



УДК 616.33-006.6-091.8

МРНТИ 76.29.49

Ж.Е. КӨМЕКБАЙ, Р.Т. ЖҰМАМҰРАТ, Л.С. ЖУНУСОВА, А.Е. АХАЕВА

**АСҚАЗАН ОЫРЫ КЕЗІНДЕГІ ЖАСУШАЛЫҚ ПРОЛИФЕРАЦИЯ
МАРКЕРІНІҢ ЭКСПРЕССИЯСЫ**

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Көмекбай Ж.Е. – <https://orcid.org/0000-0002-1075-5680>Жұмамұрат Р.Т. – <https://orcid.org/0009-0004-9707-4272>Жунусова Л.С. – <https://orcid.org/0000-0003-3781-6145>Ахаева А.Е. – <https://orcid.org/0000-0001-9206-0171>

Библиографиялық сілтеме:

Көмекбай ЖЕ, Жұмамұрат РТ, Жунусова ЛС, Ахаева АЕ. Асқазан обыры кезіндегі жасушалық пролиферация маркерінің экспрессиясы. *Gylym aliandy*. 2024;1(3):128-135

Citation:

Komekbaev ZY, Zhumamurat RT, Zhunusova LS, Akhayeveva AY. Cell proliferation marker expression in gastric cancer. *Gylym aliandy*. 2024;1(3):128-135

Библиографическая ссылка:

Көмекбай ЖЕ, Жұмамұрат РТ, Жунусова ЛС, Ахаева АЕ. Экспрессия маркера клеточной пролиферации при раке желудка. *Gylym aliandy*. 2024;1(3):128-135

Асқазан обыры кезіндегі жасушалық пролиферация маркерінің экспрессиясы

Ж.Е. Көмекбай, Р.Т. Жұмамұрат, Л.С. Жунусова, А.Е. Ахаева
Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Кіріспе. Асқазан обыры қатерлі ісік ауруларының құрылымында жетекші орынды иеленуін жалғастыруда. Қатерлі жаңа түзілімдермен сырқаттанушылықты төмендету бойынша кешенді жоспардың бағыттарының бірі асқазан обырындағы жасушалық пролиферация маркерінің (Кі67) науқастың жасына, жынысына, жас ерекшеліктеріне, ісіктердің дифференциация дәрежесіне байланысты экспрессиясына негізделген жоғары тиімді ерте диагностиканы әзірлеу болып табылады.

Зерттеу әдістері. Асқазан обырындағы Кі67 маркерінің экспрессиясының жасына, жынысына, аурудың сатысына және ісіктің дифференциация дәрежесіне қатынасы зерттелді. Зерттеу дизайны – салыстырмалы сипаттамалық зерттеу. Зерттеу үшін 2021-2022 жылдар аралығында Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің (БҚМУ) медициналық орталығының патологиялық бөлімшесінен асқазан обырына операция жасау кезінде алынған 0-III сатысындағы асқазан обыры бар 109 науқастың хирургиялық материалы пайдаланылды. Марат Оспанов атындағы БҚМУ гистология кафедрасының морфологиялық зертханасында гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеулер жүргізілді. Алынған деректер статистикалық өңдеуге ұшырады.

Зерттеу нәтижелері. Бұл зерттеу Кі67 экспрессиясы деңгейі мен асқазан обырының гистологиялық дәрежесі арасында маңызды статистикалық корреляцияны көрсетті ($p=0,039$). pTNM сатысы ($p=0,894$), жасы ($p=0,664$) жынысы ($F - 1, M - 2$) ($p=0,928$), локализациясы (жүрек – 1, дене – 2, антральды және пилорикалық – 3) ($p=0,860$) көрсеткіштерін Кі67 экспрессиясымен статистикалық маңызды корреляцияны орнату мүмкін болмады.

Қорытынды. Асқазан обырындағы жасушалық пролиферация экспрессиясы мен гистологиялық дифференциация дәрежесі ($p=0,039$) арасындағы байланыс адьювантты терапияны қажет ететін агрессивті ісіктері бар науқастарды анықтауға көмектеседі.

Негізгі сөздер: асқазан обыры, морфология, гистология, иммуногистохимия, Кі67, пролиферация

Cell Proliferation Marker Expression in Gastric Cancer

Z.Y. Komekbaev, R.T. Zhumamurat, L.S. Zhunusova, A.Y. Akhayeveva
Marat Osipov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

Gastric cancer remains a leading cause of cancer incidence worldwide. An essential aspect of comprehensive strategies to reduce the incidence of malignant neoplasms is the development of effective early diagnostic methods.

Purpose. This study explores the relationship between the expression of the cell proliferation marker Ki67 and various factors, including age, gender, disease stage,



Көмекбай
Жанат Ескарақызы
e-mail: Zhanat.ru@inbox.ru

Келін түсті/
Received/
Поступила:
22.05.2024

Басылымға қабылданды/
Accepted/
Принята к публикации:
18.09.2024

© 2024 The Authors
Published by Marat Osipov
West Kazakhstan Medical University

and tumor differentiation, utilizing immunohistochemical analysis.

Methods. This comparative descriptive study involved surgical specimens from 109 patients with gastric cancer stages 0-IIIС, collected during operations at the pathology department of Marat Ospanov Medical Center between 2021 and 2022. Histological and immunohistochemical evaluations were conducted in the morphological laboratory of the Department of Histology at WKMU. The data obtained were subjected to statistical analysis.

Results. Our findings revealed a significant correlation between Ki67 expression levels and the histopathological grade of gastric cancer ($p=0.039$). However, no statistically significant relationships were observed between Ki67 expression and other factors such as pTNM stage ($p=0.894$), age ($p=0.664$), gender ($F=1, M=2; p=0.928$), or tumor localization (cardiac=1, body=2, antral and pyloric=3; $p=0.860$).

Conclusion. The significant relationship between Ki67 expression and histopathological grade ($p=0.039$) suggests its potential utility in identifying patients with aggressive tumors who may benefit from adjuvant therapy.

Keywords: gastric cancer, morphology, histology, immunohistochemistry, Ki67, proliferation

Экспрессия маркера клеточной пролиферации при раке желудка

Ж.Е. Көмекбай, Р.Т. Жұмамурат, Л.С. Жунусова, А.Е. Ахаева
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова,
Актобе, Казахстан

Введение. Рак желудка (РЖ) продолжает занимать лидирующее положение в структуре онкозаболеваемости. Одно из направлений комплексного плана по снижению заболеваемости злокачественными новообразованиями заключается в развитии высокоэффективной ранней диагностики на основании связи экспрессии маркера клеточной пролиферации (Ki67) при раке желудка с возрастом, полом, стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли по результатам иммуногистохимического метода.

Методы исследования. Дизайн исследования – сравнительное, описательное. Для исследования использовался операционный материал 109 пациентов с раком желудка стадий 0-IIIС, полученный при операциях по поводу рака желудка из патологоанатомического отделения Медицинского центра ЗКМУ имени Марата Оспанова в период с 2021 по 2022 гг. Гистологические и иммуногистохимические исследования проводились в морфологической лаборатории кафедры гистологии ЗКМУ им. Марата Оспанова. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

Результаты исследования. Настоящее исследование показало значимую статистическую корреляцию между уровнем Ki67 и гистопатологической степенью дифференцировки рака желудка ($p=0,039$). При сравнении показателей стадии pTNM ($p=0,894$), возраста ($p=0,664$), пола (Ж – 1, М – 2) ($p=0,928$), локализации (кардиальный – 1, тело – 2, антральный и пилорический – 3) ($p=0,860$) не удалось установить статистически значимых корреляций с уровнем экспрессии Ki67.

Выводы. Взаимосвязь между экспрессией Ki67 и степенью гистопатологической дифференцировки ($p=0,039$) при раке желудка помогает выявлять пациентов с агрессивными опухолями, нуждающихся в адьювантной терапии.

Ключевые слова: рак желудка, морфология, гистология, иммуногистохимия, Ki67, пролиферация

Кіріспе

Халықаралық онкологиялық зерттеу агенттігінің болжамы бойынша, 2040 жылы асқазан обырының шамамен 1,8 миллион жаңа жағдайы тіркеледі және осы патологиядан шамамен 1,4 миллион адам қайтыс болады [1]. Дүние жүзінде жыл сайын асқазан обырының 1 миллионға жуық жағдайы тіркеледі, ал жыл сайынғы өлім-жітім абсолютті сандарда 700 мыңнан асады. 2020 жылы асқазан обыры басқа қатерлі ісіктердің арасында жиілігі бойынша әлемде бесінші орында болды [2]. Қатерлі ісік алды зақымданулар және ерте қатерлі ісік – гетерогенді аурулар болып та-

былады, олардың жиілігі айтарлықтай географиялық сипаттамаларға ие [3]. Қазақстан Республикасында асқазан обырымен сырқаттанушылық пен өлім-жітім деңгейі жоғары. Айта кету керек, ерлерде асқазан обырының жиілігі әйелдерге қарағанда 2,6 есе жоғары [4]. The Global Cancer Observatory мәліметтері бойынша, 2020 жылы Қазақстан Республикасында асқазан обырының 35 366 жаңа жағдайы және осы аурудан 20 959 адам қайтыс болған. Асқазан обыры екі жыныста да (9,5%) өкпе (13,1%) және сүт безі (12,4%) қатерлі ісігінен кейін қатерлі ісік құрылымында үшінші орында. Ерлерде асқазан обыры өкпе ісігінен кейін 2-орында,

әйелдерде – сүт безі, тоқ ішек және жатыр мойны обырынан кейін 4-орында. Өлім-жітім бойынша асқазан обыры өкпе ісігінен кейін 2-орында.

Елімізде онкологиялық көмек көрсетуді жақсарту жөніндегі шаралар Қазақстан Республикасы Үкіметінің қаулысымен бекітілген 2018-2022 жылдарға арналған Қазақстан Республикасында онкологиялық аурулармен күресудің кешенді жоспарының міндеттерін іске асыру шеңберінде жүзеге асырылды. Жоспардың мақсаты аурудың ауыртпалығын азайту және қатерлі ісіктердің жоғары тиімді ерте диагностикасын дамыту болды [5]. Ақтөбе облысында асқазан обырын ерте диагностикалаудың төмен көрсеткіштерін атап өту қажет – 17,4% – республика бойынша ең нашар нәтиже (2021 ж. – 16,2%), Атырау облысында – 17,5% (14,1%) және Түркістан облысында – 19,0% (16,0%) пайыздық дәрежесі анықталды. Бұл өңірлерде «Қазақстан Республикасының халқына онкологиялық көмек көрсетуді ұйымдастыру стандарты» шеңберінде пациенттердің жүру маршрутын сақтауда проблемалар бар, олардың жеткіліксіз жабдықталуына байланысты диагностикалық тексерулерді жүргізу қиынға соғуда [6]. Ақтөбе облысы бойынша 2018-2022 жылдарға арналған кешенді жоспардың орындалуын ескере отырып, жас құрылымында жағдайлардың 55,8%-ын еңбекке қабілетті жастағы адамдар (18-64 жас) құрайды. Бүгінгі таңда асқазан ісігінің клиникалық ағымын болжау үшін ісік процесінің қатерлі ісіктерінің көлемі, инвазия тереңдігі, макроскопиялық және гистологиялық түрі сияқты морфологиялық критерийлері кеңінен қолданылады [7]. Айта кету керек, аурудың ағымы бір гистологиялық типте айтарлықтай өзгереді. Қатерлі ісік кезінде иммуногистохимиялық әдістер арқылы әртүрлі адамдарда аурудың клиникалық ағымын болжауға болады. Осыған байланысты ең ақпаратты маркерлерді таңдау қажет [8], сонымен қатар басқа органдардың қатерлі ісігіндегі әртүрлі асқынуларды ескеру қажет [9].

Онкологиялық қызметтің тиімді жұмысын сипаттайтын негізгі көрсеткіштердің бірі онкологиялық патологияларды ерте анықтау болып табылады (0-1 кезеңде). 2021 және 2022 жылдары ерте анықтау өсті және 2019 жылғы базалық жылдың деңгейіне қарай 27,1-ден 29,0%-ға өсті, бірақ жоспарланған 33,5% деңгейіне жете алмады [6]. Осыған байланысты, Ki-67 жасуша пролиферациясының маркерінің экспрессиясын мысалға ала отырып, асқазан обырын зерттеудің бір мезгілде макроскопиялық, гистологиялық және иммуногистохимиялық әдістерінің нәтижелерін салыстыра отырып, асқазан обырын тереңірек зерттеу үшін ісік маркерлерін қолданудың кешенді талдауын жүргізу қажеттілігі туындады. Зерттеудің мақсаты – 2021 жылдан 2022 жылға дейін жиналған деректер негізінде асқазанның қатерлі ісігіндегі Ki67 маркерінің экспрессиясы мен жасы, жынысы, аурудың сатысы және ісіктің саралану дәрежесі арасындағы байланысты зерттеу болды.

Зерттеу әдістері

Зерттеу үшін 2021-2022 жылдар аралығында Ма-

рат Оспанов атындағы БҚМУ (Ақтөбе, Қазақстан Республикасы) медициналық орталығының патологоанатомиялық бөлімшесінен алынған асқазан обырының операциялық материалдары пайдаланылды. Пациенттердің жасы мен жынысы, ісіктердің анатомиялық орналасуы, макроскопиялық зерттеу нәтижелері туралы деректер ауру тарихынан және патологоанатомиялық есептерден алынды.

Зерттеу дизайны: Бұл салыстырмалы сипаттамалық зерттеу «М. Оспанов атындағы БҚМУ» атындағы биостатистика және клиникалық эпидемиология секторының хаттамасына сәйкес жүргізілді. Жалпы жиынтық: Бастапқы популяцияға үздіксіз үлгі кірді, хирургиялық материал 0-III сатыдағы асқазан қатерлі ісігінің әртүрлі формалары бар 109 пациенттен алынды. Қосылу критерийлері: 0-III сатыдағы асқазан обырына операция жасалған барлық жастағы науқастар. Шығару критерийлері: IV сатыдағы асқазан ісігі; кез келген басқа қатерлі ісіктердің болуы. Марат Оспанов атындағы БҚМУ гистология кафедрасының морфологиялық зертханасында гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеулер жүргізілді. Зерттеу жұмыстарын жүргізген кезде біз стандартты операциялық процедураларға сәйкес нұсқауларды орындадық (БҚМУ 65-03, 10.01.2020).

Материалды кесіп алғаннан кейін ол 10% буферленген формалин ерітіндісінде бекітілді. Парафиндеу кезеңінен кейін парафинді блоктардан қалыңдығы 4-5 мкм асқазанның гистологиялық кесінділері дайындалды [10]. Кесінділердің асқазан тіндері екенін растау үшін микропрепараттар гематоксилин-эозинмен боялған материал AxioLab A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) зертханалық медициналық бейне микроскоптың көмегімен әртүрлі үлкейтулерде ($\times 50$; $\times 100$; $\times 400$; $\times 1000$) бағалады.

Зерттеуді жүргізу кезінде, оның ішінде ісіктің анатомиялық орналасуының аймағын анықтау (кардиальды, дене, түбі, пилорикалық бөлім) ДДҰ ұсыныстарын және асқазан обыры бойынша Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің медициналық қызмет көрсету сапасы жөніндегі бірлескен комиссиясының клиникалық хаттамасын (2022 жылғы 21 қарашадағы №174) басшылыққа алдық. Жұмыста асқазан обырының гистопатологиялық классификациясы бойынша асқазан ісігі жағдайларының салыстырмалы сипаттамасы берілген: G1 (жақсы дифференциацияланған), G2 (орташа дифференциацияланған), G3 (нашар дифференциацияланған) және G4 (дифференциацияланбаған). Проллиферативті белсенділікті зерттеу үшін біз Ki67-ге моноклоналды қоян антиденелерін (RMab (клон: EP5)) және Mouse/Rabbit PolyDetector Plus DAB HRP қоңыр анықтау жүйесін (ImmunoDNA Washer 20x, Tinto Deparafinator EDTA 20x (Bio SB, Santa Barbara, CA, АҚШ) қолдандық. Қолданар алдында барлық реагенттер 4°C температурада сақталды. Иммуногистохимиялық зерттеулер анықтау жүйесін пайдалана отырып, қолмен иммуногистохимиялық бояу хаттамасына сәйкес жүргізілді. Түсті кесінділер микроскоптың үлкен үлкейтуімен 400 есе бағаланды

және әр өрісте 100 жасуша есептелді. Бұл ретте әрбір кесінді үшін 5 өріс кездейсоқ таңдалып, зерттелді, оң түсті жасушалардың саны мен қарқындылығы жазылып, орташаланды. Асқазан жасушаларының Ki67 пролиферативті белсенділігін бағалау үшін оң теріс және оң нәтижелердің пайыздық нәтижелері бойынша деректер 1-кестеде келтірілген.

1-кесте. Оң жасушаларды анықтау арқылы асқазан обырында Ki67 пролиферативті белсенділігі

Белсенділік белгісі	Прролиферация белсенділігі	Ki67-позитивті жасушалар үлесі (%)
Теріс «-»	Өте төмен	<25%
Оң «+»	Төмен	25-50%
Оң «++»	Орташа	50-75%
Оң «+++»	Жоғары	> 75%

Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу бағдарлама кітапханасы мен SPSS 25 көмегімен Statistica 10 компьютерлік бағдарламалық жүйесінің (StatSoft Inc., АҚШ) арнайы пакетін қолдану арқылы жүзеге асырылды. Барлық нәтижелер 95% сенімділік интервалы (DI) түрінде ұсынылған. Зерттелетін топтар бір-бірінен тәуелсіз болды, яғни параметрлік емес, сондықтан салыстырмалы бағалау Манн-Уитни критерийі, Студенттік t-критериясы және Пирсон хи-квадратының көмегімен жүргізілді. Статистикалық талдау сонымен қатар StatTech v.3.0.9 бағдарламасы («Stattech») ЖШС, Ресей) арқылы жүргізілді. Қалыпты таралуы бар сандық көрсеткіштер орташа арифметикалық мәндерді (M) және стандартты ауытқуларды (SD), 95% DI көмегімен сипатталды. Қалыпты бөлу болмаған жағдайда, сандық деректер медиананы (Me), төменгі және жоғарғы кватилді (Q1 – Q3) пайдалану арқылы сипатталды. Абсолютті мәндер мен пайыздық үле-

стерді көрсете отырып, категориялық деректер сипатталды. Екі топты қалыпты таралуы бар сандық көрсеткіш бойынша салыстыру, егер дисперсиялар тең болса, Студенттің t-критериясы арқылы жүзеге асырылды. Таралуы қалыптыдан ерекшеленетін сандық көрсеткіш бойынша екі топты салыстыру Манн-Уитни U-критерийінің көмегімен жүзеге асырылды. Төрт өрісті конъюгация кестелерін талдау кезінде пайыздық үлестерді салыстыру Пирсонның хи-квадрат критерийі арқылы жүзеге асырылды (күтілетін құбылыстың мәндері 10-нан жоғары). Көпжүйелі конъюгация кестелерін талдау кезінде пайыздық үлестерді салыстыру Пирсонның хи-квадрат критерийі бойынша жасалды.

Марат Оспанов атындағы БҚМУ биоэтика жөніндегі жергілікті комиссиясының (2021 жылғы 15 қазандағы №8 хаттамасы) материалды таңдау және зерттеу әдістері бойынша мақұлдауы алынды.

Зерттеу нәтижелері

Зерттеуге асқазан обырымен ауыратын барлығы 109 науқас қатысты, оның ішінде 77 ер адам (70,6%) және 32 әйел (29,4%). Диагноз қою кезінде науқастардың жасы 27 жастан 81 жасқа дейін өзгерді (медиана – 63 жас, Q₁-Q₃: 59-70, min – 27, max – 81). Ісіктер кардиальды (38,5%) және пилорикалық (13,8%) бөлімдерімен салыстырғанда асқазанның денесінде жиі (47,7% жағдайда) орналасқан. Асқазан обырының гистопатологиялық классификациясы бойынша ең үлкен пайызы төмен дифференциацияланған қатерлі ісік жағдайлары (n=46; 42,2%), екінші орында дифференциацияланбаған ісіктер (n=32; 29,4%) болды. Одан әрі орташа дифференциация (n=27; 24,8%) және асқазан қатерлі ісігінің жоғары дифференциацияланған ісіктері (n=4; 3,7%) жағдайлары анықталды. Біздің зерттеуімізде TNM классификациясы бойынша асқазан обырының жағдайлары келесідей бөлінді: I саты – 6 (5,5%), II саты – 45 (41,3%), III саты – 58 (53,2%).

2-кесте. Клиникалық-патологиялық деректер және Ki67 маркерінің экспрессиясы (категориялық айнымалылардың сипаттамалық статистикасы)

№	Көрсеткіш	Санат	Абс.	Пайыз (%)	(95% СИ)
1	Жынысы (Әйел – 1, Ер – 2)	Әйел	32	29,4	21,0 – 38,8
		Ер	77	70,6	61,2 – 79,0
2	Асқазандағы локализациясы	кардиальды	42	38,5	29,4 – 48,3
		дене	52	47,7	38,1 – 57,5
		пилорикалық	15	13,8	7,9 – 21,7
3	Гистологиялық дифференциация (жоғары G1, орташа G2, төмен G3, дифференциацияланбайтын G4)	G1	4	3,7	1,0 – 9,1
		G2	27	24,8	17,0 – 34,0
		G3	46	42,2	32,8 – 52,0
		G4	32	29,4	21,0 – 38,8
4	Кезеңі pTNM (I, II, III)	I	6	5,5	2,0 – 11,6
		II	45	41,3	31,9 – 51,1
		III	58	53,2	43,4 – 62,8
5	Ki67 экспрессиясы	Теріс (-; +)	32	29,3	19,4 – 36,9
		Оң (++; +++)	77	70,7	63,1 – 80,6

Кі-67 пролиферативті белсенділігі арқылы асқазан ісіктерінің иммуногистохимиялық талдауы 70,7% оң (77) және 32 (29,3%) теріс жағдайларды көрсетті. Кі67 теріс және оң жасушалардың пропорцияларын зерттеу нәтижесінде 11 теріс («-», 10,1%) жағдай, 21 науқаста Кі67-оң – жасушаларының үлесі бар пролиферация белсенділігінің төмендігі («+», 21%), 58 орташа белсенділік («++», 53,2%) және 19 жоғары белсенділік («+++», 17,4%) жағдайды көрсетті (2-кесте).

Кі67 экспрессия көрсеткішіне (теріс-1, оң-2) байланысты “жас” көрсеткішін және “жыныс (Ә – 1, Е – 2)” көрсеткішін бағалау кезінде «Кі67 экспрессиясы (теріс – 1, оң – 2) статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтау мүмкін болмады (қолданылған әдістер:

Пирсон Хи-квадрат, Student t-критерийі) (3 а.б.-кесте).

Көрсеткіш нәтижесін талдау барысында “Гистопатологиялық дифференциация дәрежесімен” (жоғары - G1, орташа - G2, төмен - G3, дифференциацияланбаған - G4) Кі67 Экспрессиясы (теріс мән – 1, оң мән – 2) арасында елеулі айырмашылықтар анықталды ($p = 0,039$) (қолданылған әдіс: Пирсон Хи-квадрат) (4-кесте).

«Локализация (кардиальды – 1, дене – 2, антральды және пилорикалық – 3)» және «pTNM сатысы» көрсеткіштерін «Кі67 Экспрессиясы (теріс – 1, оң – 2)» көрсеткішіне байланысты салыстыру кезінде статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтау мүмкін болмады (қолданылған әдіс: Пирсон Хи-квадрат)

3 а – кесте. Науқастың жасына байланысты асқазан ісігіндегі Кі67 (теріс, оң) экспрессиясы.

Көрсеткіш	Санаттар	Жас			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Кі67 экспрессиясы	Теріс	64 ± 10	60-67	30	0,664
	Оң	63 ± 10	60-65	79	

3 б – кесте. «Жыныс (Ә – 1, Е – 2)» көрсеткішіне байланысты асқазан обырында Кі67 экспрессиясы (теріс – 1, оң – 2).

Көрсеткіш	Санат	Кі67 экспрессиясы (Теріс – 1, Оң – 2)		p
		Теріс	Оң	
Жыныс (Ә – 1, Е – 2)	Әйел	9 (30,0)	23 (29,1)	0,928
	Ер	21 (70,0)	56 (70,9)	

4 – кесте. Кі67 экспрессиясы (теріс – 1, оң – 2) асқазан обырының гистопатологиялық дифференциациясына байланысты (жоғары – G1, орташа – G2, төмен – G3, дифференциацияланбаған – G4)».

Көрсеткіш	Санат	Кі67 экспрессиясы (Теріс – 1, Оң – 2)		p
		Теріс	Оң	
гистопатологиялық дифференциациясына байланысты (жоғары - G1, орташа - G2, төмен - G3, дифференциацияланбаған - G4)	G1	2 (6,7)	2 (2,5)	0,039*
	G2	12 (40,0)	15 (19,0)	
	G3	7 (23,3)	39 (49,4)	
	G4	9 (30,0)	23 (29,1)	

Ескертпе: * – көрсеткіштердегі айырмашылықтар статистикалық маңызды ($p < 0,05$)

5а -кесте. Ісік процесінің орналасуына байланысты (кардиальды – 1, дене – 2, антральды және пилорикалық – 3) асқазан ісігінде Кі67 (теріс – 1, оң - 2) экспрессиясы.

Көрсеткіш	Санат	Кі67 экспрессиясы (Теріс – 1, Оң – 2)		p
		Теріс	Оң	
Локализация (кардиальды – 1, денесі – 2, пилорикалық – 3)	кардиальды	11 (36,7)	31 (39,2)	0,860
	дене	14 (46,7)	38 (48,1)	
	пилорикалық	5 (16,7)	10 (12,7)	

5б – кесте. pTNM классификациясы бойынша ісік сатысына байланысты асқазан обырында Кі67 экспрессиясы (теріс – 1, оң – 2).

Көрсеткіш	Санат	Кі67 экспрессиясы (Теріс – 1, Оң – 2)		p
		Теріс	Оң	
pTNM кезеңдері	I	2 (6,7)	4 (5,1)	0,894
	II	13 (43,3)	32 (40,5)	
	III	15 (50,0)	43 (54,4)	

(5а.б. кесте).

Бұл зерттеу патогенез туралы ақпарат алу және осы агрессивті карциноманың болжамдық биомаркерін табу үшін пациенттердегі асқазан қатерлі ісігіндегі Ki67 пролиферативті белсенділік маркерінің экспрессиясын зерттеді.

Иммуногистохимиялық әдістер қазіргі диагностикалық онкоморфологияда маңызды орын алады және іргелі молекулалық әдісті білдіреді. Иммуногистохимия тіндердің морфологиясындағы әртүрлі пролиферация және апоптоз гендерінің экспрессия дәрежесі, ісік гистогенезінің ерекшеліктері туралы ақпарат береді және аурудың ағымының болжамын анықтайды. Дегенмен, иммуногистохимиялық әдіс көмекші болып табылады, көптеген басқа деректермен, соның ішінде клиникалық деректермен контексте сыни түсіндірудің жоғары деңгейін талап етеді [10, 11].

Төмен дәрежелі дисплазияда көмекші маркер ретінде Ki67 маркерінің экспрессиясын қолданатын консенсус диагнозы дисплазияның жоғары дәрежеге және өңеш аденокарциномасына өту қаупі жоғары науқастарды анықтауға көмектеседі.

Асқазан обырының алдын алу өзекті мәселе болып қала береді, сондықтан қауіптілігі жоғары науқастарды ерте анықтау және химиопрофилактика үшін тексеру керек. Зерттеушілер эпидемиология, қауіп факторлары, жіктеу, диагностика, алдын алу және емдеуді қамтитын асқазан обырының ең маңызды аспектілерін қысқаша қорытындылады [12]. Liu және т.б. атап өткендей, микросателлиттік тұрақсыздықтың – маркері (MSI), жасушалық циклді реттейтін транскрипция факторы (P53) және пролиферативті белсенділік ақуызы (Ki67) (MSI-P53-Ki67) жаңа иммуногистохимиялық бағалау көрсеткіші асқазан обыры бар науқастарда операциядан кейінгі жалпы өмір сүру деңгейін және аурусыз өмір сүруді тиімді болжауға мүмкіндік береді, операциядан кейінгі науқастарды қауіп-қатерге стратификациялауға және оларды дәлірек басқару үшін операциядан кейінгі жоғары қауіпті науқастарды жүргізуге жағдай жасайды [13]. Ісіктердің дифференциация дәрежесі мен Ki67 ($p < 0,001$) көрсеткіші арасында тығыз корреляция бар [14]. Solhjo және т.б. зерттеулерінде. Ki67 мен аурудың дәрежесі арасындағы байланыс маңызды болды ($p = 0,03$), бірақ Ki67 мен ісік локализациясы ($p = 0,3$), патология түрі ($p = 0,3$) және ісік сатысы ($p = 0,4$) арасындағы байланыс маңызды емес [15]. Біздің зерттеулерімізде ісіктердің көбірек саны асқазанның денесінде (47,7%), одан кейін кардиальды бөлімде (38,5%), содан кейін антральды бөлімде (13,8%) орналасқан. Бұл ісік негізінен антральды немесе пилорикалық аймақта орналасқан Pranjalі және т.б. деректеріне сәйкес келмейді. Зерттеуге асқазан аденокарциномасы бар 57 науқас қатысты, олардың орташа жасы 56,12 жасты құрайды. CDX2 және Ki67 арасында ісіктің орналасуын және инва-

зия тереңдігін қоспағанда, клиникалық, жалпы және микроскопиялық параметрлермен айтарлықтай корреляция табылмады. Олар CDX2 ($p = 0,04$) және Ki67 ($p = 0,03$) арасында ісіктің орналасуымен айтарлықтай корреляцияны тапты. Ісік инвазиясының тереңдігі Ki67 ($p = 0,013$)-мен айтарлықтай байланысты. CDX2 мен Ki67 арасында айтарлықтай байланыс байқалған жоқ [16].

Біздің зерттеуіміз Ki67 деңгейі мен асқазан обырының гистопатологиялық дифференциация дәрежесі ($p = 0,039$) арасындағы статистикалық корреляцияның маңыздылығын көрсетті. Бұл нәтижелер El-Gendi және т.б. зерттеулерінде Ki67 экспрессиясының жоғары деңгейі ісік қатерлі ісігінің жоғары дәрежесімен сенімді түрде байланысты екенін анықтады [17]. Дегенмен, Луо және т.б. Ki67 жоғары экспрессиясы асқазан обыры бар науқастарда нашар болжамның болжамдық биомаркері бола алатынын анықтады [18].

Almabrouk және т.б. зерттеуінде Ki67 экспрессиясының жоғарылауы мен асқазанның түбінде және денесінде ісіктердің орналасуы, сондай-ақ алыстағы метастаздардың болуы арасындағы статистикалық маңызды корреляцияны көрсетті. Сондай-ақ, Ki67-оң жасушалардың жоғары орташа пайызы мен локорегиональды қайталануы бар pT1 аденокарциномасының болуы ($p < 0,001$, $p = 0,02$) арасында статистикалық маңызды корреляция анықталды. Ki67 экспрессиясының жоғары пайызы III дәрежелі аденокарцинома және басқа жағдайлармен салыстырғанда оң периневральды инвазия жағдайларында анықталды, бірақ корреляция статистикалық тұрғыдан сенімсіз болды [19]. Бұл көрсеткіш біз алған деректерге сәйкес келеді. Біздің зерттеулерімізде pTNM «кезенінің» көрсеткішін салыстыру кезінде «экспрессия көрсеткішіне байланысты Ki67» статистикалық маңызды айырмашылықтарды ($p = 0,894$) анықтау мүмкін болмады, дегенмен экспрессия деңгейі асқазан қатерлі ісігінің III дәрежесінде жоғары болды.

Қорытынды

Асқазан обырындағы жасушалық пролиферация маркері экспрессиясын талдау нәтижесінде адьювантты терапияны қажет ететін агрессивті ісіктері бар науқастарды анықтауға көмектесетін Ki67 экспрессиясы мен ісік гистопатологиялық дифференциациясының дәрежесі ($p = 0,039$) арасындағы байланыс анықталды. Дегенмен, науқастардың жасына ($p = 0,664$), жынысына ($p = 0,928$), ісіктің орналасуына ($p = 0,860$) және аурудың сатысына ($p = 0,894$) байланысты статистикалық маңызды айырмашылықты анықтау мүмкін болмады. Осылайша, асқазан обырында таргетті терапияны қолданудың орындылығы ісік материалын гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеулердің нәтижелеріне негізделу қажеттігін тағы да көрсетеді.

Әдебиеттер тізімі:

1. Тасжанов РС, Игисинов НС, Кожухметов СК, Кобландин С, Игисинова ГС, Билылова ЗА, Кульмирзаева ДМ. Динамика некоторых показателей онкологической служ-бы при раке желудка в Казахстане. Медицина (Алматы). 2020;1-2(211-212):21-25. doi: 10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-2-21-25
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Stomach Fact Sheet. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/7-stomach-fact-sheet.pdf>
3. Михалёва ЛМ, Бирюков АЕ, Полянко НИ. Предраковые поражения и ранний рак желудка: современные клинико-морфологические данные. *Клиническая медицина*. 2017;95(100):881-887. <https://cyberleninka.ru/article/n/predrakovyye-porazheniya-i-ranniy-rak-zheludka-sovremennyye-kliniko-morfologicheskie-dannyye>
4. Жылкайдарова АЖ. Оценка динамики показателей заболеваемости и смертности от рака желудка в Казахстане за 2004-2014 годы. *Онкология и радиология Казахстана*. 2017;1(43):12-20. https://oncojournal.kz/docs/2017_1.43_02.pdf
5. Об утверждении комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018-2022 годы. Пост-е Прав-ва Республики Казахстан от 29 июня 2018 года №395, с изм. по сост. на 29.12. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35255787&pos=4;-88#pos=4;-88
6. Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2023-2027 годы. Пост-е Прав-ва Республики Казахстан от 5 октября 2023 года № 874. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000874>
7. Сатханбаев АЗ, Тажимуратов РТ, Жанабаев НС, Аннаоразов ЫА, Илес НТ, Тагаров УХ, Ескендіров ББ. Эффективности применения комплексных методов исследования для выявления в ранних признаков малигнизации при предраковых заболеваниях желудка. *Вестник КазНМУ*. 2019;1:128-132. <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2019/04/Вестник-КазНМУ-№1-2019-3.pdf>
8. Ye DM, Xu G, Ma W, Li Y, Luo W, Xiao Y, Liu Y, Zhang Z. Significant function and research progress of biomarkers in gastric cancer (Review). *Oncol. Let.* 2019;19(1):17-29. doi: 10.3892%2Fol.2019.11078
9. Мылников АГ, Климов АЕ, Курбанниязов ТШ, Буймestру НВ, Черняева АА, Гусарова ТА. Экстренная тотальная дуоденопанкреатэктомия по поводу профузного желудочно-кишечного кровотечения, вызванного метастазами рака почки в поджелудочную железу. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2023;27(2):246-253. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-246-253
10. Луньков АЕ, Гладилин ЮА, Ибрагимова КЕ. Исследование зависимости размеров измеряемых микроскопических объектов от положения плоскости среза. *Морфологические ведомости*. 2019;27(4):55-60. doi: 10.20340/mv-mn.19(27).04.55-60
11. Мозеров СА, Комин ЮА, Мозерова ЕС. и др. Иммуногистохимия против степени патоморфоза злокачественных новообразований. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016;18(11):108-116. <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogistohimiya-v-otsenke-stepeni-patomorfoza-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy>
12. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag. Res.* 2018;10:239-248. doi: 10.2147/CMAR.S149619
13. Liu F, Wu X, Wang W, Chang J. A novel immunohistochemical score predicts the postoperative prognosis of gastric cancer patients. *World J. Surg. Oncol.* 2023;21(1):220. doi: 10.1186/s12957-023-03113-7
14. Ko GH, Go SI, Lee WS, Lee JH, Jeong SH, Lee YJ, Hong SC, Ha WS. Prognostic impact of Ki-67 in patients with gastric cancer-the importance of depth of invasion and histologic differentiation. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7181. doi: 10.1097/MD.0000000000007181
15. Solhjoo M, Hagi AR, Golchin N, Golchin N, Shanbazi R. Expression of E-cadherin and Ki-67 in Gastric Cancer Patients and Correlation with Clinicopathological Factors. *Mathews J.CancerSci.* 2018;3(1):015. <https://www.mathewsopenaccess.com/full-text/expression-of-e-cadherin-and-ki-67-in-gastric-cancer-patients-and-correlation-with-clinicopathological-factors>

Ädebietter tizimi:

1. Taszhanov RS, Igisinov NS, Kozhahmetov SK, Koblandin S, Igisinova GS, Bilyalova ZA, Kul'mirzaeva DM. Dinamika nekotorykh pokazatelej onkologicheskoy sluzh-by pri rake zheludka v Kazahstane. *Medicina (Almaty)*. 2020;1-2(211-212):21-25. doi: 10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-2-21-25 [in Russian]
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Stomach Fact Sheet. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/7-stomach-fact-sheet.pdf>
3. Mihalyova LM, Biryukov AE, Polyanko NI. Predrakovyye porazheniya i ranniy rak zheludka: sovremennyye kliniko-morfologicheskie dannyye. *Klinicheskaya medicina*. 2017;95(100):881-887. <https://cyberleninka.ru/article/n/predrakovyye-porazheniya-i-ranniy-rak-zheludka-sovremennyye-kliniko-morfologicheskie-dannyye> [in Russian]
4. Zhylkajdarova AZH. Ocenka dinamiki pokazatelej zaboлеваемости i smertnosti ot raka zheludka v Kazahstane za 2004-2014 gody. *Onkologiya i radiologiya Kazahstana*. 2017;1(43):12-20. https://oncojournal.kz/docs/2017_1.43_02.pdf [in Russian]
5. Ob utverzhdenii kompleksnogo plana po bor'be s onkologicheskimi zabolevaniyami v Respublike Kazahstan na 2018-2022 gody. Post-e Prav-va Respubliki Kazahstan ot 29 iyunya 2018 goda №395, s izm. po sost. na 29.12. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35255787&pos=4;-88#pos=4;-88 [in Russian]
6. Ob utverzhdenii kompleksnogo plana po bor'be s onkologicheskimi zabolevaniyami v Respublike Kazahstan na 2023-2027 gody. Post-e Prav-va Respubliki Kazahstan ot 5 oktyabrya 2023 goda № 874. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000874> [in Russian]
7. Sathanbaev AZ, Tazhimuradov RT, Zhanabaev NS, Annaorazov YA, Iles NT, Tagarov UH, Eskendirov BB. Effektivnosti primeneniya kompleksnykh metodov issledovaniya dlya vyyavleniya v rannih priznakov malignizatsii pri predrakovykh zabolevaniyakh zheludka. *Vestnik KazNМУ*. 2019;1:128-132. <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2019/04/Vestnik-KazNМУ-№1-2019-3.pdf> [in Russian]
8. Ye DM, Xu G, Ma W, Li Y, Luo W, Xiao Y, Liu Y, Zhang Z. Significant function and research progress of biomarkers in gastric cancer (Review). *Oncol. Let.* 2019;19(1):17-29. doi: 10.3892%2Fol.2019.11078
9. Myl'nikov AG, Klimov AE, Kurbanniyozov TSH, Bujmestru NV, Cheryayeva AA, Gusarova TA. Ekstrennaya total'naya duodenopancreatektomiya po povodu profuznogo zheludochno-kishechnogo krovotecheniya, vyzvannogo metastazami raka pochki v podzheludochnyuyu zhelezu. *Vestnik RUDN. Seriya: Medicina*. 2023;27(2):246-253. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-246-253 [in Russian]
10. Lun'kov AE, Gladilin YUA, Ibragimova KE. Issledovanie zavisimosti razmerov izmeryaemykh mikroskopicheskikh ob'ektov ot polozheniya ploskosti sreza. *Morfologicheskie vedomosti*. 2019;27(4):55-60. doi: 10.20340/mv-mn.19(27).04.55-60 [in Russian]
11. Mozerov SA, Komin YUA, Mozerova ES. i dr. Immunogistohimiya protiv stepeni patomorfoza zlokachestvennykh novoobrazovaniy. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;18(11):108-116. <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogistohimiya-v-otsenke-stepeni-patomorfoza-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy> [in Russian]
12. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag. Res.* 2018;10:239-248. doi: 10.2147/CMAR.S149619
13. Liu F, Wu X, Wang W, Chang J. A novel immunohistochemical score predicts the postoperative prognosis of gastric cancer patients. *World J. Surg. Oncol.* 2023;21(1):220. doi: 10.1186/s12957-023-03113-7
14. Ko GH, Go SI, Lee WS, Lee JH, Jeong SH, Lee YJ, Hong SC, Ha WS. Prognostic impact of Ki-67 in patients with gastric cancer-the importance of depth of invasion and histologic differentiation. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7181. doi: 10.1097/MD.0000000000007181
15. Solhjoo M, Hagi AR, Golchin N, Golchin N, Shanbazi R. Expression of E-cadherin and Ki-67 in Gastric Cancer Patients and Correlation with Clinicopathological Factors. *Mathews J.CancerSci.* 2018;3(1):015. <https://www.mathewsopenaccess.com/full-text/expression-of-e-cadherin-and-ki-67-in-gastric-cancer-patients-and-correlation-with-clinicopathological-factors>
16. Pranjali C, Sulatha K, Vijaya VM. CDX2 and Ki-67 Expression in Gastric Carcinoma and Its Association with Clinicopathological Parameters. *Asian Pac. J. Cancer Biol.* 2022;7(3):255-263.

16. Pranjali C, Sulatha K, Vijaya VM. CDX2 and Ki-67 Expression in Gastric Carcinoma and Its Association with Clinicopathological Parameters. *Asian Pac. J. Cancer Biol.* 2022;7(3):255-263. <http://waocp.com/journal/index.php/apjcb/article/view/917/2115>
17. El-Gendi S, Talaat I, Abdel-Hadi M. HER-2/Neu Status in Gastric Carcinomas in a Series of Egyptian Patients and Its Relation to Ki-67 Expression. *Open J. Pathol.* 2015;5(4):101-113. doi: 10.4236/ojpathology.2015.54014
18. Luo G, Hu Y, Zhang Z, Wang P, Luo Z, Lin J, Cheng C, Yang Y. Clinicopathologic significance and prognostic value of Ki-67 expression in patients with gastric cancer: a meta- analysis. *Oncotarget.* 2017;8(30):50273-50283. doi: 10.18632/oncotarget.17305
19. Almabrouk NM, El-Maraghy MNE, Mohy Eldin Badr A, Meckawy GR, Shakweer MM. Prognostic utility of Ki-67 in gastric carcinoma. *Immunopathol. Persa.* 2022;8(1):e14. <https://pdfs.semanticscholar.org/c462/e6d32205fd2726f14a32a36e7d886728fd58.pdf>
17. El-Gendi S, Talaat I, Abdel-Hadi M. HER-2/Neu Status in Gastric Carcinomas in a Series of Egyptian Patients and Its Relation to Ki-67 Expression. *Open J. Pathol.* 2015;5(4):101-113. doi: 10.4236/ojpathology.2015.54014
18. Luo G, Hu Y, Zhang Z, Wang P, Luo Z, Lin J, Cheng C, Yang Y. Clinicopathologic significance and prognostic value of Ki-67 expression in patients with gastric cancer: a meta- analysis. *Oncotarget.* 2017;8(30):50273-50283. doi: 10.18632/oncotarget.17305
19. Almabrouk NM, El-Maraghy MNE, Mohy Eldin Badr A, Meckawy GR, Shakweer MM. Prognostic utility of Ki-67 in gastric carcinoma. *Immunopathol. Persa.* 2022;8(1):e14. <https://pdfs.semanticscholar.org/c462/e6d32205fd2726f14a32a36e7d886728fd58.pdf>