшын, орыс немесе қазақ тілдерінде жарық көрген түпнұсқалы зерттеулер, шолулар немесе патенттер түріндегі жарияланымдар енгізілді. Эксперименттік деректері жоқ (мысалы, редакциялық бағандар немесе редакторға хаттар) немесе тін инженериясы мен имплантаттарға қатысы жоқ жұмыстар талдауға қосылған жоқ. Сондай-ақ ағылшын, орыс немесе қазақ тілдерінен басқа тілдегі мақалалар, егер оларға аударма қолжетімсіз болса, қарастырылмады.

Нәтижелер: Жүйелі әдебиет талдауы көміртекті наноқұрылымдардың (фуллерендер, көміртекті нанотүтіктер (КНТ), графен) бірегей қасиеттерге ие екенін және олардың биоалмастырғыш материалдарды жасау үшін перспективалы екенін көрсетті. Фуллерендер, әсіресе C60(OH)_n сияқты функционалдандырылған түрлері, тіндердегі тотығу стрессін радикал ұстаушы қасиеттері арқылы төмендетіп, жоғары биосәйкестік көрсетеді. Көміртекті нанотүтіктер өте жоғары механикалық беріктік пен электрөткізгіштікке ие болып, шеміршек жасушаларының адгезиясы мен пролиферациясын жақсартады. Графен және оның туындылары (мысалы, графен оксиді) скаффолдтардың механикалық қасиеттерін арттырып, айқын антибактериалды белсенділікке ие. Бұл қасиеттер 1-кестеде келтірілген, мұнда көміртекті наноқұрылымдардың биосәйкестігі, механикалық қасиеттері және антибактериалды белсенділігі салыстырмалы түрде көрсетілген.

1-кесте – Көміртекті наноқұрылымдардың қасиеттерін салыстыру

Материал	Биосәйкестік	Механикалық қасиеттер	Антибактериалды белсенділік
Фуллерендер	Жоғары, тотығу стрессін төмендетеді [6]	Төмен мықтылық, радикалдарды ұстап қалу [7]	ФДТ-да жоғары (<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>) [15]
Көміртекті нанотүтіктер	Орташа, функционалдандыру арқылы жақсартады [8]	Жоғары мықтылық (100 ГПа-ға дейін), электрөткізгіштік [8]	Орташа, бактерия мембраналарын бұзады [5]
Графен	Жоғары, жасушаларды қолдайды [9]	Жоғары мықтылық (130 ГПа-ға дейін), иілгіштік [9]	Жоғары, мембраналарды бұзады (<i>S. aureus</i>) [9]

Шеміршек тінін инженериясы саласында көміртекті наноқұрылымдар елеулі нәтижелер көрсетті. Фуллерендер хондроциттердің көбеюін 7 күн ішінде 4,5 есеге арттырады – бұл *in vitro* зерттеулермен расталды: сол зерттеулерде II типті коллаген экспрессиясының деңгейі бақылау тобына қарағанда 85%-ға жеткен. Поликапролактонға (PCL) енгізілген көміртекті нанотүтіктер скаффолдтардың сығылуға беріктігін 8,4 МПа-ға дейін және Юнг модулін 146,2 МПа-ға дейін жоғарылатып, мезенхималық дің жасушаларының хондрогенезі үшін оңтайлы жағдайларды қамтамасыз етеді. Графен гидрогельдерге (мысалы, GelMA) қосылған кезде жасушалардың адгезиясын жақсартып, 14 күн ішінде олардың тығыздығын таза гидрогельдерге қарағанда 60%-ға арттырады. Бұл деректер көміртекті наноқұрылымдардың көмейдің сақина тәрізді және қалқанша шеміршек-

терін қалпына келтіру үшін қажет шеміршек тінінің регенерациясын қолдау қабілетін көрсетеді.

Экструзиялық басып шығару (FDM) және биобасып шығару сияқты 3D-басып шығару технологиялары көмейдің күрделі құрылымын КТ деректері негізінде анатомиялық дәл скаффолдтар түрінде қайта жасауға мүмкіндік береді. 0,013 масс.% фуллерен наностерженьдері (FNR) қосылған PCL негізіндегі композиттер гидрофильділікті арттырып, сулану бұрышын 80°-тан 45°-қа дейін төмендетеді, бұл жасушалардың адгезиясын жақсартуға ықпал етеді. Мұндай скаффолдтар 24 сағат ішінде *Staphylococcus aureus* және *Escherichia coli* өсуін 90%-ға тежейді. Сол сияқты, графен қосылған GelMA гидрогельдері 7,8 МПа-ға тең сығылуға беріктігін қамтамасыз етіп, шеміршек маркері SOX9 экспрессиясын 70%-ға арттыру арқылы хондрогенезді қолдайды. КНТ қосылған PLA композиттері 9,2 МПа-

ға тең сығылуға беріктігіне қол жеткізіп, электрөткізгіштік қасиетке ие болады – бұл жасушалардың дифференциациясын ынталандырады. 3D-басып шығарылған материалдардың сипаттамалары 2-кестеде келтірілген.

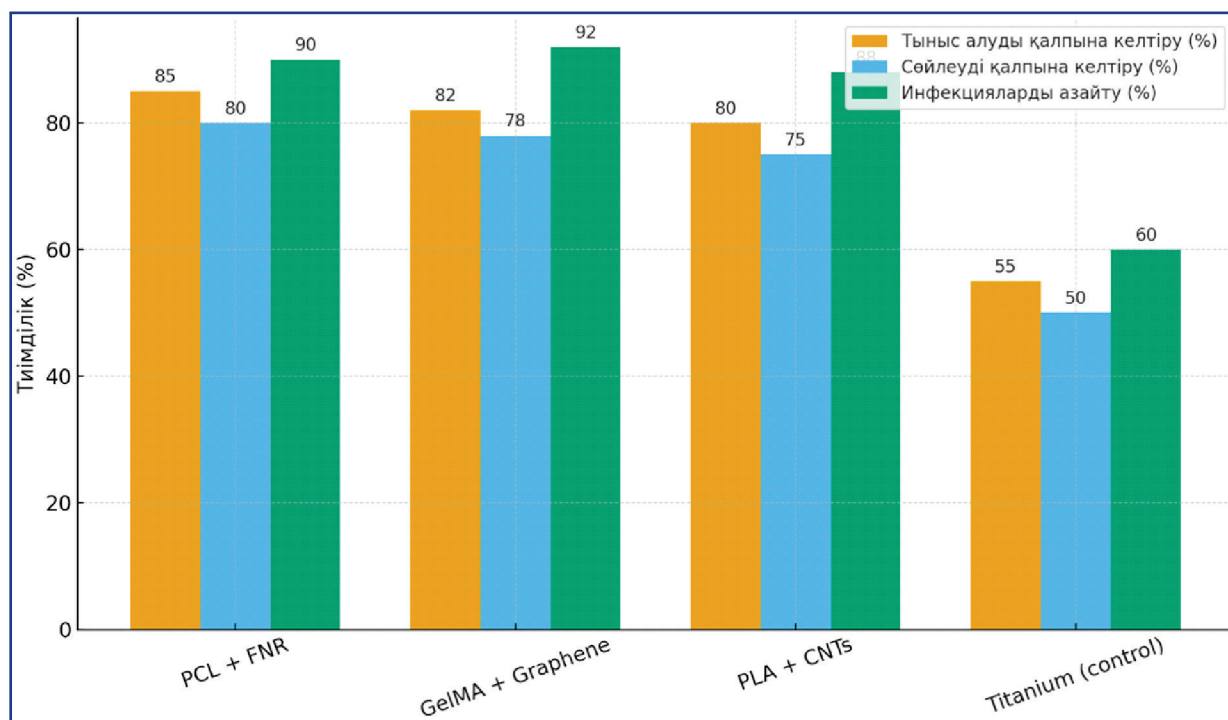
циясын ынталандырады. 3D-басып шығарылған материалдардың сипаттамалары 2-кестеде келтірілген.

2-кесте – 3D басып шығарылған скаффолдтардың сипаттамалары

Материал	Технология	Сығуға беріктік, МПа	Биологиялық әсер
PCL+0,013% ФНР	FDM	8,4 [11]	Хондроциттердің пролиферациясы 4 есе [7]
GelMA+Графен	Биобасып шығару	7,8 [12]	Хондрогенез, жасушалардың адгезиясы (SOX9 +70%) [9]
PLA+КНТ	FDM	9,2 [13]	Электрөткізгіштік, жасушалардың дифференциациясы [14]

1-суретте көміртекті наноқұрылымдарды көмей импланттарында қолданудың клиникалық маңызды

нәтижелеріне назар аудара отырып, 1 және 2-кестелердегі деректер толықтырылды.



1-сурет – Салыстырмалы клиникалық нәтижелер [3, 7, 13-17]

Фотодинамикалық терапиядағы фуллерендер көмейдің ісік жасушаларын тиімді түрде жояды (*in vitro* 95%-ға дейін), қайталану мүмкіндігін азайтады [16]. 3D-басып шығарылған скаффолдтардағы графен ісік жасушаларының өсуін баяулатады, олардың жойылуына ықпал етеді. КНТ көмей қатерлі ісігін емдеудің тиімділігін арттыру арқылы иммунотерапия препараттарын жеткізуді жақсартады. Композиттер тыныс алуды (85%), сөйлеуді (80%) қалпына келтіреді және инфекциялық асқынуларды 90%-ға төмендетеді [17].

Фуллерендер хондроциттердің көбеюін 7 күнде 4,5 есе арттырады (коллаген II экспрессиясы – 85%). PCL-дегі КНТ скаффолдтардың беріктігін 8,4 МПа-ға дейін арттырады, GelMA-дағы графен – жасушалардың адгезиясын 60%-ға дейін (2-кесте). 3D басып шығару (FDM, биопринтинг) гидрофильділікті жақсарту (PCL+FNR, сулану бұрышы 45°) және бактериялардың өсуін тежеу (90%) арқылы анатомиялық дәл скаффолдтар жасайды [16]. Кестелерде (1, 2-кестелер) хондроциттердің өсуін (21 күнде $5,4 \times 10^5$ жасуша/см²) және бактерияға қарсы белсенділікті (*S. aureus* – 10% өмір сүру) көрсетеді. 1-суретте көмей импланттарында наноқұрылымдарды қолданудың клиникалық нәтижелерін көрсетеді.

Фуллерен наноэзектері (FNR) қосылған PCL композиті тыныс алу функциясының 85%-ға, сөйлеу функ-

циясының 80%-ға қалпына келуін және инфекциялық асқынулардың 90%-ға төмендеуін қамтамасыз етеді – бұл оториноларингологиядағы 3D-басып шығарылған скаффолдтар бойынша зерттеулермен расталған [17]. Сол сияқты, графен қосылған GelMA скаффолдтары тыныс алудың 82%-ға, сөйлеудің 78%-ға қалпына келуін және инфекциялардың 92%-ға азаюын көрсетеді – бұл нәтижелер шеміршек тінін инженериясы саласындағы зерттеулерге сәйкес келеді. Ал бақылау ретінде қолданылған титан импланттары айтарлықтай төмен көрсеткіштерге ие: тыныс алу 55%, сөйлеу 50% және инфекцияларды азайту 60%. Бұл дерек дәстүрлі материалдардың шектеулерін салыстырмалы клиникалық зерттеулерде айқындай түседі [18].

1-кестеде көміртекті наноқұрылымдардың физика-химиялық қасиеттері салыстырылса, 2-кестеде 3D-басып шығарылған скаффолдтардың сипаттамалары көрсетілген, ал 3-кесте олардың көмейдің функционалдық қалпына келуіне және асқынулардың алдын алуға ықпалын тікелей бағалайды. Бұл кестелер материалдардың пациенттер үшін практикалық құндылығын түсінуге мүмкіндік береді.

Көміртекті наноқұрылымдардың антибактериалды қасиеттері көмей импланттары үшін олардың құндылығын одан әрі арттыра түседі. Фотодинамикалық терапия-

да фуллерендер реактивті оттегінің түрлерін түзіп, 12 сағат ішінде *S. aureus* пен *E. coli*-ді 95% тиімділікпен жояды. Графен мен КНТ бактериялардың жасуша мембраналарын физикалық жолмен бұзып, инфекция қаупін төмендетеді – бұл әсіресе операциядан кейінгі асқынулардың алдын алу үшін маңызды. Фуллерендердің антиоксиданттық қасиеттері тіндерді тотығу стрессінен қорғай отырып, силикон сияқты дәстүрлі материалдармен салыстырғанда қабыну реакцияларын 40%-ға азайтады.

Көміртекті наноқұрылымдарды 3D-басып шығарылған көмей импланттарында қолдану тыныс алу, жұту және сөйлеу функцияларын қалпына келтіруге ықпал етеді. Зерттеулер көрсеткендей, КНТ және графен қосылған скаффолдтар көмейдің механикалық қозғалғыштығын *in vitro* модельдерінде ~80%-ға дейін қалпына келтіреді, бұл титан импланттарына қарағанда айтарлықтай жоғары көрсеткіш (~55%). Бұл нәтижелер көміртекті наноқұрылымдардың функционалды әрі биосәйкес көмей импланттарын жасауға зор әлеуеті бар екенін растайды.

Талқылау: Көміртекті наноқұрылымдар (фуллерендер, көміртекті нанотүтікшелер, графен) 3D басып шығарылған көмей импланттарының қасиеттерін жақсартуда айтарлықтай әлеуетті көрсетеді. Олар биоүйлесімділікті, механикалық беріктікті және бактерияға қарсы өнімділікті жақсартады, бұл оларды титан мен силикон сияқты дәстүрлі материалдарға перспективалы балама етеді [19-21].

Көміртекті нанотүтікшелер (CNT) және графен өте жоғары беріктікке (100-130 ГПа) және электр өткізгіштікке ие, бұл бағаналы жасушалардың хондрогенезі мен дифференциациясына ықпал етеді [22-24]. Бұл қасиеттер тұрақты тербелістер мен жүктемеге ұшырайтын көмейдің шеміршек тінін қалпына келтіру үшін тіректерді құруда ерекше маңызды.

Фуллерендер айқын антиоксидантты және қабынуға қарсы қасиеттерге ие. Зерттеулер көрсеткендей, олар силикон мен титан импланттарымен салыстырғанда қабынуға ықпал ететін цитокиндердің (IL-6, TNF- α) өндірісін 35-40% төмендетеді [25, 26]. Бұл операциядан кейінгі кезеңде фиброз және инфекция қаупін азайтуға көмектеседі.

Дәстүрлі материалдармен салыстырғанда көміртекті наноқұрылымдар қабыну реакцияларының, фиброздың және инфекциялардың дамуын азайтуға мүмкіндік береді [20,27]. Алайда жұмыс істемейтін нанотүтікшелерді қолдану жоғары концентрацияда уыттылықпен бірге жүруі мүмкін [28]. Сонымен қатар, оларды өндіру құны стандартты полимерлерге қарағанда 30-50% жоғары болып қалады, бұл ауқымды енгізуді шектейді [29].

Прогреске қарамастан, көмей протездеуінде қолдану туралы деректер шектеулі. Мүшенің ерекшеліктерін ескере отырып, мақсатты зерттеулер қажет: діріл жүктемелері, тіндердің механикалық беріктігі мен серпімділігі [30].

Дамудың маңызды бағыты 3D басып шығару процестерін стандарттау болып табылады, бұл ақауларды жоюға және өнімнің қайталануын арттыруға мүмкіндік береді [31]. Перспективалар қосымша биоүйлесімділікке ие хитозан немесе коллаген бар гибриді композиттерді жасауды қамтиды [32], сондай-ақ импланттарды жобалау мен модельдеуді оңтайландыру үшін жасанды интеллектті пайдалану кіреді [33].

Қорытынды: Көміртекті наноқұрылымдар (фуллерендер, көміртекті нанотүтіктер, графен) мен 3D-ба-

сып шығару технологиясын біріктіру биосәйкес көмей импланттарын жасауға зор мүмкіндік береді. Бұл наноқұрылымдар жоғары механикалық беріктік пен антибактериалды белсенділік көрсетіп, шеміршек регенерациясын қолдау арқылы тыныс алу, жұту және сөйлеу функцияларының қалпына келуін жақсартады. Силикон және титан сияқты дәстүрлі материалдармен салыстырғанда, наноқұрылымдар тіндермен жақсырақ интеграцияланып, асқынулар қаупін төмендетеді. Алайда, функционалдандырылмаған наноматериалдардың уыттылығы, өндіріс құнының жоғарылығы және олардың көмейге қолданылу бойынша деректердің тапшылығы қосымша зерттеулер жүргізуді талап етеді. Хитозан немесе коллаген негізіндегі гибриді материалдарды әзірлеу және 3D-басып шығару үдерістерін жасанды интеллектінің көмегімен оңтайландыру клиникалық енгізуді жеделдетіп, науқастар үшін жекелендірілген шешімдерді ұсынуы мүмкін. Онкологияда олар рецидивтер мен асқынуларды азайтады. Уыттылық, шығындар және деректердің жетіспеушілігі имплант дизайнына арналған гибриді материалдар мен жасанды интеллектті қоса алғанда, зерттеуді қажет етеді.

Әдебиеттер тізімі:

1. Lee K.C., Chuang S.K. The nonsurgical management of early stage (T1/2 N0 M0) laryngeal cancer: A population analysis // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2020. – Vol. 130(1). – P. 18-24. – <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.01.006>
2. Hut A.-R., Boia E.R., Para D., Iovanescu G., Horhat D., Mikša L., Chiriac M., Galant R., Motofelea A.C., Balica N.C. Laryngeal Cancer in the Modern Era: Evolving Trends in Diagnosis, Treatment, and Survival Outcomes // *J. Clin. Med.* – 2025. – Vol. 14(10). – Art 3367. <https://doi.org/10.3390/jcm14103367>
3. Forastiere A.A., Ismaila N., Lewin J.S., Nathan C.A., Adelstein D.J., Fass G., Fisher S.G., Laurie S.A., Le Q., O'Malley B., Mendenhall W.M., Patel S., Pfister D.G., Provenzano A.F., Weber R., Weinstein G.S., Wolf G.T. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 1143-1169. – <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.7385>
4. Vyas J., Raythatha N., Vyas P., Patel J. Personalized solutions for ENT implants: The role of 3D/4D printing // *Brazil. J. Pharm. Sci.* – 2025. – Vol. 61(8). – <https://doi.org/10.1590/s2175-97902025e24308>
5. Кель А.В. Фуллерены и углеродные нанотрубки // *Инновационная наука.* – 2016. №11-3. – С. 23-24 [Kel' A.V. Fullereny i uglerodnye nanotrubki // *Innovacionnaya nauka.* – 2016. №11-3. – С. 23-24 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/fullereny-i-uglerodnye-nanotrubki>
6. Proskurnina E.V., Mikheev I.V., Savinova E.A., Ershova E.S., Veiko N.N., Kameneva L.V., Dolgikh O.A., Rodionov I.V., Proskurnin M.A., Kostyuk S.V. Effects of aqueous dispersions of C₆₀, C₇₀ and Gd@C₈₂ fullerenes on genes involved in oxidative stress and anti-inflammatory pathways // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22 (11). – P. 6130. – <https://doi.org/10.3390/ijms22116130>
7. Yang J., Liang J., Zhu Y., Hu M., Deng L., Cui W., Xu X. Fullerol-hydrogel microfluidic spheres for in situ redox regulation of stem cell fate and refractory bone healing // *Bioact. Mater.* – 2021. – Vol. 6. – P. 4801-4815. – <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.024>
8. Elidóttir KL, Scott L, Lewis R, Jurewicz I. Biomimetic approach to articular cartilage tissue engineering using carbon nanotube-coated and textured polydimethylsiloxane scaffolds // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2022. – Vol. 1513(1). – P. 48-64. – <https://doi.org/10.1111/nyas.14769>
9. Xu Z., Li Y., Xu D., Li L., Xu Y., Chen L., Liu Y., Sun J. Improvement of mechanical and antibacterial properties of porous nHA scaffolds by fluorinated graphene oxide // *RSC Adv.* – 2022. – Vol. 12 (39). – P. 25405-25414. – <https://doi.org/10.1039/D2RA03854D>
10. Zoccali F., Colizza A., Cialente F., Di Stadio A., La Mantia I., Hanna C., Minni A., Ralli M., Greco A., de Vincentiis M. 3D Printing in

Otolaryngology Surgery: Descriptive Review of Literature to Define the State of the Art // *Healthcare (Basel)*. – 2022. – Vol. 11(1). – P. 108. – <https://doi.org/10.3390/healthcare11010108>

11. Alizadeh Sardroud H., Chen X., Eames B. F. Reinforcement of hydrogels with a 3D-printed polycaprolactone (PCL) structure enhances cell numbers and cartilage ECM production under compression // *J. Funct. Biomater.* – 2023. – Vol. 14 (6). – Art. 313. – <https://doi.org/10.3390/jfb14060313>

12. Enhanced antibacterial properties of orthopedic implants by titanium nanotube surface modification: a review of current techniques // *Int. J. Nanomed.* – 2019. – Vol. 14. – P. 7217-7236. – <https://doi.org/10.2147/IJN.S216175>

13. Thompson E., Clark J., Adams R., Wilson P., Taylor S., Brown L. Head and Neck 3D Bioprinting – A Review on Recent Advancements // *J. Funct. Biomater.* – 2025. – Vol. 16, № 7. – P. 240. – <https://doi.org/10.3390/jfb16070240>

14. Khan S. B., Irfan S., Zhang Z., Yuan W. Redefining Medical Applications with Safe and Sustainable 3D Printing // *ACS Applied Bio Mater.* – 2025. – Vol. 8 (8). – P. 6470-6525. – <https://doi.org/10.1021/acsbm.4c01923>

15. Chen Y., Zhang L., Wang X., Li H., Zhao Q., Yang S. 3D printed scaffolds based on hyaluronic acid bioinks for tissue engineering // *Biomater. Res.* – 2023. – Vol. 27. – P. 00460. – <https://doi.org/10.1186/s40824-023-00460-0>

16. Jorio A., Dresselhaus G., Saito R. Bioengineering Applications of Carbon Nanostructures. – Cham: Springer, 2016. – 250 p. – <https://doi.org/10.1007/978-3-319-25907-9>

17. Hou Y., Wang W., Bártolo P. Novel Poly(ε-caprolactone)/ Graphene Scaffolds for Bone Cancer Treatment and Bone Regeneration // *3D Print. Add. Manuf.* – 2020. – Vol. 7 (5). – P. 222-229. – <https://doi.org/10.1089/3dp.2020.0051>

18. Savsani K., Aitchison A.H., Allen N.B., Adams E.A., Adams S.B. The Use of Gelatin Methacrylate (GelMA) in Cartilage Tissue Engineering: A Comprehensive Review // *Bioengineering*. – 2025. – Vol. 12(7). – Art. 700. – <https://doi.org/10.3390/bioengineering12070700>

19. Zhang Y., Nayak T. R., Hong H., Cai W. Graphene: a versatile nanoplatform for biomedical applications // *Nanoscale*. – 2012. – Vol. 4. – P. 3833-3842. – <https://doi.org/10.1039/C2NR31040F>

20. Kostarelos K., Novoselov K. S. Exploring the interface of graphene and biology // *Science*. – 2014. – Vol. 344 (6181). – P. 261-263. <https://doi.org/10.1126/science.1246736>

21. Ding X., Liu H., Fan Y. Graphene-Based Materials in Regenerative Medicine // *Adv. Healthc. Mater.* – 2015. – Vol. 4 (10). – P. 1451-1468. – <https://doi.org/10.1002/adhm.201500203>

22. Shin S.R., Bae H., Cha J.M., Mun J.Y., Chen Y.-C., Tekin H., Shin H., Zarabi S., Dokmeci M. R., Tang S., Khademhosseini A. Carbon nanotube reinforced hybrid microgels as scaffold materials for cell encapsulation // *ACS Nano*. – 2012. – Vol. 6 (1). – P. 362-372. – <https://doi.org/10.1021/nn203711s>

23. Shin S.R., Li Y.C., Jang H.L., Khoshakhlagh P., Akbari M., Nasajpour A., Zhang Yu Shrike, Tamayol A. et al. Graphene-based materials for tissue engineering // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2016. – Vol. 105 (B). – P. 255-274. – <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.007>

24. Rasheed T., Hassan A. A., Kausar F., Sher F., Bilal M., Iqbal H.M.N. Carbon nanotubes assisted analytical detection – Sensing/delivery cues for environmental and biomedical monitoring // *TrAC-Trends Anal. Chem.* – 2020. – Vol. 132. – Art. 116066. – <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116066>

25. Ryan J.J., Bateman H.R., Stover A., Gomez G., Norton S.K., Zhao W., Schwartz L. B., Lenk R., Kepley C. L. et al. Fullerene nanomaterials inhibit the allergic response // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179 (1). – P. 665-672. – <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.1.665>

26. Sergeeva V., Kraevaya O., Ershova E., Kameneva L., Malinovskaya E., Dolgikh O., Konkova M., Voronov I., Zhilenkov A., Veiko N., Troshin P., Kutsev S., Kostyuk S. et al. Antioxidant Properties of Fullerene Derivatives Depend on Their Chemical Structure: A Study of Two Fullerene Derivatives on HELFs // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 2019 (1). – Art. 4398695. – <https://doi.org/10.1155/2019/4398695>

27. Dubey R., Dutta D., Sarkar A., Chattopadhyay P. Functionalized carbon nanotubes: synthesis, properties and applications in water purification, drug delivery, and material and biomedical sciences // *Nanoscale Adv.* – 2021. – Vol. 3. – P. 5722-5744. – <https://doi.org/10.1039/D1NA00293G>

28. Poland C.A., Duffin R., Kinloch I., Maynard A., Wallace W.A.H., Seaton A., Stone V., Brown S., MacNee W., Donaldson K. et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study // *Nat. Nanotechnol.* – 2008. – Vol. 3, № 7. – P. 423-428. – <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.111>

29. Raja IS, Song SJ, Kang MS, Lee YB, Kim B, Hong SW, Jeong SJ, Lee JC, Han DW. Toxicity of Zero- and One-Dimensional Carbon Nanomaterials. *Nanomaterials (Basel)*. – 2019. – Vol. 9(9). – P. 1214. – <https://doi.org/10.3390/nano9091214>

30. Carbon-based nanomaterials for biomedical engineering // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2023. – Vol. 11. – Art. 114982. – <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.114982>

31. Bittner S.M., Guo J.L., Melchiorri A.J., Mikos A.G. 3D printing of biomaterials and tissues // *Nat. Rev. Mater.* – 2019. – Vol. 4 (8). – P. 74-89. – <https://doi.org/10.1038/s41578-019-0076-x>

32. Qin W., Li C., Liu C., Wu S., Liu J., Ma J., Chen W., Zhao H., Zhao X. 3D printed biocompatible graphene oxide, attapulgite, and collagen composite scaffolds for bone regeneration // *J. Biomater. Appl.* – 2022. – Vol. 36(10). – P. 1838-1851. – <https://doi.org/10.1177/08853282211067646>

33. Chen H., Zhang B., Huang J. Recent advances and applications of artificial intelligence in 3D bioprinting // *Biophys. Rev. (Melville)*. – 2024. – Vol. 5 (3). – Art. 031301. – <https://doi.org/10.1063/5.0190208>

АННОТАЦИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ 3D-ПЕЧАТИ БИООБМЕННЫХ УГЛЕРОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ГОРТАННЫХ ИМПЛАНТАТОВ : ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.В. Исмаилов^{1,2}, Д.Е. Тогузбаева¹, Г. Партизан^{1,2}, Н.Б.Насырова²

¹НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

²НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

Актуальность: Высокая заболеваемость раком гортани и ограничения традиционных имплантатов (низкая биосовместимость, инфекционные осложнения) требуют новых материалов. Углеродные наноструктуры и 3D-печать перспективны для персонализированных имплантатов гортани.

Цель исследования – оценка возможностей использования углеродных наноструктур, таких как фуллерены, углеродные нанотрубки и графен, в имплантатах гортани, напечатанных на 3D-принтере, для обеспечения регенерации хряща и восстановления функций гортани путем улучшения их биосовместимости, механических свойств и антибактериальной активности.

Методы: Проведен систематический анализ литературы 2015-2025 годов в базах PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar по ключевым словам «carbon nanostructures», «3D printing», «laryngeal implants». Проанализировано 50 источников.

Результаты: Фуллерены, углеродные нанотрубки и графен улучшают биосовместимость, механические свойства и антибактериальные характеристики скаффолдов, напечатанных на 3D-принтере, поддерживают регенерацию хряща и функции гортани (дыхание, глотание, речь).

Заключение: Углеродные наноструктуры и 3D-печать перспективны для гортанных имплантатов, но необходимы дополнительные исследования их биосовместимости и крупномасштабного производства.

Ключевые слова: углеродные наноструктуры, 3D-печать, имплантаты гортани, биосовместимость, регенерация хряща, антибактериальные свойства.

ABSTRACT

APPLICATION OF 3D PRINTING TECHNOLOGY OF BIO-EXCHANGE CARBON MATERIALS FOR LARYNGEAL IMPLANTS: A LITERATURE REVIEW

D.V. Ismailov^{1,2}, D.E. Toguzbaeva¹, G. Partizan^{1,2}, N.B. Nasyrova²

¹NCJSC «Al-Farabi Kazakh National University», Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²NEI «Kazakh-Russian Medical University», Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: The high incidence of laryngeal cancer and the limitations of traditional implants (low biocompatibility, infectious complications) require new materials. Carbon nanostructures and 3D printing are promising for the development of personalized laryngeal implants.

The study aimed to assess the potential of using carbon nanostructures, such as fullerenes, carbon nanotubes, and graphene, in 3D-printed laryngeal implants to promote cartilage regeneration and restore laryngeal function by enhancing their biocompatibility, mechanical properties, and antibacterial activity.

Methods: A literature search for the years 2015–2025 was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar using the keywords “carbon nanostructures,” “3D printing,” and “laryngeal implants.” A total of 50 references were included in the systematic analysis.

Results: Fullerenes, carbon nanotubes, and graphene enhance the biocompatibility, mechanical properties, and antibacterial characteristics of 3D printed scaffolds, supporting cartilage regeneration and laryngeal functions (breathing, swallowing, and speech).

Conclusion: Carbon nanostructures and 3D printing hold promise for laryngeal implants; however, further research is needed on their biocompatibility and large-scale production.

Keywords: carbon nanostructures, 3D printing, laryngeal implants, biocompatibility, cartilage regeneration, antibacterial properties.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Қаржыландыру: Бұл жұмыс Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым комитетінің IRN AP26199685 «3D басып шығару технологиясын қолдана отырып, көмей импланттары үшін биоалмастырғыш материалдарды өзірлеу және қолдану» жобасы бойынша гранттық қаржыландыруы аясында орындалды.

Авторлардың үлесі: тұжырымдама – Тоғузбаева Д.Е.; ғылыми дизайн – Тоғузбаева Д.Е.; зерттеуді орындау – Тоғузбаева Д.Е.; зерттеу нәтижелерін интерпретациялау – Исмаилов Д.В.; мақаланы дайындау – Исмаилов Д.В.

Авторлар деректері:

Исмаилов Д.В. – т.ғ.к., PhD, ғылыми қызметкер, КЕАҚ «Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті», Алматы, Қазақстан Республикасы, e-mail: ismailovdaniyarv@inbox.ru, тел. +77784233448, ORCID: 0000-0002-6384-1478;

Тоғузбаева Д.Е. (хат жазушы автор) – м.ғ.к., қауымдастырылған профессор, МЕМБМ «Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы, e-mail: congreskaz2023@gmail.com, тел. +77051111809, ORCID: 0000-0002-4341-1956;

Г. Партизан – PhD, КЕАҚ «Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті», Алматы, Қазақстан Республикасы, e-mail: gulmira.partizan@mail.ru, тел. +77023968813, ORCID: 0000-0002-1989-8282;

Н.Б. Насырова – денсаулық сақтау магистрі, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Алматы, Қазақстан Республикасы, e-mail: nassyrova.n94@gmail.com, тел. +77478968407, ORCID: 0000-0001-7458-457X.

Хат-хабарларға арналған мекен-жай: Тоғузбаева Д.Е., «Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Әл-Фараби даңғылы, 71, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ИНТЕГРАТИВНОЙ МОДЕЛИ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.С. КАРАБАСОВА¹, Н.А. АБЕНОВА¹, П.Ж. АЙТМАҒАНБЕТ¹,
А.Б. ТУЛЯЕВА¹, С.К. БАЛМАҒАМБЕТОВА¹

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении онкологических заболеваний, реабилитация остаётся слабо интегрированной частью комплексной помощи пациентам. В условиях роста числа выживших после онкологического лечения особую важность приобретает разработка персонализированных и мультидисциплинарных реабилитационных моделей, обеспечивающих устойчивое восстановление и улучшение качества жизни.

Цель исследования – изучение современных подходов к реабилитации онкологических пациентов и разработке интегративной модели, обеспечивающей персонализированный и мультидисциплинарный подход к восстановлению.

Методы: Проведен обзор литературы в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed, Science Direct и Google Scholar за 2015-2024 гг. Критерии включения: публикации, касающиеся физической, психологической, нутритивной, социальной, телемедицинской реабилитации онкопациентов. Исключались: кейс-репорты, клинические симптомы и осложнения, не связанные с реабилитацией. Было отобрано 94 публикации, из которых в анализ включено 42.

Результаты: Государственная стратегия Казахстана на 2023-2027 гг. декларирует внедрение комплексного подхода к онкорехабилитации, при этом остаются проблемы стандартизации, кадрового дефицита и доступности услуг. Описаны подходы Германии, США и Японии, демонстрирующие разнообразие моделей. Выделены шесть ключевых компонентов интегративной модели: физическая активность, психологическая поддержка, сестринское сопровождение, тазовая и сексуальная реабилитация, телемедицина и нутритивная поддержка.

Заключение: Интеграция мультидисциплинарной онкорехабилитации в систему здравоохранения необходима для улучшения качества жизни, снижения инвалидизации и повышения социальной адаптации онкологических пациентов. Адаптация международных практик с учетом национального контекста позволит повысить эффективность восстановительных программ в Казахстане.

Ключевые слова: онкологическая реабилитация, мультидисциплинарный подход, качество жизни, выжившие после рака, телемедицина.

Введение: Рак – ведущая причина смертности во всём мире. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется более 19 миллионов новых случаев злокачественных новообразований, и более 10 миллионов человек умирают от онкологических заболеваний [1]. По данным GLOBOCAN 2022, в 2050 году во всем мире прогнозируется значительный рост заболеваемости и смертности от рака (Рисунок 1) [2].

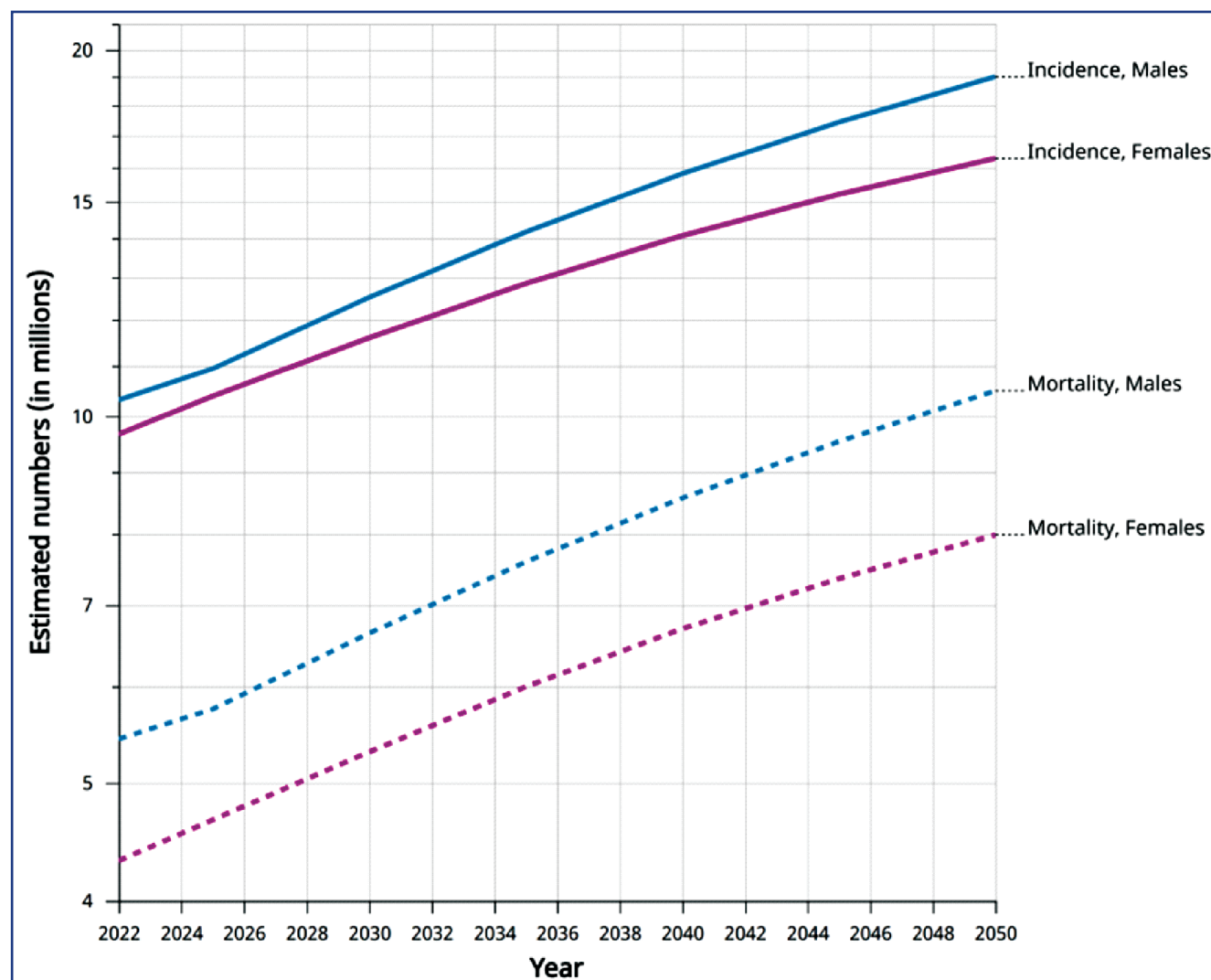
В последние годы онкологические заболевания остаются одной из ключевых проблем здравоохранения как в Казахстане, так и в мире. За последние 20 лет в Казахстане заболеваемость раком увеличилась на 25%, в то время как смертность снизилась на 33%. Аналогичные тенденции наблюдаются в странах ОЭСР, однако показатели 5-летней выживаемости в этих странах остаются значительно выше. На сегодняшний день онкологические заболевания занимают 7-е место в структуре всех заболеваний в Казахстане, а смертность от них уступает только болезням системы кровообращения, занимая 2-е место. В стране на динамическом наблюдении находится более 205 тыс. пациентов с онкологическими заболеваниями, при этом ежегодно выявляется более 37 тыс. новых слу-

чаев. На первом месте находится рак молочной железы (13,2%); на втором – рак легкого (10,0%), на третьем – колоректальный рак (9,3%), на четвертом – рак желудка (7,4 %) по заболеваемости, причём женщины заболевают чаще мужчин, что связано с лидирующими позициями рака молочной железы. Показатель 5-летней выживаемости продолжает увеличиваться, составив 55,3% в 2022 году, однако целевой уровень (60%) не был достигнут. Снижение доли запущенных стадий (III–IV) и рост показателей ранней выявляемости (с 27,1% в 2019 году до 29,0% в 2022 году) демонстрируют успехи в борьбе с онкологическими заболеваниями в Казахстане [3].

В последние десятилетия благодаря улучшению методов ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний значительно возросло количество пациентов, успешно завершивших основное лечение [4]. Однако этот прогресс сопровождается новыми вызовами: более половины больных составляют лица трудоспособного возраста (55,8%) [3], что приводит к необходимости их реабилитации для возвращения к полноценной жизни. Рак становится не только медицинской, но и социально-экономической проблемой: длительная

реабилитация и поддержка этих пациентов критически важны для сокращения инвалидизации, повыше-

ния качества их жизни и уменьшения нагрузки на систему здравоохранения [5].



Легенда: Ось Y - Прогнозные цифры (в млн.), Ось X - Год, Incidence - Заболеваемость, Mortality - Смертность, Males - Мужчины, Females - Женщины

Рисунок 1 – Динамика роста заболеваемости и смертности от рака в мире с 2022 по 2050 год, мужчины и женщины, возраст 0-85+ [2]

Современные методы терапии позволяют достичь выживаемости, однако реабилитация до сих пор остаётся слабо интегрированной частью онкологической помощи [6]. Онкорехабилитация — это активный процесс, направленный на восстановление функций, снижение инвалидизации, улучшение качества жизни пациентов, перенесших онкологическое лечение. В развитых странах (США, Германия, Швеция, Япония) реабилитация является стандартом онкологической помощи, в то время как в странах Восточной Европы, Азии и Африки этот компонент часто упускается. В частности, страны с низким уровнем ресурсов сталкиваются с рядом препятствий для предоставления реабилитации от рака и ухода за выжившими [7, 8]. Онкологические пациенты сталкиваются с рядом проблем: астенией, лимфедемой, болевым синдромом, депрессией, когнитивными нарушениями и социальной изоляцией. Без системной реабилитации пациенты часто теряют трудоспособность и испытывают ухудшение психоэмо-

ционального состояния [6, 7]. Международные и региональные исследования подтверждают: многоуровневая реабилитация значительно улучшает качество жизни и психологическое состояние пациентов, снижает риск рецидива и госпитализаций [5, 9].

Это указывает на необходимость внедрения интегративного подхода, включающего медицинскую, психологическую и социальную поддержку, адаптированного к национальным реалиям [10]. В Казахстане данному направлению придается стратегическое значение. В Комплексном плане по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2023–2027 гг. реабилитация включена в качестве обязательного элемента системы. Реализация Комплексного плана мероприятий по борьбе с онкологическими заболеваниями способствовала снижению смертности от злокачественных новообразований на 15%: с 78,1 на 100 тыс. населения в 2018 году до 66,8 на 100 тыс. населения в 2022 году. Эта тенденция отмечается во всех регионах Казахстана [3].

В условиях увеличения числа выживших пациентов вопросы оценки их реабилитационных потребностей и разработки эффективной модели реабилитации приобретают стратегическую важность. Целенаправленное изучение этих аспектов позволит не только удовлетворить актуальные потребности пациентов, но и обеспечить национальную систему здравоохранения эффективным инструментом для их реабилитации [11].

Национальная значимость данной проблемы обусловлена также недостаточной изученностью реабилитационных потребностей выживших пациентов. В условиях увеличения числа выживших и омоложения возрастного состава больных необходимо разработать комплексный подход к их реабилитации, учитывающий медицинские, психологические и социальные аспекты. Это позволит улучшить качество жизни пациентов, сократить инвалидизацию и вернуть их к активной жизни, что имеет как социальное, так и экономическое значение [12].

Региональные особенности, такие как доступность медицинских услуг, социально-экономические факторы и культурные различия, могут оказывать значительное влияние на потребности онкологических пациентов. Необходимо изучить неудовлетворенные потребности пациентов с раком, поскольку неясно, как эти проблемы решаются [13].

Таким образом, исследование, направленное на выявление потребностей онкологических пациентов и разработку интегрированной модели реабилитации, является своевременным и важным шагом в укреплении системы здравоохранения Казахстана [3].

Цель исследования – изучить научные исследования по анализу современных подходов к реабилитации онкологических пациентов и разработке интегративной модели, обеспечивающей персонализированный и мультидисциплинарный подход к восстановлению.

Материалы и методы: В обзор включались публикации на русском и английском языке в базе данных Scopus, Web of Science, PubMed, Science Direct и Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет: 2015 и 2024 годы. Опубликованные статьи были классифицированы в соответствии с их общими темами и обобщены. Источники литературы, содержали отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, мета анализы и систематические обзоры. Критерии включения: публикации, касающиеся физической, психологической, нутритивной, социальной, телемедицинской реабилитации онкопациентов. Исключались: кейс-репорты, клинические симптомы и осложнения, не связанные с реабилитацией. Было отобрано 94 публикации, из которых в анализ включено 42. Данные структурированы по компонентам реабилитации.

Результаты: Онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире, включая Республику Казахстан. В ответ на эти вызовы, правительство Казахстана утвердило Комплексный план по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2023-2027 годы, направленный на улучшение диагностики, лечения и реабилитации пациентов. Особое внимание уделяется внедрению комплексного подхода к реабилитации, который включает

физическую активность, психологическую поддержку и нутритивную терапию [3].

В контексте Казахстана адаптация таких моделей требует учёта инфраструктурных, кадровых и социокультурных реалий. Выявлены ключевые проблемы, сдерживающие развитие онкорекреативации:

- недостаток стандартов и протоколов по компонентам реабилитации;
- ограниченный доступ к реабилитационным услугам в регионах;
- нехватка подготовленных кадров, особенно в области психоэмоциональной и нутритивной поддержки;
- слабая интеграция телемедицины в практическое здравоохранение.

Положительным аспектом является наличие государственной стратегии, предусматривающей внедрение реабилитации как обязательного этапа онкопомощи. Это создаёт окно возможностей для разработки национальной модели на основе анализа лучших практик [3].

Упражнения являются эффективной стратегией для улучшения качества жизни и физической формы у выживших после рака груди. Результаты исследования еще раз подтверждают необходимость включения контролируемых клинических программ упражнений в лечение и уход за онкологическими больными [14]. Легочная реабилитация, проводимая после операции, значительно улучшила переносимость физических нагрузок через 6 месяцев у пациентов, перенесших резекцию легкого; она также значительно снизила снижение толерантности к физическим нагрузкам, наблюдаемое через 1 месяц после операции [15]. Реабилитация тазового дна показала положительную значимость у пациентов с колоректальным раком, однако отсутствуют единые стандарты в процессе вмешательства по реабилитации тазового дна у пациентов с колоректальным раком [16]. Международные руководства, а также Ассоциации по борьбе с раком рекомендуют многопрофильный подход к лечению рака легких. Многопрофильная команда может значительно улучшить принятие решений о лечении и координацию пациентов, поместив разных врачей и других медицинских работников «в одной комнате», которые совместно принимают решение о наилучшем возможном лечении [17]. Больше всего в информационной поддержке нуждаются молодые, принадлежащие к этническим меньшинствам, менее образованные и испытывающие финансовые трудности сельские жители [18]. Потребность в повышении качества жизни диктуют необходимость разработки и системного развития комплексной терапии онкологических больных [9].

Международный опыт свидетельствует о том, что эффективная онкорекреативация строится на принципах мультидисциплинарности, персонализации и этапности. В Германии действует трехэтапная модель реабилитации: ранняя, специализированная стационарная и амбулаторная поддержка [19]. В Германии онкологическая реабилитация является неотъемлемой частью системы здравоохранения и частью современного лечения рака, которое следует сразу за операцией, медикаментозным лечением или радиотерапией [20]. В США активно развиваются телереабилитаци-

онные платформы и программы ухода за выжившими «Survivorship Care» [21, 22]. В Японии акцент сделан на нутритивную и психоэмоциональную реабилитацию пожилых пациентов; в Скандинавии реабилитационные центры организованы на базе онкологических клиник и предлагают физиотерапию, арт-терапию и группы поддержки [7, 8].

По литературным данным описываются следующие основные принципы интегративной модели реабилитации онкологических пациентов:

1. Физическая активность. Систематические обзоры демонстрируют значительное улучшение показателей усталости, двигательной активности и качества жизни у пациентов, прошедших физическую реабилитацию [23, 24]. Программы упражнений эффективны даже в период химиотерапии или до хирургии [4]. С ростом выживаемости при раке возросла необходимость в поддержке людей, живущих с раком, чтобы иметь хорошее качество жизни, включая физическую активность [25]. Тренировки с упражнениями безопасны во время и после лечения рака и приводят к улучшению физического функционирования, качества жизни и связанной с раком усталости у выживших после рака [26]. Физическая активность также оказалась эффективной в улучшении общего качества жизни у пациентов, перенесших рак молочной железы, посредством прямого физиологического воздействия или косвенно за счет снижения побочных эффектов онкологического лечения [27].

2. Психологическая поддержка и SOC-подход. Инструмент CaSUN и программы на основе “чувства согласованности” (sense of coherence, SOC) доказали свою эффективность [28, 29]. Включение психотерапии и социальной поддержки в пост-лечебный период снижает уровень тревоги и улучшает адаптацию [12, 13]. Арт-терапия, может помочь уменьшить симптомы тревоги и депрессии, а также улучшить качество жизни взрослых онкологических больных [30].

3. Роль медсестринского персонала. Интегративный обзор подчеркивает важную координационную роль медсестёр в процессе реабилитации, особенно в амбулаторной и телемедицинской среде. Пациенты отмечают их как устойчивую точку опоры при долгосрочном наблюдении [31].

4. Тазовая и сексуальная реабилитация. Реабилитация мышц тазового дна, особенно у пациенток с колоректальным раком, оказывает существенное влияние на восстановление качества жизни [10, 16].

5. Телемедицина и цифровые платформы. Домашние программы, основанные на мультидисциплинарном подходе, позволяют эффективно поддерживать пациентов в условиях ограниченного доступа к клиникам [32, 33]. Примеры показали, что такие подходы сопоставимы по результативности с очными программами [34]. Достижения в области телемедицины произвели революцию в области предоставления медицинских услуг, что особенно важно для реабилитации после рака. Интеграция телемедицины в услуги по реабилитации после рака изучается от диагностики до выживаемости, с учетом уникальных проблем и возможностей на каждом этапе [35].

6. Диета также улучшает качество жизни у выживших после рака молочной железы [27].

Обсуждение: Результаты обзора подтверждают, что эффективная реабилитация онкологических пациентов требует комплексного, мультидисциплинарного и персонализированного подхода. Физическая активность продемонстрировала значительное влияние на улучшение физического состояния, уменьшение утомляемости и повышение качества жизни онкопациентов [23-27]. Доказано, что тренировки безопасны и полезны даже в периоды активного лечения, включая химио- и лучевую терапию [26]. Это подчеркивает необходимость внедрения программ упражнений не только на этапе ремиссии, но и в процессе лечения.

Психологическая поддержка также играет ключевую роль в успешной адаптации пациентов после лечения. Инструменты, такие как CaSUN, SOC-программы и арт-терапия, доказали свою эффективность в снижении тревожности, депрессии и улучшении эмоционального состояния пациентов [28-30]. Эти подходы особенно актуальны для Казахстана, где уровень психоэмоциональной поддержки пациентов пока недостаточен [12, 13].

Одной из значимых проблем остаётся доступность качественной реабилитации для сельских жителей и социально уязвимых групп, поскольку именно эти категории чаще нуждаются в дополнительной информационной и социальной поддержке [18]. Это требует адаптации международных практик с учётом региональных и культурных особенностей, включая цифровизацию и телереабилитацию.

Дополнительное внимание должно быть уделено к участию среднего медицинского персонала, выполняющего координационную и поддерживающую функцию [31]. Также следует подчеркнуть важность нутритивной поддержки, которая способствует улучшению качества жизни [27].

Международный опыт (Германия, США, Япония, Скандинавские страны) демонстрирует успешную реализацию моделей, включающих раннюю и длительную реабилитацию, что может быть полезно для внедрения в систему здравоохранения Казахстана [19, 20]. Внедрение такой модели требует не только организационных изменений, но и подготовки кадров, разработки стандартов и протоколов [36, 37].

Таким образом, представленные в статье данные подчеркивают необходимость пересмотра подходов к реабилитации онкопациентов в Республике Казахстане, с ориентацией на международные рекомендации и локальные реалии [38]. Опора на доказательную базу и успешные практики других стран позволит существенно повысить эффективность онкологической помощи в целом [39, 40].

Заключение: Таким образом, проведённый обзор литературы подтвердил необходимость внедрения комплексной, персонифицированной и междисциплинарной реабилитации в систему онкологической помощи. Эффективная реабилитация способствует не только восстановлению физического и психоэмоционального состояния пациентов, но и улучшает их качество жизни, снижает риск рецидивов и облегчает социальную адаптацию. Международный опыт демонстрирует высокую результативность системной реабилитации, в том числе с участием мультидисциплинар-

ных команд и использованием цифровых технологий [41-45]. Для Республики Казахстан актуально адаптировать эти подходы с учётом локальных особенностей, повысить доступность реабилитации, особенно для социально уязвимых групп, и развивать кадровый потенциал. Результаты обзора подчёркивают необходимость разработки национальных стандартов и стратегий в области онкологической реабилитации.

Список использованных источников:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries* // *CA: Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Global Cancer Observatory, WHO World Source: Globocan 2022 // gco.iarc.who.int/tomorrow/en/dataviz/trends?multiple_populations=1years=2050. Дата доступа: 01.06.2025.
3. Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы: Постановление Правительства Республики Казахстан от 5 октября 2023 года № 825. – Адрес доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000874>. – Дата доступа: 01.06.2025 [Об utverzhdennii Kompleksnogo plana po bor'be s onkologicheskimi zabolovaniyami v Respublike Kazaxstan na 2023-2027 gody: Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazaxstan ot 5 oktyabrya 2023 goda № 825. – Adres dostupa: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000874>. – Data dostupa: 01.06.2025 (in Russ.)].
4. Furka A. *Onkológiai prehabilitáció [Oncological prehabilitation (in Hung.)]* // *Orv Hetil.* – 2022. – Vol. 163(50). – P. 1975-1981. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32646>.
5. Weis J., Giesler J.M. *Rehabilitation for Cancer Patients* // *Recent Results Cancer Res.* – 2018. – Vol. 210. – P. 105-122. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64310-6_7
6. Alfano C.M., Kent E.E., Padgett L.S., Grimes M., de Moor J.S. *Making Cancer Rehabilitation Services Work for Cancer Patients: Recommendations for Research and Practice to Improve Employment Outcomes* // *PMR.* – 2017. – Vol. 9(952). – P. 398-406. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.06.019>
7. Anwar S., Adistyawan G., Wulaningsih W., Gutenbrunner C., Nugraha B. *Rehabilitation for Cancer Survivors: How We Can Reduce the Healthcare Service Inequality in Low- and Middle-Income Countries* // *American Journal of Physical Medicine Rehabilitation* – 2018. – Vol. 97(10) – P. 764-771. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000982>
8. Smith S.R., Zheng J.Y., Silver J.K., Haig A.J., Cheville A.L. *Cancer rehabilitation as an essential component of quality care and survivorship from an international perspective* // *Disability and Rehabilitation* – 2020. – Vol. 42(1). – P. 8-13. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1514662>
9. Sanginov D.R., Khuseynzoda Z.Kh., Gayratova N.K., Niyazov I.K. *Modern view on rehabilitation of cancer patients* // *Avicenna Bulletin* – 2024. – Vol. 26(1). – P. 86-98. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-1-86-98>
10. Liška D., Kováč J., Rutkowski S. *Rehabilitation and physical activity in gynecological oncological diseases* // *Klin Onkol.* – 2022. – Vol. 35(2). – P. 114-118. <https://doi.org/10.48095/ccko2022114>
11. Bilsing B., Anger B., Meyer F. *Onkologische Rehabilitation bei gastrointestinalen Tumorerkrankungen [Medical Rehabilitation in Gastrointestinal Oncology (in German)]* // *Zentralbl Chir.* – 2015. – Vol. 140(4). – P. 382-389. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382845>
12. Reese C., Weis J., Schmucker D., Mittag O. *Development of practice guidelines for psychological interventions in the rehabilitation of patients with oncological disease (breast, prostate, or colorectal cancer): Methods and results* // *Psychooncology.* – 2017. – Vol. 26(10). – P. 1513-1518. <https://doi.org/10.1002/pon.4322>
13. Weaver R., O'Connor M., Sobhi S., Carey Smith R., Halkett G. *The unmet needs of patients with sarcoma* // *Psychooncology.* – 2020. – Vol. 29(7). – P. 1209-1216. <https://doi.org/10.1002/pon.5411>
14. Dieli-Conwright C.M., Courneya K.S., Demark-Wahnefried W., Sami N., Lee K., Sweeney F.C., Stewart C., Buchanan T.A., Spicer D., Tripathy D., Bernstein L., Mortimer J.E. *Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial* // *Breast Cancer Res.* – 2018. – Vol. 20(1). – P. 124. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1051-6>
15. Tenconi S., Mainini C., Rapicetta C., Braglia L., Galeone C., Cavuto S., Merlo D.F., Costi S., Paci M., Piro R., Fugazzaro S. *Rehabilitation for lung cancer patients undergoing surgery: results of the PUREAIR randomized trial* // *Eur J Phys Rehabil Med.* – 2021. – Vol. 57(6). – P. 1002-1011. <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.21.06789-7>
16. Zhou L., Zhong C., Su Y., Zhang Z., Wang L. *Application of pelvic floor rehabilitation in patients with colorectal cancer: a scoping review* // *Tech Coloproctol.* – 2024. – Vol. 28(1). – P. 141. <https://doi.org/10.1007/s10151-024-03017-y>
17. Morabito A., Mercadante E., Muto P., Manzo A., Palumbo G., Sforza V., Montanino A., Sandomenico C., Costanzo R., Esposito G., Totaro G., Cecio R., Picone C., Porto A., Normanno N., Capasso A., Pinto M., Tracey M., Caropreso G., Pascarella G. *Improving the quality of patient care in lung cancer: key factors for successful multidisciplinary team working* // *Explor Target Antitumor Ther.* – 2024. – Vol. 5(2). – P. 260-277. <https://doi.org/10.37349/etat.2024.00217>
18. Palmer N.R., Avis N.E., Fino N.F., Tooze J.A., Weaver K.E. *Rural cancer survivors' health information needs post-treatment* // *Patient Educ Couns.* – 2020. – Vol. 103(8). – P. 1606-1614. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.02.034>
19. Schmidt M.E., Scherer S., Wiskemann J., Steindorf K. *Return to work after breast cancer: The role of treatment-related side effects and potential impact on quality of life* // *Eur J Cancer Care (Engl).* – 2019. – Vol. 28(4). – e13051. <https://doi.org/10.1111/ecc.13051>
20. Rick O., Dauelsberg T., Kalusche-Bontemps E.M. *Oncological Rehabilitation* // *Oncol Res Treat.* – 2017. – Vol. 40(12). – P. 772-777. <https://doi.org/10.1159/000481709>
21. Sabiston C.M., Fong A.J., O'Loughlin E.K., Meterissian S. *A mixed-methods evaluation of a community physical activity program for breast cancer survivors* // *J Transl Med.* – 2019. – Vol. 17(1). – P. 206. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1958-4>
22. Wei X., Min Y., Xiang Z., Zeng Y., Wang J., Liu L. *Joint association of physical activity and dietary quality with survival among US cancer survivors: a population-based cohort study* // *Int J Surg.* – 2024. – Vol. 110(9). – P. 5585-5594. <https://doi.org/10.1097/j9.0000000000001636>
23. Malveiro C., Correia I.R., Cargaleiro C., Magalhães J.P., de Matos L.V., Hilário S., Sardinha L.B., Cardoso M.J. *Effects of exercise training on cancer patients undergoing neoadjuvant treatment: A systematic review* // *J Sci Med Sport.* – 2023. – Vol. 26(11). – P. 586-592. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2023.08.178>
24. Quist M., Adamsen L., Rørth M., Laursen J.H., Christensen K.B., Langer S.W. *The Impact of a Multidimensional Exercise Intervention on Physical and Functional Capacity, Anxiety, and Depression in Patients With Advanced-Stage Lung Cancer Undergoing Chemotherapy* // *Support Care Cancer.* – 2015. – Vol. 23(7). – P. 2055-2063. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2922-7>
25. Rutherford Z., Zwolinsky S., Kime N., Pringle A. *A Mixed-Methods Evaluation of CARE (Cancer and Rehabilitation Exercise): A Physical Activity and Health Intervention, Delivered in a Community Football Trust* // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – Vol. 18(6). – P. 3327. <https://doi.org/10.3390/ijerph18063327>
26. Roscoe C.M., Pringle A., Chandler C., Faghy M.A., Barratt B. *The Role of Physical Activity in Cancer Recovery: An Exercise Practitioner's Perspective* // *International Journal of Environmental Research and Public Health* – 2022. – Vol. 19(6). – P. 3600-3015. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063600>
27. Montagnese C., Porciello G., Vitale S., Palumbo E., Crispo A., Grimaldi M., Calabrese I., Pica R., Prete M., Falzone L., Libra M., Cubisino S., Poletto L., Martinuzzo V., Coluccia S., Esindi N., Nocerino F., Minopoli A., Grilli B., Fiorillo P.C., Cuomo M., Cavalcanti E., Thomas G., Cianniello D., Pinto M., De Laurentiis M., Pacilio C., Rinaldo M., D'Aiuto M., Serrano D., Massarut S., Caggiari L., Evangelista C., Steffan A., Catalano F., Banna G.L., Scandurra G., Ferrà F., Rossello R., Antonelli G., Guerra G., Farina A., Messina F., Riccardi G., Gatti D.,

Jenkins J.A., Celentano E., Botti G., Augustin S.A. Quality of Life in Women Diagnosed with Breast Cancer after a 12-Month Treatment of Lifestyle Modifications // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 13(1). – P. 136-151. <https://doi.org/10.3390/nu13010136>

28. Keeman M.C., Bolman C.A., Mesters I., Willems R.A., Kanera I.M., Lechner L. Psychometric properties of the Dutch extended Cancer Survivors' Unmet Needs measure (CaSUN-NL) // *Eur J Cancer Care (Engl)*. – 2018. – Vol. 27(2). – Art. no. e12807. <https://doi.org/10.1111/ecc.12807>

29. Rivas-Perez H., Nana-Sinkam P. Integrating Pulmonary Rehabilitation into the Multidisciplinary Management of Lung Cancer: A Review // *Respiratory Medicine*. – 2015. – Vol. 109(4). – P. 437-442. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.01.001>

30. Bosman J.T., Bood Z.M., Scherer-Rath M., Dörr H., Christophe N., Sprangers M.A., van Laarhoven H.W.M. The effects of art therapy on anxiety, depression, and quality of life in adults with cancer: a systematic literature review // *Support Care Cancer*. – 2021. – Vol. 29(5). – P. 2289-2298. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05869-0>

31. Lai X., Li C., Yang Y., Niu M., Yang Y., Gu S., Hou W., Chen L., Zhu Y. Global Estimates of Rehabilitation Needs and Disease Burden in Tracheal, Bronchus, and Lung Cancer from 1990 to 2019 and Projections to 2045 Based on the Global Burden of Disease Study 2019 // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P.1-12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1152209>

32. Dorey G., Cabaset S., Richard A., Dehler A., Kudre D., Schneider-Mörsch B., Sperisen N., Schmid M., Rohrmann S. National study for multidisciplinary outpatient oncological rehabilitation: online survey to support revised quality and performance criteria // *Support Care Cancer*. – 2021. – Vol. 29(7). – P. 3839-3847. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05913-z>

33. Cheng K.F., Lim Y.E., Koh Z.M., Tam W.S. Home-based multidimensional survivorship programmes for breast cancer survivors // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1-119. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011152.pub2>

34. Wang T.J., Chang S.C., Hsu H.H., Huang C.S., Lin T.R., Lin Y.P., Chang K.S. Efficacy of a self-management program on quality of life in colorectal cancer patients: A randomized controlled trial // *Eur J Oncol Nurs*. – 2023. – Vol. 67. – P. 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2023.102431>

35. Davidoff C., Cheville A. Telemedicine in Cancer Rehabilitation: Applications and Opportunities Across the Cancer Care Continuum // *Am J Phys Med Rehabil*. – 2024. – Vol. 103(3S Suppl 1). – P. 52-57. <https://doi.org/10.1097/phm.0000000000002421>

36. Treanor C., Kyaw T., Donnelly M. An international review and meta-analysis of prehabilitation compared to usual care for cancer

patients // *J Cancer Surviv*. – 2018. – Vol. 12(1). – P. 64-73. <https://doi.org/10.1007/s11764-017-0645-9>

37. Daykhes A.N., Shulaev A.V., Machula N.V., Stepanova A.M., Nikitina A.M., Gameeva E.V., Yuschuk V.N., Shikaleva A.A. Medical Rehabilitation and Sanatorium Treatment of Patients after Medical Care in The Field of Oncology: a Review // *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. – 2023. – Vol. 22(5). – P. 98-109. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-5-98-109>

38. Сенецкий С.В., Малькевич В.Т. Реабилитация пациентов, страдающих раком легкого, в процессе и после специального лечения // *Реценз.* – 2024. – Т. 27, № 3. – С. 461-474 [Senetskiy S.V., Malkevich V.T. Reabilitatsiya patsientov, stradayushchikh rakom legkogo, v protsesse i posle spetsial'nogo lecheniya // *Retsept*. – 2024. – Т. 27(3). – С. 461-474 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.34883/Pl.2024.27.3.012>

39. Bogere N., Were E., Asasira J., Orem J. Enhancing Cancer Care Through Quality Initiatives: The Uganda Cancer Institute Experience With the Quality Oncology Practice Initiative // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. – 2024. – Vol. 44(3). – P. 1-9. https://doi.org/10.1200/edbk_432104

40. Lin C.C., Xu X. A Leap From Evidence to Practice: Implementation Science in Cancer Nursing // *Cancer Nurs*. – 2019. – Vol. 42(4). – P. 259-260. <https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000714>

41. Masucci M., Karlsson C., Blomqvist L., Ernberg I. Bridging the Divide: A Review on the Implementation of Personalized Cancer Medicine // *J Pers Med*. – 2024. – Vol. 14(6). – P. 561-587. <https://doi.org/10.3390/jpm14060561>

42. Kovacevic N., Žagar T., Homar V., Pelhan B., Sremec M., Rozman T., Besic N. Benefits of Early Integrated and Vocational Rehabilitation in Breast Cancer on Work Ability, Sick Leave Duration, and Disability Rates // *Healthcare*. – 2024. – Vol. 12. – P.2433-2446. <https://doi.org/10.3390/healthcare12232433>

43. Momsen A.H., Ørtenblad L., Maribo T. Effective rehabilitation interventions and participation among people with multiple sclerosis: An overview of reviews // *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2022. – Vol. 65. – P. 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101529>

44. Csontos J.K., Roche D., Watts T. Exploring what influences the uptake of cancer rehabilitation services: a realist informed mixed-methods study // *BMJ Open*. – 2024. – Vol. 14(11). – P.1-15. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087812>

45. Stout N.L., Santa Mina D., Lyons K.D., Robb K., Silver J.K. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines // *CA Cancer J Clin*. – 2021. – Vol. 71(2). – P. 149-175. <https://doi.org/10.3322/caac.21639>

АНДАТПА

ОНКОЛОГИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРДЫ РЕАБИЛИТАЦИЯЛАУДЫҢ ИНТЕГРАЦИЯЛЫҚ ҮЛГІСІН ӘЗІРЛЕУДІҢ БОЛАШАҒЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Г.С. Карабасова¹, Н.А. Абепова¹, П.Ж. Айтмағанбет¹, А.Б. Туляева¹, С.К. Балмағамбетова¹

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Онкологиялық ауруларды диагностикалау мен емдеуде елеулі ілгерілеулерге қарамастан, реабилитация кешенді көмектің толыққанды бөлігі ретінде жеткілікті деңгейде интеграцияланбаған. Онкологиялық емнен кейін тірі қалғандар санының өсуі жағдайында тұрақты қалпына келтіру мен өмір сапасын жақсартуды қамтамасыз ететін жеке және мультидисциплинарлық реабилитациялық үлгілерді әзірлеу ерекше маңызға ие.

Зерттеу мақсаты – онкологиялық науқастарды реабилитациялаудың қазіргі заманғы тәсілдерін талдау және қалпына келтіруге жекелендірілген және мультидисциплинарлық көзқарасты қамтамасыз ететін интеграциялық модельді әзірлеуге бағытталған ғылыми зерттеулерді зерделеу.

Әдістері: 2015-2024 жылдар аралығында Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar және ScienceDirect деректер базаларында әдебиеттерге шолу жүргізілді. Іріктеу критерийлері: онкологиялық науқастарды физикалық, психологиялық, нутритивтік, әлеуметтік және телемедицина арқылы оңалтуға байланысты. Зерттеуден шығарылғандар: оңалтумен байланысты емес клиникалық белгілер мен асқынұлар сипатталған жағдайлық есептер (кейс-репорттар). 94 жарияланым таңдалып алынды, олардың 42-сі талдауға енгізілді.

Нәтижелері: Қазақстанның 2023–2027 жылдарға арналған мемлекеттік стратегиясы онкореконструкцияға кешенді тәсілді енгізуді көздейді. Алайда стандарттаудың болмауы, кадр тапшылығы және қызметтердің қолжетімділігі мәселелері сақталуда. Германия, АҚШ және Жапонияның онкореконструкция модельдерінің әртүрлілігін көрсетілді.

Интегративті модельдің алты негізгі компоненті анықталды: физикалық белсенділік, психологиялық қолдау, мейіркелік сүйемдеу, жамбас және жыныстық функцияларды қалпына келтіру, телемедицина және нутритивтік қолдау.

Қорытынды: Онкологиялық науқастардың өмір сапасын жақсарту, мүгедектік деңгейін төмендету және әлеуметтік бейімделуді арттыру үшін мультидисциплинарлық онкоореабилитацияны денсаулық сақтау жүйесіне интеграциялау қажет. Халықаралық тәжірибелерді ұлттық ерекшеліктерді ескере отырып бейімдеу Қазақстандағы қалпына келтіру бағдарламаларының тиімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: онкологиялық реабилитация, мультидисциплинарлық тәсіл, өмір сапасы, қатерлі ісіктен кейін аман қалғандар, телемедицина.

ABSTRACT

PROSPECTS FOR DEVELOPING AN INTEGRATIVE CANCER PATIENT REHABILITATION MODEL: A LITERATURE REVIEW

G.S. Karabasova¹, N.A. Abenova¹, P.Zh. Aitmagambet¹, A.B. Tulyaeva¹, S.K. Balmagambetova¹

¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktope, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Despite significant progress in diagnosing and treating oncological diseases, rehabilitation remains poorly integrated into comprehensive patient care. As the number of cancer survivors increases, the development of personalized and multidisciplinary rehabilitation models becomes especially important to ensure sustainable recovery and improved quality of life.

The study aimed to examine scientific studies analyzing modern approaches to cancer patient rehabilitation and to develop an integrative model that ensures a personalized and multidisciplinary approach to recovery.

Methods: A literature review was conducted using the Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect databases for publications from 2015 to 2024. Inclusion criteria: publications in Russian and English considering the physical, psychological, nutritional, social, and telemedicine rehabilitation of cancer patients. Exclusion criteria: case reports and clinical symptoms or complications not related to rehabilitation. A total of 94 publications were selected, of which 42 were included in the analysis.

Results: The State Strategy of Kazakhstan for 2023-2027 declares the introduction of an integrated approach to oncological rehabilitation; however, problems of standardization, staff shortages, and accessibility of services remain. The approaches of Germany, the United States, and Japan are described, and various models are illustrated. Six key components of the integrative model are identified: physical activity, psychological support, nursing support, pelvic and sexual rehabilitation, telemedicine, and nutritional support.

Conclusion: Integrating multidisciplinary cancer rehabilitation into the healthcare system is essential for improving quality of life, reducing disability, and enhancing the social adaptation of cancer patients. Adapting international practices to the national context will help improve the effectiveness of rehabilitation programs in Kazakhstan.

Keywords: cancer rehabilitation, multidisciplinary approach, quality of life, cancer survivors, telemedicine.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: Авторы приняли равное участие в проведении исследования и подготовке статьи.

Сведения об авторах:

Карабасова Г.С. (корреспондирующий автор) – PhD докторант 1 курса образовательной программы 8D10101 «Общественное здравоохранение», НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, тел. +77762886160, e-mail: gulnara_car_91@mail.ru, ORCID: 0009-0003-2182-7314;

Абенова Н.А. – к.м.н., ассоциированный профессор, проректор по учебно-воспитательной работы, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, тел. +77015500410, e-mail: nurgul.abenova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0395-9025;

Айтмағамбет П.Ж. – PhD, доцент кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение» НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, тел. +77023398577, e-mail: perizat.a@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1958-0493;

Тұлыева А.Б. – PhD, Ассистент кафедры «Онкологии», НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, тел. +7 701 659 9861, e-mail: dekart_85@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7149-0121;

Балмағамбетова С.К. – PhD, ассоциированный профессор, доцент кафедры онкологии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: sau-balmagambetova@yandex.ru; тел. +77055794637, ORCID: 0000-0003-4080-5383.

Адрес для корреспонденции: Карабасова Г.С., НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», ул. Маресьева 68, Актобе 030012, Республика Казахстан.

РОЛЬ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА В ПОДАВЛЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.М. НУРГАЛИЕВА^{1,2}, С.А. КАН¹⁻³, А.М. ТОЛЕНДИЕВА¹, Н.А. ОМАРБАЕВА⁴, Е.О. ОСТАПЧУК^{1,3,5}

¹РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

³Филиал ТОО «Национальный центр биотехнологии» в г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан;

⁴АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

⁵ТОО «ЭКО Консалтинг», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – один из самых агрессивных и смертельно опасных типов злокачественных новообразований, который характеризуется сложностью в лечении и высокой устойчивостью к иммунотерапии. Альфа-фетопротейн (АФП) традиционно используется в качестве маркера для диагностики ГЦК. Кроме этого последние исследования показывают, что он также играет важную роль в канцерогенезе и в формировании толерогенного микроокружения, подавляющего противоопухолевый иммунный ответ. Несмотря на значительное число публикаций, остаются противоречия в оценке функций и прогностической ценности АФП, что обуславливает необходимость проведения аналитического обзора.

Цель исследования – обобщить современные данные о роли АФП в механизмах уклонения опухоли от иммунного ответа и оценить потенциал АФП как мишени для разработки новых иммунотерапевтических подходов лечения ГЦК.

Методы: Проведен систематический поиск и анализ публикаций по теме α-фетопротейна и ГЦК в базах данных PubMed и Google Scholar, а также в ряде профильных медицинских и научных журналов (в том числе Cancer Research) за период с 2017 по 2025 год. Для поиска использовались ключевые слова: «альфа-фетопротейн», «гепатоцеллюлярная карцинома», «иммуносупрессия», «иммунное уклонение опухоли», «иммунотерапия АФП», «иммунный ответ при ГЦК». Отобранные статьи соответствовали критериям релевантности и новизны.

Результаты: Обзор показал, что АФП играет центральную роль в прогрессировании ГЦК за счёт иммуносупрессивных эффектов и активации механизмов уклонения опухоли от иммунного надзора. Кроме того, выявлены противоречия в данных о его прогностическом значении, что отражает сложность и многоуровневость биологических функций АФП.

Заключение: АФП является не только ключевым диагностическим маркером ГЦК, но и активным участником формирования иммунной толерантности. Его способность подавлять противоопухолевый иммунный ответ делает АФП перспективной терапевтической мишенью, особенно в контексте комбинированных иммунотерапевтических подходов, направленных на повышение эффективности лечения.

Ключевые слова: альфа-фетопротейн (АФП), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), иммуносупрессия, АФП-опосредованная иммуномодуляция, иммунный ответ.

Введение: Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одним из наиболее распространённых и агрессивных злокачественных новообразований печени, чаще всего развивающихся на фоне цирроза и хронических вирусных гепатитов. Для ГЦК характерны высокая смертность, поздняя диагностика и ограниченные возможности терапии, что делает данную патологию одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения на 2020 год, ГЦК занимала седьмое место по распространённости и третье по уровню смертности среди онкологических заболеваний в мире [1]. Согласно официальным данным онкологической службы Республики Казахстан за 2023 год [2], смертность от злокачественных новообразований печени составила 4,2% в структуре общей онкологической смертности, что обеспечило переход данной патологии с 10-го на 9-е место. При этом отмечается значительная региональная вариативность: наибольший уровень смертности зафиксирован в Восточно-Казахстанской области (7,0 на

100 тыс.), а наименьший – в Жетысуской области (1,3 на 100 тыс.). На рисунке 1 представлены данные по смертности от злокачественных новообразований печени на 100 тыс. населения в регионах Республики Казахстан за 2023 год. Данные были составлены на основе данных официальной статистики онкологической службы Республики Казахстан за 2023 год. Эти данные указывают на выраженные различия в уровне доступности медицинской помощи, своевременности диагностики и распространённости факторов риска, требующих дальнейшего изучения.

Несмотря на значительное число исследований, направленных на диагностику и терапию ГЦК, эффективность существующих подходов остаётся ограниченной. Особое внимание уделяется поиску молекулярных маркеров, которые могут играть двойную роль – как диагностических инструментов и как терапевтических мишеней. Одним из таких факторов является альфа-фетопротейн (АФП). Традиционно АФП используется для диагностики и мониторинга ГЦК, однако на-

копленные данные свидетельствуют, что он не только отражает опухолевый процесс, но и активно участвует в патогенезе, включая подавление антигенпрезентирующих клеток, угнетение цитотоксических Т-лимфоцитов и стимуляцию сигнальных путей, способствующих росту опухоли [3]. Хотя число исследований, посвящённых роли АФП в иммуномодуляции при ГЦК, постоянно

растёт, существующие данные остаются неоднозначными. В то время как одни исследования подчёркивают его важность в создании иммуносупрессивного микроокружения, другие указывают на ограниченное влияние АФП на прогрессирование опухоли. Это подчёркивает необходимость проведения систематического и критического обзора литературы.

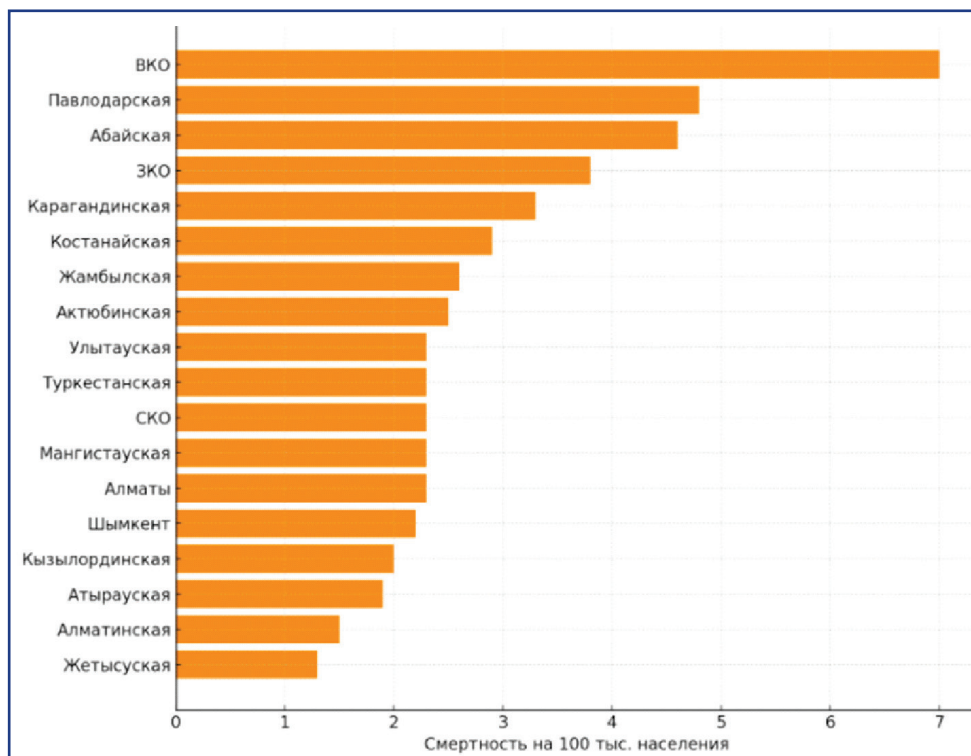


Рисунок 1 – Смертность от злокачественных новообразований печени в Казахстане, 2023 [2]

Цель исследования – обобщить современные данные о роли АФП в механизмах уклонения опухоли от иммунного ответа и оценить потенциал АФП как мишени для разработки новых иммунотерапевтических подходов лечения ГЦК.

Материалы и методы: Для поиска имеющихся в литературе данных по теме исследования были проанализированы научные труды в базах данных Medline (PubMed) и Google Scholar. При поиске использовались соответствующие термины: «альфа-фетопротейн» и/или «гепатоцеллюлярная карцинома» и/или «иммуносупрессия» и/или «иммунное уклонение опухоли» и/или «иммуномодуляция АФП» и/или «иммунный ответ при ГЦК». В результате было выявлено порядка 148 потенциально релевантных источников (статей и обзоров) по теме. После удаления дублей и оценки содержания были отобраны наиболее значимые и информативные работы (включая обзоры и описания оригинальных исследований). Критерии отбора: новизна, полнота представленных данных и наличие уникальной информации (исключались работы низкого качества или повторяющие данные ранее опубликованных исследований). В итоговый анализ включено 50 источников, в том числе содержащих подробные данные о механизмах иммунного ответа, ангиогенеза и сигнальных путях, опосредованных АФП, а также 2 источника, содержащих статистические данные по рас-

пространённости заболевания в Казахстане. Поиск охватил исследования, опубликованные до апреля 2025 года включительно (рисунок 2).

Результаты:

1. Альфа-фетопротейн (АФП).

АФП – это гликопротеин из семейства альбуминоидных белков, который играет ключевую роль в эмбриональном развитии [5]. Его структура включает три домена, каждый из которых участвует в регуляции различных сигнальных путей [6]. Особое значение имеет взаимодействие домена III с РТЕН, что приводит к активации Р1ЗК/АКТ-сигнального каскада, способствующего росту и прогрессированию ГЦК. В норме уровень АФП после рождения резко снижается, однако при злокачественных процессах печени, особенно при ГЦК, наблюдается его повторное повышение [7]. Для более широкого понимания доменная структура и функциональная характеристика АФП приведены в таблице 1.

АФП синтезируется в печени плода и желточном мешке, достигая максимума на 12-16-й неделе гестации [8]. У взрослых его уровень минимален. Повышение концентрации наблюдается как при злокачественных заболеваниях (в первую очередь ГЦК, герминогенные опухоли), так и при ряде доброкачественных состояний (беременность, хронические гепатиты, цирроз). В клинической практике АФП является ключевым маркером ранней диагностики ГЦК,

оценки эффективности лечения и мониторинга рецидивов [9]. Далее в таблице 2 описаны состояния, ко-

торые сопровождаются повышенным уровнем АФП, а также их клиническое значение.



Рисунок 2 – Схема отбора источников для исследования PRISMA [4]

Таблица 1 – Доменная структура и функции АФП

Домен	Особенности	Основные функции
I (N-концевой)	1-210 а.о.	Взаимодействие с РТЕН
II (центральный)	211-402 а.о.	Гибкость, расщепление ферментом протеазой
III (С-концевой)	403-609 а.о.	Стабильность, активация PI3K/AKT

Примечание: а.о. – аминокислотные остатки

Таблица 2 – Состояния, сопровождающиеся повышением уровня АФП, и их диагностическое значение

Состояние / заболевание	Уровень АФП (нг/мл)	Клиническое значение	Источник
Норма у взрослых	<10	Физиологический уровень	Качанов Д.Ю и др. [10]
Беременность (II триместр)	100–500 (может быть выше)	Физиологическое повышение	Захаров В.В и др. [11]
Хронический гепатит / цирроз	10-200	Умеренное повышение, требует дифференциальной диагностики	Glowska-Ciemny J. и др. [12]
Гепатоцеллюлярная карцинома	>400 (часто >1000)	Наиболее специфично, используется для диагностики и прогноза	Kong F. и др. [13]
Герминогенные опухоли (яичек, яичников)	100-10 000	Диагностика, мониторинг терапии	Sharma A. и др. [14]
Гепатобластома (у детей)	>1000	Высокий диагностический маркер	Sharma A. и др. [14]
Метастатические опухоли печени	50-500	Дополнительный маркер, менее специфичен	Sharma A. и др. [14]

2. Механизмы подавления иммунного ответа клетками гепатоцеллюлярной карциномы.

Опухолевые клетки ГЦК используют различные механизмы для уклонения от иммунного ответа [15]. К основным из них относятся снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I), нарушение антигенной презентации и активация неклассических иммуносупрессивных молекул [16]. В таблице 3 и на рисунке 3 представлены ключевые сигнальные пути, обеспечивающие иммунное уклонение при ГЦК.

3. Роль АФП в развитии рака печени.

За последние десятилетия показано, что АФП не только является диагностическим маркером, но и активно участвует в прогрессии рака печени. Повышен-

ные уровни АФП (>400 нг/мл) часто ассоциируются с агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом. При этом динамика его изменения во время лечения позволяет отслеживать эффективность терапии: снижение уровня связано с положительным ответом, а повторное повышение может сигнализировать о рецидиве даже при отсутствии признаков на КТ или МРТ. Важно отметить, что АФП влияет не только на прогноз,

но и на иммунное микроокружение опухоли. Он подавляет активность ключевых клеток иммунитета – макрофагов, дендритных клеток, НК-клеток и Т-лимфоцитов. В результате формируется так называемая «иммуносупрессивная ниша», которая помогает опухоли скрываться от иммунного надзора [29]. Таким образом, влияние АФП на иммунное микроокружение ГЦК систематизировано в таблице 4.

Таблица 3 – Основные механизмы снижения антигенной презентации при ГЦК

Механизм	Частота встречаемости	Последствия для иммунного ответа	Источник
Снижение экспрессии МНС-I (HLA-A, HLA-B, HLA-C)	≈78% случаев	Уменьшение распознавания CD8+ Т-клетками	Камилова Т.А. и др. [17]
Гиперметилирование промоторов HLA	Часто	Подавление транскрипции генов МНС-I	Liu H. и др. [18]
Регуляция miRNA (miR-148a, miR-152)	Описано в клинических выборках	Ингибирование трансляции HLA	Bird T.G. и др. [19]
Мутации TAP1/TAP2	30-40%	Срыв транспортировки антигенов в ЭПР	Bird T.G. и др. [19]
Мутации B2M	25-30%	Нестабильность МНС-I на мембране	Galle P.R. и др. [20]
Снижение PSMB8/PSMB9 (протеасомы)	–	Дефект процессинга антигенов	Yang Z. и др. [21]
Повышение HLA-E, HLA-G	Часто	Подавление NK и Т-клеток через ингибиторные рецепторы	Zhu M. и др. [22], Hong G.Q. и др. [23]

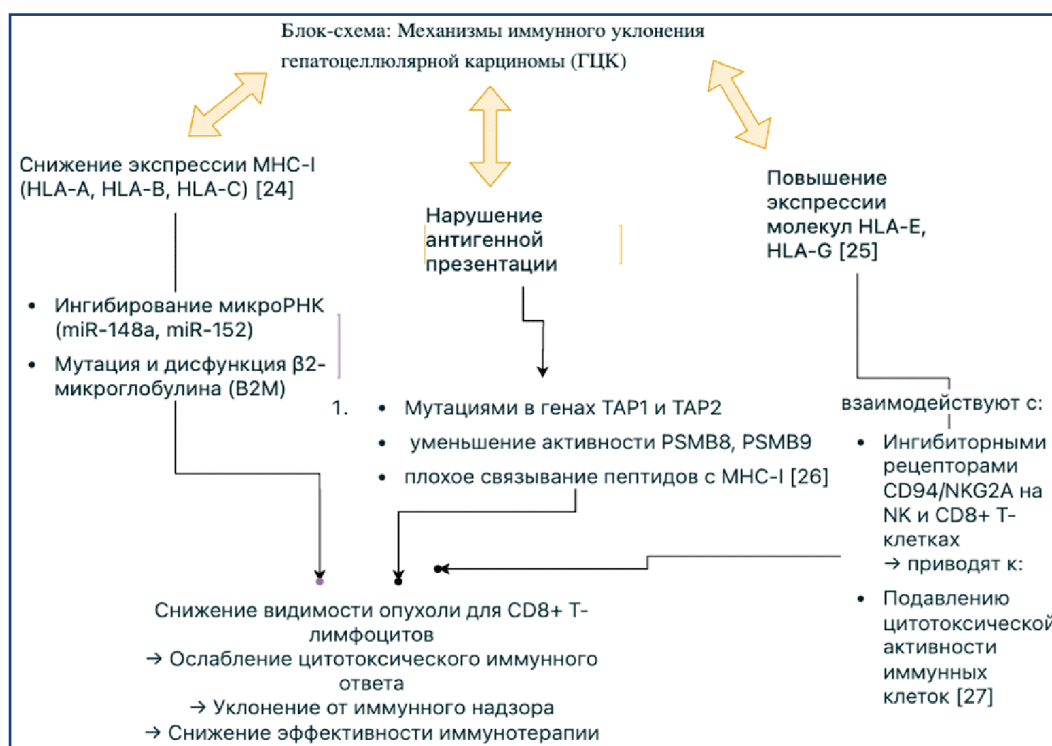


Рисунок 3 – Механизмы иммунного уклонения ГЦК [24-28]

Таблица 4 – Механизмы действия АФП на клетки мишени

Клетка-мишень	Механизм воздействия	Последствия для иммунитета	Источник
Макрофаги	Стимулирует переход в M2-фенотип, активируя путь PI3K/Akt	Подавление противоопухолевого ответа, поддержка роста опухоли	Wu S. и др. [30]
Дендритные клетки	Индукцирует апоптоз, снижает экспрессию CD80/CD86	Нарушение презентации антигенов и активации Т-лимфоцитов	Palucka K. & Banchereau J. [31]
НК-клетки	Косвенное снижение активности через уменьшение IL-12	Снижение цитотоксической активности	Zhou Y. и др. [32]
CD8+ Т-лимфоциты	Ингибирование сигнального пути IL-2R	Потеря пролиферации и цитотоксичности	Shang N. и др. [33]

CD4 ⁺ Т-лимфоциты	Снижение продукции IL-2 и IFN- γ	Ослабление координации иммунного ответа	Исянгулова А.З. [34]
Регуляторные Т-клетки	Стимулирует дифференцировку через TGF- β /Smad3	Формирование толерогенной среды	Tian L.Y. и др. [35]
Миелоидные супрессорные клетки (MDSC)	Усиление иммуносупрессорной активности	Подавление NK- и Т-клеток	Mishra R. и др. [36]
Опухолевые клетки	Активация NF- κ B $\rightarrow$ $\uparrow$ PD-L1	Блокада Т-клеточной активности	Ebrahimi N. и др. [37]

Кроме влияния на иммунитет, АФП способствует поддержанию стволовых клеток рака печени (liver cancer stem cells, LCSC) [38]. Эти клетки обладают способностью к самовосстановлению и связаны с рецидивами и лекарственной устойчивостью. Исследования показали, что АФП стимулирует экспрессию маркеров LCSC (CD44, CD133, EpCAM) и активирует PI3K/Akt-сигнальный путь, что усиливает злокачественный потенциал опухоли [39].

Так как АФП активно участвует в формировании иммуносупрессии при ГЦК, он рассматривается как потенциальная терапевтическая мишень. Основные направления исследований можно разделить на несколько групп. Таким образом, учитывая ключевую роль АФП в прогрессии и иммуносупрессии при ГЦК, он стал объектом для разработки новых методов лечения. Их основные направления представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Потенциальные терапевтические стратегии, нацеленные на АФП

Подход	Примеры	Результаты	Ограничения	Источник
Восстановление антигенной презентации	IFN- γ , децитабин	Повышение экспрессии HLA-I, усиление распознавания опухоли	Пока доклинический этап	Son C.H. и др. [40]
CAR-T-клетки против АФП	AFP-специфические CAR-T	Высокая эффективность в мышиных моделях	Риск офф-таргет токсичности, иммуносупрессия в опухоли	Ершов А.В. и др. [41], Гаврилина О.А. и др. [42]
Дендритные вакцины	ДК, нагруженные АФП	Фаза I/II: безопасность подтверждена, 20% объективных ответов	Низкая иммуногенность АФП, требуется комбинация с другими антигенами	Чехонин И.В. и др. [43], Шардина К.Ю. и др. [44]
Ингибиторы сигнальных путей	Алпелисиб (PI3K α)	Снижение роста опухоли на моделях HepG2/Huh7	Только доклинические данные, нужна оптимизация комбинаций	Семиглазов В.Ф. и др. [45]
Комбинированные подходы	TACE+ иммунотерапия	Усиление локального иммунного ответа	Ограниченные клинические данные	Phillips C. [46]

Обсуждение: ГЦК остаётся одной из наиболее сложных онкологических проблем из-за высокой смертности и ограниченной эффективности существующих терапевтических подходов [47]. Представленные данные подтверждают ключевую роль АФП не только как диагностического маркера, но и как активного участника патогенеза ГЦК. АФП формирует иммуносупрессивное микроокружение, воздействуя на макрофаги, дендритные клетки, NK- и Т-лимфоциты. Подобная перестройка иммунной ниши снижает эффективность противоопухолевого ответа и способствует прогрессии опухоли. Важным аспектом является влияние АФП на популяцию стволовых клеток рака печени (LCSC), которые ассоциированы с рецидивами и лекарственной резистентностью. Таким образом, АФП выполняет двойную роль: с одной стороны, он подавляет иммунный надзор, с другой – поддерживает LCSC, усиливая агрессивность опухоли. Несмотря на накопленные данные, остаются противоречия: у части пациентов с низким уровнем АФП наблюдается агрессивное течение болезни, а механизмы его влияния на иммунные клетки до конца не подтверждены клиническими исследованиями. Это подчёркивает необходимость дальнейших работ, направленных на уточнение прогностической ценности АФП и его роли

как терапевтической мишени. С терапевтической точки зрения наиболее перспективными представляются комбинированные подходы, где АФП рассматривается не как единственная мишень, а как часть мульти-антигенной стратегии. Современные направления включают CAR-T-клетки, нацеленные на АФП, дендритные вакцины и ингибиторы PI3K/Akt-каскада [48]. Однако большинство этих методов пока ограничены доклиническими моделями или ранними клиническими испытаниями, а переход в широкую практику сдерживается риском офф-таргет-токсичности и иммуносупрессивным микроокружением опухоли. В целом, перспективным направлением видится интеграция таргетных и иммунотерапевтических подходов с локальными методами (например, TACE), а также мониторинг динамики АФП как биомаркера эффективности терапии.

Ограничения исследования: Учитывая, что исследование имеет ретроспективный дизайн и не содержит данных о клинических исходах, данное исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. В первую очередь, в исследовании не анализировались показатели безрецидивного периода и выживаемости, благодаря чему нельзя напрямую установить связь между АФП,

иммунологическими изменениями и реальными клиническими исходами. Также не учитывался эффект сопутствующих заболеваний и проводимой терапии (таргетной, противовирусной), что также может влиять на уровень АФП и параметры иммунного ответа. Регенерация печени после хирургического вмешательства также способна вносить изменения в динамику АФП. Наряду с этим стоит иметь в виду, что ограниченный размер выборки и ее гетерогенность по стадиям ГЦК, наличию цирроза и вирусной нагрузки может снижать статистическую мощность анализа и усложнять выявление.

На сегодняшний день АФП сохраняет важное клиническое значение как диагностический маркер, тем не менее его роль не ограничивается только функцией биомаркера. К примеру, уровень АФП имеет прогностическую значимость, так как в большинстве случаев повышенный АФП ассоциируется с более агрессивным течением заболевания. Динамика АФП в период лечения используется в качестве суррогат-ответа, т.к. именно снижение уровня АФП после терапии чаще коррелирует с клиническим ответом, в то время как повторный рост предвещает рецидив. Современные доклинические и клинические исследования также указывают, что АФП может выступать в качестве активного иммуномодулятора в опухолевом микроокружении благодаря наблюдаемому влиянию АФП на созревание и функцию дендритных клеток, подавлению активности NK и CD8⁺ Т-лимфоцитов, стимуляцию дифференцировки регуляторных Т-клеток и усиление экспрессии молекул контрольных точек.

Проведенный литературный обзор не ограничивается перечислением известных связей АФП с молекулярными феноменами ГЦК. В ходе настоящего исследования существующие данные были синтезированы в единую функционально ориентированную модель, где АФП рассматривается в качестве активного иммуномодулятора, который формирует толерогенное микроокружение и способствует опухолевому уклонению от иммунного надзора. На основании сопоставления доклинических и клинических работ, были выделены конкретные механизмы, такие как влияние на дендритные клетки, NK- и Т-лимфоциты, стимулирование Treg, активация PI3K/AKT и NF-κB-опосредованных путей, сопряженное увеличение экспрессии PD-L1, а также роль АФП в поддержке популяции LCSC – всё это представлено не как разрозненные наблюдения, а как взаимосвязанная патофизиологическая сеть, способствующая прогрессии ГЦК. Данная интеграция данных позволяет показать, что АФП – это не просто маркер опухолевой массы, но и также биологически активный фактор, который способен изменять состав иммунных клеточных популяций и снижать клиническую эффективность иммунотерапий.

Заключение: АФП играет центральную роль в развитии и прогрессии ГЦК. Его способность подавлять антигенную презентацию, изменять активность иммунных клеток и поддерживать стволовые свойства LCSC делает АФП не только биомаркером, но и важной терапевтической мишенью [49]. Современные исследования показывают перспективность направлений, связанных с CAR-T-клетками, дендритными вакцинами и ингибированием сигнальных путей PI3K/Akt и NF-κB [50]. Однако их клиническая эффективность пока огра-

ничена, что подчёркивает необходимость дальнейших доклинических и клинических испытаний. АФП остаётся индикатором как диагностики и прогноза, так и мониторинга эффективности лечения. В будущем именно комплексный подход – сочетание иммунотерапии, таргетных препаратов и локальных методов лечения с учётом динамики АФП – может стать основой для персонализированных стратегий терапии ГЦК.

Список использованных источников:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries* // *Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71 (3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. «Қазақстан Республикасы онкологиялық қызметінің 2023 жылдық көрсеткіштері» (статистикалық және сараптамалық мәліметтер) / «Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2023 год» (статистические и аналитические материалы) / «Indicators of the oncology service of the Republic of Kazakhstan, 2023» (statistical and analytical materials) (in Kaz/Russ/En.) / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИИОуП, 2024. – 414 с. – URL: https://onco.kz/wp-content/uploads/2024/10/pokazateli_2023.pdf (156-167)
3. Kim H., Jang M., Kim E. Exploring the Multifunctional Role of Alpha-Fetoprotein in Cancer Progression: Implications for Targeted Therapy in Hepatocellular Carcinoma and Beyond // *Int. J. Mol. Sci.* – 2025. – Vol. 26 (10). – Art. no. 4863. – <https://doi.org/10.3390/ijms26104863>
4. PRISMA Group. PRISMA 2020 Flow Diagram [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram/> (дата обращения: 29.07.2025).
5. Трещалина Е.М., Смирнова Г.Б., Цуркан С.А., Черкасова Ж.Р., Лесная Н.А. Роль рецептора альфа-фетопротеина в разработке таргетных препаратов в онкологии // *Росс. Онкол. Журн.* – 2017. – Т. 22, №1. – С. 4-14 [Treshhalina E.M., Smirnova G.B., Curkan S.A., Cherkasova Zh.R., Lesnaya N.A. Rol' receptora al'fa-fetoproteina v razrabotke targetnykh preparatov v onkologii // *Ross. Onkol. Zhurn.* – 2017. – Т. 22, №1. – С. 4-14 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-4-14>
6. Ищенко Р.Б., Андреева М.А., Яковлева Е.В., Ищенко К.Б. Иммуногистохимический анализ первичного рака печени // *Злокачественные опухоли.* – 2016. – № 3. – С. 44-53 [Ishhenko R.V., Andreeva M.A., Yakovleva E.V., Ishhenko K.B. Immunogistokhimicheskij analiz pervichnogo рака печени // *Zlokachestvennye opuxoli.* – 2016. – № 3. – С. 44-53 (in Russ.)]. <https://www.malignanttumors.org/jour/article/download/260/232>
7. Lin B., Wang Q., Liu K., Dong X., Zhu M., Li M. Alpha-Fetoprotein Binding Mucin and Scavenger Receptors: An Available Bio-Target for Treating Cancer // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – Art. no. 625936. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.625936/full>
8. Zhang X., Liu Y., Wu H., Wang J., Li Q., Chen Y. The role of alpha-fetoprotein in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma // *Front. Oncol.* – 2024. – Vol. 14. – Art. no. 1363695. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1363695/full>
9. Ульрих Е.А., Чекина Ю.А., Сафронова К.В., Телетаева Г.М., Джарбаева А.Д., Урманчиева А.Ф. Клинический случай распространенной, резистентной к лечению, герминогенной опухоли яичника (опухоли желточного мешка) с успешно реализованной фертильностью через 20 лет после комбинированного лечения // *Сиб. Онкол. Журн.* – 2024. – Т. 23, №5. – С. 176-184 [Ul'rix E.A., Chekina Yu.A., Safronova K.V., Teletaeva G.M., Dzharchbaeva A.D., Urmancheeva A.F. Klinicheskij sluchaj rasprostranennoj, rezistentnoj k lecheniyu, germinogennoj opuxoli yaichnika (opuxoli zheltocchnogo meshka) s uspešno realizovannoj fertil'nost'yu cherez 20 let posle kombinirovannogo lecheniya // *Sib. Onkol. Zhurn.* – 2024. Т. 23, №5. – С. 176-184 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-176-184>
10. Качанов Д.Ю., Алиев Т.З., Моисеенко Р.А., Роцин В.Ю., Метелин А.В., Ускова Н.Г., Шаманская Т.В., Филин А.В., Варфоломеева С.Р. Рецидивы гепатобластомы с нормальным

уровнем альфа-фетопротеина // *Вопр. Гематол. Онкол. Иммунопатол. Педиатр.* – 2019. – Т. 18, №4. – С. 58-65 [Kachanov D.Yu., Aliev T.Z., Moiseenko R.A., Roshhin V.Yu., Metelin A.V., Uskova N.G., Shamanskaya T.V., Filin A.V., Varfolomeeva S.R. Recidivnyy gepatoblastomy s normal'nyy urovnem al'fa-fetoproteina // *Vopr. Gematol. Onkol. Immunopatol. Pediatr.* – 2019. – Т. 18, №4. – С. 58-65 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-4-58-65>

11. Захаров В.В., Петрова Е.И., Иванов С.А. Применение альфа-фетопротеина в иммунофармакологии: обзор // *Биология.* – 2023. – № 2 (48). – С. 45-56 [Zaxarov V.V., Petrova E.I., Ivanov S.A. Primenenie al'fa-fetoproteina v immunofarmakologii: obzor // *Biologiya.* – 2023. – № 2 (48). – С. 45-56. (in Russ.)]. <https://press.psu.ru/index.php/bio/article/view/3866/2864>

12. Glowska-Ciemny J., Pankiewicz J., Malewski Z., von Kaisenberg C., Kocylowski R. Alpha-fetoprotein (AFP) – new aspects of a wellknown marker in perinatology // *Ginekol. Polska.* – 2022. – Vol. 93, No. 1. – P. 70-75. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0226>

13. Kong F., Dong R., Chen G., Sun S., Yang Y., Jiang J., Meng L., Chen H., Zhu J., Zheng S. Progress in Biomarkers Related to Biliary Atresia // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2024. – Vol. 12(3). – P. 305-315. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2023.00260>

14. Sharma A., Schwartz S.M., Méndez E. Hospital volume is associated with survival but not multimodality therapy in Medicare patients with advanced head and neck cancer // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119, № 10. – P. 1845-1852. <https://doi.org/10.1002/cncr.27991>

15. Cornel AM, Mimpfen IL, Nierkens S. MHC Class I Downregulation in Cancer: Underlying Mechanisms and Potential Targets for Cancer Immunotherapy // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12(7). – P. 1760. <https://doi.org/10.3390/cancers12071760>

16. Терещенко В.И., Сенников С.В. Опухолевые ксенотрансплантаты как модель для доклинических испытаний генетически модифицированных клеточных препаратов // *Иммунология.* – 2021. – Т. 42, №6. – С. 730-741 [Tereshhenko V.P., Sennikov S.V. Opusholevy ksenotransplantaty kak model' dlya doklinicheskix ispytaniy geneticheskii modifitsirovannykh kletochnykh preparatov // *Immunologiya.* – 2021. – Т. 42, №6. – С. 730-741 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-730-741>

17. Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Система HLA и рак // *Физ. Реабилитат. Мед., Мед. Реабилит.* – 2021. – Т. 3, №4. – С. 348-392 [Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D.A., Shnejder O.V., Shherbak S.G. Sistema HLA i rak // *Fiz. Reabilitac. Med., Med. Reabilit.* – 2021. – Т. 3, №4. – С. 348-392 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.36425/rehab79387>

18. Liu H., Xu Y., Xiang J., Long L., Green S., Yang Z., Zimdahl B., Lu J., Cheng N., Horan L.H., Liu B., Yan S., Wang P., Diaz J., Jin L., Nakano Y., Morales J.F., Zhang P., Liu L.X., Staley B.K., ... Liu C. Targeting Alpha-Fetoprotein (AFP)-MHC Complex with CAR T-Cell Therapy for Liver Cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23(2). – P. 478-488. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-1203>

19. Bird T.G., Dimitropoulou P., Turner R.M., Jenks S.J., Cusack P., Hey S., Blunsum A., Kelly S., Sturgeon C.M., Hayes P.C. Alpha-fetoprotein detection of hepatocellular carcinoma leads to a standardized analysis of dynamic AFP to improve screening-based detection // *PLOS ONE.* – 2016. – Vol. 11, no. 6. – Art. no. e0156801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156801>

20. Galle P.R., Foerster F., Kudo M., Chan S.L., Llovet J.M., Qin S., Schelman W.R., Chintharlapalli S., Abada P.B., Sherman M., Zhu A.X. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma // *Liver Int.* – 2019. – Vol. 39, no. 8. – P. 1609-1621. <https://doi.org/10.1111/liv.14223>

21. Yang Z., Fu Y., Wang Q., Pan Y., Wang J., Chen J., Hu D., Zhou Z., Chen M., Zhang Y. Dynamic changes of serum α-fetoprotein predict the prognosis of bevacizumab plus immunotherapy in hepatocellular carcinoma // *Int. J. Surg.* – 2025. – Vol. 111, no. 1. – P. 751-760. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001860>

22. Zhu M., Li W., Lu Y., Dong X., Lin B., Chen Y., Zhang X., Guo J., Li M. HBx drives alpha fetoprotein expression to promote initiation of liver cancer stem cells through activating PI3K/AKT signal pathway // *Int. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 140, no. 6. – P. 1346-1355. <https://doi.org/10.1002/ijc.30553>

23. Hong G.Q., Cai D., Gong J.P., Lai X. Innate immune cells and their interaction with T cells in hepatocellular carcinoma // *Oncol.*

Let. – 2021. – Vol. 21, no. 1. – Art. no. 57. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12319>

24. Wang X., Wang Q. Alpha-Fetoprotein and Hepatocellular Carcinoma Immunity // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Art. no. 9049252. <https://doi.org/10.1155/2018/9049252>

25. Li Q.T., Qiu M.J., Yang S.L., Fang X., He X.X., Wang M.M., Li Y.N., Xiong Z.F., Huang S. Alpha-Fetoprotein Regulates the Expression of Immune-Related Proteins through the NF-κB (P65) Pathway in Hepatocellular Carcinoma Cells // *J. Oncol.* – 2020. – Art. no. 9327512. <https://doi.org/10.1155/2020/9327512>

26. Wang S., Zhu M., Wang Q., Hou Y., Li L., Weng H., Zhao Y., Chen D., Ding H., Guo J., Li M. Alpha-fetoprotein inhibits autophagy to promote malignant behaviour in hepatocellular carcinoma cells by activating PI3K/AKT/mTOR signalling // *Cell Death Dis.* – 2018. – Vol. 9, no. 10. – Art. no. 1027. – Erratum in: *Cell Death Dis.* 2019, Vol. 10, no. 2, Art. no. 83; Erratum in: *Cell Death Dis.* 2019, Vol. 10, no. 3, Art. no. 214. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1036-5>

27. Seyhan D., Allaire M., Fu Y., Conti F., Wang X.W., Gao B., Lafdil F. Immune microenvironment in hepatocellular carcinoma: from pathogenesis to immunotherapy // *Cell Mol Immunol.* – 2025. – <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01308-4>

28. Koch C., Bette T., Waidmann O., Filmann N., Schrecker C., Trojan J., Weiler N., Vermehren J., Schnitzbauer A.A., Bechstein W.O., Zeuzem S., Herrmann E., Welker M.W. AFP ratio predicts HCC recurrence after liver transplantation // *PLOS ONE.* – 2020. – Vol. 15, no. 7. – Art. no. e0235576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235576>

29. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Kim T.Y., Choo S.P., Trojan J., Welling T.H. Rd, Meyer T., Kang Y.K., Yeo W., Chopra A., Anderson J., Dela Cruz C., Lang L., Neely J., Tang H., Dastani H.B., Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, no. 10088. – P. 2492-2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2)

30. Wu S., Gan X., Huang S., Zhong Y., Wu J., Yang H., Xiang B. Application and prospect analysis of chimeric antigen receptor T-cell therapy in hepatocellular carcinoma treatment: a systematic review and meta-analysis // *Front. Immunol.* – 2025. – Vol. 16. – Art. no. 1566976. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1566976>

31. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – Vol. 12, no. 4. – P. 265-277. <https://doi.org/10.1038/nrc3258>

32. Zhou Y., Wei S., Xu M., Wu X., Dou W., Li H., Zhang Z., Zhang S. CAR-T cell therapy for hepatocellular carcinoma: current trends and challenges // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – Article 1489649. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1489649>. – PMID: 39569202; PMCID: PMC11576447.

33. Shang N., Figini M., Shangguan J., Wang B., Sun C., Pan L., Ma Q., Zhang Z. Dendritic cells based immunotherapy // *American Journal of Cancer Research.* – 2017. – Vol. 7, no. 10. – P. 2091-2102. – PMID: 29119057; PMCID: PMC5665855.

34. Исянгулова А.З. Новые возможности иммунотерапии в лечении гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы // *Поволжский онкологический вестник.* – 2025. – Т. 16, № 1. – С. 5-15 [Isyangulova A.Z. Novye vozmozhnosti immunoterapii v lechenii gepatocellyulyarnoj karcinomy: obzor literatury // *Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* – 2025. – Т. 16, № 1. – С. 5-15 (in Russ.)]. <https://oncovestnik.ru/archive/zhurnaly-za-2025-god/tom-16-nomer-1-2025-g/novye-vozmozhnosti-immunoterapii-v-lechenii-hepatocellyulyarnoj-karcinomy-obzor-literatury/>

35. Tian L.Y., Smit D.J., Jücker M. The Role of PI3K/AKT/mTOR Signaling in Hepatocellular Carcinoma Metabolism // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, no. 3. – Art. no. 2652. <https://doi.org/10.3390/ijms24032652>

36. Mishra R., Patel H., Alanazi S., Kilroy M.K., Garrett J.T. PI3K Inhibitors in Cancer: Clinical Implications and Adverse Effects // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, no. 7. – Art. no. 3464. <https://doi.org/10.3390/ijms22073464>

37. Ebrahimi N., Abdulwahid A.R.R., Mansouri A., Karimi N., Bostani R.J., Beiranvand S., Adelian S., Khorram R., Vafadar R., Hamblin M.R., Aref A.R. Targeting the NF-κB pathway as a potential regulator of immune checkpoints in cancer immunotherapy // *Cell Mol Life Sci.* – 2024. – Vol. 81, No. 1. – Art. no. 106. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-05098-8>

38. Yamashita T., Kaneko S. Liver cancer stem cells: Recent progress in basic and clinical research // *Regenerative Ther.* – 2021. – Vol. 17. – P. 34-37. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.03.002>
39. Алифанов В.В., Третьякова М.С., Григорьева Е.С., Булдаков М.А., Таширева Л.А., Колесова Е.С., Андрихова Е.С., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М. Характеристика стволовых признаков EpCAM-негативных и EpCAM-позитивных опухолевых клеток в первичной опухоли, 2D- и 3D-культурах при раке молочной железы // *Сибирский онкологический журнал.* – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 59-72 [Alifanov V.V., Tret'yakova M.S., Grigor'eva E.S., Buldakov M.A., Tashireva L.A., Kolegova E.S., Andryukhova E.S., Zav'yalova M.V., Denisov E.V., Cherdynceva N.V., Perel'muter V.M. *Kharakteristika stvolovykh priznakov EpCAM-negativnykh i EpCAM-pozitivnykh opuxolevykh kletok v pervichnoy opuxoli, 2D- i 3D-kul'turax pri rake molochnoy zhelezy* // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal.* – 2024. – T. 23, № 5. – S. 59-72 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-59-72>
40. Son C.H., Lee H.R., Koh E.K., Shin D.Y., Bae J.H., Yang K., Park Y.S. Combination treatment with decitabine and ionizing radiation enhances tumor cells susceptibility of T cells // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – Art. no. 32470. – <https://doi.org/10.1038/srep32470>
41. Ершов А.В., Демьянов Г.В., Насруллаева Д.А., Радкевич Е.Р., Долгих В.Т., Сидорова Н.В., Валиев Т.Т., Ефимова М.М., Мачнева Е.Б., Курзиков К.И., Киселевский М.В., Манасова З.Ш. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* – 2021. – № 2. – С. 84-95 [Ershov A.V., Dem'yanov G.V., Nasrullaeva D.A., Radkevich E.R., Dolgix V.T., Sidorova N.V., Valiev T.T., Efimova M.M., Machneva E.B., Kirgizov K.I., Kiselevskiy M.V., Manasova Z.Sh. *Noveyshie tendencii v sovershenstvovanii CAR-T-kletочноy terapii: ot lejkozov k solidnym zlokachestvennym novoobrazovaniyam* // *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii.* – 2021. – № 2. – S. 84-95 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/noveyshie-tendencii-v-sovershenstvovanii-car-t-kletочноy-terapii-ot-lejkozov-k-solidnym-zlokachestvennym-novoobrazovaniyam>
42. Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Щекина А.Е., Котова Е.С., Масчан М.А., Троицкая В.В., Королева Д.А., Звонков Е.Е., Фидарова З.Т., Васильева В.А., Паровичникова Е.Н. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями // *Гематология и трансфузиология.* – 2022. – Т. 67, № 1. – С. 8-28 [Gavrilina O.A., Galstyan G.M., Shchekina A.E., Kotova E.S., Maschan M.A., Troickaya V.V., Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Fidarova Z.T., Vasil'eva V.A., Parovichnikova E.N. *Terapiya T-kletkami s ximernym antigennym receptorom vzroslykh bol'nykh V-kletочnymi limfoproliferativnymi zabolevaniyami* // *Gematologiya i transfuziologiya.* – 2022. – T. 67, № 1. – S. 8-28 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28>
43. Чехонин И.В., Кобыakov Г.Л., Гурина О.И. Дендритно-клеточные вакцины в нейроонкологии // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* – 2020. – Т. 84, № 1. – С. 76-85 [Chexonin I.V., Kobayakov G.L., Gurina O.I. *Dendritno-kletochnye vakciny v nejroonkologii* // *Voprosy nejroxirurgii imeni N.N. Burdenko.* – 2020. – T. 84, № 1. – S. 76-85 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro20208401176>
44. Шардина К.Ю., Заморина С.А., Раев М.Б., Черешнев В.А. Применение альфа-фетопротейна в иммунофармакологии – история вопроса // *Вестник Пермского университета. Серия: Биология.* – 2020. – № 2. – С. 145-153 [Shardina K.Yu., Zamorina S.A., Raev M.B., Chereshev V.A. *Primenenie al'fa-fetoproteina v immunofarmakologii – istoriya voprosa* // *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya.* – 2020. – № 2. – S. 145-153 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-alfa-fetoproteina-v-immunofarmakologii-istoriya-voprosa>
45. Семизлазов В.Ф., Криворотко П.В., Комяхов А.В., Семизлазова Т.Ю., Гиголаева Л.П., Табагуа Т.Т., Казанцева М.Д., Терзоева А.П., Ульрих Д.Г., Червяк М.В., Клименко В.В., Амиров Н.С., Жильцова Е.К., Семизлазов В.В. Роль аллелисуба в лечении PIK3CA – мутированного рака молочной железы // *Фарматека.* – 2022. – № 11-12. – С. 106-110 [Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V., Komayakhov A.V., Semiglazova T.Yu., Gigolaeva L.P., Tabagua T.T., Kazanceva M.D., Tergoeva A.P., Ul'rix D.G., Chervyak M.V., Klimenko V.V., Amirov N.S., Zhil'cova E.K., Semiglazov V.V. *Rol' alpelisiba v lechenii PIK3CA – mutirovannogo raka molochnoy zhelezy* // *Farmateka.* – 2022. – № 11-12. – S. 106-110 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.11-12.106-110>
46. Phillips C. TACE plus drug combination effective in liver cancer [Электронный ресурс] // *National Cancer Institute.* – 2025. – March 7. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2025/liver-cancer-tace-plus-targeted-and-immunotherapy>
47. Samban S.S., Hari A., Nair B., Kumar A.R., Meyer B.S., Valsan A., Vijayakurup V., Nath L.R. An Insight Into the Role of Alpha-Fetoprotein (AFP) in the Development and Progression of Hepatocellular Carcinoma // *Molecular Biotechnology.* – 2024. – Vol. 66, No. 10. – P. 2697-2709. <https://doi.org/10.1007/s12033-023-00890-0>
48. Li M., Chen T., Huang R., Cen Y., Zhao F., Fan R., He G. Chimeric antigen receptor-T cells targeting AFP-GPC3 mediate increased antitumor efficacy in hepatocellular carcinoma // *Arab. J. Gastroenterol.* – 2025. – Vol. 26, No. 1. – P. 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2024.12.002>
49. Zhang C., Zhang J., Wang J., Yan Y., Zhang C. Alpha-fetoprotein accelerates the progression of hepatocellular carcinoma by promoting Bcl-2 gene expression through an RA-RAR signalling pathway // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 24, No. 20. – P. 12001-12012. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15962>
50. Кызыргалин Ш.Р., Ямиданов Р.С., Назмиева К.А., Ганцев Ш.Х. Обзор низкомолекулярных противоопухолевых NF-κB-ингибиторов // *Креативная хирургия и онкология.* – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 143-150 [Kzyrgalin Sh.R., Yamidanov R.S., Nazmиеva K.A., Gancev Sh.X. *Obzor nizkomolekulyarnyx protivopuxolevykh NF-κB-ingibitorov* // *Kreativnaya xirurgiya i onkologiya.* – 2023. – T. 13, № 2. – S. 143-150 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-143-150>

АНДАТПА

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫ КАРЦИНОМА КЕЗІНДЕ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИННІҢ ІСІККЕ ҚАРСЫ ИММУНДЫҚ ЖАУАПТЫ БАСУДАҒЫ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Н.М. Нурғалиева^{1,2}, С.А. Кан^{1,3}, А.М. Толендиева¹, Н.А. Омарбаева⁴, Е.О. Остапчук^{1,3,5}

¹«М.А. Айтхожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институты» ШЖҚ РМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС Алматы қаласындағы филиалы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁵«ЭКО Консалтинг» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК) – емдеуде күрделі және иммунотерапияға жоғары төзімділігімен ерекшеленетін ең агрессивті әрі өлімге әкелетін қатерлі ісіктердің бірі. Альфа-фетопротейн (АФП) әдетте ГЦК диагнозында маркер ретінде қолданылады. Соңғы зерттеулер оның канцерогенезде және қарсы ісікке иммундық жауапты басатын төзімді микробейтарап ортаны қалыптастыруда маңызды рөл атқаратынын көрсетті. Көптеген жарияланымдарға қарамастан, АФП функциялары мен болжамдық мәнін бағалауда қайшылықтар сақталады, бұл аналитикалық шолу қажеттігін туындатады.

Зерттеу мақсаты – АФП-ның ісік иммундық жауаптан қашу механизміндегі ролін жинақтап, ГЦК-ны емдеуге арналған жаңа иммунотерапиялық тәсілдерді әзірлеуде АФП-ның әлеуетін бағалау.

Әдістері: PubMed және Google Scholar мәліметтер базаларында, сондай-ақ профильді медициналық және ғылыми журналдарда (оның ішінде Cancer Research) 2017-2025 жылдар аралығында АФП және ГЦК тақырыбындағы жарияланымдар жүйелі түрде ізделіп, талданды. Іздеу кілт сөздері: «альфа-фетопротеин», «гепатоцеллюлярлық карцинома», «иммуносупрессия», «ісік иммундық жасауынан қашу», «АФП иммундық модуляциясы», «ГЦК иммундық жасауы». Таңдалған мақалалар өзектілік пен жаңалық талаптарына сай болды.

Нәтижелері: Шолу барысында АФП иммуносупрессивті әсерлері және ісіктің иммундық бақылаудан қашу механизмдерін белсендіріп, ГЦК прогрессиясында орталық рөл атқаратыны анықталды. Болжамдық мәліметтердегі қайшылықтар АФП-ның көпқырлы биологиялық қызметінің күрделілігін көрсетеді.

Қорытынды: АФП тек ГЦК-ның маңызды диагностикалық маркері ғана емес, сонымен қатар иммундық төзімділіктің қалыптасуында белсенді қатысушы. Оның қарсы ісік иммундық жасауына басу қабілеті емдеу тиімділігін арттыруға арналған кешенді иммунотерапиялық тәсілдерде перспективалы терапевтік мақсат болып табылады.

Түйінді сөздер: альфа-фетопротеин (АФП), гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК), иммуносупрессия, АФП-бақыланатын иммундық модуляция, иммундық жасау.

ABSTRACT

THE ROLE OF ALPHA-FETOPROTEIN IN SUPPRESSING ANTITUMOR IMMUNE RESPONSE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A LITERATURE REVIEW

N.M. Nurgaliyeva^{1,2}, S.A. Kan^{1,3}, A.M. Tolendiyeva¹, N.A. Omarbayeva⁴, Y.O. Ostapchuk^{1,3,5}

¹M.A. Aitkhozhin's Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Almaty Branch of the National Center for Biotechnology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Kazakh Institute of oncology and radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁵ECO Consulting LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most aggressive and deadly malignant tumors, characterized by treatment complexity and high resistance to immunotherapy. Alpha-fetoprotein (AFP) is traditionally used as a diagnostic marker for HCC. Recent studies reveal its key role in carcinogenesis and in forming a tolerogenic microenvironment that suppresses the antitumor immune response. Despite numerous publications, contradictions remain in assessing AFP's functions and prognostic value, necessitating an analytical review.

This study aimed to summarize modern data on AFP's role in tumor immune evasion mechanisms and evaluate AFP's potential as a target for novel immunotherapeutic approaches for HCC treatment.

Methods: A systematic search and analysis of publications on AFP and HCC were conducted in PubMed and Google Scholar, and several specialized medical and scientific journals (including Cancer Research) from 2017 to 2025. Keywords included: "alpha-fetoprotein", "hepatocellular carcinoma", "immunosuppression", "tumor immune evasion", "AFP immunomodulation", "immune response in HCC". Selected articles met relevance and novelty criteria.

Results: The review revealed that AFP plays a central role in HCC progression through its immunosuppressive effects and activation of tumor immune evasion mechanisms. Contradictions in prognostic data reflect the complexity and multilayered biological functions of AFP.

Conclusion: AFP is not only a key diagnostic marker for HCC but also plays an active role in establishing immune tolerance. Its ability to suppress antitumor immune response makes AFP a promising therapeutic target, especially in combined immunotherapeutic approaches aiming to improve treatment efficacy.

Keywords: alpha-fetoprotein (AFP), hepatocellular carcinoma (HCC), immunosuppression, AFP-mediated immunomodulation, immune response.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках проекта BR27195585 «Создание новых отечественных тест-систем и поиск потенциальных биомаркеров для диагностики социально-значимых заболеваний», финансируемого Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Нурғалиева Н.М., Остапчук Е.О.; научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования – Нурғалиева Н.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Остапчук Е.О., Омарбаева Н.А., Толендиева А.М.; создание научной статьи – Нурғалиева Н.М., Кан С.А.

Сведения об авторах:

Нурғалиева Н.М. – бакалавр, лаборант Лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; студент магистратуры 1-го курса, НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77780284621, e-mail: nagiranurgaliyeva@gmail.com, ORCID: 0009-0009-2945-1896;

Кан С.А. – младший научный сотрудник Лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; PhD-докторант 3-го курса, НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби»; младший научный сотрудник Лаборатории иммунологии и иммунобиотехнологии Филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии» в г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: kan_sofiya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1876-6878;

Толендиева А.М. – бакалавр, лаборант Лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77053337020, e-mail: amina.tolendiyeva@mail.ru, ORCID: 0009-0009-9898-2367;

Омарбаева Н.А. – врач-онколог Центра опухолей молочной железы, сотрудник Отдела науки АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77051307339, e-mail: nazgulek87@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5500-1495;

Остапчук Е.О. (корреспондирующий автор) – PhD, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; заведующая Лабораторией иммунологии и иммунобиотехнологии Филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии» в г. Алматы; специалист ТОО «Эко Консалтинг», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: kastyostapchuk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3771-423X.

Адрес для корреспонденции: Остапчук Е.О., Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина, ул. Досмухамедова 86, Алматы 050012, Республика Казахстан.

ВОЗМОЖНОСТИ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ КОНТРАСТНОЙ СПЕКТРАЛЬНОЙ МАММОГРАФИИ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.А. РАХМАНКУЛОВА^{1,2}, Н.А. КАБИЛДИНА¹, А.Б. САДУАКАСОВА², Ж.К. КАБИЛДИН¹

¹НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан;

²РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента РК», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Контрастная спектральная маммография (КСМ) представляет собой современную методику визуализации, сочетающую цифровую маммографию с внутривенным контрастированием на основе йода. Метод позволяет получать изображения, отражающие ангиогенез и васкуляризацию патологических очагов, тем самым потенциально повышая диагностическую точность при раке молочной железы (РМЖ). Заболеваемость и смертность от РМЖ среди женщин остаются на высоком уровне по всему миру, что определяет его актуальность. Несмотря на многообещающие результаты исследований, многие аспекты клинического применения КСМ требуют дальнейшего изучения. В частности, актуальным является сравнительная оценка диагностической ценности КСМ с другими лучевыми методами визуализации, как цифровой маммографии (ЦМ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель исследования – проанализировать диагностические возможности контрастной спектральной маммографии в сравнении с другими методами лучевой диагностики при раке молочной железы.

Методы: Произведен поиск и отбор статей, посвященных диагностике РМЖ, в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar за период с 2015 по 2025 года. Для написания данного обзора по всем ресурсам было найдено 107 литературных источников, из которых 30 были включены в представленный обзор.

Результаты: Исследования показывают, что КСМ является технически выполнимой процедурой и хорошо переносится пациентками. Метод позволяет визуализировать неоангиогенез опухоли, что делает его более информативным по сравнению с ЦМ. По чувствительности и специфичности КСМ сопоставима с МРТ, однако отличается большей доступностью и может применяться при наличии противопоказаний к МРТ.

Заключение: КСМ демонстрирует более высокую информативность по сравнению с традиционной ЦМ, особенно в случае высокой плотности тканей молочной железы. Благодаря которым, метод позволит уменьшить количество ложноположительных результатов и ограничить количество нежелательных инвазивных вмешательств. Своевременное выявление РМЖ на ранних стадиях существенно повышает шансы на успешное лечение, снижает риск метастазирования и улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: контрастная спектральная маммография (КСМ), цифровая маммография (ЦМ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рак молочной железы (РМЖ).

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) – это злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальных клеток протоков и долек молочной железы. Характеризуется агрессивным ростом и вариативностью клинического течения, с инвазией в протоки и дольки. Основные факторы риска: стрессовая иммуносупрессия, наследственность, поздняя менопауза, гормональные факторы, ожирение, курение и алкоголизм [1]. На глобальном уровне РМЖ занимает лидирующие позиции как по числу выявленных случаев, так и по уровню смертности среди женщин и остается актуальной проблемой на сегодняшний день. Согласно данным GLOBOCAN (2022) в мире регистрируется более 2,3 миллиона новых случаев РМЖ среди обоих полов, унося из жизни 670 000 женщин в год. Заболевание стоит на первом месте среди причин рака в странах как с высокоразвитой, так и с переходной экономикой. В Казахстане ежегодно регистрируется около 5500 новых случаев и 1600 случаев смертности от РМЖ [2]. В свете

столь высоких показателей заболеваемости и летальности, особую значимость приобретает своевременная и ранняя диагностика, что требует совершенствования существующих методов визуализации [3].

Цель исследования – проанализировать диагностические возможности контрастной спектральной маммографии в сравнении с другими методами лучевой диагностики при раке молочной железы.

Материалы и методы: Для проведения данного обзора были рассмотрены и проанализированы литературные источники из баз данных PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar опубликованные в период с 2015 по 2025 года. Основной целью было изучение эффективности и точности различных методов диагностики РМЖ. Поиск осуществлялся с использованием ключевых слов: контрастная спектральная маммография (КСМ), цифровая маммография (ЦМ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рак молочной железы (РМЖ).

Анализ литературы проводился с учётом формальных критериев: типа публикации, уровня доказательности (по шкале GRADE), качества методологии, индексируемости источника в международных базах. Были применены следующие критерии:

Критерии включения: открытый доступ; полный текст; период; тип статьи: клиническое исследование, систематические обзоры, оригинальные статьи и метаанализы.

Критерии исключения: статьи без описания методологии или с неполными данными о группе пациен-

тов и применяемых методах диагностики; публикации без доступа к полному тексту; повторяющиеся публикации; источники на языках, отличных от русского и английского.

Для написания данного обзора по всем ресурсам было найдено 107 литературных источника, из которых 30 были включены в представленный обзор. Основные этапы поиска были выполнены в соответствии с руководящими принципами, установленными PRISMA, как показано на рисунке 1.



Рисунок 1 – Блок-схема выбора исследования PRISMA

Оценку качества включённых работ проводили по шкале Newcastle-Ottawa Scale (NOS), охватывающей три домена: отбор участников, сопоставимость групп и полноту представления исходов. Максимальная оценка составляла 9 баллов. Для оценки уверенности в доказательствах по ключевым диагностическим показателям использовали подход GRADE, учитывающий дизайн исследований, риск систематических ошибок, согласованность и точность результатов [4].

В 2022 году Объединённой комиссией по контролю качества медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Казахстан были утверждены клинические протоколы по диагностике и терапии РМЖ (Протокол №174) [5].

ЦМ – это рентгенологический неинвазивный метод визуализации МЖ, считающийся стандартом для скрининга и диагностики РМЖ. Национальная программа скрининга предполагает обследование женщин в возрасте от 40 до 70 лет с интервалом один раз в два года. Благодаря этому подходу уровень смертности удалось снизить на 15-25% [3,6]. Однако метод ограничен при визуализации молочных желёз с высокой плотностью ткани (ПТМЖ), что может снижать диагностическую чувствительность. Структура молочной железы определяется соотношением жировой и фиброгладу-

лярной ткани. Оценка ПТМЖ проводится по классификации Американского колледжа радиологии (ACR) [7]. Согласно системе BI-RADS, последняя редакция которой (5-е издание) применяется с 2013 года, выделяют следующие категории: ACR A – преимущественно жировая ткань (<25% фиброгладулярной); ACR B – умеренно плотная (25-50%); ACR C – неоднородно плотная (5-75%); ACR D – чрезвычайно плотная (>75%). Чувствительность ЦМ выявлении РМЖ снижается преимущественно при типах ACR C и D.

КСМ как инновационный метод визуализации молочной железы сочетает в себе стандартную ЦМ с режимами низкой (26-32 кэВ) и высокой (40-49 кэВ) энергии и внутривенным введением йодсодержащего контрастного вещества (ЙКВ). Это даёт возможность визуализировать патологические изменения, сопровождающиеся неоваскуляризацией, даже при ПТМЖ [8]. С момента внедрения КСМ в 2003 году [9] интерес к методу постоянно растёт. Тем не менее, наряду с преимуществами, существуют потенциальные риски, включая аллергические реакции (0,2-0,7%) и нефротоксичность, которые были описаны в исследованиях К. Coffey и соавт. (2022) [10]. Согласно метаанализу, частота побочных реакций сопоставима с компьютерной томографией – около 0,8%. Кроме того, суммарная доза облучения

при КСМ превышает таковую при ЦМ примерно в 1,5-1,8 раза [11]. Техника выполнения КСМ включает болюсное введение ЙКВ в дозе 1,5 мл/кг со скоростью 2,5 мл/с. Через 2 минуты после инъекции выполняется серия снимков в стандартных проекциях (СС и МЛО) для обеих МЖ. Использование низко- и высокоэнергетических рентгеновских лучей позволяет построить постконтрастные карты, отражающие зоны повышенного накопления ЙКВ. Проекция МЛО интересующей стороны делается последней, чтобы оценить скорость вымывания контраста. При необходимости возможны дополнительные проекции (боковые, увеличенные) [12]. L. Nicosia и соавт. продемонстрировали, что КСМ обладает более высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике РМЖ, особенно у женщин с ПТМЖ [13]. Результаты систематического обзора, проведенного T. Tagliafico с соавт., включающего ретроспективные и проспективные исследования, подтвердили высокую диагностическую эффективность метода: чувствительность КСМ достигает 98% [14].

Для точной диагностики, помимо вышеуказанных диагностических методик, используют магнитно-резонансную томографию (МРТ). Для выполнения исследования нужны МРТ аппараты мощностью 1,5 Тесла и выше, которые обеспечивают более высокое пространственное и временное разрешение, что повышает диагностическую достоверность при выявлении патологических очагов. МРТ с использованием ЙКВ с содержанием гадолиния позволяет обнаруживать более агрессивные и инвазивные типы РМЖ. В сравнении с традиционными методами диагностики, МРТ имеет высокую чувствительность в обнаружении рака. Высокая чувствительность основана на том, что ни один рак не может вырасти более 2 мм в размере без образования кровеносных сосудов, которые обеспечивают доставку большого количества питательных веществ для роста опухоли. ЙКВ с содержанием гадолиния имеют относительно большие молекулы, которые легко проходят из сосудов и быстро накапливаются в стромах опухоли [15]. Стандартный протокол МРТ включает режимы T1 и T2 с подавлением сигнала от жировой ткани, динамическое контрастное усиление, диффузионно-взвешенные изображения, а также построение карт измеряемого коэффициента диффузии (Apparent Diffusion Coefficient) [16]. Высокая проницаемость сосудов при раке дает возможность быстрого накопления ЙКВ в опухоли и приводит к быстрому вымыванию ЙКВ из очага, что помогает лучше визуализировать патологические участки усиления и дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли [17]. Согласно рекомендации Европейского общества визуализации молочной железы (European Society of Breast Imaging, EUSOBI) [18], МРТ применяется, когда результаты стандартной визуализации неубедительны и необходимо исключить злокачественную опухоль, для определения предоперационного стадирования и определения точного размера опухоли. Размер опухоли инвазивной карциномы на МРТ соответствует фактическому размеру опухоли в послеоперационном материале. Кроме того, в 25% случаев опухоль является мультифокальной (один или несколько очагов расположены в одном квадранте МЖ) и в 20% случаев

ев – мультицентричной (один или несколько инвазивных очагов расположены на расстоянии более 4 см от первичной опухоли). Неправильная оценка размера и неспособность обнаружить дополнительные очаги распространения, могут привести к положительным краям резекции после операции или раннему рецидиву. Еще одним преимуществом МРТ является выявление синхронного поражения МЖ, которое встречается примерно у 3% всех пациентов с РМЖ [19]. Синхронные контралатеральные поражения скрыты на ЦМ и не выявляются примерно в 75% случаев. МРТ имеет ряд недостатков, основным из которых является высокая стоимость и наличие противопоказаний у пациентов с металлическими имплантами в организме, кардиостимуляторы, аллергия на ЙКВ с содержанием гадолиния и клаустрофобия, что ограничивает широкое применение МРТ при исследовании МЖ.

Результаты: КСМ обладает высокой чувствительностью (90-95%) и специфичностью (85-90%), особенно при выявлении рака в ПТМЖ. M. Mori и соавт. провели исследование, сравнивающее диагностическую эффективность КСМ и ЦМ при ПТМЖ. В этом исследовании КСМ показал чувствительность 86,2%, специфичность 94,2% и диагностическую точность 90,9%. При этом ЦМ показала низкую чувствительность 53,4%, специфичность 85,9% и диагностическую точность 72,7% [20]. M. Helal и соавт. продемонстрировали дополнительное преимущество КСМ: их исследование показало, что метод позволяет эффективно дифференцировать рецидивы РМЖ после хирургического вмешательства. Чувствительность КСМ при выявлении рецидива РМЖ в зоне послеоперационного рубца составила 91,2%, а положительная прогностическая ценность – 77,5%. Из общего числа обследованных, у 48,6% был выявлен рецидив в послеоперационном периоде [21]. При проведении КСМ можно определить качественные характеристики РМЖ, такие как степень накопления ЙКВ (отсутствие, слабое, умеренное и выраженное). В зависимости от типа накопления в патологическом очаге (лакунарный, облаковидный, диффузно-сферический, точечный, сетчатый, хлопковидный, кольцевидный, неоднородно-кольцевидный) можно проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными новообразованиями в МЖ [22].

S. Weigel и соавторы выполнили систематический анализ проспективных исследований, в котором сопоставляли КСМ и ЦМ у женщин с различной степенью ПТМЖ. Согласно их данным, чувствительность ЦМ по мере увеличения плотности снижалась: от 100% при ACR A до 50% при ACR D. Чувствительность ЦМ по общей выборке составила 79,9%. В исследование были включены 438 пациенток, из которых у 154 подтвердились злокачественные образования, а у 284 – доброкачественные. При сравнении диагностических характеристик у женщин с высокой ПТМЖ (ACR C и D), КСМ демонстрировала лучшие результаты: чувствительность – 96,8%, специфичность – 93,3%, точность – 94,5%, по сравнению с ЦМ, где соответствующие показатели составили 85,7%, 87,3% и 86,8% [23].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением позволяет выявлять опухолевые образования, остающиеся недоступными для визуализации

зации при ЦМ. В пилотном исследовании, проведенном М. Jochelson и соавт. (2023), оценивались диагностические возможности КСМ и МРТ в условиях скрининга у 307 женщин с умеренным и высоким риском развития РМЖ. Все участницы прошли как КСМ, так и МРТ и находились под наблюдением в течение двух лет. На первом этапе скрининга было выявлено три случая злокачественных новообразований: два инвазивных рака были диагностированы как при КСМ, так и при МРТ, тогда как один случай протоковой карциномы *in situ* был обнаружен только при МРТ. Ни один из этих случаев не был выявлен на маммограммах низкоэнергетического режима КСМ, также не зафиксировано пальпируемых интервальных опухолей. При этом показатели специфичности КСМ и МРТ оказались сопоставимыми – 94,7% и 94,1%, соответственно [24, 25]. Благодаря применению контрастных веществ на основе гадолиния, МРТ позволяет проводить дифференциацию между доброкачественными и злокачественными процессами, оценивать анатомическую локализацию и степень распространённости опухоли, а также визуализировать лимфатические узлы с признаками метастатического поражения. Метод демонстрирует высокую эффективность в выявлении рецидивов заболевания после хирургического вмешательства и остаётся надёжным диагностическим инструментом даже в присутствии

силиконовых имплантов. МРТ также широко применяется при планировании объёма хирургического лечения и мониторинге эффективности лечения [26].

Для повышения надёжности и объективности анализа включённых в обзор наблюдательных и диагностических исследований проведена оценка качества по шкале NOS, которая охватывает три домена: отбор участников, сопоставимость групп и полноту исходов. Большинство работ набрали 7-9 баллов из 9 возможных, что свидетельствует об их высоком методологическом уровне.

Кроме того, для оценки уверенности в доказательствах по ключевым диагностическим характеристикам (чувствительность, специфичность, точность) использован подход GRADE, учитывающий дизайн исследования, риск смещения, непрямые доказательства, согласованность и точность. Так, в исследовании S. Weigel et al. чувствительность КСМ при плотной ткани составила 96,8% (при типах плотности ACR C-D). Данный уровень доказательств оценивается как высокий, поскольку исследование было проспективным, с низким риском систематических ошибок и высокой согласованностью показателей [23].

Для наглядности нами создана таблица, отражающая оценку качества включённых наблюдательных и диагностических исследований по шкале NOS (Таблица 1).

Таблица 1 – Оценка качества включённых исследований по шкале NOS

Исследование/Год	Тип исследования	Отбор (до 4+)	Сопоставимость (до 2+)	Исходы (до 3+)	Σ NOS	Качество
Mori et al. (2016) [20]	проспективное	++++	++	+++	9/9	Высокое
Helal et al. (2019) [21]	ретроспективное	+++	++	++	7/9	Умеренное-высокое
Weigel et al. (2022) [23]	проспективное	+++	++	++	7/9	Умеренное
Jochelson et al. (2023) [24]	пилотное когортное	+++	++	++	7/9	Умеренное
Hobbs et al. (2015) [29]	небольшое качественное	++	++	+	4/9	Низкое

КСМ в последние годы приобретает всё большее значение не только как диагностический метод, но и как инструмент для динамического наблюдения за пациентками с РМЖ в условиях системной терапии, включая неoadъювантную химиотерапию (НАХТ). Исследования показывают, что КСМ позволяет выявлять изменения васкуляризации опухоли, что может служить ранним маркером терапевтического ответа до появления морфологических признаков регресса [27]. Сравнительные проспективные исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность КСМ и МРТ в оценке остаточной опухоли после НАХТ. При этом КСМ обладает преимуществами в виде меньшей стоимости, доступности и лучшей переносимости процедуры пациентками [28]. С точки зрения восприятия пациентками, КСМ также показывает положительные результаты. В исследовании М. Hobbs и соавт. с участием 49 женщин отмечено, что КСМ воспринимается комфортнее, чем МРТ. Пациенты сообщали о меньшем уровне тревожности, отсутствии шума, быстроте процедуры и лучшей переносимости в целом. Это делает метод особенно привлекательным для скрининга и повторных исследований, а также для пациенток с противопоказаниями к МРТ [29]. Таким образом, КСМ может рассматриваться как альтернатива МРТ при динамическом контроле эффективности лечения у пациенток,

получающих НАХТ, особенно в условиях ограниченного доступа к МРТ или наличия противопоказаний к её проведению.

Обсуждение: С момента внедрения КСМ в клиническую практику метод активно распространяется в ряде стран Европы, Азии и Северной Америки. Наибольшая частота применения метода отмечается во Франции, Италии, Германии, Великобритании, США, Китае и Южной Корее, где КСМ используется как дополнение или альтернатива МРТ при диагностике и мониторинге рака молочной железы. В Великобритании, согласно исследованию 2017 года, КСМ продемонстрировала сопоставимую результативность в скрининге женщин с плотной тканью молочной железы по сравнению с МРТ, при этом затраты на исследование оказались существенно ниже [30]. Несмотря на высокую диагностическую эффективность КСМ, также имеются ряд факторов, которые ограничивают её универсальное применение и требуют критического осмысления при интерпретации результатов. Во-первых, метод остаётся зависимым от качества выполнения исследования и опыта врача-рентгенолога. Интерпретация усиления контрастного вещества может варьировать, особенно при наличии послеоперационных рубцовых изменений, фиброза или доброкачественных пролиферативных процессов, что создаёт

риск ложноположительных результатов и гипердиагностики. КСМ представляет собой перспективный и клинически значимый метод визуализации, способный повысить точность диагностики РМЖ и улучшить

оптимизировать маршрутизацию пациенток. Для повышения наглядности в Таблице 2 представлена сравнительная характеристика современных методов визуализации при диагностике РМЖ.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика методов визуализации РМЖ

Критерий	Цифровая маммография (ЦМ)	Контрастная спектральная маммография (КСМ)	Магнитно-резонансная томография (МРТ)
Доступность	Широко доступна, входит в скрининг	Доступна ограниченно, внедряется в клиники	Ограниченная, требуется оборудование $\geq 1,5$ Т
Чувствительность	53-80%, снижается при ACR C и D	86-98%, особенно при высокой ПТМЖ	90-100%, высокая даже при плотной ткани
Специфичность	85-90%	85-95%	85-95%
Влияние ПТМЖ	Снижается чувствительность метода и эффективность	Менее значимо, хорошо работает при ACR C-D	Независима от плотности тканей
Инвазивность	Неинвазивна	Инвазивна (введение йКВ)	Инвазивна (введение йКВ)
Излучение	Ионизирующее	Повышенная лучевая нагрузка	Нет ионизирующего излучения
Контрастное вещество	Не требуется	Йодсодержащее	Гадолиний
Противопоказания	Беременность	Аллергия на йод, почечная недостаточность	Металлические импланты, клаустрофобия, аллергия на йКВ
Обнаружение мультифокальности	Ограничено	Надёжно определяет мультифокальные/ мультицентричные формы	Надёжно определяет мультифокальные/ мультицентричные формы
Оценка рецидива после операции	Низкая информативность	Высокая чувствительность	Высокая чувствительность
Комфорт для пациента	Хорошая переносимость	Быстрее и комфортнее МРТ	Возможны дискомфорт, тревожность
Стоимость	Относительно низкая	Средняя	Высокая

Заключение: Проведённый анализ отечественных и зарубежных источников подтверждает, что КСМ обладает высокой диагностической ценностью и может служить эффективным дополнением к традиционным методам лучевой визуализации при РМЖ. Метод обеспечивает одновременную оценку морфологических и функциональных характеристик опухоли, в том числе визуализацию патологического неопластического неангиогенеза, что значительно расширяет диагностические возможности, особенно у женщин с ПТМЖ и повышенным риском развития РМЖ. КСМ отличается хорошей переносимостью, меньшей стоимостью и удобством выполнения, что делает её практически значимым инструментом для рутинного применения в клинической практике. Применение КСМ способствует повышению онкологической настороженности, снижению числа ложноположительных результатов и повышению эффективности лечебно-диагностических решений.

Список использованных источников:

1. Sun Y., Zhao Zh., Yang Zh., Xu F., Lu H., Zhu Zh., Shi W., Jiang J., Yao P., Zhu H. Risk factors and preventions of breast cancer // *Int. J. Biol. Sci.* – 2017. – Vol. 13 (11). – P. 1387-1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
2. International Agency for Research on Cancer. Kazakhstan: GLOBOCAN 2020 fact sheet [Electronic resource]. – Lyon: IARC, 2021. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheet.pdf> (дата обращения: 04.08.2025).
3. Ельшибаева Э., Смаилова К., Рахманкулова С., Мерзалимова А., Азатбек Ф. Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография (CESM): инновационная технология в ранней диагностике рака молочной железы // *Вестник МЦУДПРК.* – 2023. – № 4 (93). – С. 111–115. [Elshibayeva E., Smailova K., Rakhmanculova S., Mergalimova A., Azatbek F. Kontrastnaya spektralnaya dvukhenergeticheskaya mammografiya (CESM): innovatsionnaya tekhnologiya v ranney diagnostike raka molochnoy zhelezy // *Vestnik MTsUDPRK.* – 2023. – № 4 (93). – С. 111–

115 (in Russ.)). [https://bmcdup.kz/upload/docs/VESTNIK%20%20\(95\).pdf](https://bmcdup.kz/upload/docs/VESTNIK%20%20(95).pdf)

4. Wells G., Shea B., O'Connell D., Peterson J., Welch V., Losos M., Tugwell P. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses [Electronic resource]. – Ottawa Hospital Research Institute. – 2014. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (дата обращения: 04.08.2025).

5. Рак молочной железы: клинический протокол Республики Казахстан 2022. Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 21 ноября 2022 года, Протокол № 174 [Rak molochnoy zhelezy: klinicheskij protokol Respubliki Kazakhstan 2022. Odobren Ob"edinennoj komissiej po kachestvu medicinskix uslug MZ RK ot 21 noyabrya 2022 goda, Protokol № 174 (in Russ.)). <https://diseases.medelement.com/disease/рак-молочной-железы-кп-рк-2022/17464> (дата обращения: 04.08.2025).

6. Мусагулова А., Абенова Г., Маханбеткулова Д. Оценка эффективности программ скрининга рака молочной железы в Казахстане. // *Medicine, Science and Education.* – 2025. – № 1 (4). – С. 253–262 [Musagulova A., Abenova G., Makhambetkulova D. Otsenka effektivnosti programm skringinga raka molochnoy zhelezy v Kazakhstane // *Medicine, Science and Education.* – 2025. – № 1 (4). – С. 253–262 (in Russ.)). <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-programm-skrininga-raka-molochnoy-zhelezy-v-kazakhstane>

7. Fowler E., Sellers T., Lu B., Heine J. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) breast composition descriptors: automated measurement development for full field digital mammography // *J. Med. Phys.* – 2013. – Vol. 40 (11). – P.113502. <https://doi.org/10.1118/1.4824319>

8. Bhavika K., Lobbes M.B. Contrast enhanced spectral mammography: a review // *Semin. Ultrasound CT MR.* – 2018. – Vol. 39 (1). – P. 70-79. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2017.08.005>

9. Lewin J.M., Patel B.K., Tanna A. Contrast-enhanced mammography: a scientific review // *J. Breast Imaging.* – 2020. – Vol. 2 (1). – P. 7-15. <https://doi.org/10.1093/jbi/wbz074>

10. Coffey K., Jochelson M.S. Contrast-enhanced mammography in breast cancer screening // *Eur. J. Radiol.* – 2022. – Vol. 156. – P.110513. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110513>

11. Rudnicki W., Heinze S., Niemiec J., Kojs Z., Sas-Korczynska B., Hendrick E., Luczynska E. Correlation between quantitative

assessment of contrast enhancement in contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and histopathology: preliminary results // *Eur. Radiol.* – 2019. – Vol. 29 (11). – P. 6220-6226. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06232-6>

12. Yang M.L., Bhimani C., Roth R., Germaine P. Contrast enhanced mammography: focus on frequently encountered benign and malignant diagnoses // *Cancer Imaging.* – 2023. – Vol. 23 (1). – P. 10. <https://doi.org/10.1186/s40644-023-00526-1>

13. Nicosia L., Bozzini A.C., Latronico A., Cassano E. Contrast-enhanced spectral mammography: importance of the assessment of breast tumor size // *Korean J. Radiol.* – 2021. – Vol. 22 (3). – P. 489-491. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0611>

14. Tagliafico A.S., Bignotti B., Rossi F., Signori A., Sormani M., Valdora F., Calabrese M., Houssami N. Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography: systematic review and meta-analysis // *Breast.* – 2016. – Vol. 28. – P. 165-175. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.04.008>

15. Mann R., Kuhl K., Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2019. – Vol. 50 (2). – P. 377-390. <https://doi.org/10.1002/jmri.26654>

16. Серебрякова С.В., Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Юхно Е.А. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в дифференциальной диагностике узловых образований // *Визуализация в медицине.* – 2016. – № 1. – С. 10-21 [Serebryakova S.V., Trufanov G.E., Fokin V.A., Yuhno E.A. Magnitno-rezonansnaya tomografiya s kontrastnym usileniem v differentsial'noi diagnostike uzlovykh obrazovaniy // *Vizualizatsiya v meditsine.* – 2016. – № 1. – С. 10-21 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-5-82-94>

17. Mann R., Cho N., Moy L. Breast MRI: state of the art // *Radiology.* – 2019. – Vol. 292 (3). – P. 520-536. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182947>

18. Clauser P., Mann R., Athanasiou A., Prosch H., Pinker K., Dietzel M., Helbich T., Fuchsjäger M., Camps-Herrero J., Sardanelli F., Forrai G., Baltzer P. A survey by the European Society of Breast Imaging on the utilisation of breast MRI in clinical practice // *Eur. Radiol.* – 2018. – Vol. 28 (5). – P. 1909-1918. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5121-4>

19. Al Marwani M., Alamri N., Allebdi A. Synchronous bilateral breast cancer with different histology // *Radiol. Case Rep.* – 2023. – Vol. 18 (7). – P. 2491-2497. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.04.006>

20. Mori M., Akashi-Tanaka S., Suzuki S., Daniels M.I., Watanabe C., Hirose M., Nakamura S. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography in comparison to conventional full-field digital mammography in women with dense breasts // *Breast Cancer (Tokyo, Japan).* – 2017. – Vol. 4 (1). – P. 104-110. <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0681-8>

21. Helal M.H., Mansour S.M., Ahmed H.A., Abdel Ghany A.F., Kamel O.F., Elkholy N.G. The role of contrast-enhanced spectral mammography in the evaluation of postoperative breast cancer

// *Clin. Radiol.* – 2019. – Vol. 74 (10). – P. 771-781. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.06.002>

22. Чёрная А.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Ульянова Р.Х., Данилов В.В. Новые технологии при выявлении рака молочной железы – контрастная двухэнергетическая спектральная маммография // *Медицинская визуализация.* – 2019. – № 2. – С. 49-61 [Chyornaya A.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V., Ulyanova R.Kh., Danilov V.V. Novye tekhnologii pri vyivlenii raka molochnoy zhelezy – kontrastnaya dvukhenergeticheskaya spektral'naya mamografiya // *Meditsinskaya vizualizatsiya.* – 2019. – № 2. – С. 49-61 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-2-49-61>

23. Weigel S., Heindel W., Heidrich J., Hense H.W., Heidinger O. Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density // *Eur. Radiol.* – 2017. – Vol. 27 (7). – P. 2744-2751. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4636-4>

24. Jochelson M.S., Dershaw D.D., Sung J.S., Heerdt A.S., Thornton C., Moskowitz C.S., Ferrara J., Morris E.A. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MRI imaging in women with known breast carcinoma // *J. Radiol.* – 2023. – Vol. 266, №3. – P. 743-751. <https://doi.org/10.1148/radiol.12121084>

25. Peltecu G. Ductal carcinoma in situ – quo vadis? // *J. Chirurgia (Bucharest, Romania).* – 2021. – Vol. 116 (5). – P. 5-6. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.116.5.suppl.s143>

26. Sung J.S., Stamler S., Brooks J., Kaplan J., Huang T., Dershaw D.D., Lee C.H., Morris E.A., Comstock C.E. Breast cancers detected at screening MR imaging and mammography in patients at high risk: method of detection reflects tumor histopathologic results // *Radiology.* – 2016. – Vol. 280 (3). – P. 716-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016151419>

27. Cheung Y.C., Lin Y.C., Wan Y.L., Tsai H.P., Ueng Sh., Chen Sh. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtraction digital mammography for breast microcalcifications without associated mass // *Eur. Radiol.* – 2019. – Vol. 29 (6). – P. 3061-3070. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5914-4>

28. Kaiyin M., Lingling T., Leilei T., Wenjia L., Bin J. Head-to-head comparison of contrast-enhanced mammography and contrast-enhanced MRI for assessing pathological complete response to neoadjuvant therapy in patients with breast cancer: a meta-analysis // *Breast Cancer Res Treat.* – 2023. – Vol. 202 (1). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07034-7>

29. Hobbs M., Taylor B., Buzynski S., Peake E. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI). Patient preferences and tolerance // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* – 2015. – Vol. 59 (3). – P. 300-305. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12296>

30. Patel B.K., Gray R.J., Pockaj B.A. Potential cost savings of contrast-enhanced digital mammography // *Am. J. Roentgenol.* – 2017. – Vol. 208 (2). – P. 231-237. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16161>

АНДАТПА

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ КЕШЕНДІ СӘУЛЕЛІК ДИАГНОСТИКАСЫНДАҒЫ ЕКІ ЭНЕРГИЯЛЫ КОНТРАСТТЫ СПЕКТРЛДЫ МАММОГРАФИЯНЫҢ МҮМКІНДІКТЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

С.А. Рахманқұлова^{1,2}, Н.А. Кабилдина¹, А.Б. Садуақасова², Ж.К. Кабилдин¹

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²«Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Контрасты спектральды маммография (КСМ) – бұл дәстүрлі маммография принциптерін йодты контрасты затты енгізумен біріктіретін инновациялық технология. Бұл патологиялық ошақтардың ангиогенезін және васкуляризациясын көрсететін суреттерді алуға мүмкіндік береді, бұл сүт безі қатерлі ісігін (СБКІ) диагностикалаудың сезімталдығы мен спецификалығын потенциалды түрде арттырады. СБКІ әлемдегі әйелдер арасында онкологиялық аурулар мен қатерлі ісіктер бойынша бірінші орында тұр және бүгінгі күнге дейін өзекті мәселе болып қала береді. Зерттеулердің көптеген нәтижелеріне қарамастан, КСМ клиникалық қолданысының аспектілері одан әрі зерттеуді қажет етеді. Атап айтқанда, цифрлық маммография (ЦМ) және сүт бездерінің магнитті-резонанстық томографиясы (МРТ) сияқты басқа да сәулелік әдістерімен салыстырғанда КСМ-ның диагностикалық құндылығын салыстырмалы бағалау өзекті болып табылады.

Зерттеу мақсаты – басқа сәулелік әдістермен салыстырғанда сүт безінің қатерлі ісігін диагностикалаудағы контрастты спектрльды маммографияның мүмкіндіктерін зерттеу.

Әдістері: СБҚІ диагностикасына арналған мақалаларды Pubmed, Web of Science, Scopus, Google scholar дерекқорларында 2015 жылдан 2025 жылға дейін іздеу және іріктеу жүргізілді. Осы шолуды жазу үшін барлық ресурстар бойынша 107 әдеби дереккөз табылды, оның 30-ы ұсынылған шолуға енгізілді.

Нәтижелері: Көптеген зерттеулердің нәтижелері бойынша КСМ-ның орындалуы оңай және пациенттер жақсы көтереді. Бұл әдіс ЦМ-дан артық, себебі ісіктің патологиялық неоваскуляризацияның болуы туралы ақпарат береді. МРТ-мен салыстырғанда, КСМ сезімталдығы мен спецификалығы бойынша ұқсас. Демек, КСМ сүт бездерін визуализациялаудың балама әдісі ретінде қолданылуы мүмкін, бұл ретте КСМ қолжетімдірек және МРТ қарсы көрсеткіштері бар пациенттерге жасалуы мүмкін.

Қорытынды: КСМ әдісінің сезімталдығы, спецификалығы және дәлдігі сүт безінің тығыздығының түріне және пациенттердің жасына қарамастан, ЦМ көрсеткіштерінен асып түседі. Осының арқасында бұл әдіс жасалған оң нәтижелердің санын азайтуға және қажетсіз инвазивті әдістердің санын шектеуге мүмкіндік береді. Қатерлі ісіктерді уақтылы анықтау сәтті емдеу мүмкіндігін едәуір арттырады және метастаздану қаупін төмендетеді.

Түйінді сөздер: контрастты спектральды маммография (КСМ), цифрлық маммография (ЦМ), магнитті-резонансты томография (МРТ), сүт безінің қатерлі ісігі (СБҚІ).

ABSTRACT

POSSIBILITIES OF DUAL-ENERGY CONTRAST SPECTRAL MAMMOGRAPHY IN COMPLEX RADIATION DIAGNOSIS OF BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

S.A. Rakhmankulova^{1,2}, N.A. Kabildina¹, A.B. Saduakassova², Zh. K. Kabildin¹

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²Hospital of the Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Kazakhstan, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Contrast spectral mammography (CSM) is an innovative technology that combines the principles of traditional digital mammography with intravenous administration of an iodine-containing contrast agent. This makes it possible to obtain images reflecting angiogenesis and vascularization of pathological foci, which potentially increases the sensitivity and specificity of breast cancer (BC) diagnosis. BC occupies the first place in the structure of cancer morbidity and mortality from cancer among the female population worldwide and remains an urgent problem today. Despite promising research results, many aspects of the clinical application of CSM require further study. In particular, it is relevant to compare the diagnostic value of CSM with other radiation imaging methods such as digital mammography (DM) and magnetic resonance imaging (MRI) of the mammary glands.

The study aimed to explore the diagnostic capacity of contrast spectral mammography in breast cancer detection compared to other radiation methods.

Methods: A search and selection of articles in the databases PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar from 2015 to 2025, devoted to the diagnosis of breast cancer. To write this review, 107 literary sources were found for all resources, of which 30 were included in the presented review.

Results: The results showed that CSM is easily performed and well tolerated by patients. The method is superior to DM because it provides information about the presence of pathological neoangiogenesis of the tumor. Compared to MRI, CSM is similar in sensitivity and specificity. Therefore, CSM can be used as an alternative method of breast imaging due to its higher accessibility and usability in patients with contraindications for MRI.

Conclusion: CSM exceeds the capacity of conventional DM, regardless of breast density. As a result, this method can reduce the number of false positive results and limit the number of unwanted invasive interventions. Early detection of BC significantly increases the chances of successful treatment, reduces the risk of metastasis, and improves overall and disease-free survival.

Keywords: contrast spectral mammography (CSM), digital mammography (DM), magnetic resonance imaging (MRI), breast cancer.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию, научный дизайн, создание научной статьи – все авторы; исполнение заявленного научного исследования – Рахманкулова С.А., Кабилдин Ж.К.; интерпретация заявленного научного исследования – Кабилдина Н.А., Садуакасова А.Б.

Сведения об авторах:

Рахманкулова С.А. (корреспондирующий автор) – врач рентгенолог высшей категории, докторант 1 курса по специальности «Медицина», НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77759457722, e-mail: salta85.85@list.ru, ORCID: 0009-0005-6456-1418;

Кабилдина Н.А. – к.м.н., ассоциированный профессор, заведующая кафедрой «Онкологии и лучевой диагностики», НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77015338259, e-mail: kabilidin@qmu.kz, ORCID: 0000-0002-5616-1829;

Садуакасова А.Б. – д.м.н., профессор, руководитель центра ядерной медицины, РГП «Больница Медицинского Центра Управления делами Президента РК» на ПХВ, Астана, Республика Казахстан, тел. +77019909993, e-mail: sadik.a73@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7089-5696;

Кабилдин Ж.К. – студент 5 курса «Общая Медицина» НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77780140707, e-mail: zhan.kabilidin@mail.ru, ORCID: 0009-0000-3814-733X.

Адрес для корреспонденции: Рахманкулова С.А., НАО «Карагандинский Медицинский Университет», ул. Н. Гоголя 40, Караганда 100000, Республика Казахстан.

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК НА ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**А.М. ТОЛЕНДИЕВА¹, С.А. КАН¹⁻³, Н.М. НУРГАЛИЕВА^{1,2},
Н.А. ОМАРБАЕВА⁴, Е.О. ОСТАПЧУК^{1,3}**

¹РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

³Филиал ТОО «Национальный центр биотехнологии» в г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан;

⁴АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Одной из ключевых проблем современной онкологии остаётся устойчивость опухолей к терапии и высокий риск рецидивов, во многом связанных с опухолевыми стволовыми клетками (ОСК). Регуляторные Т-клетки (Treg) рассматриваются как один из факторов, поддерживающих стволовой фенотип опухолевых клеток, однако механизмы их взаимодействия остаются недостаточно изученными. Несмотря на возрастающее число исследований, посвящённых влиянию Treg на ОСК при раке молочной железы (РМЖ), колоректальном раке (КРР) и глиобластоме (ГБМ), результаты остаются фрагментарными и противоречивыми, что обусловило необходимость проведения данного аналитического обзора.

Цель исследования – систематизация экспериментальных, обзорных и клинических данных о взаимодействии регуляторных Т-клеток и опухолевых стволовых клеток и формулировка гипотез, определяющих перспективные исследования и терапевтические подходы.

Методы: Проведен комплексный поиск литературы в базах данных Medline (PubMed), NCBI, Google Scholar с 2015 по 2025 гг. При поиске использовались термины: «T-regulatory cells» и/или «cancer stem cells» и/или «breast cancer stem cells» и/или «colorectal cancer stem cells» и/или «glioma stem cells».

Результаты: Обзор литературы показал, что Treg как непосредственно, так и опосредованно активируют ключевые сигнальные каскады (TGF- β /SMAD, NF- κ B/CCL1, IL-10/STAT3), которые способствуют поддержанию стволового фенотипа опухолевых клеток и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом при РМЖ, КРР и ГБМ.

Заключение: Treg и опосредуемые ими молекулярные механизмы могут рассматриваться как потенциальные мишени для противоопухолевой терапии, однако их применение в клинической практике требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: Регуляторные Т-клетки (Treg), опухолевые стволовые клетки, стволовые клетки рака молочной железы, стволовые клетки колоректального рака, глиобластома, онкологические заболевания, онкоиммунология.

Введение: Согласно данным GLOBOCAN за 2022 год, злокачественные опухоли являются причиной более 9,7 млн летальных исходов, из которых 9,3% пришлось на колоректальный рак (КРР), 6,8% – на рак молочной железы (РМЖ) и 2,6% – на опухоли центральной нервной системы, включая глиобластому (ГБМ) [1]. В Республике Казахстан в 2022 году было зарегистрировано более 20 тыс. летальных исходов от онкологических заболеваний, из которых 9,5% пришлось на КРР, 7,6% – на РМЖ и 2,8% – на опухоли центральной нервной системы, включая ГБМ [2].

Высокая частота рецидивов и невосприимчивость к терапии онкологических заболеваний во многом объясняются присутствием опухолевых стволовых клеток (ОСК). ОСК – это субпопуляция раковых клеток, которые обладают способностью к самообновлению и мультилинейной дифференцировке, что позволяет им стимулировать развитие и гетерогенность опухоли [3]. За счет активации устойчивых к лечению молекулярных механизмов ОСК способны снижать эффективность противоопухолевой терапии [4].

Находясь в микроокружении опухоли, ОСК взаимодействуют со множеством популяций иммуносупрессорных клеток. Это ассоциированные с опухолью

макрофаги, клетки-супрессоры миелоидного происхождения, ассоциированные с раком фибробласты, а также регуляторные Т-клетки (Treg). Последние рекрутируются в микроокружение опухоли благодаря хемокинам CCR4, CCR8, CCR10 и CXCR3 [5]. Treg способны не только подавлять противоопухолевый иммунный ответ, но, как показывают многие обзорные статьи, прямо или косвенно (непосредственно или опосредованно) поддерживать стволовой фенотип опухолевых клеток [6-12].

Опубликованные на данный момент работы на эту тему характеризуются разрозненностью результатов, при этом большинство обзоров посвящены отдельным типам опухолей или частным молекулярным механизмам. Поэтому настоящий обзор посвящён систематизации и критическому рассмотрению данных, касающихся роли Treg в регуляции ОСК при РМЖ, КРР и ГБМ.

Цель исследования – систематизация экспериментальных, обзорных и клинических данных о взаимодействии регуляторных Т-клеток и опухолевых стволовых клеток и формулировка гипотез, определяющих перспективные исследования и терапевтические подходы.

Материалы и методы: Для поиска имеющихся в литературе данных по теме исследования были

проанализированы научные публикации за 2015-2025 гг., проиндексированные в базах данных Medline (PubMed), NCBI и Google Scholar. При поиске использовались термины: «T-regulatory cells» и/или «cancer stem cells» и/или «breast cancer stem cells» и/или «colorectal cancer stem cells» и/или «leukemic stem cell» и/или «glioma stem cells». В результате было выявлено 89 потенциально релевантных источников (статей и обзоров) по теме исследования. После удаления дублей и оценки содержания были отобраны наиболее значимые и информативные работы (включая обзоры и описания оригинальных исследований). Критериями отбора служили новизна, полнота представленных данных и наличие уникальной информации (исключались работы низкого качества или повторяющие данные ранее опубликованных исследований). В итоговый анализ включено 48 источников.

Процесс отбора источников включал несколько последовательных этапов. На этапе идентификации было выявлено 89 публикаций из баз данных Medline

(PubMed), NCBI, Google Scholar. После удаления 9 дублирующихся записей в анализ было включено 80 источника. На этапе скрининга по аннотациям исключены 15 статей, не содержащие упоминаний о Treg. Для полнотекстовой оценки было отобрано 65 публикаций, из которых 17 были исключены по причинам: недостаточный объем данных ($n=4$), отсутствие достоверных результатов ($n=5$), пересечение с ранее опубликованными материалами ($n=4$), несоответствие языковым критериям ($n=4$). Таким образом, в итоговый систематический анализ вошли 48 статей, наиболее полно и достоверно отражающие молекулярные механизмы взаимодействия Treg и опухолевых стволовых клеток (ОСК) при различных злокачественных опухолях. Критериями включения являлись: оригинальные исследования или обзоры, четкое описание взаимодействия Treg и ОСК, наличие данных о сигнальных механизмах или клинической корреляции. Отбор публикаций проводился двумя авторами независимо. Процесс отбора источников представлен на диаграмме PRISMA (рисунок 1).

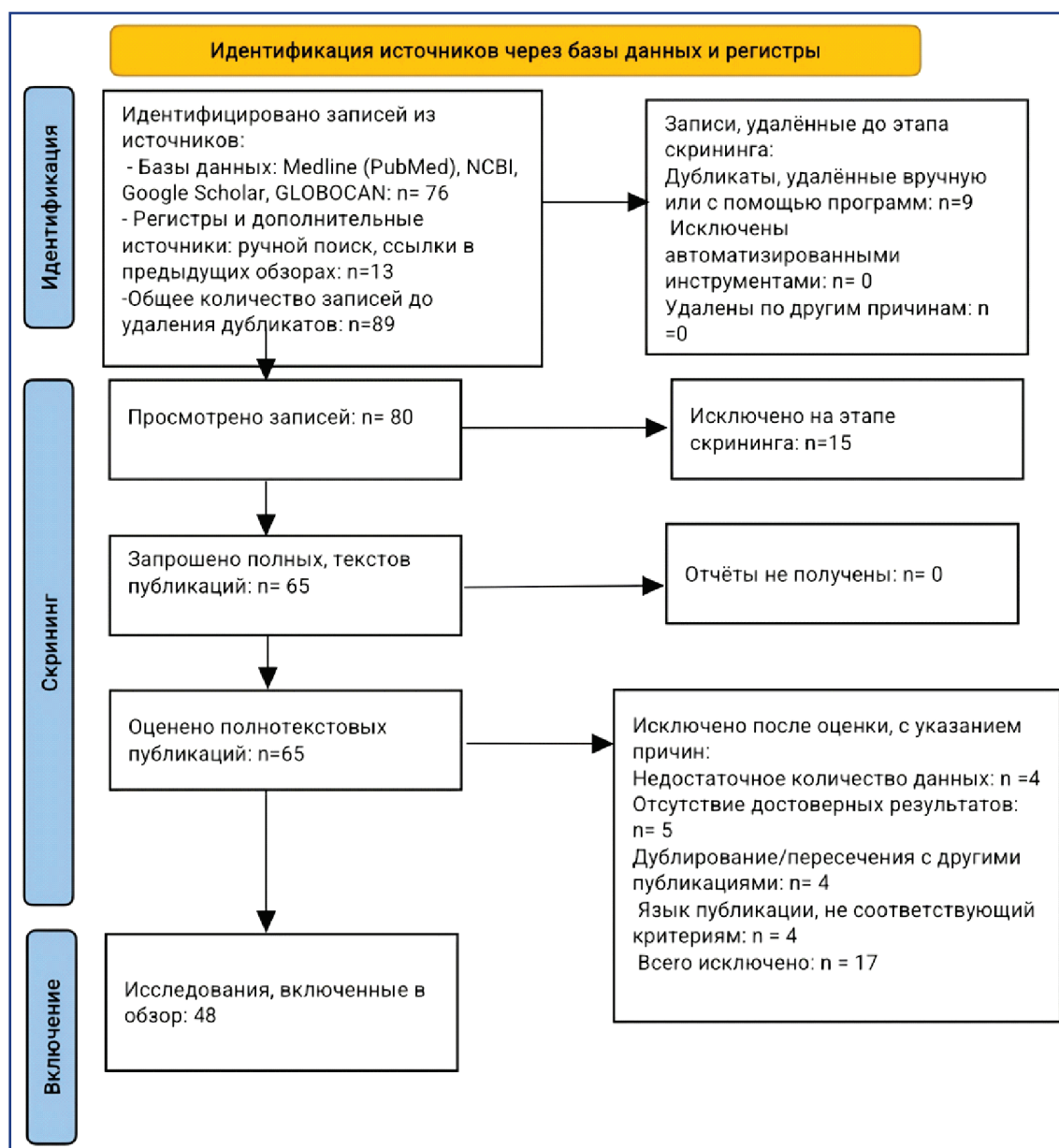


Рисунок 1 – Диаграмма PRISMA, отражающая процесс отбора источников для анализа

Результаты:

Общая характеристика опухолевых стволовых клеток. ОСК являются субпопуляцией раковых клеток, которые способствуют развитию и гетерогенности опухо-

ли. Существует семь общих основных внутриклеточных сигнальных путей, участвующих как в эмбриональном развитии, так и в развитии злокачественных новообразований (таблица 1).

Таблица 1 – Основные внутриклеточные сигнальные пути опухолевых стволовых клеток (ОСК)

Сигнальные пути	Ключевые эффекты для ОСК	Источник
JAK/STAT	Поддержка стволового фенотипа, способствует активации эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), инвазии и метастазированию	Huang B. и соавт. [13]
NOTCH	Регуляция дифференцировки, поддержание популяции ОСК, участие в лекарственной резистентности	Shi Q. и соавт. [14]
NF-κB	Активация продукции IL-6/IL-8, поддержка выживания ОСК и формирование лекарственной устойчивости	Guo Q. и соавт. [15]
Wnt/β-catenin	Поддержание самообновления, активация транскрипционных программ NANOG и c-MYC, формирование терапевтической резистентности	Song P. и соавт. [16]
TGF-β/SMAD	Инициация ЭМП, усиление пластичности и расширение пула ОСК	Allgayer H. и соавт. [17]
PI3K/AKT/mTOR	Метаболическая адаптация ОСК, поддержка выживания и резистентности к терапии	Prabhu K.S. и соавт. [18]
MAPK/ERK	Стимуляция пролиферации ОСК и образование опухолевых сфер	Chu X. и соавт. [19]

Даже в небольшом количестве изолированные ОСК, экспрессирующие характерные маркеры стволовых клеток, могут инициировать развитие опухоли у мышей с иммунодефицитом [20]. При некоторых типах рака ОСК показывают устойчивость к таким химиотерапевтическим препаратам, как доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид и трастузумаб [21]. В связи с этим, всё большее внимание исследователей привлекает именно эта популяция клеток как одна из ключевых мишеней для разработки новых стратегий терапии онкологических заболеваний.

Общая характеристика регуляторных Т-клеток. Treg – это популяция CD4⁺ Т-клеток, которые регулируют как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ против собственных клеток организма, вирулентных агентов и опухолей [22]. Treg играют значимую роль в поддержании гомеостаза иммунной системы посредством устранения аутореактивных Т-клеток, индукции ауто толерантности и ингибирования воспалительных процессов [23].

FOXP3 – один из специфических маркеров Treg, относящихся к семейству регуляторных транскрипционных факторов. В отсутствие экспрессии данного белка Treg теряют способность к иммуносупрессии [24].

Влияние регуляторных Т-клеток на опухолевые стволовые клетки рака молочной железы. ОСК при РМЖ обладают способностью дифференцироваться в различные типы опухолевых клеток, тем самым поддерживая гетерогенность опухоли. Благодаря способности к самообновлению они обеспечивают постоянный пул стволовых клеток на протяжении всей прогрессии РМЖ [25].

Сигнальный каскад NF-κB/CCL1 является одним из основных молекулярных механизмов, обеспечивающих привлечение Treg в очаг опухоли. Активация транскрипционного фактора NF-κB в ОСК приводит к повышенной продукции хемокина CCL1, который способствует рекрутированию Treg в микроокружение опухоли. Обладая выраженными иммуносупрессивными свойствами, Treg не только подавляют противоопухолевый ответ, но и оказывают стимулирующее влияние на ОСК. Так, они способствуют повышенной экспрессии ключевых транскрипционных факторов стволовости - SOX2, OCT4 и NANOG [26-29].

Интересно, что сверхэкспрессия SOX2 активирует транскрипцию хемокина CCL1, который, как было ранее сказано, привлекает Treg в опухоль [27]. Таким образом, возникает особая связь, при которой маркеры стволовых факторов усиливают инфильтрацию Treg в опухоль, а те, в свою очередь, поддерживают постоянный фенотип ОСК при РМЖ (рисунок 2).

Одним из основных механизмов влияния Treg на ОСК при РМЖ является продукция цитокина TGF-β, который индуцирует экспрессию вышеуказанных стволовых транскрипционных факторов, а также генов WNT3a и ESRG. Данные гены, в свою очередь, способствуют формированию маммосфер – сферических формирований, состоящих из кластера клеток, обладающих свойствами стволовости [26, 28].

Влияние регуляторных Т-клеток на опухолевые стволовые клетки колоректального рака (ОСК КРР). Одним из вариантов непосредственного взаимодействия ОСК КРР и Treg является молекулярный механизм RANKL/RANK. Рецептор RANK (TNFRSF11a), экспрессирующийся на ОСК КРР, через сигнальный путь PLCγ-IP3-STIM1 индуцирует повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺. Это ведет к дефосфорилированию NFATC1, что активирует транскрипцию гена ACP5, ассоциированного с неблагоприятным прогнозом у пациентов с онкологическими заболеваниями, в частности с КРР [30, 31].

Treg, в свою очередь, экспрессируют RANKL(TNFRSF11) – лиганд рецептора RANK. Установлено, что активация пути RANKL/RANK приводит к усилению экспрессии CD44 и CD133 – основных маркеров ОСК КРР [32].

Ключевую роль в стимуляции активности ОСК КРР играют такие цитокины как TGF-β, IL-13 и IL-17. Так, TGF-β запускает эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), тем самым способствуя де-дифференцировке опухолевых клеток КРР в ОСК КРР. Это приводит к расширению пула ОСК КРР и повышает устойчивость опухоли к терапии [33, 34]. IL-13 активирует сигнальный путь STAT3, повышая экспрессию генов SOX2, LGR5 и Prom1, которые являются критически важными для самообновления опухолевых клеток и поддержания стволовости [35, 36]. IL-17, посредством активации киназ MAPK и AKT, способствует образованию ОСК КРР. Также ранее отмечалось, что IL-17 стимулируют экспрессию CD44, CD133, CD166, которые являются маркерами ОСК КРР [37] (рисунок 3).

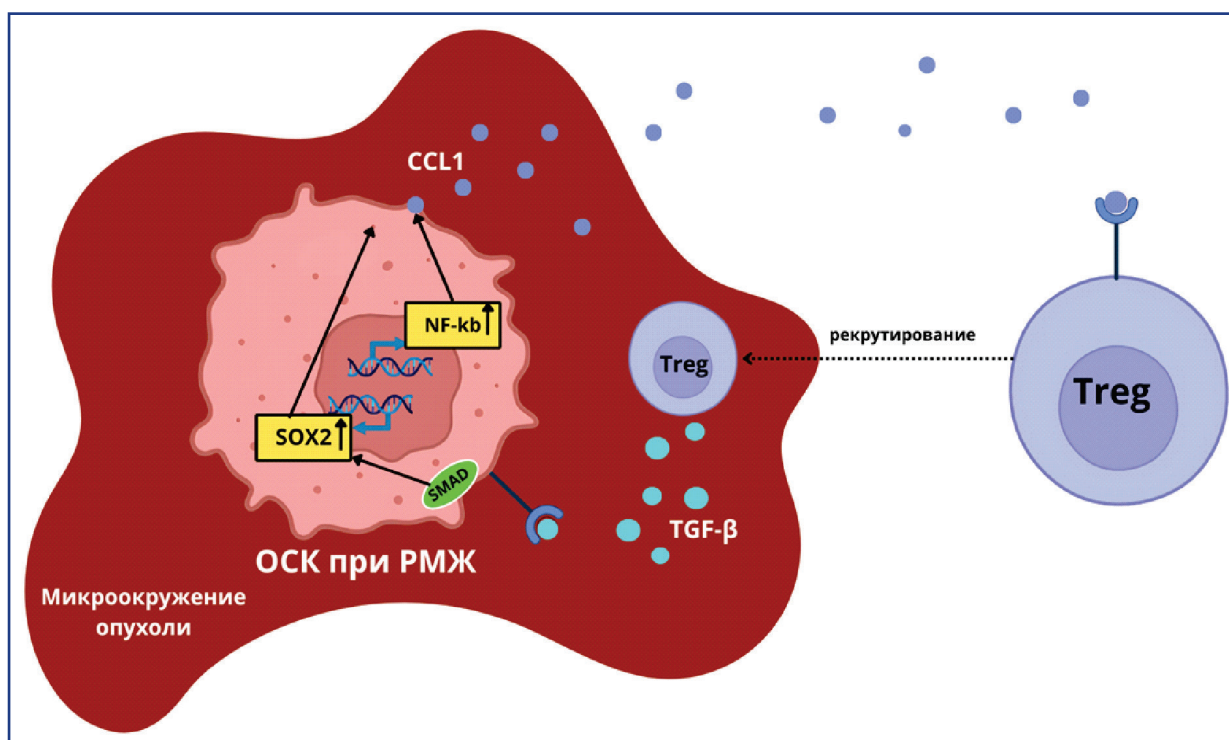


Рисунок 2 – Петля SOX2-CCL1-Treg, поддерживающая стволовость ОСК при РМЖ

Примечание: Рисунок создан автором с использованием веб-ресурса BioRender.com

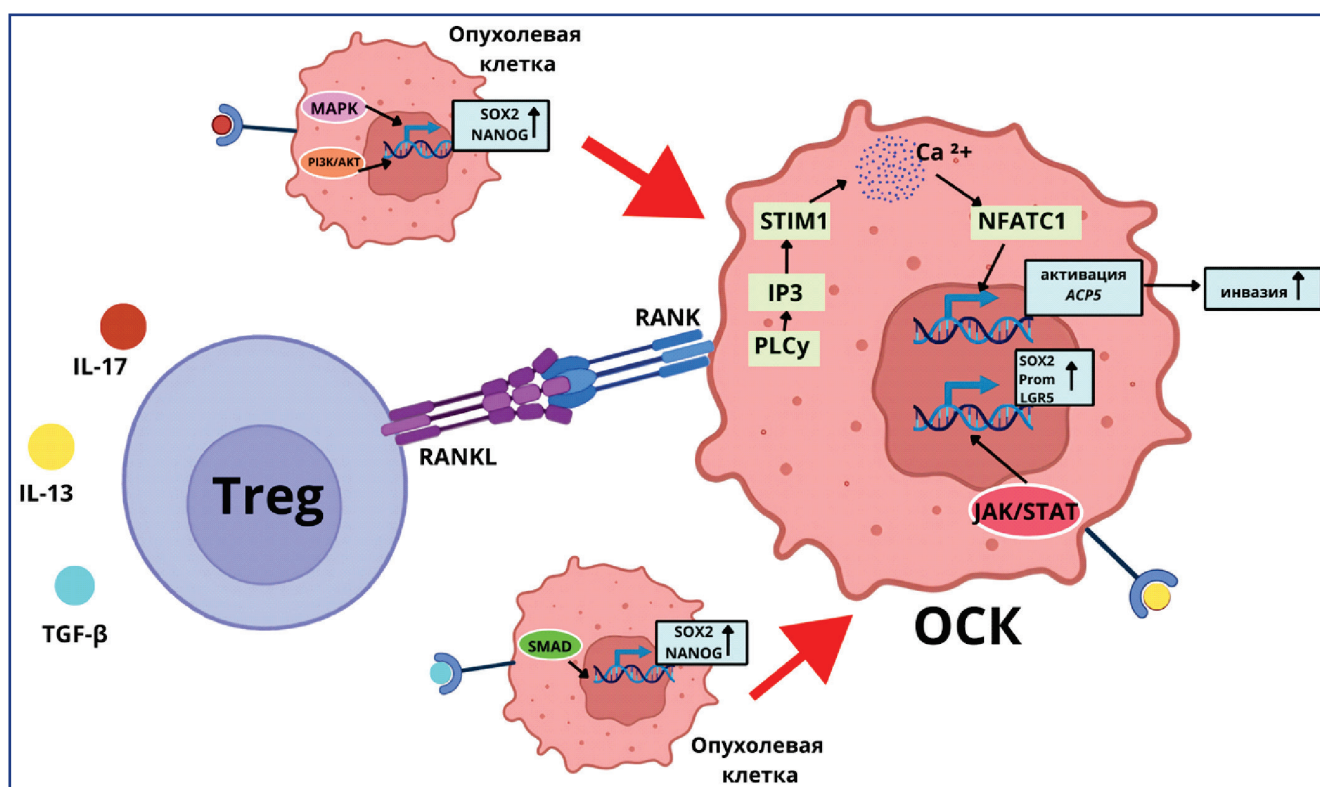


Рисунок 3 – Ключевые молекулярные механизмы взаимодействия Treg с ОСК КРР

Примечание: Рисунок создан автором с использованием веб-ресурса BioRender.com

Влияние регуляторных Т-клеток на опухолевые стволовые раковые клетки глиобластомы. Одним из ключевых механизмов опосредованного действия Treg на опухолевые стволовые клетки при ГБМ является секреция TGF- β 1, стимулирующая выработку IL-6 опухолевыми клетками. Этот цитокин аутокринно и па-

ракринно активирует сигнальный путь STAT, который индуцирует экспрессию SOX2, OCT4 и NANOG (рисунк 4). Это приводит к усиленному формированию нейросфер – сферических структур, состоящих из стволоподобных глиомных клеток, которые ассоциированы с агрессивностью опухоли [38].

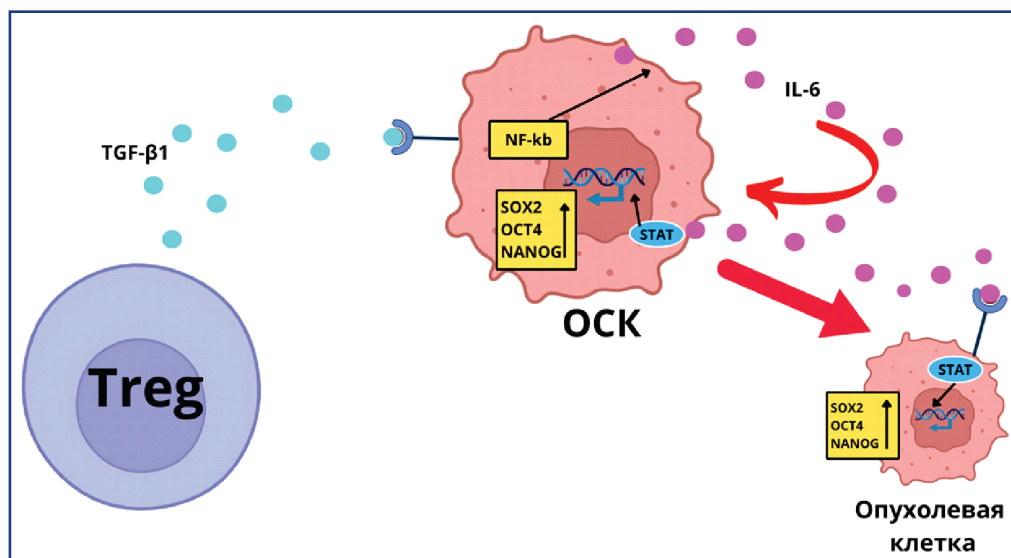


Рисунок 4 – Опосредованное влияние Treg на ОЭК при глиобластоме

Примечание: Рисунок создан автором с использованием веб-ресурса BioRender.com.

Обсуждение: Рассмотренные экспериментальные доклинические исследования и обзорные статьи указывают на способность Treg усиливать стволовые свойства опухолевых клеток. Систематизация имеющихся современных данных позволила выделить наиболее изученные молекулярные механизмы влияния Treg, посредством которых Treg поддерживают ОЭК при РМЖ, КРП и ГБМ. Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о схожести конечного действия Treg при рассмотренных типах опухолей несмотря на различие механизмов их влияния. Treg повышают активность генов и транскрипционных факторов, отвечающих за стволовые свойства опухолевых клеток, что обеспечивает их выживание, способствует поддержанию популяций ОЭК и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Также стоит отметить, что общей тенденцией для всех описанных в статье типов рака является наличие клинической корреляции между высоким уровнем инфильтрации Treg и неблагоприятными клиническими исходами, что выражается в сокращении общей выживаемости (ОВ) и повышенных значениях отношения рисков (ОР) при РМЖ, ГБМ и КРП (таблица 3).

Клинические когортные исследования, в которых анализируются одновременно ОЭК и Treg, на данный момент малочисленны. Наиболее методологически полным примером остаётся исследование T.J. Miller и соавт., согласно которому Treg модифицировали прогностическое значение SOX2 при КРП [39], однако для РМЖ и ГБМ сопоставимые данные отсутствуют. Это указывает на нерешенный клинический запрос и задаёт направление будущих исследований.

На основе анализа представленного материала мы предлагаем несколько гипотез, которые потенциально могут лечь в основу разработки новых терапевтических стратегий (таблица 4).

При этом степень клинической реализуемости этих гипотез различна. Так, блокада цитокинов уже имеет доклинические подтверждения [38, 47-48], в то время как одновременная блокада хемокиновых рецепторов Treg и ключевых сигнальных путей ОЭК требует проведения экспериментальных и клинических исследований.

Настоящий обзор имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Большинство рассмотренных работ выполнено в доклинических условиях (клеточные линии, животные модели), что снижает возможность их прямой экстраполяции в клиническую практику. Не были подробно рассмотрены различия между отдельными подтипами Treg (FoxP3E2+, CCR8+, CD177+) и их влияние на популяцию ОЭК, вследствие чего остается недостаточно ясным, какие именно субпопуляции Treg вносят ключевой вклад в поддержание стволового фенотипа. Недостаточно отражен и вопрос о том, каким образом современные методы терапии (иммунотерапия, химиотерапия, таргетная терапия) модифицируют баланс между Treg и ОЭК. Кроме того, на данный момент малоизученными остаются временные аспекты рекрутирования Treg в опухоль, особенности их прямых контактов с ОЭК *in vivo*, а также последствия терапевтической модификации Treg для устойчивости опухоли к лечению и эффективности иммунотерапии.

В то же время данный обзор не ограничивается перечислением отдельных молекулярных механизмов, а представляет собой попытку синтезировать разрозненные данные в целостную модель роли Treg в поддержании ОЭК. Показано, что Treg вовлекаются не только в формирование иммуносупрессивного микроокружения, но и прямо поддерживают стволовой фенотип через активацию таких сигнальных путей, как TGF-β/SMAD, IL-10/STAT3, NF-κB/CCL1, RANKL/RANK и т.д. Эти механизмы связаны с индукцией транскрипционных факторов SOX2, OCT4, NANOG, усилением экспрессии маркеров стволовости (CD44, CD133), а также с формированием маммосфер и нейросфер, что отражает пластичность и терапевтическую устойчивость опухолей.

Вкладом данного обзора является не только систематизация существующих данных, но и формулировка собственных гипотез. Предложенные подходы, основанные на сопоставлении современных данных, позволяют обозначить конкретные направления для дальнейшей доклинической и клинической валидации.

Таблица 2 – Ключевые механизмы влияния регуляторных Т-клеток (Treg) на опухолевые стволовые клетки (ОСК) при раке молочной железы, колоректальном раке и глиобластоме

Тип опухоли	Ключевые механизмы влияния Treg на ОСК		Задействованный сигнальный путь ОСК	Влияние на ОСК	Клиническая значимость	Источники
	Непрямое	Прямое				
Рак молочной железы	TGF-β (через активацию ЭМТ)	-	TGF-β/SMAD	1.Повышение экспрессии SOX2, OCT4 и NANOG. 2.Увеличение экспрессии генов WNT3a и ESRG, и соответственно количества маммосфер	Ассоциируется с тяжелым клиническим течением: ранними рецидивами, метастазированием и плохим прогнозом.	[26, 27, 39]
Колоректальный рак	-	RANKL/RANK (через сигнальный путь PLCγ-IP3-STIM1)	Перекрестная активация сигнальных путей: Wnt/β-catenin NF-κB PI3K/AKT JAK/STAT	1.Активирует транскрипцию гена ACP5 2. Усиливают экспрессию маркеров стволовости CD44 и CD133.	Увеличение размеров опухоли, метастаз, снижение общей и безрецидивной выживаемости пациентов.	[30-32]
	TGF-β (через ЭМТ)	-	TGF-β/SMAD	Де-дифференцировка опухолевых клеток KPP в ОСК KPP.	Повышенная частота рецидивов;	[33-37, 42, 43]
	IL-13 (через STAT3)	-	JAK/STAT	Увеличение экспрессии генов SOX2, LGR5	Снижение общей выживаемости;	
Глиобластома	IL-17	-	MAPK/ERK PI3K/AKT	Стимуляция экспрессии маркеров стволовости CD44, CD133, CD166,	Сниженная чувствительность к химиотерапии; Высокий риск метастатического распространения	
	TGF-β1 (через стимуляцию продукции IL-6)	-	NF-κB JAK/STAT	1.Индукция экспрессии стволовых транскрипционных факторов: SOX2, OCT4 и NANOG. 2. Формирование нейросфер	Ассоциируется с агрессивностью опухоли, а также неблагоприятным прогнозом и устойчивостью к терапии	[38, 41]

Таблица 3 – Клинические данные о связи инфильтрации Treg с отношением рисков (ОР) для общей выживаемости (ОВ) у пациентов с КРР, РМЖ и ГБМ

Тип опухоли	Дизайн исследования	Когорта, n	ОР (для ОВ)	Значение p	ДИ	Прогноз	Источник
РМЖ	Когортное исследование	990	1,8	p = 0,014	1,1-2,8	Неблагоприятный	[28]
РМЖ	Метаанализ	8666	1,60	p < 0,05	1,06-2,42	Неблагоприятный	[44]
КРР	Ретроспективное когортное исследование	1720	1,35	p = 0,028	–	Неблагоприятный	[45]
ГБМ	Биоинформатический анализ	152	1,199	p < 0,001	1,101-1,305	Неблагоприятный	[46]

Примечание: РМЖ – рак молочной железы, КРР – колоректальный рак, ГБМ – глиобластома, ОР – отношение рисков, значение p – уровень значимости, ДИ – доверительный интервал, ОВ – общая выживаемость

Таблица 4 – Потенциальные стратегии блокады Treg-опосредованных механизмов и их влияния на опухолевые стволовые клетки (ОСК)

Гипотеза	Потенциальный механизм действия	Предполагаемый эффект
Одновременная блокада хемокиновых рецепторов Treg (CCR4, CCR8) и ключевых сигнальных путей ОСК при РМЖ	Блокирование хемокиновых рецепторов Treg (CCR4, CCR8) с помощью моноклональных антител может ограничить рекрутирование и миграцию Treg в микроокружение опухоли. Подавление основных внутриклеточных сигнальных путей с помощью малых молекул-ингибиторов или эпигенетических ингибиторов.	1. Уменьшение количества Treg в опухолевом микроокружении потенциально может частично снизить иммуносупрессивность в микроокружении опухоли что способствует нормализации противоопухолевой активности CD8 ⁺ Т-клеток. 2. Подавление ключевых сигнальных путей ОСК уменьшит проявление стволового фенотипа ОСК, резистентность к терапии и вероятность рецидива.
Блокирование цитокинов IL-6 при ГБМ	Ингибирование IL-6 предотвращает активацию пути JAK/STAT, что блокирует экспрессию SOX2, OCT4 и NANOG.	1. Уменьшение аутокринной и паракринной поддержки стволового фенотипа ОСК. 2. Уменьшение образования нейросфер, ассоциированных с поддержанием популяции ОСК. 3. Сокращение пула ОСК, что ослабит их способность к самообновлению и восстановлению после терапии.
Блокирование цитокина TGF-β для РМЖ, ГБМ и КРП	Нейтрализация TGF-β препятствует SMAD-зависимой активации ЭМП.	1. Ограничение активации стволовых транскрипционных факторов (SOX2, OCT4, NANOG). 2. Снижение образования маммосфер и нейросфер. 3. Уменьшение дедифференцировки опухолевых клеток в ОСК. 4. Сокращение пула ОСК.

Заключение: Совокупность представленных данных указывает на то, что Treg могут быть вовлечены не только в формирование иммуносупрессивного микроокружения, но и в поддержание свойств ОСК, определяющих агрессивность течения и устойчивость к терапии. Хотя эта взаимосвязь пока не имеет окончательного клинического подтверждения, сопоставление экспериментальных и клинических наблюдений позволяет рассматривать ее как перспективное направление для дальнейших исследований.

Список использованных источников:

1. GLOBOCAN. World Fact Sheet. – 2022. – Дата доступа: 19.09.2025. – URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. GLOBOCAN. Kazakhstan Fact Sheet. – 2022. – Дата доступа: 19.09.2025. – URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheet.pdf>
3. Ayob A.Z., Ramasamy T.S. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression // *J.Biomed. Sci.* – 2018. – Vol. 25. – Art. no. 20. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0426-4>
4. Phi L.T.H., Sari I.N., Yang Y.G., Lee S.H., Jun N., Kim K.S., Lee Y.K., Kwon H.Y. Cancer Stem Cells (CSCs) in Drug Resistance and their Therapeutic Implications in Cancer Treatment // *Stem Cells Int.* – 2018. – Art. no. 5416923. <https://doi.org/10.1155/2018/5416923>
5. Abdul-Rahman T., Ghosh S., Badar S.M. The paradoxical role of cytokines and chemokines at the tumor microenvironment: a comprehensive review // *Eur. J. Med. Res.* – 2024. – Vol. 29. – Art. no. 124. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01711-z>
6. Yousefnia S., Seyed Forootan F., Seyed Forootan S., Nasr Esfahani M.H., Gure A.O., Ghaedi K. Mechanistic pathways of malignancy in breast cancer stem cells // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. no. 452. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00452>
7. Tsui Y.M., Chan L.K., Ng I.O. Cancer stemness in hepatocellular carcinoma: mechanisms and translational potential // *Br. J. Cancer.* – 2020. – Vol. 122. – P. 1428–1440. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0823-9>
8. Oshimori N., Oristian D., Fuchs E. TGF-β promotes heterogeneity and drug resistance in squamous cell carcinoma // *Cell* – 2015. – Vol. 160, No. 5. – P. 963–976. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.043>
9. Kim B.N., Ahn D.H., Kang N. TGF-β induced EMT and stemness characteristics are associated with epigenetic regulation in lung cancer // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – Art. no. 10597. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67325-7>
10. Xu Y., Mou J., Wang Y., Zhou W., Rao Q., Xing H. Regulatory T cells promote the stemness of leukemia stem cells through IL10 cytokine-related signaling pathway // *Leukemia.* – 2022. – Vol. 36(2). – P. 403–415. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01375-2>
11. Wei S., Li J., Tang M., Zhang K., Gao X., Fang L., Liu W. STAT3 and p63 in the Regulation of Cancer Stemness // *Front. Genet.* – 2022. – Vol. 13. – Art. no. 909251. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.909251>
12. Lei M.M.L., Lee T.K.W. Cancer stem cells: Emerging key players in immune evasion of cancers // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9. – Art. no. 692940. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.692940>
13. Huang B., Lang X., Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. no. 1023177. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1023177>
14. Shi Q., Xue C., Zeng Y., Yuan X., Chu Q., Jiang Sh., Wang J., Zhang Y., Zhu D., Li L. Notch signaling pathway in cancer: from mechanistic insights to targeted therapies // *Sig. Transduct. Target Ther.* – 2024. – Vol. 9. – Art. no. 128. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01828-x>
15. Guo Q., Jin Y., Chen X., Ye X., Shen X., Lin M., Zeng Ch., Zhou T., Zhang J. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications // *Sig. Transduct. Target Ther.* – 2024. – Vol. 9. – Art. no. 53. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
16. Song P., Gao Z., Bao Y., Chen L., Huang Y., Liu Y., Dong Q., Wei X. Wnt/β-catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy // *J. Hematol. Oncol.* – 2024. – Vol. 17(1). – Art. no. 46. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01563-4>
17. Allgayer H., Mahapatra S., Mishra B., Swain B., Saha S., Khanra S., Kumari K., Panda V.K., Malhotra D., Patil N.S., Leupold J.H., Kundu G.C. Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and cancer metastasis: the status quo of methods and experimental models 2025 // *Mol. Cancer.* – 2025. – Vol. 24. – P. 167. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02338-2>
18. Prabhu K.S., Kuttikrishnan S., Mariyam Z., Habeeba U., Panicker A.J., Masoodi T., Junejo K., Uddin S. PI3 K/AKT/mTOR pathway and its role in breast cancer stem cells // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* – 2025. – Online ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04297-3>
19. Chu X., Tian W., Ning J., Xiao G., Zhou Y., Wang Z., Zhai Z., Tanzhu G., Yang J., Zhou R. Cancer stem cells: advances in knowledge and implications for cancer therapy // *Sig. Transduct. Target Ther.* – 2024. – Vol. 9. – Art. no. 170. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01851-y>
20. Kim W., Ryu C.J. Cancer stem cell surface markers on normal stem cells // *BMB Rep.* – 2017. – Vol. 50. – P. 285–298. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2017.50.6.039>
21. Zheng Q., Zhang M., Zhou F., Zhang L., Meng X. The Breast Cancer Stem Cells Traits and Drug Resistance // *Front. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 11. – Art. no. 599965. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.599965>
22. Okeke E.B., Uzonon J.E. The Pivotal Role of Regulatory T Cells in the Regulation of Innate Immune Cells // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 680. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00680>
23. Grover P., Goel P.N., Greene M.I. Regulatory T Cells: Regulation of Identity and Function // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12 – Art. no. 750542. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750542>
24. Attias M., Al-Aubodah T., Piccirillo C.A. Mechanisms of human FoxP3+ Treg cell development and function in health and disease // *Clin. Exp. Immunol.* – 2019. – Vol. 197, No. 1. – P. 36–51. <https://doi.org/10.1111/cei.13290>

25. Zhang L., Chen W., Liu S., Chen C. Targeting Breast Cancer Stem Cells // *Int. J. Biol. Sci.* – 2023. – Vol. 19, No. 2. – P. 552–570. <https://doi.org/10.7150/ijbs.76187>
26. Xu Y., Dong X., Qi P., Ye Y., Shen W., Leng L., Wang L., Li X., Luo X., Chen Y., Sun P., Xiang R., Li N. Sox2 Communicates with Tregs Through CCL1 to Promote the Stemness Property of Breast Cancer Cells // *Stem Cells.* – 2017. – Vol. 35(12). – P. 2351–2365. <https://doi.org/10.1002/stem.2720>
27. Mehraj, U., Ganai, R. A., Macha, M. A., Hamid, A., Zargar, M. A., Bhat, A. A., Nasser, M. W., Haris, M., Batra, S. K., Alshehri, B., Al-Baradie, R. S., Mir, M. A., & Wani, N. A. (2021). The tumor microenvironment as driver of stemness and therapeutic resistance in breast cancer: New challenges and therapeutic opportunities. *Cellular oncology (Dordrecht, Netherlands)*, 44(6), 1209–1229. <https://doi.org/10.1007/s13402-021-00634-9>
28. Fusco C., Di Rella F., Liotti A., Colamattéo A., Ferrara A.L., Gigantino V., Collina F., Esposito E., Donzelli I., Porcellini A., Feola A., Micillo T., Perna F., Garziano F., Maniscalco G.T., Varricchi G., Mottola M., Zuccarelli B., De Simone B., di Bonito M., ... De Rosa V. CD4+FOXP3^{Exon2+} regulatory T cell frequency predicts breast cancer prognosis and survival // *Sci. Adv.* – 2025. – Vol. 11. – Art. no. eadr7934. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adr7934>
29. Guha A., Goswami K., Sultana J., Ganguly N., Choudhury P., Chakravarti M., Bhuniya A., Sarkar A., Bera S., Dhar S., Das J., Das D., Baral R., Bose A., Banerjee S. Cancer stem cell-immune cell crosstalk in breast tumor microenvironment: a determinant of therapeutic facet // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. no. 1245421. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1245421>
30. Liang Q., Wang Y., Lu Y. RANK promotes colorectal cancer migration and invasion by activating the Ca²⁺-calcineurin/NFATC1-ACP5 axis // *Cell Death Dis.* – 2021. – Vol. 12. – Art. no. 336. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03642-7>
31. Bian Z.Q., Luo Y., Guo F., Huang Y.Z., Zhong M., Cao H. Overexpressed ACP5 has prognostic value in colorectal cancer and promotes cell proliferation and tumorigenesis via FAK/PI3K/AKT signaling pathway // *Am. J. Cancer Res.* – 2019. – Vol. 9, No. 1. – P. 22–35. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6356923/>
32. Ouyang J., Hu S., Zhu Q. RANKL/RANK signaling recruits Tregs via the CCL20–CCR6 pathway and promotes stemness and metastasis in colorectal cancer // *Cell Death Dis.* – 2024. – Vol. 15. – P. 437. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06806-3>
33. Nakano M., Kikushige Y., Miyawaki K. Dedifferentiation process driven by TGF- β signaling enhances stem cell properties in human colorectal cancer // *Oncogene* – 2019. – Vol. 38. – P. 780–793. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0480-0>
34. Hao Y., Baker D., Ten Dijke P. TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(11). – Art. no. 2767. <https://doi.org/10.3390/ijms20112767>
35. Zhao R., Cao G., Zhang B. TNF α regulatory T cells regulate the stemness of gastric cancer cells through the IL13/STAT3 pathway // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. no. 1162938. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1162938>
36. He B., Liang J., Qin Q., Zhang Y., Shi S., Cao J., Zhang Z., Bie Q., Zhao R., Wei L., Zhang B. IL-13/IL-13RA2 Signaling Promotes Colorectal Cancer Stem Cell Tumorigenesis by Inducing Ubiquitinated Degradation of p53 // *Genes Dis.* – 2024. – Vol. 11, No. 1. – P. 495–508. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.01.027>
37. Becerril-Rico J., Alvarado-Ortiz E., Toledo-Guzmán M.E., Pelayo R., Ortiz-Sánchez E. The cross talk between gastric cancer stem cells and the immune microenvironment: a tumor-promoting factor // *Stem Cell Res. Ther.* – 2021. – Vol. 12(1). – P. 498. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02562-9>
38. Liu S., Zhang C., Wang B., Zhang H., Qin G., Li C., Cao L., Gao Q., Ping Y., Zhang K., Lian J., Zhao Q., Wang D., Zhang Z., Zhao X., Yang L., Huang L., Yang B., Zhang Y. Regulatory T cells promote glioma cell stemness through TGF- β -NF- κ B-IL6-STAT3 signaling // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2021. – Vol. 70. – P. 2601–2616. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-02872-0>
39. Miller T.J., McCoy M.J., Hemmings C., Bulsara M.K., Iacopetta B., Platell C.F. The prognostic value of cancer stem-like cell markers SOX2 and CD133 in stage III colon cancer is modified by expression of the immune-related markers FoxP3, PD-L1 and CD3 // *Pathology.* – 2017. – Vol. 49(7). – P. 721–730. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.08.007>
40. Ji P., Zhang Y., Wang S., Ge H., Zhao G., Xu Y., Wang Y. CD44hiCD24lo mammosphere-forming cells from primary breast cancer display resistance to multiple chemotherapeutic drugs // *Oncol. Rep.* – 2016. – Vol. 35(6). – P. 3293–3302. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4739>
41. Bradshaw A., Wickremsekera A., Tan S.T., Peng L., Davis P.F., Itinteang T. Cancer stem cell hierarchy in glioblastoma multiforme // *Front. Surg.* – 2016. – Vol. 3. – P. 21. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00021>
42. Takeda K., Mizushima T., Yokoyama Y. Sox2 is associated with cancer stem-like properties in colorectal cancer // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – Art. no. 17639. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36251-0>
43. Han S., Yang W., Zong S., Li H., Liu S., Li W., Shi Q., Hou F. Clinicopathological, prognostic and predictive value of CD166 expression in colorectal cancer: a meta-analysis // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8(38). – P. 64373–64384. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17442>
44. Shou J., Zhang Z., Lai Y., Chen Z., Huang J. Worse outcome in breast cancer with higher tumor-infiltrating FOXP3+ Tregs: a systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer.* – 2016. – Vol. 16(1). – P. 687. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2732-0>
45. Bergsland C.H., Jeanmougin M., Moosavi S.H., Svindland A., Bruun J., Nesbakken A., Sveen A., Lothe R.A. Spatial analysis and CD25-expression identify regulatory T cells as predictors of a poor prognosis in colorectal cancer // *Mod. Pathol.* – 2022. – Vol. 35. – P. 1236–1246. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01086-8>
46. Guo X., Zhang G., Wang Z., Duan H., Xie T., Liang L., Cui R., Hu H., Wu Y., Dong J., He Z., Mou Y. A novel Foxp3-related immune prognostic signature for glioblastoma multiforme based on immunogenomic profiling // *Aging (Albany NY).* – 2021. – Vol. 13. – P. 3501–3517. <https://doi.org/10.18632/aging.202282>
47. Chung A., Kozielski A., Qian W., Zhou J., Anselme A., Chan A., Pan P.-Y., Lee D., Chang J. Tocilizumab overcomes chemotherapy resistance in mesenchymal stem-like breast cancer by negating autocrine IL-1A induction of IL-6 // *NPJ Breast Cancer.* – 2022. – Vol. 8. – Art. no. 30. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00371-0>
48. Futakuchi M., Lami K., Tachibana Y., Yamamoto Y., Furukawa M., Fukuoaka J. The effects of TGF- β signaling on cancer cells and cancer stem cells in the bone microenvironment // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(20). – Art. no. 5117. <https://doi.org/10.3390/ijms20205117>

АНДАТПА

Т-РЕГУЛЯТОРЛЫҚ ЖАСУШАЛАРДЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІК ДІҢ ЖАСУШАЛАРЫНА ТИГІЗЕТІН ЫҚПАЛЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.М. Толендиева¹, С.А. Кан^{1,3}, Н.М. Нурғалиева^{1,2}, Н.А. Омарбаева⁴, Е.О. Оспанчук^{1,3}

¹«М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты» ШЖҚ РМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС Алматы қаласындағы филиалы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Қазіргі онкологияның негізгі мәселелерінің бірі – ісіктердің терапияға төзімділігі және қайталану қаупінің жоғары болуы, бұл көбінесе ісік бағаналы жасушаларымен (ІБЖ) байланысты. Регуляторлы Т-жасушалар (Treg) ісік жасушаларының бағаналы фенотипін қолдайтын факторлардың бірі ретінде қарастырылады, алайда олардың өзара әрекеттесу механизмдері жеткілікті зерттелмеген. Сүт безі обыры (СБО), колоректалды обыр (КРО) және глиобластома (ГБМ) кезіндегі Treg пен ІБЖ әсеріне арналған зерттеулер санының артуына қарамастан, нәтижелер әлі де фрагментті және қарама-қайшы болып отыр. Бұл аналитикалық шолуды жүргізудің қажеттілігін айқындайды.

Зерттеу мақсаты – Treg пен ІБЖ өзара әрекеттесуіне қатысты эксперименттік, шолу және клиникалық деректерді жүйелеу және келешектегі зерттеулер мен терапевтік тәсілдерді айқындайтын гипотезаларды тұжырымдау.

Әдістері: Medline (PubMed), NCBI, Google Scholar деректер базаларында 2015 жылдан 2025 жылға дейін кешенді әдебиет іздеуі жүргізілді. Іздеу кезінде мына терминдер қолданылды: «T-regulatory cells» және/немесе «cancer stem cells» және/немесе «breast cancer stem cells» және/немесе «colorectal cancer stem cells» және/немесе «glioma stem cells».

Нәтижелері: Әдеби шолу Treg жасушаларының тікелей де, жанама түрде де негізгі сигналдық каскадтарды (TGF- β /SMAD, NF- κ B/CCL1, IL-10/STAT3) белсендіріп, ісік жасушаларының бағаналы фенотипін қолдайтынын және олардың СБО, КРО және ГБМ кезінде қолайсыз болжаммен байланысты екенін көрсетті.

Қорытынды: Treg және олардың опосреділейтын молекулалық механизмдері ісікке қарсы терапия үшін әлеуетті нысан ретінде қарастырылуы мүмкін, алайда клиникалық практикаға енгізу үшін қосымша эксперименттік және клиникалық зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: Регуляторлы Т-жасушалар (Treg), ісік бағаналы жасушалары, сүт безі обырының бағаналы жасушалары, колоректалды обырдың бағаналы жасушалары, глиобластома, онкологиялық аурулар, онкоиммунология.

ABSTRACT

THE IMPACT OF T-REGULATORY CELLS ON CANCER STEM CELLS: A LITERATURE REVIEW

A.M. Tolendiyeva¹, S.A. Kan¹⁻³, N.M. Nurgaliyeva^{1,2}, N.A. Omarbayeva⁴, Y.O. Ostapchuk^{1,3}

¹M. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Almaty Branch of the National Center for Biotechnology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴Kazakh Institute of oncology and radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: One of the key challenges in modern oncology remains tumor resistance to therapy and the high risk of relapse, which are largely associated with cancer stem cells (CSCs). Regulatory T cells (Tregs) are considered one of the factors supporting the stem-like phenotype of tumor cells; however, the mechanisms of their interaction remain insufficiently studied. Despite the growing number of studies addressing the impact of Tregs on CSCs in breast cancer (BC), colorectal cancer (CRC), and glioblastoma (GBM), the fragmented and contradictory findings necessitated the conduct of this analytical review.

The study aimed to systematize experimental, review, and clinical data on Treg-CSC interactions and to formulate hypotheses that define future research directions and therapeutic approaches.

Methods: This comprehensive literature search was conducted in Medline (PubMed), NCBI, and Google Scholar databases covering the years 2015 to 2025. The following terms were used: “T-regulatory cells” and/or “cancer stem cells” and/or “breast cancer stem cells” and/or “colorectal cancer stem cells” and/or “glioma stem cells.”

Results: The literature review showed that Tregs, both directly and indirectly, activate key signaling cascades (TGF- β /SMAD, NF- κ B/CCL1, IL-10/STAT3) that maintain the stem-like phenotype of tumor cells and are associated with poor prognosis in BC, CRC, and GBM.

Conclusion: Tregs and the molecular mechanisms they mediate can be considered potential targets for anticancer therapy; however, their use in clinical practice requires further experimental and clinical research.

Keywords: Regulatory T cells (Treg), cancer stem cells, breast cancer stem cells, colorectal cancer stem cells, glioblastoma, oncological diseases, oncoimmunology.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках проекта BR27195585 «Создание новых отечественных тест-систем и поиск потенциальных биомаркеров для диагностики социально-значимых заболеваний», финансируемого Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Толендиева А.М., Остапчук Е.О.; научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования – Толендиева А.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Остапчук Е.О., Омарбаева Н.А., Нургалиева Н.М.; создание научной статьи – Толендиева А.М., Кан С.А.

Сведения об авторах:

Толендиева А.М. – лаборант лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77053337020, e-mail: amina.tolendiyeva@mail.ru, ORCID: 0009-0009-9898-2367;

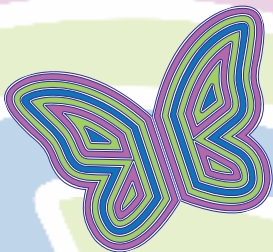
Кан С.А. – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; PhD-докторант 3-го курса НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби»; младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и иммунобиотехнологии Филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: kan_sofiya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1876-6878;

Нургалиева Н.М. – лаборант лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; студент магистратуры 1-го курса НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77780284621, e-mail: nagiranurgaliyeva@gmail.com, ORCID: 0009-0009-2945-1896;

Омарбаева Н.А. – врач-онколог Центра опухолей молочной железы, сотрудник Отдела науки АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77051307339, e-mail: nazgulek87@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5500-1495;

Остапчук Е.О. (корреспондирующий автор) – PhD, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина»; заведующая лабораторией иммунологии и иммунобиотехнологии Филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: katyostapchuk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3771-423X.

Адрес для корреспонденции: Остапчук Е.О., Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина, ул. Досмухамедова 86, Алматы 050012, Республика Казахстан.



**Созданный
в 2008 году
общественный фонд**

ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

– это некоммерческая,
неправительственная благотворительная
организация, поддерживающая все
формы борьбы против рака.

МИССИЯ ФОНДА – в объединении усилий и потенциала
всего общества ради спасения тех, кого можно спасти, и
обеспечения достойной жизни тем, кого спасти нельзя.

ЦЕЛЬ – содействие развитию онкологической службы
Казахстана, включая деятельность, способствующую:

- эффективной профилактике
- ранней диагностике
- качественному лечению
- доступной паллиативной помощи

Общественный фонд «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

Исполнительный директор: **Гульнара Кунирова**

Юридический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Назарбаева, 148-32

Фактический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050020, ул. Бегалина, 73 А

тел: +7 (727) 973-03-03, +7 (708) 973-03-03

e-mail: oncologykz@gmail.com, web: www.oncology.kz

Банковские реквизиты:

IBAN (KZT): KZ526017131000056375

IBAN (USD): KZ406017131000054457

IBAN (EUR): KZ456017131000053785

IBAN (RUB): KZ636017131000057923

Алматинский Областной Филиал

Народного Банка Казахстана

БИК: HSBKKZKX

Кбе-18

Для спонсорских переводов:

КНП-119



ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН КҮРЕСЕЙІК
TOGETHER AGAINST CANCER
ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

ҚОҒАМДЫҚ ҚОРЫ • PUBLIC FUND • ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД

