

Марат Оспанов атындағы КЕАҚ
«Батыс Қазақстан медициналық университеті»

**Философия докторы (PhD) дәрежесін алуға бағытталған
диссертациялық жұмыстың аннотациясы**

**«Жасуша биомаркерлерінің көрсеткіштерімен және ДНҚ-ның қос тізбекті
үзілістерінің қалпына келтіру белсенділігімен байланысты, асқазан қатерлі
ісігінің эпидемиологиялық ерекшеліктері»**

Мамандығы: 6D110100 – «Медицина»

ТУЛЯЕВА АНАР БАЛҚАШҚЫЗЫ

Ғылыми жетекші:

м. ғ. к., Е. М. Изтлеуов

Ғылыми кеңесші:

м. ғ. д., профессор, Е.Ж. Бекмухамбетов

Шетелдік кеңесші:

м. ғ. д., профессор, Ираклий Кохреидзе

Тбилиси Мемлекеттік Медициналық Университеті

Тбилиси қ. Грузия Республикасы

**Қазақстан Республикасы
Ақтөбе, 2023**

АННОТАЦИЯ

«Жасуша биомаркерлерінің көрсеткіштерімен және ДНҚ-ның қос тізбекті үзілістерінің қалпына келтіру белсенділігімен байланысты, асқазан қатерлі ісігінің эпидемиологиялық ерекшеліктері» тақырыбында **Туляева Анар Балқашқызының** бD110100 –«Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін бағытталған диссертациялық жұмыстың аннотациясы.

Ғылыми жетекшісі: м. ғ. к., Изтлеуов Е.М.

Ғылыми кеңесші: м. ғ. д., профессор Бекмухамбетов Е.Ж.

Шетелдік кеңесші: м. ғ. д., профессор Кохреидзе И.

Өзектілігі:

Асқазан қатерлі ісігі-бұл денсаулық сақтаудың маңызды мәселелерінің бірі, бүкіл әлемде онкологиялық аурулардан болатын өлім-жітімнің төртінші себебі болып табылады және ең көп таралған оқшаулауға жатады [<https://gco.iarc.fr/>]. Дамушы елдерде асқазан қатерлі ісігі жағдайлардың 70% - дан астамында, ал Шығыс Азия елдерінде шамамен 50% кездеседі. Соңғы онжылдықтарда Шығыс Азияда, мысалы, Моңғолияда, Жапонияда, Кореяда, ал Солтүстік Америкада және Солтүстік Еуропада, Африканың кейбір аймақтарында аурушандық деңгейі айтарлықтай төмендегені атап өтілді [Bray F.et al.,2018]. Қазақстанда асқазан обыры диагностикаланатын онкологиялық патология арасында үшінші орында, екі жыныста да 15,8/100000 жағдай орын алса, өлім-жітім бойынша үшінші орында, асқазан обырынан 11,4/100000 адам қайтыс болады [<https://gco.iarc.fr/>].

Географиялық ерекшеліктері мен гетерогенді құрылымы бар көп факторлы этиологиясы бар, емдеу нұсқаларын жақсартудың соңғы жетістіктеріне қарамастан, АҚІ ең қиын емделетін қатерлі ісіктердің бірі болып қала береді. Орташа жалпы өмір сүру (ЖӨС) 10-12 айды құрайды, ал 5 жылдық жалпы өмір сүру деңгейі шамамен 5-20% құрайды [Thrift A.P.et al.,2020].

Осылайша, терапевтік мақсаттарды анықтау үшін бұл емдеуге жауаптың артуымен және жалпы өмір сүрудің ұзаруымен практикалық және болжамдық факторларды іздеудің үлкен қажеттілігі бар. Олардың ішінде, саласы биомаркерлерді қолдану асқазан қатерлі ісігі бар науқастарда болжауға, бақылауды жақсартуға және емдеудің дұрыс нұсқасын оңтайлы таңдауға көмектесетін жоғары әлеуетке ие [Abbas M.et al.,2017].

Кі67 маркері жасуша пролиферациясының эволюциясындағы белгілі пролиферация маркері болып табылады. Ол қатерлі ауруларды ретроспективті зерттеуде пролиферацияның ықтимал болжамды маркері ретінде кеңінен зерттелді [YangC.et al.,2018]. Көптеген зерттеулерде Кі67 ісіктердің метастазымен және клиникалық сатысымен байланысты екендігі клиникалық дәлелденген. Сондай-ақ, Кі67 айқындалуы қалыпты тінмен салыстырғанда нашар сараланған ісік жасушалары бар қатерлі тіндерде айтарлықтай жоғары екені анықталды. Болжамдық рөліне сәйкес Кі67 айқындалуы белгілі бір емдеу терапиясына жауап

беру ықтималдығы жоғары науқастардың субпопуляцияларын анықтай алады [Li L.T.et.al., 2015].

Апоптоз жасуша өліміне жауап ретінде көрінетін негізгі механизмдердің бірі болып табылады және ісік жасушаларында апоптоздың индукциясы қатерлі ісік терапиясының ықтимал нысанасын білдіреді. Апоптоздан жалтару қатерлі ісіктің негізгі белгілерінің бірі болып табылады, бұл өз кезегінде ісікке қарсы терапияға төзімділікті арттырып қана қоймайды, сонымен қатар қатерлі ісік шырқауының дамуына ықпал етеді. Ісікке қарсы дәрі-дәрмектерге төзімділіктің негізгі механизмдерінің бірі Bcl-2 тұқымдасының ақуыздарының өзгерген айқындалуы болып табылады. Bcl-2 ақуыздарының отбасы көбінесе қалыпты жасушаларда анықталады және жасушалардың өлуі мен өмір сүруінде шешуші рөл атқарады. Оның қатерлі ісік жасушаларындағы антиапоптотикалық рөлі мен шамадан тыс айқындалуы бүгінгі күнге дейін кеңінен зерттелуде [Suvarna V.et al.,2019].

Қазіргі уақытта «жекелендірілген тәсіл» кең таралған. Молекулалық медицина дәуірінде жарты ғасыр бұрын жарияланған Лоурен жіктемесі өзекті морфологиялық жіктелуінің бірі болып табылады. Лоурен жіктелуіне сәйкес асқазан қатерлі ісігінің Макро және микроскопиялық айырмашылықтары, эпидиомологиялық және эпигенетикалық әртүрлілігі бар, генетикалық талдауға және «арнайы» ақуыздардың айқындалу деңгейіне негізделген белгілі бір ісік үшін ең тиімді терапияны таңдау үшін зерттеуге үлкен қызығушылық тудырады [Gullo I.et al.,2018].

Онкологиялық науқастарды емдеудің хирургиялық емес әдістерінің тиімділігін арттыруды қамтамасыз етудегі перспективалы бағыттардың бірі-ісікке қарсы тиімді әсерге қол жеткізу үшін репарация жүйесіндегі ақауларды пайдалануға негізделген ісік жасушаларының жүргізілетін химиотерапияға сезімталдығын арттыру әдістерін әзірлеу.

ДНҚ-ны зақымдайтын әртүрлі эндогендік және экзогендік агенттер бір тізбекті және екі тізбекті ДНҚ үзілістеріне, соның ішінде жөндеу сәйкессіздіктеріне әкеледі. ДНҚ-ның екі жіптің үзілуінің тізбекаралық және ішілік байланыстары дұрыс жұмыс істемегенде, геномдық тұрақсыздық пен мутацияға әкеледі [Nanahan D.et al.,2011]. Бұл рак клеткаларының белгілерінің бірі болып табылады.Бұл үдерістің алдын алу үшін жасушалық жүйеде ДНҚ зақымдану реакциясы (DDR) деп аталатын бірқатар күрделі механизмдер іске қосылады. Қос тізбекті ДНҚ үзілістерінің пайда болуында серин 139 катализденеді, бұл байланысқан ақуыздармен H2AX фосфорлануына әкеледі, екі жіп ДНҚ үзілістерінің орнында жиналады [Palla V.V.et.al., 2017].

Сондай-ақ, gH2AX қалпына келтіру орнында қайта құру факторларын заманауи және тиімді сақтауға ықпал ететін маңызды құрылымдық рөл атқарады. Осылайша, жыртылған ұштарды бірге ұстауға көмектесіп, жөндеуге уақыт беріп, дұрыс емес жөндеу қаупін азайтады [Okabe A.et al.,2019].

Қос тізбекті ДНҚ үзілуін жөндеу (DSB) геномның тұтастығын сақтауда шешуші рөл атқарады [Gillyard T.et al.,2021]. ДНҚ жөндеу механизмдері бұзылған немесе реттелмеген кезде,бұл мутагенез мен геномдық тұрақсыздық жылдамдығын арттырып, қатерлі ісіктің дамуына ықпал етуі мүмкін [Li L.Y.et al.,2021].Фосфорланған гистон γ H2AX деңгейінің динамикасын талдау

жасушадағы ДНҚ жөндеу жүйелерін зерттеудің заманауи әдістерінің бірі болып табылады.

Асқазан қатерлі ісігіндегі генетикалық түрлендірулердің ерекшеліктерін және олардың хирургиялық араласулар мен химиотерапиядан кейінгі ұзақ мерзімді салдарларда көрінуін ескере отырып, біз асқазан қатерлі ісігінің барысын жан-жақты клиникалық және морфологиялық зерттеуге назар аудардық.

Зерттеудің мақсаты - жасуша биомаркерлерінің құрамымен, ДНҚ екі тізбекті жіптерінің үзілуін қалпына келтіру белсенділігімен асқазан қатерлі ісігінің әртүрлі түрлерінде бір және бес жылдық өмір сүрудің корреляциялық байланыстарын зерттеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Ақтөбе облысы бойынша 2009-2018 жж. (10 жыл) және 2014-2018 жж. (5 жыл) бес жылдық өмір сүру кезеңіне асқазан обырымен сырқаттанушылық трендіне талдау жүргізу.
2. Асқазан қатерлі ісігінің әртүрлі түрлерінде (Louren бойынша) Ki67, Her2 және BCL2 биомаркерлерін зерттеп, бес жылдық өмір сүру деректерімен байланыс орнату.
3. Лимфоциттердегі ДНҚ жіптерінің үзілістері мен жөндеуі (γ H2AX, 53BP1), жасуша биомаркерлерімен және асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда бір жылдық өмір сүру арасындағы байланысты зерттеу.

Ғылыми жаңалық:

1. Алғаш рет Ақтөбе облысында асқазан обырымен сырқаттанушылықтың өңірлік ерекшеліктері анықталды.
2. Пролиферация маркері, апоптозды реттеуші, асқазан қатерлі ісігінің бір жылдық және бес жылдық өмір сүру деңгейі бар Louren жіктемесі арасында корреляциялық байланыстар бары анықталды.
3. Екі тізбекті үзілістер мен ДНҚ жіптерін қалпына келтіру арасында жасуша биомаркерлерінің құрамымен және асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастардың бір жылдық өмір сүруімен байланыс орнатылды.

Практикалық маңыздылығы:

1. Louren бойынша асқазан қатерлі ісігінің жіктелуін клиникалық тәжірибеде қолдану аурудың барысы мен нәтижелерін дәлірек болжауға мүмкіндік береді, өйткені гистотиптер мен өмір сүру арасындағы корреляциялық байланыс орнатылған.
2. Нәтижелер асқазан қатерлі ісігінің канцерогенезінің механизмдерін ашады, пролиферация мен апоптоз маркерлерінің өмір сүрумен байланысын көрсетеді. Осылайша, биомаркерлерді анықтау аурудың нәтижелеріне әсер ететін диагностика мен емдеу көлемі бойынша науқасты басқару тактикасын дербестендіруге мүмкіндік береді.
3. Асқазан обырын (ота жасау+химиотерапия) біріктірілген емдеудегі қос тізбекті үзілістерді және ДНҚ жөндеуді зерттеу нәтижелері жөндеудің биомаркерлермен байланысын дәлелдеді. Осылайша, бұл зерттеу тергеу химиотерапиясының мақсатын анықтау және емдеу тиімділігін бақылау үшін ұсынылады.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

1. Ақтөбе облысында сырқаттанушылық тренді - аАРС 3,2% -. құрады, одан әрі өсу әлеуеті бар ($p < 0,001$). Ретроспективті зерттеуде бес жылдық өмір сүру деңгейі 28,4% құрады. Жалпы өмір сүру ұзақтығы 8,0 ай, жас адамдарда өмір сүрудің ең нашар медианасы байқалды - 5,0 ай, $p = 0,008$. Уақтылы медициналық көмекке жүгіну және тиісті емдеу жалпы бес жылдық өмір сүру деңгейінде маңызды (I)50% қарсы (IV) 7% лонгранг критерийі, $p < 0,001$. Кіші типтер арасында бес жылдық өмір сүрудің сенімді айырмашылығы Louren жіктемесінде анықталды. Интерстициальды түрі-30,7%, Диффузиялық түрі - 25,9%, Аралас түрі - 19,5%, $p < 0,047$.

2. Көлднен зерттеуде: Диффузиялық түрі 61% құрады және АҚІ-нің дамыған түрлерінде анықталды. Ал интерстициальды тип 39% құрады, жалпы 5 жылдық өмір сүру деңгейі 21% құрады, бұл өз кезегінде эпидемиологиялық және эпигенетикалық айырмашылықтар Louren жіктемесінде.

Жоғары Ki67 > 50% индексі ісіктің төмен дифференциациясымен байланысты $p = 0,005$, Her2 + лимфогендік метастазбен, $p = 0,027$. BCL2 + кезінде жоғары 1 жылдық өмір сүру деңгейі (61%), 5 жылдық өмір сүру деңгейі -25,4%, $p < 0,0001$ анықталды. Ki67 < 50%/BCL2 оң индексіде қолайсыз нәтиженің тез басталу қаупі Ki67 > 50%/BCL2 (теріс индекс), $p = 0,0002$ -мен салыстырғанда 50% - ға төмен.

3. Пилоттық зерттеуде: Д2 көлеміндегі лимфодиссекциясы бар гастроэктомиядан кейін лимфоциттердегі ДНҚ-ның қос тізбекті үзілістерінің (γ H2AX) параметрлерінің сандық көрсеткіштерін салыстыру кезінде $r = -0,5046$, үзілістер санымен және BCL2 иммунореактивтілігімен оң кері пропорционалды байланыс байқалады, $p = 0,003$. Ал 53BP1 (репарация) «бір жасушаға репарация мөлшері» параметрінде BCL2-мен оң корреляция, $p = 0,028$. Біріктірілген емдеуден кейін BCL2 оң науқастарда ($r = 0,2634$), $p = 0,0454$ екі ДНҚ тізбегінің үзілуінің (53BP1) қалпына келтіру белсенділігінің жоғарылауы байқалады.

Барлық биомаркер арасында BCL 2 + ең жоғары, бір жылдық өмір сүру деңгейі 51,5% - ға құрады ($p = 0,019$).

Жұмысты анықтау:

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері келесі іс-шараларда ұсынылып, талқыланды:

- Қазақстанның Тұңғыш Президенті-Елбасы Қоры мен Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының бастамасымен «Биология, медицина және фармацияны дамыту келешегі» атты жас ғалымдар мен студенттердің VI Халықаралық ғылыми конференциясында (2018 жылғы 7-8 желтоқсан, Шымкент қ., Қазақстан).

- VIII жыл сайынғы «Медицинаның өзекті мәселелері» және «Қоғамдық денсаулық және денсаулық сақтау саясаты бойынша серіктік форум» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (2019 жылғы 10-12 сәуір, Баку қ., Әзірбайжан).

- III Халықаралық ғылыми-білім беру конференциясында «Үздіксіз медициналық білім беруді интернационалдандыру. Болашаққа бағдар» (2019 жылғы 25-26 сәуір, Ақтөбе қ., Қазақстан).

- The Second International Scientific-Practical Virtual Conference-Modern Medicine: Problems, Prognoses and Solutions.(2020 жылғы 18-20 желтоқсан, Алматы қ., Қазақстан)

- XVII International Symposium on Morphological Sciences-ISMS 2021 (2021 жылғы 27-30 мамыр, Алматы қ., Қазақстан).

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар: Диссертация тақырыбы бойынша 8 жұмыс жарияланды. Оның ішінде халықаралық ғылыми-практикалық конференция мәліметтеріндегі 3 жұмыс, халықаралық журналдағы 1 мақала, ҚР БҒМ білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитеті ұсынған ғылыми басылымдардағы 3 мақала. (Астана медицина журналдары, ғылым және денсаулық сақтау, ҚазҰМУ хабаршысы). Халықаралық конференциялардағы жарияланымдар – 4 (оның 2-і Scopus ақпараттық базасында индекстелетін журналда, 1-і Web of Science ақпараттық базасында индекстелетін журналда).

Зерттеу нәтижелерін енгізу:

Диссертация материалдары Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті КЕАҚ онкология кафедрасында оқу барысында пайдаланылады. (А Қосымшасы)

«Louren асқазан қатерлі ісігінің жіктемесін қолданудың негізгі диагностикалық құндылықтары бойынша» әдістемелік ұсынысы. Ғылыми кеңес 31.01.23 №5(802), ISBN9786017650629, (Ақтөбе, 2023)

Автордың жеке үлесі:

Автор зерттеудің барлық кезеңдеріне: зерттеу мақсатын, міндеттерін, дизайнын, хаттамасын жасаудан бастап қатысты. Ақпараттандырылған келісім алу, зерттеуге белсенді қатысу. Автор әдеби іздеу, мәліметтер базасын құру, кейіннен түсіндірумен статистикалық өңдеу жүргізді.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы: Диссертациялық жұмыс 152 бетте баяндалған және кіріспеден, әдеби шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, қойылған міндеттерге сәйкес зерттеу нәтижелерінен тұрады. Диссертацияда 21 кесте, 27 сурет, 2 сілтеме, 23 графика бар. Пайдаланылған әдебиеттер тізіміне 339 дереккөз кіреді, оның 8-і орыс тілінде, 2 қазақ тілінде, 329-ы шет тілінде.

Зерттеу дизайны:

Ретроспективті, көлденең және пилоттық зерттеулер.

Зерттеу Ақтөбе қаласының «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КЕАҚ Медициналық орталығының базасында 2017-2021 жылдар аралығында жүргізілді. Зерттеуге ҚР ДСМ 2017 жылғы № 56 асқазан обырын диагностикалау және емдеу хаттамасына сәйкес мультидисциплинарлық топ қараған, талқылаған науқастар енгізілді, барлық науқастарға жедел емдеу тағайындалды. Зерттеуге жалпы 1617 науқас кіреді:

1. Ретроспективті зерттеу: 1454 алғаш рет АҚІ, екі жыныстағы науқастар анықталды.

2. Көлденең зерттеу: асқазан қатерлі ісігі диагнозы қойылған 18 бен 78 жас аралығындағы ерлер мен әйелдердің 159 науқас отаға ұшыраған және дайындалған.

3. Пилоттық зерттеу: 30 шартты түрде сау науқастар және 18 жастан асқан 30 науқас, асқазан қатерлі ісігі диагнозы қойылған екі жыныста да біріктірілген ем алған.

Зерттеу 3 кезеңде жүргізілді. Отаға дейін, отадан кейін, химиотерапияның 1 курсынан кейін.

3.1.1 Этикалық мақұлдау: Зерттеуді Марат Оспанов атындағы БҚМУ КЕАҚ биоэтикалық комиссиясы мақұлдады 03.10.2017 ж. № 24 хаттама, зерттеу хаттамасы және этикалық құжаттар бекітілді: науқастың ақпараттандырылған келісім нысаны (Б қосымшасы). Онкологиялық науқастардың электрондық тіркелімінің деректерін пайдалана отырып, жұмыс биотикалық нормалар ережелерін сақтай отырып жүргізілді. Науқастардағы зерттеу Хельсинки декларациясының барлық қағидаларын сақтай отырып, ерікті ақпараттандырылған келісімнен кейін жүргізілді. Зерттеудің дизайны мен хаттамасы Марат Оспанов атындағы БҚМУ жанындағы жергілікті биоэтикалық сараптама комиссиясының отырысында мақұлданды (03.10.17 №24 хаттама).

Диссертациялық жұмыс «Эпидемиологиялық жағдайды талдау және асқазан мен сүт безі обыры мысалында лимфоциттердегі ДНҚ-ның қос тізбекті үзілістерін қалпына келтіру әдісімен онкологиялық ауруларды емдеу мониторингі» № мемлекеттік тіркеу 12/4-1-17/163 30.01.2018 ғылыми-техникалық бағдарлама шеңберінде орындалды.

Зерттеу дизайнының 1 тапсырмасы:Ретроспективті топтық зерттеу
Тұтас іріктеу. Ақтөбе облысы бойынша АҚІ- мен сырқаттанушылық динамикасын ретроспективті зерттеу 2009-2018 жылдардағы онкологиялық науқастардың электрондық тіркелімін талдау негізінде жүргізілді. Ауру динамикасын зерттеуге екі жыныста да алғаш рет анықталған 1454 АҚІ ауруы кіреді.Өмір сүруді талдау зерттеуіне асқазан қатерлі ісігімен емделген науқастардың 762 медициналық жазбалары енгізілген. Excell мәліметтер базасы құрастырылған, оның ішінде: науқастың төлқұжат деректері, науқастарды емдеу түрі бойынша, аурудың басталу мерзімі, диагноз қою және қайтыс болған күні, ісіктің гистологиялық түрі бойынша топтастыру. Зерттеу қосу және алып тастау критерийлеріне сәйкес жүргізілді.

Статистикалық талдау: Ақтөбе облысы бойынша халық саны статистикалық есептеулер жүргізу үшін ҚР Ұлттық экономика министрлігі Статистика комитетінің базасынан алынды: «Қазақстан Республикасы халқының облыстар, қалалар және аудандар бойынша 01.01.2009-01.01.2018 аралығындағы саны». Есептеулер Statistica.10 бағдарламасында жүргізілді. (Dell Technologies, Round Rock, Техас, АҚШ), сондай-ақ SPSS. v.25. бағдарламасында. Барлық сынақтар үшін 95% сенімділік аралығындағы (CA) $I p=0,05$ типті екі жақты қате статистикалық маңызды болып саналды. Өрескел (rough) АҚІ ауруының көрсеткіші (100 000 адамға) жалпы қабылданған статистикалық әдістермен есептелінді. Ауру үрдістері ең кіші квадраттар әдісімен анықталады. Орташа жылдық өсу қарқыны (Өқ), пайыздық өзгерістер 2019-2020 жылдарға арналған болжамдық индексті қоса алғанда, сызықтық регрессиялық талдау әдісімен бағаланды. Сырқаттанушылық көрсеткіштеріндегі өзгерістер белгіленген уақыт кезеңіндегі үрдіс жиынтық көрсеткіші ретінде ұсынылды және жыл сайынғы

орташа пайыздық өзгерістер түрінде көрсетілді (Annual Percent Change). Бес жылдық өмір сүру деңгейі жалпы қабылданған Каплан-Мейер көмегімен талдауы 95% сенімділік аралықтары бар лонгранг критерийі арқылы топтар арасындағы айырмашылықтарды анықтай отырып бағаланды.

Зерттеу дизайнының 2 тапсырмасы: Көлденең зерттеу

Кездейсоқ іріктеу. Зерттеуге 18 бен 78 жас аралығындағы 159 науқас кіреді. Ақтөбе облысында алғаш рет асқазан обыры диагнозы қойылған тұрғындар. Барлық науқастарға 01.01.2018-01.06.2021 жылдар аралығында БҚМУ Марат Оспанов атындағы БҚМУ-де жедел емдеу жүргізілді. Зерттеу қосу және алып тастау критерийлеріне сәйкес жүргізілді.

Статистикалық талдау:

Өкілдік іріктеме 151 адамды + 30% құрады. Онлайн калькулятор <http://www.raosoft.com/.07/У> нысанды есепке алу құжаттарында (гистологиялық верификацияланған алғаш рет анықталған) 2018 жылы Ақтөбе облысында АҚІ диагнозы қойылған 164 науқас анықталды. Яғни, 2018 жылы алғаш рет анықталған онкологиялық патологияның 11%.

Үздіксіз айнымалылар орташа мән ретінде ұсынылды \pm стандартты ауытқу; медиана (квартильаралық диапазон) және сан түріндегі категориялық айнымалылар (пайызбен), 95% сенімділік аралығында. BCL2, Ki-67% Her2 біріктірілген айқындалуы бойынша әр түрлі кіші топтардағы клиникалық-патологиялық факторлар қолданумен салыстырылды, параметрлік емес өлшемдер χ^2 (Пирсон X) немесе деректер түріне байланысты дисперсиялық тестті талдау жүргізілді.

Шарашов Е. мен бірлескен авторлардың мәліметтері бойынша өмір сүруді талдау екі әдіспен анықталады: өмір кестелерін қолдану (Life tables), Каплан– Мейер әдісі (Kaplan–Meieranalysis). Маркер айқындалуы бойынша стратификацияланған Каплан-Мейердің өмір сүру қисықтары салынды және топтар арасындағы болжамдық айырмашылықтар лонгранг критерийі арқылы зерттелді. Лонгранг (Longrank) критерийі қабілетті Бреслоу(Breslow) критерийімен салыстырғанда топ аралық айырмашылықтарды бірдей анықтайды, ол бұрын топ аралық айырмашылықтарды және Тарон Уаре(TaronWare) кеш топ аралық айырмашылықтарды анықтайды.

Біз Кокстың [Bradburn MJ et all., 2003] пропорционалды тәуекелдерінің әмбебап (Univariableanalysis) және Мультивариантты талдауларын (Multivariableanalysis) қолдандық. Деректер R (v. 4.1.0, Вена, Австрия). (<https://www.r-project.org/>) статистикалық бағдарламалық жасақтамасының көмегімен талданды. Нәтижелер $p < 0,05$ мәнінде статистикалық маңызды болды.

Үшінші тапсырманы зерттеу дизайны: Пилоттық зерттеу.

Біңғайлы іріктеме. Зерттеуге ҚР онкологиялық науқастарды диагностикалау мен емдеудің 01.03.2019 ж. №56 хаттамасына сәйкес емдеуге көрсеткіштері бар, мультидисциплинарлық топта қаралған және талқыланған кез келген ауырлық дәрежесіндегі асқазан обыры (N30) алғаш рет диагнозы қойылған 20 жастан 76 жасқа дейінгі 30 науқас енгізілді. Зерттеу 09.2020 жылдан 08.2021 жылға дейін

Марат Оспанов атындағы БҚМУ МО-да жүргізілді. Зерттеу қосу және алып тастау критерийлеріне сәйкес жүргізілді.

Зерттеу әдісі:

Пилоттық зерттеуге бірінші кезеңде №30 шартты түрде сау және №30 асқазан қатерлі ісігінің морфологиялық расталған диагнозы бар науқастар қатысты. Барлық науқастар ақпараттандырылған келісім алғаннан кейін, ЭДТА2 бар вакутейнерге перифериялық қан алынды.

Екінші кезеңде АҚІ (N30) бар емделушілерге емдеу динамикасында AKLIDES аппаратында лимфоциттердегі (γ H2AX,53BP1) қос тізбекті үзілістер мен ДНҚ репарациялық белсенділігі бойынша зерттеулер жүргізілді.

Шартты түрде сау науқастардың бақылау тобында қан алу бір рет жүргізіледі. Негізгі топта зерттеу 3 кезеңде жүргізілді. Отадан бір күн бұрын 1 нүкте. 2-ші нүкте отадан кейін 9-шы күн (кейін ертерек берілген отадан кейінгі асқынулар) [209]. Адывантты химиотерапияның 1 курсынан кейін 7 тәулікте 3 нүкте.

Осы кезеңдегі негізгі әдіс: AKLIDES® (Germany/Medipan) аппаратындағы γ H2AX, 53BP1 foci жүйесінің көмегімен жанама иммунофлюоросценттік талдау арқылы қан лимфоциттеріндегі ДНҚ-ның қос нүктелі үзілістерін жөндеуді бағалауды зерттеу. Асқазан тінін иммуногистохимиялық зерттеу тек зерттеу тобында жүргізілді. Кесу, тіндерді дайындау және бояу хаттамалары, микроскопия перспективалық зерттеудегідей сақталады.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу Statistica.10 (Dell Technologies, Round Rock, Техас, АҚШ) бағдарламасында жүргізілді, сондай-ақ SPSS.v.25 бағдарламасында. Сандық көрсеткіштер M (CO) түрінде ұсынылады, мұндағы M – орташа мән, 95% ДИ, СА- бірлескен стандартты ауытқу. Сапалық белгілерді сипаттайтын көрсеткіштер үшін абсолютті сан және салыстырмалы шама пайызбен (%) көрсетіледі. Байланысты емес екі топты тексеру үшін біз Мани Уитни критерийін қолдандық. (Шартты түрде сау №30 бақылау тобы, негізгі топ верификацияланған №30 РЖ диагнозымен анықталған алғашқы науқастар). Тесттің сезімталдығы мен ерекшелігін анықтау үшін біз ROC талдауын қолдандық.

Зерттелетін сандық көрсеткіштердің топтарда қалыпты таралуын тексеру үшін Колмогоров-Смирновтың келісім критерийі қолданылды. Егер зерттелетін сандық көрсеткіштердің таралуы қалыптыдан өзгеше болса, онда байланысты үлгілер үшін айырмашылықтардың маңыздылығы дисперсиялық талдаудың параметрлік емес аналогы-Фридманның дисперсиялық талдауы арқылы тексерілді. Кендалды үйлестіру коэффициентін қолдана отырып. № 30 үлгідегі статистикалық қуат 95% сенімділік деңгейінде 80% құрады, корреляция коэффициенті 0,5 [Гржибовский А.М., 2020]. BCL2 биомаркерінің сапалық дәреже параметрі мен γ H2AX,53BP1 сандық параметрлері арасындағы байланыстардың бар-жоғын анықтау үшін біз Тау Кендалдың корреляция коэффициентін есептедік. Her2, Ki67% биомаркерлерінің сапалық параметрлері мен γ H2AX,53BP1 foci сандық параметрлері арасындағы байланыстардың бар-жоғын анықтау үшін 30 асқазан АҚІ-мен ауыратын науқастардың ішінде шағын үлгі үшін біз Wald-Wolfowitz параметрлік емес критерийін есептедік. Айырмашылықтар $p < 0,05$ кезінде маңызды деп саналды. Маркер экспрессиясы

бойынша стратификацияланған Каплан-Мейердің өмір сүру қисықтары салынды және логарифмдік критерий арқылы топтар арасындағы болжамдық айырмашылықтар зерттелді. Айырмашылықтар $p < 0,05$ кезінде маңызды деп саналды. Үзіліс және ДНҚ жөндей параметрлерінде өмір сүруге әсерін анықтау үшін біз Кокстың (Proportional hazard mixed Cox model)[Husain h, et al., 208] пропорционалды тәуекелдерінің көп факторлы аралас талдауын қолдандық. Деректер R статистикалық бағдарламалық жасақтамасының көмегімен талданды (v. 4.1. 0., Вена, Австрия). (<https://www.r-project.org/>). Medcalc.

Зерттеу нәтижелері:

Ретроспективті топтық зерттеу:

АҚІ ауруының жалпы жиілігі 19,2-ден 29,3-ке дейін өсті және аАРС 3,2% кезінде орташа есеппен 25,8 (R2 0.65) құрады және одан әрі өсу әлеуеті бар (2020 жылға қарай 30,4, $p < 0.001$). Кардиальды емес локализация (17,8, $p < 0.001$, аАРС 6,4%) және ішек ісік түрі (17,0, $p < 0.001$, аАРС 7,35%) басым болды. Байқалған жалпы бес жылдық өмір сүру деңгейі 28,4% құрады [95% сі 24,5; 32,3] 8,0 айлық орташа өмір сүру деңгейінде [95% сі 6,6; 9,4]. 40-49 және 70 + жастағы топтарда ең төменгі көрсеткіштер болды (сәйкесінше 24,4% және 22,1%, лонгранг критерийі $p = 0,008$), бірақ ең жас адамдар (18-39 жас) ең нашар өмір сүру медианасын көрсетті - 29,4% өмір сүру диагнозынан кейін 5,0 ай. Резекциялық хирургия орташа өмір сүру ұзақтығына айтарлықтай үлес қосты - ота жасамаған науқастарда 6,0-ге қарсы 23,0 ай ($p < 0.001$ лонгранг критерийі). Уақтылы медициналық көмекке жүгіну және сәйкесінше ем алу асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастарға арналған емдеу жалпы бес жылдық өмір сүру деңгейінде сөзсіз маңызды (50% қарсы 7% лонгранг критерийі $p < 0.001$). Морфологиялық түрі бойынша, жіктеу нәтижелері бойынша Лоурен, ол өз кезегінде эпидемиологиялық және эпигенетикалық түрлері бойынша ерекшеленеді, жалпы бес жылдық өмір сүруге әсер етті (30,7% қарсы 25,9% және 19,5% лонгранг критерийі $p < 0.047$).

Көлденең зерттеу: Біздің көлденең зерттеуге сәйкес (159 науқас) орташа жасы 59 жасты құрады [95% CI 57.43: 60.29] (дәрежесі: 29-80 жас). Ер адамдарда ауру әйелдерге қарағанда 2 есе жиі кездеседі. 98 науқаста (61%) жергілікті таралған АҚІ ауруы болды. Жергілікті таралған АҚІ ауруы мен кең таралған АҚІ нің арақатынасы (0,79; 70/89) болды. Зерттеуге қатысқан науқастардың көпшілігінде III кезең (68,55%) төмен сараланған ісікпен - 66% болды. Louren жіктемесі бойынша диффузды және аралас АҚІ ауруы ішек түріне қарағанда 2 есе көп анықталды (61% қарсы 38,36%). Науқастардың үштен бірінде Кі 67% пролиферация биомаркерінің ең жоғары белсенділігі болды, индексі 76-100% (38,36%), ал ең төменгі пролиферативті белсенділік 6,92% болды. Her2 оң ісіктер АҚІ-мен ауыратын барлық 159 науқастың 15% құрады. BCL2 апоптозының биомаркері 52% теріс, ал 48% оң болды.

Кі67% маркерінің клиникалық патологиялық сипаттамасы:

Оң К67% айқындалуы асқазан АҚІ-мен ауыратын барлық 159 науқаста анықталды. Деректерге сәйкес индекс Кі 67% пролиферациясы жасына, жынысына, pTNM, жіктемесіне, BCL-2 және HER2 биомаркерлеріне статистикалық байланысы жоқ. Алайда, төмен сараланған ісіктермен күшті статистикалық байланыс - 29% бар ($p = 0,005$).

ВСL-2 маркерінің клиникалық патологиялық сипаттамасы:

ВСL-2 оң айқындалуы асқазан ісіктерінің тіндерінің 49% - (77/159) және иммуногистохимиялық бояудың теріс айқындалуының 82 жағдайында анықталды. Ісік сатысына, Лореннің жіктемесіне, жасына және жынысына, ісіктің орналасуына, ісіктің лимфа жолдары арқылы таралуына, Кі 67, Her2 маркерлерімен статистикалық маңызды тәуелділік анықталған жоқ.

Her2 маркерінің клиникалық патологиялық сипаттамасы: Оң Her2 айқындалуы АҚІ-мен ауыратын науқастардың 14% - (159/25) анықталды. Her2 деректері бойынша лимфа түйіндерінің лимфогендік зақымдануы арасындағы статистикалық байланыс байқалады, $p=0,027$.

АҚІ-мен ауыратын науқастардың бір жылдық және бес жылдық өмір сүру деңгейі:

Жалпы бір жылдық өмір сүру деңгейі 48% құрады [95% СА: 0.45-0.52], бес жылдық өмір сүру деңгейі 18% құрады [95% СА: 7.38-14.65]. Орташа өмір сүру ұзақтығы-11 ай.

ВСL-2 маркерінің мөлшеріне байланысты өмір сүру деңгейі:

Негізгі топта ВСL-2 иммунореактивтілігі төмен науқастардың жалпы 1 жылдық өмір сүру деңгейі 30% [95% СА: 21.03-43.30], 5 жылдық өмір сүру деңгейі 12,49% [95% СА: 14.60-25.67] орташа өмір сүру деңгейі 12 [95% СА: 8.69-15.30] ай. ВСL-2 жоғары иммунореактивтілігі бар науқастардың екінші тобында жалпы 1 жылдық өмір сүру деңгейі 61% [95% СА: 50.0-74.5], 5 жылдық өмір сүру деңгейі 25,40% [95% СА: 20.61-22.31] орташа өмір сүру ұзақтығы 23 [95% СА: 7.95-39.04] ай. ВСL-2 иммунореактивтілігі жоғары науқастарда ВСL-2 иммунореактивтілігі төмен, күшті статистикалық байланысы бар науқастарда жоғары өмір сүру деңгейі байқалады ($p<0,0001$)

Өмір сүру коэффициентіне байланысты Кі67 %/ВСL-2 маркерлерінің саны:

Бірінші топтағы науқастарда Кі67>50% / ВСL2, науқастардың жалпы 1 жылдық өмір сүру деңгейі 37% [95% СА: 26-54], 5 жылдық өмір сүру деңгейі 11,75% [95% СА: 8,9-14,6] орташа өмір сүру деңгейі 9 [95% СА: 6,23-11,77] ай.

Кі67<50% / ВСL2 бар науқастарда жалпы 1 жылдық өмір сүру деңгейі 71% [95% СА: 54-92], 5 жылдық өмір сүру деңгейі 31,32% [95% СА: 23,41-39,23] орташа өмір сүру ұзақтығы 33 [95% СА: 18,68 - 47,32] ай.

Кі67>50% / ВСL2 бар науқастарда жалпы 1 жылдық өмір сүру деңгейі 55% [95% СА: 41-73], 5 жылдық өмір сүру деңгейі 20,8% [95% СА: 15,53-26,06] орташа өмір сүру деңгейі 15 [95% СА: 1,6 – 28,4] ай.

Науқастарда Кі67 % <50% / ВСL2 теріс көрсеткішпен жалпы 1 жылдық өмір сүру деңгейі 51% [95% СА: 33-76], 5 жылдық өмір сүру деңгейі 11,76% [95% СА: 4,81-18,71] орташа өмір сүру ұзақтығы 7 [95% СА: 3,63-10,36] ай болды. $p<0,0001$

Сох пропорционалды тәуекелдерін әмбебап және көп вариантты талдау:

Кі67% <50%/ ВСL2 тобында оң: Кі67% >50%/ ВСL2 тобымен салыстырғанда жағымсыз нәтиженің тез пайда болу қаупі 74% төмен, күшті статистикалық байланысы бар [ОШ 0,26 95% СА: 0,13-0,53 $p=0,0002$]. Мультивариаттық талдау кезінде қолайсыз нәтиженің тез пайда болу қаупі де 66% - ға төмен, алайда статистикалық байланыс жоқ [ОШ 0,35 95% СА: 0, 01:8,20 $p=0,514$].

Ki67% >50%/ BCL2 тобында оң: Ki67% >50%/ BCL2 тобымен салыстырғанда жағымсыз нәтиженің тез басталу қаупі 48% төмен, күшті статистикалық байланысы бар [ОШ 0,52 95% СА:0,31-0,85 p=0.00985]. Мультивариаттық талдау кезінде күшті статистикалық байланысы бар қолайсыз нәтиженің тез басталу қаупі де 66% төмен [ОШ 0,29 95% СА: 0,10-0,80 p=0,017].

Ki67% <50%/ BCL2 тобында теріс: Ki67% >50%/ BCL2 тобымен салыстырғанда жағымсыз нәтиженің тез пайда болу қаупі 16% жоғары [ОШ 1,16 95% СА: 0,67-2,02 p=0,581]. Мультивариаттық талдау кезінде қолайсыз нәтиженің тез пайда болу қаупі де 2% жоғары, алайда статистикалық байланыс жоқ [ОШ 1,02 95% СА: 0,04-24,01 p=0,990].

Пилоттық зерттеу:

Зерттеуге 2018 жылдың қыркүйегінен 2021 жылдың тамызына дейін АҚІ-мен емделген 30 науқас кірді; орташа жасы 62,13 жасты құрады (20 жастан 76 жасқа дейін). Ісіктерді санаттау үшін Lauren бойынша асқазан қатерлі ісігінің гистологиялық жіктемесі болып табылатын халықаралық TNM жіктемесі қолданылды. Науқастардың көпшілігінде АҚІ- тің ең агрессивті түрі байқалды (АҚІ- тің диффузиялық түрі 53,33%). pTNM жіктемесі бойынша жергілікті АҚІ ауруы 60% құрады (IA, IB, IIA, IIB). Лимфогендік метастаз науқастардың 56,67% - байқалды. Шамамен 60% науқас Д2 көлемінде лимфодиссекциямен стандартты гастрэктомиа жасады. Кардиалды бөлім емес АҚІ бөлімі кардиалды АҚІ бөлімімен салыстырғанда басым болды (56,66% қарсы 43,33%). Иммуногистохимиялық зерттеу кезінде науқастардың 63,33% - BCL2 биомаркерінің оң иммунореактивтілігі байқалды. Сондай-ақ, HER 2 биомаркерінің оң иммунореактивтілігі 13,33% құрайды. АҚІ- тің пролиферативті белсенділігі 2/3 өте агрессивті болды (Ki67 % биомаркері 50% - дан жоғары 19 адамда).

Ki67% биомаркерімен ДНҚ-ның екі биттік үзілістерінің барлық параметрлерімен(γH2AX) корреляциялық байланыстар нәтижелері:

Мәліметтерге сәйкес, негізгі параметрлердің бірі, жасушадағы барлық жыртылу ошақтарының орташа мәні екі топ арасындағы статистикалық айырмашылықтарға ие p=0,04, кейіннен хирургиялық емдеумен, сонымен қатар статистикалық айырмашылықтары байқалады p=0,001. Қиманың жоғары қарқындылығының ядроларында статистикалық биомаркермен маңызды айырмашылықтар Ki67% (пролиферативті белсенділігі төмен №1 топ >50% және екінші топ <50%) p=0,01 анықталды және жедел емдеуден кейін шартты бірліктердегі жарқылдың қарқындылығының орташа мәні (p=0,023). Хирургиялық емдеуден кейін Ki67%>50 тобында шартты бірліктердегі жарқыл қарқындылығының орташа мәні, p=0.04 көрсеткіштерінің артуы байқалады. Сондай-ақ, орташа айырмашылықтар отаға дейінгі бір жасушадағы жыртылу саны, p=0,04. анықталды. Отадан кейін Ki67%<50%, p=0.001 бар науқастарда үзілістердің төмендеуі байқалады.

Ki67% биомаркерімен ДНҚ-ны қалпына келтірудің барлық параметрлерімен корреляциялық байланыстар (53BP1) нәтижелері:

ДНҚ-ның екі тізбекті үзілістерінің қалпына келтіру белсенділігі және биомаркерінің корреляциялық байланысы арасындағы мәліметтерге сәйкес Ki67%

(пролиферативті белсенділігі төмен №1 топ >50% және екінші топ <50%) статистикалық байланысы анықталмаған.

Her2 биомаркерімен ДНҚ-ның екі биттік үзілістерінің барлық параметрлерімен корреляциялық байланыстар (γ_{H2AX}) нәтижелері:

Мәліметтерге сәйкес, 2 тізбекті ДНҚ-ның есептелген үзіліс ядроларының санында біріктірілген емдеуден кейінгі айырмашылықтар және оң және Her2 теріс топтардың Her2 топтары арасындағы корреляциялық байланыс анықталды, $p=0,04$. Сондай-ақ, екі топ арасындағы аралас емдеуден кейін шартты бірліктердегі барлық төмен алшақтық ошақтарының орташа мәніндегі айырмашылықтар байқалады $p=0,04$. Оң науқастардың Her 2 тобында біріктірілген емдеуден кейін кластердегі барлық жыртылу ошақтарының орташа төмен қарқындылығынан әлдеқайда көп $p=0,04$ анықталды. Сондай-ақ, Her2 оң науқастар тобындағы зақымдалған жасушалардың ісігі теріс науқастардың Her2 тобымен салыстырғанда біріктірілген емдеуден кейін көбірек жыртылады, $p=0,04$

Her 2 биомаркерімен корреляциялық байланыстар ДНҚ-ны қалпына келтірудің барлық параметрлерінің (53BP1) нәтижелері: №1 топ оң және №2 топ теріс иммунореактивтілік арасында, кластердегі ДНҚ-ның екі тізбекті үзілістерін қалпына келтірудің барлық ошақтарының орташа қарқындылығының статистикалық маңызды айырмашылықтары, аралас емдеуден кейін шартты бірліктерде, $p=0,013$.

BCL2 биомаркерімен корреляциялық байланыстар ДНҚ-ның екі жіптің үзілуінің барлық параметрлерінің (γ_{H2AX}) нәтижелері: Мәліметтерге сәйкес, BCL2 биомаркерімен әлсіз байланыс және шартты бірліктердегі үзілістердің жарқыл қарқындылығының орташа мәні анықталды, $p=0,02$. Лимфоциттердегі ДНҚ-ның қос тізбекті үзілістерінің параметрлерінің сандық көрсеткіштерін салыстыру кезінде (γ_{H2AX}) $R=-0,5046$ үзілістер санымен және BCL2 иммунореактивтілігімен кері пропорционалды байланысы байқалады, $p=0,003$.

BCL2 биомаркерімен корреляциялық байланыстар ДНҚ-ның екі биттік үзілуін қалпына келтірудің барлық параметрлерінің (53BP1) нәтижелері: BCL2 биомаркері мен операциядан кейінгі бір жасушаға орташа жөндеу саны арасындағы статистикалық маңыздылықпен әлсіз корреляция анықталды, $p=0,029$. Химиотерапияның 1 курсынан кейін BCL2 биомаркері мен бір жасушаға орташа жөндеу саны арасындағы статистикалық маңыздылықпен әлсіз байланыс байқалады, $p=0,04$. Сондай-ақ, жалпы репарация санымен және BCL2 иммунореактивтілігімен әлсіз корреляциялық байланыс ($r=0,357$), $p=0,05$.

Тірі қалуды талдау Каплан-Майер әдісіне сәйкес жүргізілді. Зерттеу тобындағы бір жылдық өмір сүру деңгейі 51,5% құрады [95CL% CA: 49,1-87,5]. Каплан-Майердің бір жылдық өмір сүруінде BCL2 биомаркері үшін статистикалық сенімді айырмашылық көрсетілді ($p = 0,019$)

ҚОРЫТЫНДЫ

Осылайша, біз жүргізген зерттеудің нәтижелері негізінде келесі қорытындылар жасауға болады:

1. Сырқаттанушылық тенденциясын талдау 19,2-ден 29,3-ке дейінгі өсу қарқынын көрсетті және 3,2% Өқ кезінде орташа есеппен 25,8 ($R^2 0,65$) құрады және одан

әрі өсу әлеуетіне ие болды ($p < 0,001$). Байқалған жалпы бес жылдық өмір сүру деңгейі 28,4% құрады [95% CI 24,5;32,3] 8,0 айлық орташа өмір сүру деңгейінде [95% CI 6,6;9,4]. 50 жасқа дейінгі науқастарда бес жылдық өмір сүру деңгейі 24,4% ($p=0,008$) ең төмен болды. Әсіресе жас науқастар (18-39 жас), олардың 50% - ы диагноз қойылғаннан кейін 5 айға дейін өмір сүрмеген. TNM жіктелісі өмір сүру болжамының негізгі биомаркерлерінің бірі болып табылады ($r < 0,001$). Лоурен жіктелісін ретроспективті қолдану, асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастардың өмір сүруінде айтарлықтай айырмашылықтарды көрсетті. ($p=0,05$)

2. Loughen жіктелісімен корреляциялық байланыс орнатылды: АҚІ-тің диффузиялық түрі (61%) дамыған формаларда жиі кездеседі (3 және 4 кезең) ($p=0,0001$) Асқазан ісіктерінде Ki67 (50-100%) (107/159) пролиферация маркерінің жоғары мөлшері байқалады, Ki67 индексі (50-75%) төмен сараланған ісікпен корреляцияланады ($p=0,005$) (жоғары агрессивтілік). BCL-2 апоптозының маркері АҚІ-тің клиникалық және патологиялық сипаттамаларымен байланысты емес. Her2 neu маркері лимфогендік метастазбен байланысты ($p=0,027$). Оң BCL-2-де 1 жылдық және 5 жылдық өмір сүру деңгейі жоғары ($p < 0,0001$), теріс BCL-2 ($p=0,0434$)-мен салыстырғанда қолайсыз нәтиженің тез пайда болу қаупі 50% - ға төмен. Ki67/BCL-2 арақатынасының индексі 1 жылдық және 5 жылдық өмір сүрумен статистикалық байланысқа ие. Ki67neg/Bcl-2pos маркерлерінің қатынасы Ki67pos/Bcl-2neg ($p=0,0002$) тобымен салыстырғанда қолайсыз нәтиженің тез басталу қаупін 74% - ға төмендетеді.

3. Лимфоциттердегі ДНҚ жөндеу механизмін талдау деректері (жыртылу және жөндеу) шартты түрде сау және асқазан обыры бар науқастар арасында статистикалық сенімді айырмашылықтарды көрсетті. Емдеуді бақылау кезінде (1, 2 және 3 нүкте) статистикалық тұрғыдан сенімді көрсеткіш «ДНҚ үзілуінің диаметрі» болып табылады ($p=0,03568$). Ki67 биомаркерінің ДНҚ жөндеу механизмдерімен корреляциялық байланысы жоқ. Her2 биомаркері статистикалық «ядролардағы жөндеу ошақтарының» санымен айтарлықтай байланысты ($p=0,026$). Сондай-ақ, хирургиялық емдеуден кейін (2 нүкте) Her2 neg кезінде «қалпына келтіру диаметрінде» оң айырмашылықтар байқалады ($p=0,03$). Зерттеудің екінші нүктесінде (хирургиялық емдеуден кейін) BCL-2pos оң корреляциясы «бір ядроға орташа репарация» мөлшерімен анықталды ($p=0,029$), бұл үшінші нүктеде де байқалады (химиотерапияның 1 курсынан кейін) ($p=0,04$). Асқазан қатерлі ісігінің бір жылдық өмір сүруіне қол жеткізгендердің жалпы санының 51,5 % -ында BCL-2pos болды ($p=0,0019$).