



ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА
КАФЕДРАСЫ

ДӘРІС 9. АДАМДА КЕЗДЕСЕТІН ӘРТҮРЛІ ІСІК АУРУЛАРЫН
ДИАГНОСТИКАЛАУДЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯСЫ

Лектор: PhD, қауымдастырылған
профессор Тайпақова С.М.

Дәріс жоспары:

- **Онкология**
- **Онкология даму тарихы**
- **Ісік ауруларының пайда болу себептері**
- **Молекулалы-генетикалық маркерлер**
- **ДНҚ зақымдануларының типтері**
- **Радияция және ісік**

Сіз білесіз бе?

Онкология (грек. *oncos*

– өскін, ісік және *logos* –

ілім) - ісік ауруларының

пайда болу себептерін,

даму жолдарын,

клиникалық белгілерін

анықтап, оны емдеу,

олардан сақтану

(профилактика) жолдарын

зерттейтін медицинаның

бір саласы.



Рак немесе ісік – тұтас организмнің жүйкелік-эндокриндік реттеулеріне бағынбай, өз бетінше дербес өсетін, құрылымы мен қасиеттерінде шыққан ұлпа жасушаларынан үлкен алшақтықтары бар, шексіз бөлініп көбейетін және жаңадан қабылдаған қасиеттерін туынды жасушаларына бере алатын, дерттік өзгерістерге ұшыраған жасушалардың тым артық өсіп-өніп кетуі

Қатерлі ісік қалыпты жасушаның қатерлі трансформациясы нәтижесінде пайда болады, ол бақылаусыз көбейеді, апоптозға қабілеттілігін жоғалтады. Қатерлі трансформация бір немесе бірнеше мутация кесірінен пайда болады, жасушалардың шекарасы анықталмаған жағдайда [апоптоз механизімі](#) бұзылуына алып келеді. Егер де ағзаның иммундық жүйесі мұндай трансформацияны анықтамаса, ісік ары қарай өсіп сонында [метастаз](#) береді. [Метастаздар](#) барлық ағзалар мен ұлпаларда пайда болуы мүмкін. Өте жиі метастаз сүйекте, мида, бауырда және өкпеде пайда болады.

Сонымен қатар жасушалардың бақылаусыз бөлінуі [қатерсіз ісікке](#) алып келуі мүмкін. [Қатерлі ісік қатерсіз ісіктен](#) ерекшелігі метастаз қалыптастырмайды, басқа ағзаларға енбейді және ағзаға қатерсіз. Бірақ та қатерсіз ісік жиі қатерлі ісікке ауысады.

Қатерлі ісіктің қорытынды диагнозын гистологиялық ұлпаны зерттеуден кейін [патоморфолог](#) қояды. Диагноздан кейін операциялық ем, химиотерапия, сәулелі терапия тағайындалады. Медицина ғылымы дамуына байланысты әр ісікке спецификалық ем тағайындалады. Емсіз қатерлі ісік леталді жағдайға алып келеді. Ісіктің көбісі емге берілмейді, бірақ та оның емі ісік түріне, таралуына, және кезеңіне байланысты. Қатерлі ісік әртүрлі жаста кездеседі, бірақ жиі қарт жастағы адамдар осы ауруға шалдығады. Қатерлі ісіктің көптеген түрлері белгілі, олар орналасқан ағзаға байланысты классификацияланады.

Медициналық зерттеу тұрғысынан қатерлі ісіктерді зерттейтін және емдейтін ғалымдарды [онкологтар](#) дейді.

Статистикалық мәліметтер бойынша әлемде 2018 жылдың ақпараты мынадай көрсеткішке тең болды:

- Ісік ауруларымен 24,5 млн адам ауырған және оның шамамен 9,6 млн адамы аталған аурудан көз жұмған.
- 2007 және 2017 жылдар аралығында ісік ауруымен ауырған адамдар саны 33% өскен.
- Әлемде жиі кездесетін ісік ауруына мыналар жатады: тері ісігі, өкпе, трахея ісігі, аш және тоқ ішек ісігі, аталық жыныс безі ісігі, сүт безі ісігі.

Даму тарихы

Онкология 20 ғ-дың басында экспериментальді медицинаның қол жеткен жетістіктерінің негізінде 3 бағытта дамыды: [вирустық](#) Онкология (негізін салғандар француз ғалымы А.Боррель, 1903; америкалық Ф.Роус, 1911); [химиялық](#) Онкология (жапон ғалымдары К.Ямагива, К.Итикава, 1915); [радиациялық](#) Онкология (француз ғалымы А.Лакассань, 1932 және т.б.). Қазақстанда Онкология ғылымының дамуына ҚазКСР Мин. Кеңесінің “Рак жөніндегі ғылыми-зерттеулерді үдету және халыққа көрсетілетін онкологиялық көмекті жақсарту шаралары туралы” Қаулысының (1959) ықпалы зор болды. Сол жылы Қазақстан ғылым академиясының жанынан онкология сектор ашылып, 1960 ж. ол Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты болып қайта құрылды.

Қазақстанда Онкология мен радиология саласындағы негізгі ғылыми жұмыстар: республика тұрғындарының географиялық орналасуын, олардың қатерлі ісікке шалдығуын, аурудың одан әрі асқынып, жайылу себептерін жан-жақты зерттеуге бағытталған. Уытты ісікті анықтау, одан арылу шараларын іздестіріп, сақтану әдістері, [қатерлі ісіктерді](#) хирургиялық жолмен, сәуле түсіру әдісімен емдеу тәсілдері жетілдірілді. Республикада Онкология саласындағы ғылыми зерттеулер Онкология және радиология ғылыми-зерттеу институтында, Алматы дәрігерлер білімін жетілдіру институтының, Қазақ ұлттық медицина университетінің, [Астана](#), [Қарағанды](#), [Семей](#), [Ақтөбе](#) медицина академияларының арнайы кафедраларында жүргізіледі. Қазақстанда Онкологияның дамуына С.Нұғыманов, С.Балмұханов, Ж.Әбдірахманов, О.Смахтина, Н.Количева, М.Қайрақбаев, Н.Әжіғалиев, т.б. ғалымдар үлкен үлес қосты.

Ісік ауруларының туындауы тек бір ғана себептен болмайды, олардың саны өте көп. Оның ішінде мыналарды атауға болады:

- Дұрыс тамақтанбау
- Аз қозғалу, семіздік
- Темекі шегу, ішімдік қолдану
- Сыртқыорта факторлары – радиация, химиялық заттар
- **Тұқым қуалаушылық**
- Вирустар
- Депрессия (стресс)
- Иммунитеттің әлсіздігі

Ісік ауруларының пайда болу себептері

Бұл мутация нәтижесінде, яғни адам организміндегі миллиардтан астам клеткалардың ішінде біреуінде генетикалық өзгеріс жүреді. Бұл өзгеріс клетканың қалыпты жұмысын бұзады, нәтижесінде клетка бақылаусыз бөлінеді және организмге таралады (метастаз).

Адам организмі негізінен өзінің күнделікті қабылдайтын тамақ құрамынан тұрады. Статистика мәліметтері бойынша осы ісік ауруларының жартысы адамның организміне тамақпен бірге әртүрлі канцерогендердің түсуімен сипатталады екен.

Бізге белгілі көптеген тамақ құрамында, егер де шамадан тыс қолданатын болсаңыз, нәтижесінде ауруға әкелетін заттар болады. Оларға бірінші ретте қарапайым көмірсулар және **трансмайлар** жатады.

Қатты қуырылған тамақта канцерогендердің көп болатынын зерттеулер көрсеткен. Сондықтан, тамақты дайындаудың тиімді тәсілі ол қайнату арқылы.

Өсімдік тектес тамақ құрамында да канцерогендер болады. Мысалы, нитраттар және нитриттер.

Тағы бір канцерогендігі дәлелденген тамақ құрамындағы зат - бензапирен, барлық ысталған тамақ құрамында болады.

Трансмайлар – өсімдік майын екінші рет қайталап қыздырғанда түзілетін канцерогендер. Әлемнің көптеген елдерінде тамақ құрамындағы трансмайлар реттеліп отырады, яғни оның тамақ құрамындағы барлық майлармен есептегенде 2%-дан аспауы керек.



Трансмайлар қайда болады?

Трансмайлар екінші рет жоғары температурада қыздырылғын барлық өсімдік майларында түзіледі.

Сонымен бірге, трансмайлар майлы тағамдарды екінші рет қыздырғанда да түзіледі, мысалы, қысқа толқынды пештерде.

- маргарин
- құрамында маргарин болатын тағамдар
- қуырылған кез келген фастфуд өнімдері
- картошка фри
- чипстер, крекерлер



Ісік ауруларын ерте кезеңде диагностикалау аурудың бірінші сатысында анықтауға және дер кезінде емдеу шараларын қабылдауға көмектеседі.

Бұл процесті әртүрлі зерттеулер арқылы жүзеге асыруға болады, мысалы профилактикалық сканерлеу және әртүрлі онкомаркерлерді талдау арқылы.

Профилактикалық жұмыстарды жүзеге асыру қажетті қауіп топтары:

- Зиянды өндірістерде жұмыс істейтін қызметкерлер
- Темекі шегетіндер, ішімдік қолданатындар және басқалары
- Тұқым қуалауға бейімділік (яғни, жанұяда немесе шежіреде аталған ауру тіркелген жағдайда)
- Экологиялық қауіпті аймақтарда тұратын тұрғындарда

Організмді сканерлеу:

- Магнитті-резонансты томография (МРТ)
- Компьютерлік томография (КТ)
- Ультрадыбысты диагностика (УЗИ)
- Мультиспиральді компьютерлік томография (МСКТ)



Молекулалы-генетикалық маркерлер

Ісік тудыратын гендерді организмнен анықтау

- BRCA1, BRCA2 (рак молочной железы/яичников)
- MLH1, MSH6, APC (колоректальный рак)
- CDH1 (рак желудка)

Әдістемесі:

- ПЦР-диагностика
- Секвенирлеу

Организмдегі вирустар мен бактериялардың ДНҚ/РНҚ молекулаларын анықтау

Вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска (16,18,31,33,35,39,45,52,58,59,67)
Вирус папилломы человека (ВПЧ) 6,11
Вирус гепатита В (ВГВ)
Вирус гепатита С (ВГС)
Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)
Цитомегаловирус (ЦМВ)
Вирус простого герпеса (ВПГ) 1,2,6
Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ)
Вирус краснухи (ВК)
Трихомонада (Trichomonasvaginalis)
Хламидия (Chlamydiatrachomatis)
Уреаплазма (Ureaplasmaurealyticum)
Микоплазма (Mycoplasma hominis, genitalium)
Гарднерелла (Gardnerellavaginalis)
Кандида (Candidaalbicans)
Токсоплазма (Toxoplasma gondii)
Боррелия (Borrelia)

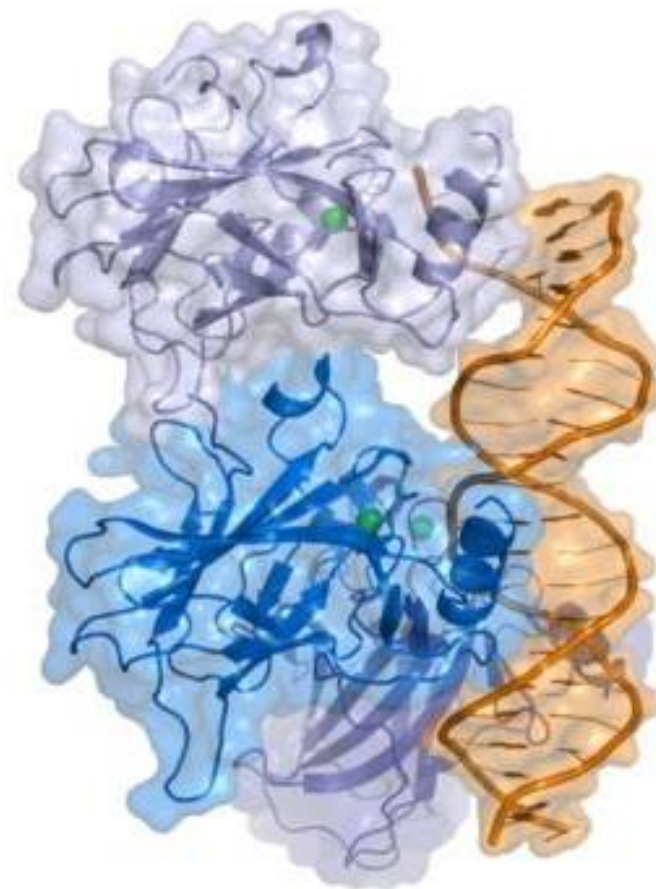
Әдістемесі:

- ПЦР-диагностика

Молекулалы-генетикалық маркерлер

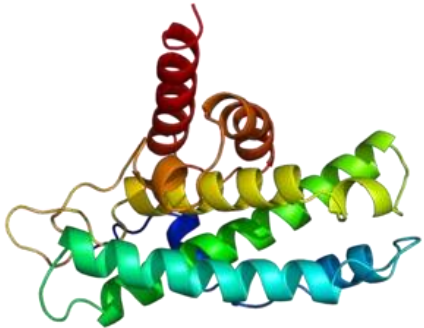
p53 (p53 белогы) – клетка циклін реттейтін транскрипционды фактор. p53 организмде қатерлі ісіктердің туындауына кедергі келтіретін супрессор қызметін атқарады және оны синтездейтін *TP53* гені антионкоген болып табылады.

Адамда бұл ген 17 хромосомада орналасқан (17p13.1).



Басқа да белгілі ісіктің ген-супрессорлары

RB1



Ретинобластома
белогының үшінші реттік
құрылымы

BRCA1

CDKN1B

Зерттеулер арқылы *CDKN1B* гені мен
аталық безі ісігінің дамуы арасында
байланыс болатыны анықталған
(SNP-326T/G)

CDKN1A

CDKN1A гені жағдайға
байланысты антионкоген
немесе онкоген ретінде бола
алады

PTEN

Молекулалы-генетикалық маркерлер

- **Аллелді делециялар** – ісік клеткаларында ген-супрессорлардың қызметінің инактивтілі сол ген орналасқан аймақтарда делецияның өтуімен сипатталады.
- **Микросателлитті тұрақсыздық** – геномда мутацияның көптеп пайда болуы, ол ДНҚ молекуласының репарациясы жүйесінің бұзылысымен сипатталатын микросателлитті тұрақсыздық нәтижесі болады. Тоқ ішек және асқазан ісіктерінің 13-15% осы репарация гендерінің (*MSH2*, *MLH1*, *PMS1* және *PMS2*) бұзылысынан туындайды.

Молекулалы-генетикалық маркерлер

- **Химерлі онкогендер** – геномда транслокация, делеция, дупликация және инверсия нәтижесінде белгісіз жаңа гендер пайда болады және оларды **химерлі гендер** деп атайды. Бұл гендердің синтезінен пайда болатын белоктар агрессивті болып келеді. Мысалы, 1973 жылы 9 және 22 хромосомалардың транслокациясы нәтижесінде филадельфия хромосомасы түзілген, нәтижесінде миелойдты лейкемия ауруы дамыған.

Онкологиядағы молекулярлық диагностика зерттеу қызметінің кең өрісін білдіреді және клиника үшін маңызды болып табылады.

Алты негізгі бағытты шартты түрде ажыратуға болады:

- ісік процесінің бастапқы кезеңдерін көрсететін маркерлер диагностикасы;
- нашар болжамның молекулалық маркерлерінің диагностикасы;
- маркерлерді іздеу және микрометастаздардың диагностикасы;
- қатерлі ісіктің тұқым қуалайтын түрлерін диагностикалау;
- дәрілік заттардың фармакокинетикасы мен фармакодинамикасын анықтайтын полиморфты ДНҚ маркерлерінің диагностикасы;
- тәуекел топтарында ісіктің белгілі бір түрін дамыту қаупін арттыратын полиморфты ДНҚ маркерлерінің диагностикасы.

ДНҚ зақымдануларының типтері

1. Спонтандық

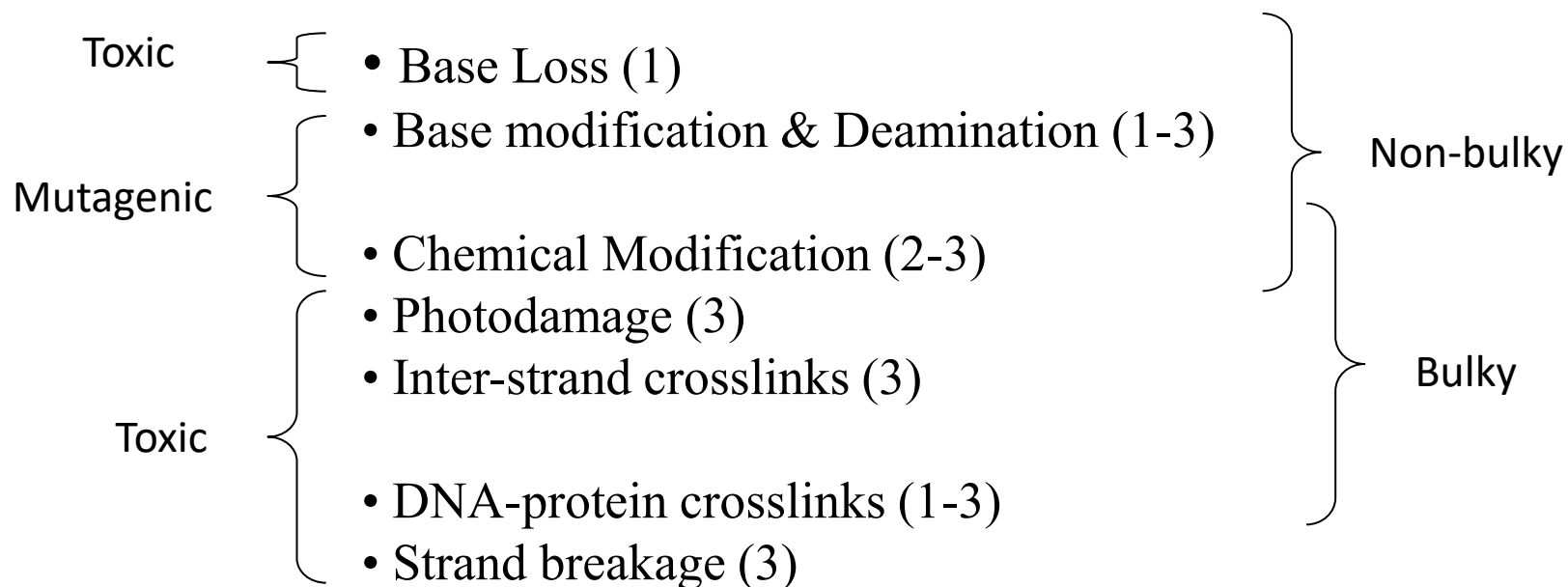
2. Эндогендік

3. Экзогендік

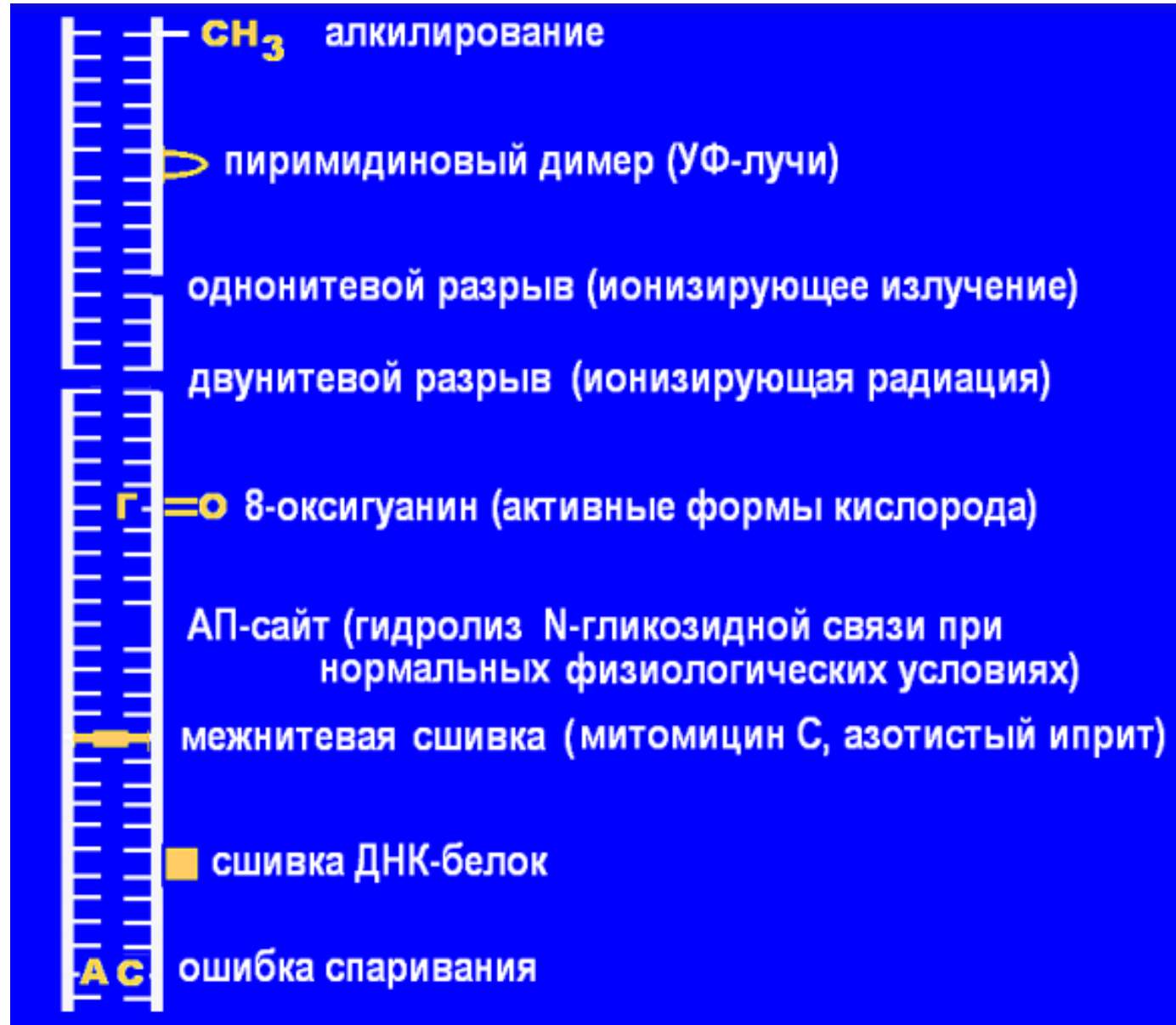
ДНҚ-ның
ішкі тұрақсыздығы

Тотығу метаболизмі

Ультрафиолет
Иондаушы сәулелену
Өнеркәсіптік ластағыштар
Есірткілер

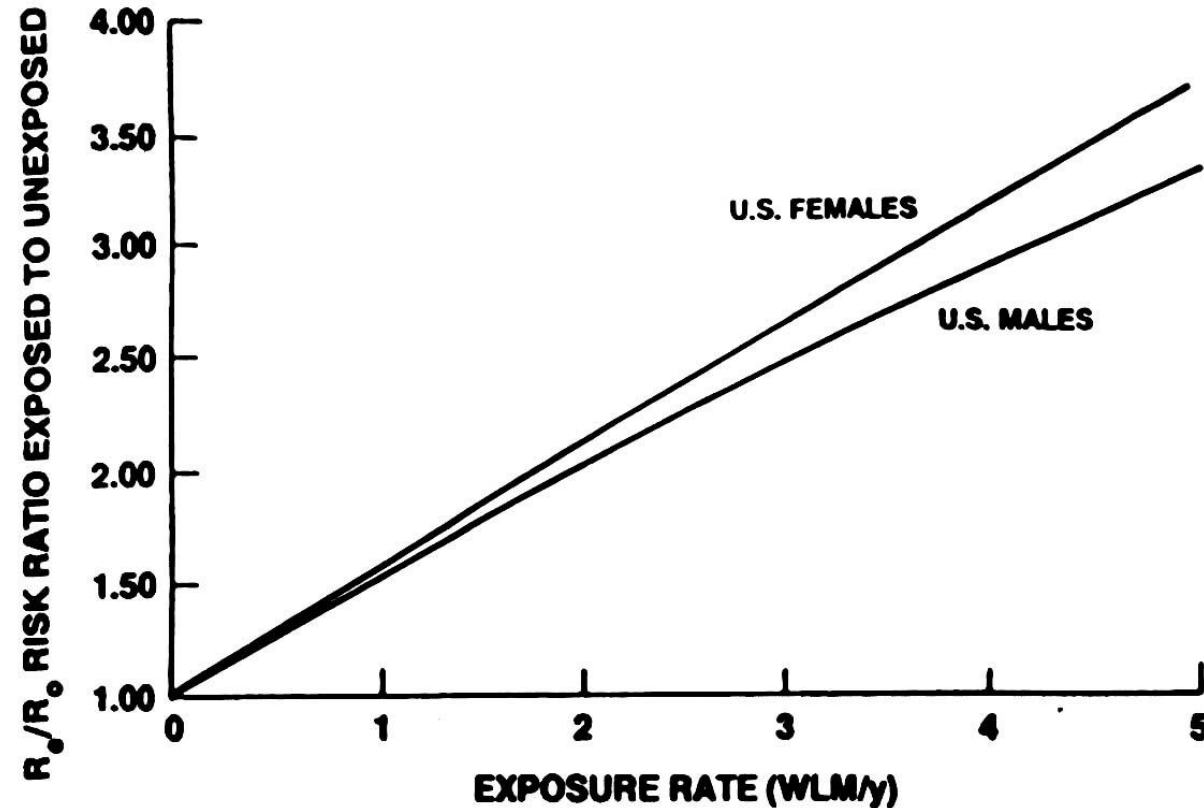


ДНҚ зақымдануларының типтері



Радияция және ісік

Радиациялық әсер мен қатерлі ісік арасындағы байланыс бар.



Radon and Lung Cancer Risk

High correlation on cancer with radon exposure

Радиация қатерлі ісікті қалай тудырады?

10-20 жыл ішінде көп сатылы индукция

- Жасушаның қалыпты жағдайдан қатерлі ісікке айналуы **онкогендердің** активтенуінен туындауы мүмкін
- Жасушаның қалыпты жағдайдан қатерлі ісікке айналуы **ісік-супрессор** гендерінің жоғалуы салдарынан да болуы мүмкін

**Gain of function
mutation in
an oncogene**

**Loss of function
mutation in a tumor
suppressor gene**

```
graph TD; A[Gain of function mutation in an oncogene] --> C[Malignant Transformation]; B[Loss of function mutation in a tumor suppressor gene] --> C;
```

Malignant Transformation

Молекулалы-генетикалық маркерлер

Мутациялар –

- нонсенс-мутация – белок синтезін уақытынан бұрын тоқтауына әкелетін, ДНҚ молекуласының кодтаушы бөлігіндегі өзгеріс;
- миссенс-мутация – белок молекуласындағы бір аминқышқылының өзгерісіне әкелетін ДНҚ молекуласының кодтаушы бөлігіндегі өзгеріс;
- Оқылу бағыты бұзылатын мутация – кемінде 3 нуклеотид көлемінде болатын мутация (делеция немесе инсерция);
- Сплайсинг сайттарында болатын мутация (мРНҚ молекуласы) - а) экзон бөлігіндегі делеция; б) интрондық бөліктер мағыналы болуы мүмкін. Нәтижесінде мұндай патология оқылу бағытының бұзылысын тударады немесе тоқтауына әкеледі.

Жиі қойылатын сұрақтар

Неге ісік ауруларын рак аурулары деп атайды?

«Рак» (грек. «*oncos*», латын. «*cancer*») деген атауды ежелгі грек дәрігері Гиппократ берген. Ол қатерлі ісіктің сыртқы формасына қарап отырып, рак немесе крабпен ұқсастық тапқан.



Қатерлі ісіктердің қатерсіз ісіктерден айырмашылығы неде?

Негізгі айырмашылығы үшеу:

- Қатерлі ісік клеткалары бақылаусыз бөлінеді
- Қатерлі ісік клеткалары ұлпамен шектелмеген, яғни олардың таралуында шек жоқ.
- Қатерлі ісік клеткалары метастаз процесіне қабілетті. Яғни, қан және лимфа арқылы организмнің басқа жеріне жетіп сонда қатерлі ісіктер тудырады.

Жиі қойылатын сұрақтар

Ісік ауруларын жұқтыру мүмкін бе?

Ісік ауруымен ауыратын адамнан бұл ауру жұқпайды. Организмде ісік ауруы дамуы үшін мынадай екі жағдай болуы керек:

- Клеткада генетикалық аппараттың өзгерісі, яғни клетканың бақылаусыз бөлінуін және бағдарлы өлімін қамтамасыз ететін механизмнің бұзылысы. (барлық рак клеткасы сол адамның өзінің клеткасынан дамиды).
- Организмдегі ісік клеткаларын жоятын және оларды анықтайтын иммундық жүйе қызметінің бұзылысы

Организмде кейбір ісік түрлерін вирустар тудырады (15%). Көптеген вирустар клеткаға ене отырып оның генетикалық аппаратын бұзады. Осындай вирустарды жұқтыру мүмкін. Әрине, бұл вирусты жұқтырып, келесі ретте ісік ауруымен ауыраде деген сөз емес. Алайда қауіп деңгейі өседі. Ісік тудыратын вирустар, папилломавирустардың кейбір түрлері, В және С гепатитін тудыратын вирустар, Эпштейн-Барр вирусы және басқалары.

Жиі қойылатын сұрақтар

Ісік аурулары тұқым қуалайды ма?

Ісік аурулары тікелей тұқым қуаламайды. Алайда, тұқым қуалауға бейімділік келесі ұрпаққа беріледі және әр ісік типінде ол әртүрлі.

- Мысалы, **сүт бездері ісігі**, шежіреде мұндай жағдай тіркелген болса, ол жанұяда қауіп деңгейі жоғары болады. Ал бауыр ісігі, бұл көпшілік жағдайда сыртқы орта факторларына байланысты болады.

Сіз білесіз бе?

4 АҚПАН

**БҮКІЛ ӘЛЕМДІК ІСІК
АУРУЛАРЫМЕН
КҮРЕС КҮНІ**



Лаванда түсті

<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>