

Коммерциялық емес акционерлік қоғам «Семей медициналық университеті»

Докторант Крыкпаева Айнур Серикқызының

философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін дайындалған
диссертациялық жұмысының

АННОТАЦИЯСЫ

**«Молекулярлы-генетикалық деңгейде қалқанша безінің
қатерлі ісігінің ерте диагностикасы»**

Мамандығы: 6D110100 – «Медицина»

Ғылыми жетекшісі: м.ғ.д., профессор М.Ж. Еспенбетова

Ғылыми кеңесшілері: MD, PhD, профессор М. Накашима,
MD, PhD, Ж.Б. Мусажанова

Қазақстан Республикасы
Семей, 2019ж.

Тақырыптың өзектілігі: Қалқанша безінің обыры (ҚБО) қазіргі онкологияда бірнеше себептер бойынша ерекше орын алады. Біріншіден, түйінді түзілімі 1 см-ден асатын барлық науқастарда міндетті биопсия енгізілуіне байланысты оның ұлғаю үрдісі байқалады [Довыденко Е. И. 2018] екіншіден, біздің аймақ радиациялық жағдайы мен йодпен қамтамасыз етілуде қолайсыз болып табылады [Еспенбетова М. Ж., 2018].

Қазақстандағы қалқанша безі патологиясының жиілеуі табиғи, экологиялық факторлардың әсерімен тікелей байланысты болып табылады. Әлемдік әдебиеттердегі мәліметтері бойынша, қатерлі ісіктердің 3% дейін ҚБО (қалқанша безінің обыры) болып келеді, ал онкологиялық аурулардан болатын өлім-жітім әлемде екінші орында тұр [Дедов И. И., 2000; Filie a., 1999, Абдрашитова А. Т., 2018].

Дүниежүзілік Денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) мәліметтері бойынша қалқанша безінің патологиясы Жер шарындағы ересек тұрғындар арасында 8 – 18% кездеседі, ал бұл шамамен 1,5 миллиард адам. Қалқанша безінің ең жиі кездесетін патологиясы (ҚБ) - түйінді түзілістері [Атантаева Б. Ж., 2000, Василькова О. Н., Бұл – түйін коллоидты, қалқанша безінің кистасы, аутоиммунды тиреоидиттің гипертрофиялық түрінде (АИТ), қалқанша безінің аденомасы және қалқанша безінің қатерлі ісіктері [И. И. Дедов, 2003] сияқты қатерсіз түйін түзілімдері. ДДҰ мәліметтері бойынша эндокриндік аурулар арасында қалқанша безінің патологиясы қант диабетінен кейін екінші орынды алады. Әлемде 665 млн. астам адамның эндемиялық жемсауы бар немесе басқа тиреоидты патологиялармен ауырады, 1,5 млрд. адам йод тапшылығы ауруларының даму қаупімен бетпе-бет келеді. Бұл ретте әлемдік статистикаға сәйкес әлемдегі қалқанша безі аурулары санының өсуі жылына 5% - ды құрайды. ҚБ қатерлі ісіктері онкологиялық патология құрылымында 1-3% құрайды [Ольшанский В. О., 1996]. ДДҰ болжамы бойынша онкологиялық аурулардан болатын аурулар мен өлім-жітім 2020 жылға қарай тағы 2 есеге артуы мүмкін, бұл ісіктердің кеш анықталуына және адамдардың обырды диагностикалау мен емдеудің заманауи әдістеріне кепілді қолжетімділігінің жоқтығына байланысты. Қазіргі уақытта көптеген онкологиялық аурулардың диагностикасы мен ағымын болжау зерттеудің аспаптық әдістеріне негізделеді, бұл аурудың болжамы мен емдеу мүмкіндігін дұрыс бағалауға мүмкіндік бермейді, сондықтан олардың пайда болуының молекулалық-генетикалық себептерін зерттеу денсаулық сақтаудың аса өзекті мәселелерінің бірі болып табылады. Жасушалардың қатерлі өзгеруіне қатысатын гендерді сәйкестендіруде айтарлықтай прогреске қарамастан, жалпы популяцияда қалқанша безі обырының даму қаупін бағалау үшін маркерлер жүйесі әлі күнге дейін жоқ. Соңғы жылдары жасушалардың қатерлі өзгеру процесі генетикалық оқиғалар (делеция, дәлдік және миссенс-мутация, гендерді реаранжирлеу) нәтижесінде де, сондай-ақ эпигенетикалық өзгерістер нәтижесінде де болуы мүмкін, сондықтан қалқанша безі қатерлі ісігінің патогенезіне тартылған гендерді белсендірілу механизмдерін кешенді талдау өзекті болып табылады.

Көптеген пациенттердің жас және еңбекке қабілетті жастағы қатерлі патологияның өсіп келе жатқан таралуын ескере отырып, диагностиканың әдістері мен тәсілдерін жетілдіру қажет болып отыр. ҚБ карциномасының верификациясы,

әсіресе дифференцияланған формалар, олардың гистологиялық құрылымының біркелкі еместігіне және ісік жасушаларының күрделі дифференцирленуіне байланысты күрделі [Рожкова Е.Б., 2007]. ДДҰ ісіктің биомолекулярлық маркерлерін анықтаумен молекулалық-биологиялық және генетикалық әдістің үйлесімін ҚБО диагностикасының жаңа тәсілі ретінде қолдануды ұсынады. Биомолекулярлық маркерлер мен ҚБО генетикалық тұрақсыздықты зерттеу оның қатерлі әлеуетін анықтау және терапияны таңдау үшін маңызды. Қалқанша безі қатерлі ісігін жан-жақты және кешенді зерттеу үшін эпидемиологтар, клиницистер, генетиктер ауқымды зерттеулер жүргізу үшін халықаралық консорциум құрды, соның ішінде қауымдастықтардың (Genome-wide Association Studies, GWAS) толық геномдық ассоциация нұсқалары мен фенотиптік белгілері арасындағы қауымдастықтарды іздестірумен байланысты зерттеулердің қазіргі заманғы әдістерінің бірі болып табылады. Бүгінгі күні бүкіл әлемде ҚБО-на бейімділікті қалыптастыруға жауап беретін гендерді іздеуге бағытталған зерттеулер жүргізілуде. GWAS көмегімен ҚБО бейімділігімен ассоциациялар анықталды 8q12 (ген NRG1) хромосомаларында [Wang et al., 2013], 9q22 (ген FOXE1) [Matsuse M et al., 2011], 14q13 (NKX2-1) [Gudmundsson et al., 2009]. Бұл жұмыстар аурудың патогенезін түсінуге үлкен үлес қосады және емдеу тактикасын таңдау үшін маңызды рөл атқарады. Жоғарыда айтылғандар Қазақстанның байырғы этносындағы FOXE1 (rs 965513) және NKX2-1(rs 944289) генінің мутациясының анықталуын және ерте сатылардағы ТШЖ клиникалық ағымының жиілігі мен сипаттамасын ескеруге мүмкіндік береді.

Қазақстан Республикасы халқының генофондының маңызды ерекшелігі бар екенін ескеру маңызды, оның қалыптасуы ұзақ және күрделі тарихы бар, бұл онкопатологиямен сырқаттанушылық құрылымында, оның ішінде қалқанша безінің қатерлі ісігінде көрініс табуы тиіс. Жоғарыда айтылғандардың негізінде біз Зерттеудің мақсаты мен міндеттерін қалыптастырдық.

Жоғарыда айтылғандар қазақ популяциясындағы FOXE1 (rs 965513) және NKX2-1(rs 944289) гендерінің мутациясының анықталуын ерте кезеңдердегі ҚБО клиникалық ағымының жиілігі мен сипаттамасын ескеруге мүмкіндік береді.

Жұмыс мақсаты: қазақ популяциясы арасында қалқанша безі папиллярлы қатерлі ісігі бар науқастарда FOXE1 (rs 965513) және NKX2-1(rs 944289) гендерінің бірнуклеотидті полиморфизмдерінің байланысын анықтау және қосымша диагностикалық маркерлер ретінде пайдалану негізінде емдеудің дербестендірілген тактикасын таңдау.

Тапсырмалар:

1. Шығыс Қазақстан облысы бойынша қалқанша безінің қатерлі ісіктеріне эпидемиологиялық бағалау жүргізу.

2. Қазақ популяциясының зерттелетін топтарында nkx2-1 (rs944289) және FOXE1(rs 965513) гендерінің полиморфизмдерінің жиілігін зерттеу.

3. Қазақ популяциясындағы қалқанша безі папиллярлы қатерлі ісігі бар NKX2-1 (rs944289) және FOXE1 (rs 965513) гендер полиморфизмдерінің ассоциациясын анықтау.

4. Молекулалық-генетикалық зерттеулер негізінде ҚБ ісіктерін диагностикалау алгоритмін әзірлеу.

Тәжірибелік маңыздылығы:

Жүргізілген зерттеу нәтижелері қалқанша безінің папиллярлық қатерлі ісігін дамытуға бейімділігін анықтау үшін негіз бола алады, өйткені FOXE1 (rs965513) және NKX2-1 (rs944289) гендерінің полиморфизмдері ҚБО ең маңызды генетикалық предикторы болып табылады. FOXE1 (rs965513) және NKX2-1 (rs944289) гендерінің полиморфизмдерін операциядан кейінгі емдеудің жекелендірілген тактикасын – радиойодтерапияны анықтау үшін қосымша диагностикалық маркер ретінде қолдануға болады.

Қорғауға ұсынылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:

1. Шығыс Қазақстан облысы бойынша ҚБО-ның жиілік көрсеткіштері ұлғаю үрдісіне ие. Қалқанша безі қатерлі ісігін анықтаудың ең жоғары жиілігінің орташа жасы 54 ± 10 жасты құрады, ал әйелдерде ерлерден 12 есе жиі.
2. Молекулалық-генетикалық деңгейде ҚБО қосымша диагностикалау үшін растаушы критерий ретінде FOXE1 (rs965513) және nkx2-1 (rs 944289) А және Т гендерінің қолайсыз полиморфизмдерін тасымалдаушылық қызмет етеді.
3. FOXE1 (rs965513) және NKX2-1 (rs944289) гендеріндегі GWAS деректері бойынша елеулі популяциялық айырмашылықтардың болмауын ескере отырып, олар қазақ популяциясындағы ҚБО генетикалық предикторы ретінде пайдаланылуы мүмкін.
4. Молекулалық-генетикалық зерттеулер негізінде ҚБО ісіктерін диагностикалау алгоритмі күнделікті клиникалық практикада ҚБО болжаудың сенімді көмекші әдісі бола алады.

Автордың жеке үлесі

Автор диссертация тақырыбы бойынша ғылыми әдебиеттерді, сондай-ақ Шығыс Қазақстан облыстық және Семей аймақтық онкологиялық диспансерлерінің статистикалық деректерін өз бетінше талдады. ДНҚ бөліп алу және генотиптеу жүргізді, нәтижелері қорытылды, алынған деректердің статистикалық есебі орындалды. Диссертацияның барлық бөлімдері зерттеудің мақсаттары, міндеттері мен бағдарламалары, материалды жинау және өңдеу, диссертацияның негізгі жағдайын әзірлеу, қорытындылар мен практикалық ұсыныстар автормен өз бетінше тұжырымдалған және жазылған.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар

Зерттеу жұмысы бойынша 14 мақала бар, оның ішінде Scopus базасында индекстелетін басылымда 1 мақала ("Вестник РАМН" журналы (Ресей медицина ғылымдары академиясы), ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда 4 мақала ("Медицина" журналында 2 мақала және "Наука и здравоохранение" журналында 2 мақала); халықаралық конференция жинақтарында 9 тезис жарияланған.

Аталған жұмыс бойынша "молекулярлық-генетикалық деңгейде қалқанша безінің қатерлі ісігін ерте диагностикалау" авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алынды және рационализаторлық ұсыныстарға екі куәлік алынды.

Жұмыстың апробациясы

Зерттеу жұмысы бойынша 10 жарияланым бар, оның ішінде Scopus базасында индекстелетін басылымда 1 мақала ("Вестник РАМН" журналы (Ресей медицина ғылымдары академиясы), ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда 4 мақала ("Медицина" журналында 2 мақала және "Ғылым және денсаулық" журналында 2 мақала). Зерттеу нәтижелері халықаралық конференцияларда баяндалды, кейіннен конференция жинақтарында тезисті жариялау арқылы, оның ішінде алыс шетелдердегі халықаралық конференция материалдарында 3 тезис "European Public Health Conference Health in Europe-from global to local policies, methods and practices" Милан-Италия 2015г., "Japan Endocrine Society Annual Meeting" Киото-Жапония 2016ж., "The 12 th Asia and Oceania Thyroid Association Congress" Пусан-Корея 2017ж., халықаралық деңгейдегі конференцияларда 2 тезис және – практикалық конференция "Экология. Радиация. Қазақстан Республикасы оториноларингологтар қауымдастығының президенті, ҚР ҰҒА академигі, медицина ғылымдарының докторы, профессор Төлебаев Райс Қажкенұлы 75 жылдығына арналған "Ғылым және денсаулық" атты жас ғалымдардың халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы, Семей 2016.

Біздің жұмысымыздың нәтижелері сондай-ақ ШҚО эндокринологтар қауымдастығының съезінде баяндалды.

Зерттеу нәтижелерін енгізу

Зерттеу материалдары мен нәтижелері Семей медицина университеті Коммерциялық емес акционерлік қоғамының дербестендірілген медицина және эндокринология кафедрасының оқу процесіне және практикалық денсаулық сақтауға енгізілді.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Біз қазақ популяциясындағы қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігі мен *nkx2-1(rs944289)* және *FOXE1(rs 965513)* гендерінің полиморфизмінің ассоциациясын ретроспективті бағалауға мүмкіндік беретін "жағдай-бақылау" типті аналитикалық ретроспективті зерттеу жүргіздік.

Зерттеуге қатысушылардың әрқайсысы зерттеуге қатысуға, соның ішінде генетикалық зерттеу үшін қан алуға жазбаша түрде ақпараттандырылған келісім берді. Хаттама №2 18.03.2015ж. Семей Мемлекеттік университетінің жергілікті Этикалық комитеттің шешімімен бекітілді. Зерттеу жұмысы Хельсинки декларациясының принциптеріне сәйкес орындалды.

Зерттеу объектісі ретінде қазақ ұлтының 1493 тұлғасы қатысты, оның ішінде 485 адам негізгі топты және 1008 дені сау тұлғаны құрады, және бақылау тобы болды. Орташа жас аралықтары $44,14 \pm 16,76$ жасты құрады. Зерттеу үшін топтарды жинау, деректер жинау және биологиялық материал алу 2014 жылдың қыркүйек айынан 2015 жылдың тамыз айына дейін жүргізілді. Молекулалық зерттеу 2015 жылдың қыркүйегінен басталып, екі жыл бойы жалғасты. Зерттеуге қатысушылардың әрқайсысы зерттеуге қатысуға, оның ішінде генетикалық зерттеу үшін ЭДТСК (этилендиаминтетрасірке қышқылы) K2/K3 вакуумдық пробиркасына 5 мл көлемде көктамырлық қанды алуға жазбаша ақпарат берді. Барлық зерттелетін

адамдар үшін кешенді тексеру жүргізілді: қалқанша безінің пальпациясы, ҚБ УДЗ, иммуноферментті анализатордың көмегімен гипофиз бен ҚБ гормондары тексерілді.

Жағдайлар тобын қалыптастыру өңірлік және қалалық онкологиялық диспансерлерде (Өскемен қ., Семей қ., Алматы қ., Астана қ.) ҚБО диагнозымен есепте тұрған қазақ популяциясының ересек адамдары арасында жүргізілді. ҚБО диагнозы гистологиялық верифицирленген.

Бақылау тобы бастапқы медициналық-санитарлық көмек ұйымдарының деректеріне сәйкес кездейсоқ түрде іріктелген және жоғарыда көрсетілген қалалар мен аймақтардың аумағында тұратын қазақ популяциясының 1008 дені сау адамынан тұрды.

Бақылау тобына кіру үшін келесі шарттар болды:

- 1) қазақ популяциясының адамдары
- 2) пальпация деректері бойынша қалқанша безінің көлемін ұлғаюының болмауы;
- 3) ультрадыбыстық зерттеу (УДЗ) деректері бойынша қалқанша бездің түйіндік түзілімдерінің болмауы және гипоэхогенділігі);
- 4) қалыпты мән шегінде тиреоидты гормондардың деңгейі;
- 5) жүктіліктің болмауы;
- 6) анамнезінде қалқанша без патологиясы туралы және/немесе йод препараттарын, тиреоидты гормондарды алу туралы деректердің болмауы.

Зерттеу пәні қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігі бар науқастарда және сау адамдардың бақылау тобында FOXE1(rs 965513) (GG, GA және AA генотиптері) және NKX2-1(rs944289) (CC, CT, TT генотиптері) полиморфизмдерінің әртүрлі варианттарының таралуын зерттеуге арналған перифериялық қан,сарысу, ДНК болды.

Гормоналды статусты анықтау үшін зерттелетін 5 мл көктамыр қанынан алынған сарысу қолданылды. Талдау Швейцария "Hoffmann Le Roche" талдауышында иммуноферменттік әдіспен, Семей қ. "In vitro" кеңестік-диагностикалық зертханасының биохимиялық зертханасында реагенттер жиынтығын пайдалана отырып жүргізілді.

FOXE1 және NKX2-1 гендерінің полиморфизмдерін типтеу үшін жаңа алынған қанның ДНК препараттары қолданылды.

Полиморфизмді талдау Нагасаки университетінің (Нагасаки, Жапония) атом бомбордировкасы аурулары институтының молекулалық генетика зертханасында полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен жүргізілді.

ДНК бөлу qiaamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Japan) жинағын қолдану арқылы дайындаушының нұсқаулығына сәйкес жүргізілді.

ДНК сапалық және сандық талдауын NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, Валтам, АҚШ);

Генотиптеу Light Cycler 480 II (Roche, Индианаполис, АҚШ) аспабында полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен нақты уақытта (real-time PCR) жүргізілді.

Деректерді статистикалық өңдеу үшін χ^2 Пирсон критерийлерін және 95% сенімді интервалмен (СИ) мүмкіндік қарым-қатынасын (ОШ) пайдаланды. Статистикалық талдау IBM SPSS 20 (IBM корпорациясы, Армонк, АҚШ), WINPEPI және SPSS 20.0 (Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті) мәліметтерінің көмегімен орындалды. Генетикалық қауіп ассоциациялары зерттеулерінің мета-талдауы бағдарламада Кохрандық ынтымақтастықпен (RevMan 5) шолу жүргізілді.

Нәтижелері:

Шығыс Қазақстан облысы бойынша қалқанша безінің қатерлі ісіктерін эпидемиологиялық бағалау

Қазақстанның шығыс өңіріндегі ҚБ патологиясының эпидемиологиялық ерекшеліктерін зерттеу бойынша диссертациялық зерттеудің алға қойған міндеттерін жүзеге асыру үшін біз 2011 жылдан 2015 жылға дейінгі кезеңде Шығыс Қазақстан облысы тұрғындарының қалқанша безі қатерлі ісігінен болатын ауру және өлім-жітім көрсеткіштерін көлденең эпидемиологиялық зерттеуді ұйымдастырдық.

Жұмысты орындау үшін Өскемен қаласының Шығыс Қазақстан облыстық онкологиялық диспансерінің және Семей қаласының өңірлік онкологиялық диспансерінің есептік-есептік деректері қызмет етті. Аурушандық, өлім-жітім және кезеңдерді саралау жағдайлары туралы деректер базасы ШҚО жалпы аумақтық қатерлі ісік регистрі болып табылады.

Біз қадағалаудың 5 жылдық кезеңінде, 100 мың тұрғынға есептегенде, ҚБО аурушандық пен өлім-жітімнің өрескел көрсеткіштерін есептейміз. Қазақстан Республикасында (ҚР) 2011 ж. 100 мың тұрғынға шаққанда ҚБО аурушандығының 2,5 – тен 2015 ж. 100 мың тұрғынға шаққанда 3,5-ке дейін өсуі байқалады, бұл 2011 ж. ҚБО 411 жаңа жағдайларына және 2015 ж. 619-ға абсолюттік сандармен сәйкес келеді. Шығыс Қазақстан облысы бойынша (ШҚО) аурушандық көрсеткіштерінің талдауы 5 жыл ішінде облыс бойынша 2011 жылғы 100 мың тұрғынға шаққанда 2,9-дан 2015 жылғы 100 мың тұрғынға шаққанда 4,2-ге дейін өсудің серпінін анықтады. Өсім тренді +0,39 құрады. Зерттелетін кезеңдегі ұқсас жағдай Қазақстан Республикасында да байқалды, онда өсудің +0,25 үрдісі бар ҚБО аурушандығының өрескел көрсеткішінің жоғарылауы байқалды.

ҚР мен ШҚО – да 2011-2015 жылдары аралығында өлімнің өрескел көрсеткіші ШҚО-да 0,6%00-ден 0,4% 00-ге дейін және республикалық деңгейде 0,5%00 ауытқумен салыстырмалы тұрақты көріністі көрсетіп отыр .

ҚБО аурушандығының талдауда жынысқа байланыстылығы анықталды, жағдайларының 92% әйел құрады.

Талдау нәтижелері бойынша алғаш рет қойылған ҚБ диагнозы бар науқастардың орташа жасы 54 ± 10 жасты құрады. ШҚО-да 2014-2015 жылдар аралығында ҚБ диагнозының ең үлкен үлес салмағы 50-59 жас аралығындағы тобы болды, ол 29,79% құрады.

Қазақ популяциясындағы қалқанша безі папиллярлы қатерлі ісігімен FOXE 1 (rs965513) және NKX2-1 (rs944289) онкогендерінің байланысын талдау

Зерттеудің генетикалық блогы FOXE 1 және NKX2-1 онкогендерінің қазақ популяциясындағы қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігімен байланысын

талдауға арналған. Ең алдымен, NKX2-1 (NK2 homeobox 1), бірінші қалқанша-транскрипциялық фактор (TTF1-Thyroid Transcription Factor1) және FOXE1 (Forkhead box factor E1), сондай-ақ екінші қалқанша-транскрипциялық фактор (TTF2-Thyroid Transcription Factor 2) қалқанша безінің түрлі популяциялардағы сараланған қатерлі ісіктеріне байланысты сенімді кандидаттар болып табылады.

Біз барлық зерттеу қатысушыларында FOXE 1 (rs965513) және NKX2-1 (rs944289) гендерінің полиморфизмдеріне молекулалық-генетикалық зерттеу жүргіздік. Қойылған міндетті шешу үшін GG, GA, AA және NKX2-1 (rs944289) генотиптері CC, CT, TT генотиптері және қазақ популяциясындағы сау адамдардың бақылау тобында полиморфизм аллельдерінің таралуына салыстырмалы талдау жүргіздік.

Қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігімен ауыратын 485 науқас генотипіне байланысты FOXE1 деңгейін салыстыру үшін және 1008 адам бірнуклеотидті полиморфизм (rs 965513) бойынша генотиптелген бақылау тобының адамдары қандай генотиптерді тасымалдаушысы болып табылатындығына байланысты топтарға бөлінді: FOXE1 (rs 965513) AA генотипін тасымалдаушылар тобы, FOXE1 (rs 965513) GG тасымалдаушылар тобы және FOXE1 (rs 965513) GA гетерозиготты түрімен топтар болды. Ұқсас топтар NKX2-1 деңгейін генотип деңгейіндегі (NKX2-1 rs944289 CC, TT, TC) осы топтың ішінен полиморфизм бойынша генотиптелген (rs 944289) ген NKX2-1 салыстыру үшін құрастырылған. Зерттеудің жалпы жыныстық-жастық сипаттамасы 1-кестеде көрсетілген.

1–Кесте Зерттеу топтарының жыныстық-жастық сипаттамасы, n=1493

	Жағдайлар (ҚБО)	Бақылау (дені сау адамдар)
Бақылау саны, абс.с.	485	1008
Жастық диапазон, жасы	18-87	17-83
Орташа жасы, жасы	54,8±13,26	39,02±15,84
Ерлер, %	9,7	21,3
Әйелдер, %	90,3	78,7

Зерттеу топтарында бақылау санының қатынасы жынысы мен жасы бойынша іріктелмеген 2 бақылаушыға шамамен 1 жағдайды құрады. Зерттелетіндердің ең кіші және ең үлкен жасы балама шекараларда, жағдай тобында 18-ден 87 жасқа дейін және бақылау тобында 17-ден 83 жасқа дейін болды. Орташа жасы 54,8±13,26 жас және тиісінше 39,02±15,84 жас. ҚБҚІ мен ауыратындар тобындағы басым бөлігін әйелдер (90,3%) құрады, ер адамдар санына (9,7%) қарсы. Бақылаулар тобында, сондай-ақ бақылаулардың басым бөлігін әйелдер (78,7%) ұсынды және үштен бір бөлігін ерлер (21,3%) құрады.

ҚБ папиллярлы қатерлі ісігі бар ОНП FOXE 1 rs965513 және NKX2-1 rs944289 қауымдастығының жиілігін анықтау мультипликативті тұқым қуалаудың моделінде көпфакторлы логистикалық регрессиялық талдау әдісімен жүргізілді. 3-кестеде FOXE1 (rs965513) және NKX2-1 (rs944289) гендерінің бірнуклеотидті полиморфизмдерінің нұсқалары мен ҚБҚІІ клиникалық параметрлері арасындағы мүмкіндік (ОШ) қатынасы түріндегі байланыс көрсетілген.

Қазақ популяциясындағы FOXE1 (rs965513) генінің полиморфизм аллельдерінің кездесу жиілігі

FOXE1 rs965513 ген түрлі популяциялық зерттеулерде (GWAS SNP) ҚБО қабылдаушылықты зерттеу кезінде "А" миноралдық аллелінің тасымалдаушылығымен байланыс табылды. Біздің зерттеуде гомозиготты жағдайда (AA генотипі), сондай-ақ гетерозиготты (GA генотипі) оның тасымалдауын ұлғайтатын "А" аллелінің үлесі анықталды. Сау және ҚБО тобында және бақылаулар тобында FOXE1 rs965513 полиморфизм жиілігінің таралуы статистикалық жағынан ерекшеленді ($\chi^2=100,09$; D. f.=2; $p=0,000$). ҚБО жағдайлар тобында бақылау тобына (5,1%) қарсы AA генотипі (17,5%) үш еседен астам жиірек кездесті. GA генотипін тасымалдаушылық оқиғалар тобында бақылаулардың 44,5% және бақылаулар тобында 33,5% кездесті. GG нұсқасы ҚБҚІ-мен (37,9%) адамдар тобында бақылаулар тобымен (61,4%) салыстырғанда (2-кесте) аз жиілікте болды.

2 –Кесте Зерттеу тобындағы FOXE1 rs965513 полиморфизм жиілігі, n=1493

Полиморфизм FOXE1 rs965513	ҚБҚІІ, абс. саны (%)	Дені сау , абс. саны (%)	χ^2	D.f.	p-баға
GG	184 (37,9)	619 (61,4)	100,09	2	0,000
GA	216 (44,5)	338 (33,5)			
AA	85 (17,5)	51 (5,1)			
Всего	485 (100,0)	1008 (100,0)			

Ескертулер - χ^2 –Хи-квадрат, D.f. - Degrees of freedom (бос дәрежесі), p – статистикалық айырмашылық деңгейі

FOXE1 rs965513 тасымалдаушылық ассоциациясының дәрежесін анықтау мақсатында ҚБО даму тәуекелі бар ҚБО топтары мен дені сау адамдардың арасындағы мүмкіншіліктердің (МҚ-OR) қатынасын есептеу жүргізілді. FOXE1 rs965513 тасымалдаушылық ассоциациясын басқа популяцияларда (жапондықтар, исландиялықтар, немістер) салыстырған кезде біз елеулі популяциялық айырмашылықтарды таппадық, өйткені әрбір зерттеулерде аталған ген ҚБО (OR>1) даму қаупінің факторы ретінде танылды (3-кесте).

3– Кесте FOXE1 rs965513 (9q22.33) ҚБО қазақ және басқа да ұлттар арасындағы ассоциациясы

Ұлттар	Аллеля жиілігі «А» FOXE1 rs965513		OR	95% CI		p-баға
	ҚБО	бақылау		жоғарғы	төменгі	
Қазақтар	0,3979	0,2182	2,367	2,0044	2,796	3,26E-23
Жапондар	0,0899	0,0555	1,6829	1,3254	2,1369	2,17E-05
Исландар	0,490	0,352	1,77	1,57	2,0	6,8E-20
Немістер	0,454	0,356	1,51	1,16	1,97	0,003

Ескерту-OR-мүмкіндік қатынасы, 95% CI – 95% сенімді интервал,

Қазақ популяциясындағы НКХ2-1 (rs 944289) полиморфизм аллельдерінің кездесу жиілігі

НКХ2-1 (rs944289) гені үшін "Т" минорлық аллельді анықтау ҚБО-мен байланыс ретінде қарастырылды.

НКХ2-1 (rs 944289) полиморфты маркер аллельдер мен генотиптердің таралуы салыстырмалы топтарда статистикалық жағынан ерекшеленді ($\chi^2=100,09$; D. f.=2; $p=0,000$). ҚБО жағдайлар тобында ТТ генотипі (30,5%) бір жарым еседен көп кездеседі (20,7%). СТ генотипін тасымалдау жағдайлар тобында бақылаулардың 49,7% және бақылаулар тобында 50,4% кездесті. СС нұсқасы ҚБО-мен (19,8%) адамдар тобында бақылаулар тобымен (28,9%) салыстырғанда (4-кесте) аз жиілікке ие болды.

4 –Кесте Зерттеу тобындағы НКХ2-1 (rs944289) полиморфизм жиілігі

Полиморфизм НКХ2-1 (rs944289)	ҚБҚП, абс. саны(%)	Дені сау , абс. саны(%)	χ^2	D.f.	p-баға
СС	96 (19,8)	291 (28,9)	100,09	2	0,000
СТ	241 (49,7)	508 (50,4)			
ТТ	148 (30,5)	209 (20,7)			
барлығы	485 (100,0)	1008 (100,0)			

Ескертулер - χ^2 –Хи-квадрат, D.f. - Degrees of freedom (бос дәрежесі), p – статистикалық айырмашылық деңгейі

Осылайша, қазақ популяциясы үшін OR 1,46 (95% CI:1,2515-1,7027) құрады, бұл "Т" аллелі НКХ2-1 (rs944289) тасымалдау ҚБО даму мүмкіндігінің 1,46 есе өсуіне сәйкес келеді. НКХ2-1 (rs944289) тасымалдаушылық ассоциациясын басқа популяцияларда (жапондықтар, исландиялықтар, немістер) салыстырғанда біз елеулі популяциялық айырмашылықтар таппадық, өйткені әрбір зерттеулерде аталған ген ҚБО (OR>1) даму қаупінің факторы ролінде болды (5-кесте).

5 – Кесте ҚБО-ның қазақ және басқа да ұлттар арасындағы rs944289 (14q13,3 НКХ2-1) ассоциациясы

Ұлттар	Аллель жиілігі «Т» НКХ2-1 (rs944289)		OR	95% CI		p-баға
	ҚБҚП	Дені сау		жоғарғы	төменгі	
Қазақтар	0,5536	0,4593	1,46	1,2515	1,7027	1,33E-06
Жапондар	0,4653	0,4109	1,2479	1,0909	1,4279	0,0014
Исландар	0,644	0,558	1,44	1,26	1,63	2,5E-08
Немістер	0,411	0,411	1,00	0,77	1,30	0,95

Ескерту-OR-мүмкіндік қатынасы, 95% CI – 95% сенімді интервал

Екі қауіпті жұптық талдауында (rs965513А және rs944289Т) ҚБО-мен байланысты мультипликативті модельдегі логистикалық регрессиялық талдау әдісімен жас пен жынысқа түзетумен байланысты екі тәуекел аллельдерінің (rs

965513A және rs944289T: OR=3,13) комбинациясы ҚБО-ның даму қауптін болмауы комбинацияларымен (rs965513G және rs944289T: rs944289T: rs965513G және rs944289T: және rs944289T: OP=2,33) гетерозиготты тасымалдауыш (rs965513 және GA rs944289T: OR=2,33). rs965513 (FOXЕ 1 жанында орналасқан 9Q22) және rs944289 (14q13.3 NKX2-1) б-кестеде көрсетілген.

6 – Кесте rs965513 және rs944289, N = 485 генотиптердің әртүрлі комбинациясымен байланысты ҚБО тәуекелін талдау

		Жиілігі (%)		OR (95% CI)	*p-баға
rs965513	rs944289	жағдай	Бақылаулар		
GG	CC	38 (20,7)	184 (29,7)	Референсті топ	
	CT	89 (48,4)	293 (47,3)	1,46 (0,95-2,23)	0,84
	TT	57 (31,0)	142 (22,9)	1,91 (1,19-3,05)	0,007
GA	CC	39 (18,1)	88 (26,0)	Референсті топ	
	CT	115 (53,2)	192 (56,8)	1,32 (0,85-2,06)	0,22
	TT	62 (28,7)	58 (17,2)	2,33 (1,38-3,93)	0,002
AA	CC	19 (22,4)	19 (37,3)	Референсті топ	
	CT	37 (43,5)	23 (45,1)	1,64 (0,71-3,79)	0,25
	TT	29 (34,1)	9 (17,6)	3,13 (1,16-8,47)	0,025

* Жас пен жынысқа түзетумен мультипликативті модельдегі логистикалық регрессиялық талдау. Тәуекел аллеясы-rs965513A және rs944289T. Rs965513g және rs944289C Аллель-референттік санат (ең төменгі тәуекел).

Белгілі бір патологиясы бар адамдар арасында маркердің неғұрлым жоғары таралуы сау адамдармен салыстырғанда бейімділікті (жоғары тәуекел), ал неғұрлым төмен — ауруға төзімділікті (төмен тәуекел) көрсетеді. Әртүрлі гендер-үміткерлердің полиморфты маркерлерін пайдалана отырып, популяциялық деңгейде патологияға генетикалық бейімділігін зерттеу маркердің болуы аурудың ерте дамуымен және/немесе тез өршуімен байланысты деген болжамды тексеруден тұрады.

Алынған деректер негізінде біз AA және GA FOXE1 генотиптерін тасымалдаушылардың ҚБО 2,367 (95% CI:2,0044-2,796) даму тәуекелі жоғары деген қорытындыға келдік. rs965513 және rs944289 гомозиготалық тасығыштардың болжамды тәуекелі екі есе гомозиготалық жағдайы бар тұлғалардың тәуекел аллелдерімен салыстырғанда екі есе көп тәуекел бар, олар бір локуста бір тәуекел аллеясы (4, 8 есе және 3,2 есе) көтереді.

Жалпы қорытынды

Біз жүргізген молекулалық-генетикалық зерттеудің нәтижелері қазақ популяциясы арасында қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігі үшін генетикалық полиморфты маркерлер сияқты факторлар бар екенін дәлелдеді. Кез келген жағдайда алынған нәтижелер FOXE1 rs965513 және NKX2-1 rs944289 гендерінің полиморфизмдерін ҚБО канцерогенезіндегі молекулалық-генетикалық предикторлар ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Кандидат гендердің полиморфтық локустарын зерттеу, сондай-ақ аурумен байланысты генотиптер мен

аллельдерді анықтау ҚБО дамуының генетикалық тәуекелдерін бағалауға мүмкіндік береді. FOXE1 (rs965513) және NKX2-1 (rs944289) гендері Елеулі популяциялық ерекшеліктердің болмауы салдарынан этникалық тиістілігіне қарамастан ҚБО тәуекелінің генетикалық факторлары ретінде жұмыс істейді.

Нәтижесінде диссертациялық жұмыста алынған нәтижелер қазақ популяциясындағы ҚБО диагностикасының алгоритмін жасауға мүмкіндік берді.

ҚБО кезінде FOXE1 (rs965513) және NKX2-1 (rs944289) гендерінің таралуының жоғары жиілігін назарға ала отырып, қазақ популяциясындағы онкомаркерлердің осы түріне скрининг жүргізу молекулалық деңгейде ерте диагностикалаудың тиімді әдісі болуы мүмкін. Экологиялық қолайсыз жағдайларда, эндемия орындарында және радиациялық сәулеленудің салдарларында, мысалы, FOXE1 (rs965513) және NKX2-1 (rs944289) сияқты бейімді онкогендерді зерттеуді тәуекел топтарына скринингтік зерттеулер түрінде жүргізу қажет. Бұл жағдай тиреопатология бойынша қазіргі клиникалық Хаттаманы қайта қарау қажеттілігін тудырады.

Молекулалық-генетикалық зерттеулер негізінде ҚБ ісіктерді диагностикалау алгоритмі

Қалқанша безінің қатерлі ісігін дер кезінде диагностикалау үшін осы ағзада кез келген түйіндік түзуді әлеуетті ісік ретінде қарастыру керек. Диагнозды дәлелдеу үшін диагностикалық кешен rs965513 FOXE1 және NKX2-1 гендерінің бір нуклеотидті полиморфизмдерін анықтаумен міндетті түрде ультрадыбыстық, морфологиялық және молекулярлық-генетикалық зерттеулердің болуы қажет. Көп кезеңді диагностика бақылауларының басым көпшілігінде нақты диагноз қоюға және бірқатар бақылауларда қатерлі ісіктің бастапқы түрлерін анықтауға мүмкіндік береді және Қазақстанның бұрынғы этносында ҚБО дамуына бейімділікті болжауға мүмкіндік береді. Біз көптеген науқастарда ҚБ қатерлі ісігінің бастапқы түрлерін анықтауға мүмкіндік беретін алгоритм құрып, тәжірибеге енгіздік.

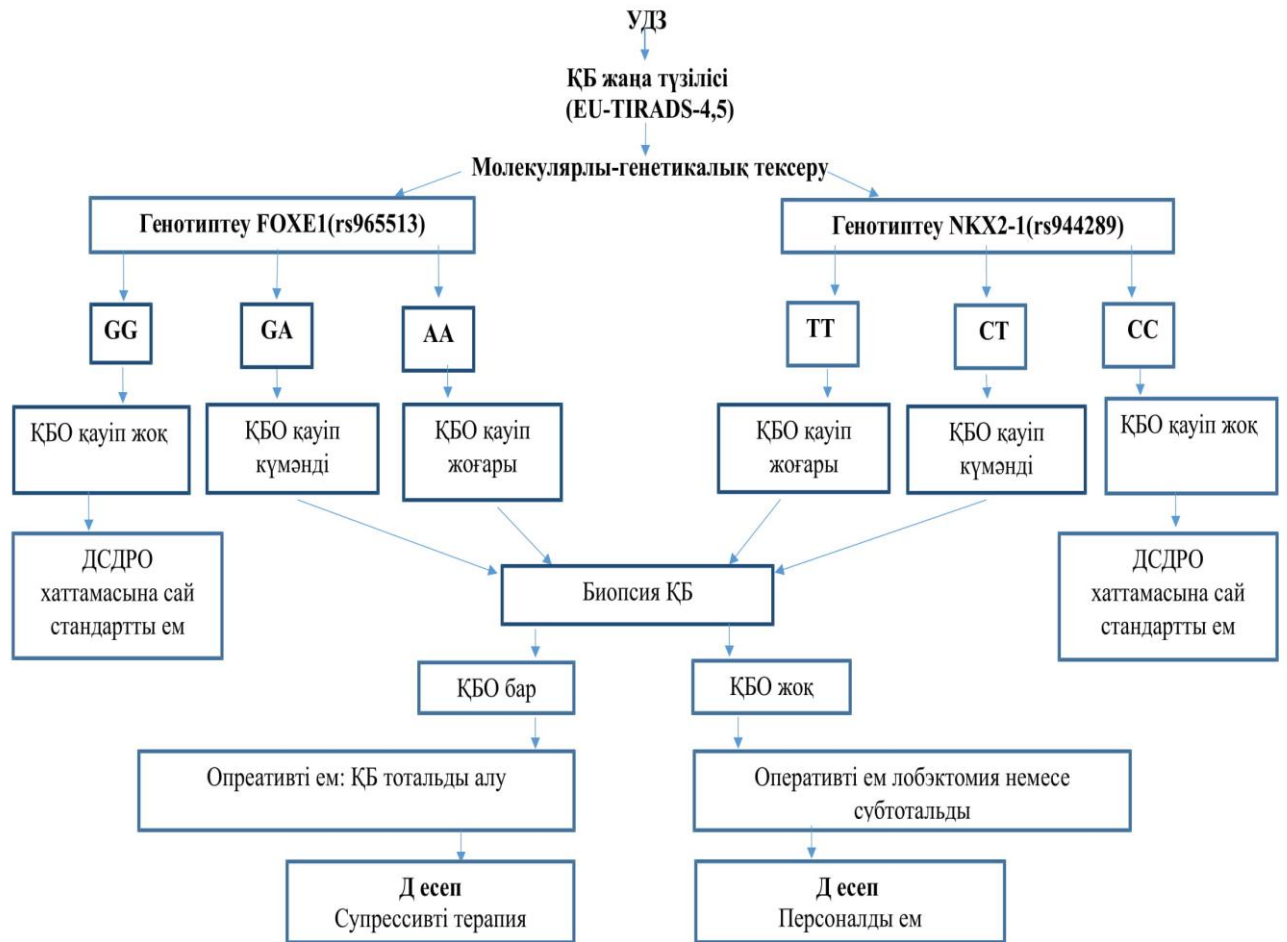
Осы алгоритм шеңберінде қалқанша безінің патологиясына күдікті (шағымдардың, пальпацияның деректері бойынша) немесе скринингтік тексеру кезінде анықталған қалқанша бездің түйіндік ісігін скринингтік тексеру кезінде анықталған диаметрі (D) = > 1 см болатын науқастың бағыты FOXE1 rs965513 генінің және NKX2-1 rs944289 генінің ҚБО полиморфизмдерінің қауіп маркерлерін анықтауға молекулярлық-генетикалық зерттеу жүргізуден басталады. Гомозигота және гетерозигота жағдайында патологиялық аллельдер анықталған кезде – FOXE1 rs965513:AA (басқа генотиптермен салыстырғанда 2,37 есе жоғары тәуекел), GA (жоғары тәуекел, ҚБО даму ықтималдығы бар) және NKX2-1 rs944289 – TT (басқа генотиптермен салыстырғанда 1,46 есе жоғары тәуекел), CT (жоғары тәуекел, ҚБО даму ықтималдығы бар), CT (жоғары тәуекел, ҚБО даму ықтималдығы бар) науқас анықтау мәніне неғұрлым егжей-тегжейлі диагностика үшін маңызды кандидат ретінде бағаланады. Бұл жағдайда түйіннен 8-10 нүктеден жұқа инелі аспирациялық биопсиясын жүргізу тағайындалады.

Қалқанша безінің қатерлі ісігі диагнозы расталған жағдайда, биопсия нәтижелері бойынша науқас оперативті ем алуы тиіс. FOXE1 rs965513 А және NKX2-1 rs944289 Т тәуекел аллельдерінің гомозиготалық тасымалдауы жағдайында, кейіннен супрессивті терапия мен радиойодтерапияны тағайындай отырып, ҚБ

тотальды резекциялауды жүргізу ұсынылады. FOXE1 rs965513: GA және NKX2 - 1 rs944289-CT гетерозиготты генотиптердің нұсқасында тиісті маманда (онколог, эндокринолог) өмір бойы диспансерлік бақылауға және дербестендірілген терапияға ала отырып, ҚБ зақымданған үлесінің лобэктомиясын орындау ұсынылады.

Қалқанша безінің қатерлі ісігі диагнозы расталған жағдайда, биопсия нәтижелері бойынша науқас оперативті ем алуы тиіс. FOXE 1 rs965513:А және NKX2-1 rs944289 – TT тәуекел аллельдерінің гомозиготалық тасымалдауы жағдайында, кейіннен супрессивті терапия мен радиойодтерапияны тағайындай отырып, ҚБ жаппай резекциялауды жүргізу ұсынылады. FOXE1 rs965513: GA және NKX2-1 rs944289-CT гетерозиготты генотиптердің нұсқасында тиісті маманда (онколог, эндокринолог) өмір бойы диспансерлік бақылауға және дербестендірілген терапияға ала отырып, ҚБ зақымданған үлесінің лобэктомиясын немесе субтотальды резекциясын орындау ұсынылады. Шағымдардың немесе скрининг деректері бойынша УДЗ диагностика кезінде анықталған және FOXE1 rs965513 және NKX2-1 rs944289 теріс маркерлері бар науқастарда FOXE1 rs965513 GG және NKX2-1 rs944289 CC генотиптерін тасымалдау түрінде стандартты емдеу ұсынылады.

Осылайша, клиникалық практикаға молекулалық-генетикалық зерттеулерді пайдалана отырып қалқанша безі ісігінің диагностикасының алгоритмін енгізу ҚБҚІ дамуының тұқым қуалаушылық қаупін төмендетудің тікелей факторы болып табылады.



Молекулалық-генетикалық зерттеулер негізінде ҚБ ісіктерін диагностикалау алгоритмі

Молекулалық-генетикалық зерттеулер негізінде ҚБ ісіктерді диагностикалау алгоритмі

Тәжірибелік ұсыныстар

1. ҚБО бар науқастарда FOXE1 (rs965513) және NKX2-1 (rs944289) гендерінің полиморфизмінің байланысын зерттеу қазақ популяциясы адамдарындағы аурудың дамуына бейімділігін болжауға мүмкіндік береді. FOXE1 rs965513 және NKX2-1 (rs944289) гендерінің полиморфизмдерін тасымалдаушылық мәніне скрининг жүргізу олардың таралуын және қазақ популяциясындағы қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігі жағдайларымен ассоциациялардың болуын ескере отырып, ерте диагностикалау әдісі болуы мүмкін.

2. Генотиптің FOXE1 (rs965513) және NKX2-1 (rs944289) гендерінің полиморфизмдерін анықтау генотипін қосымша диагностикалық маркер ретінде және операциядан кейінгі емдеудің дербестендірілген әрекетін анықтауда қолдануға болады.

Алынған нәтижелер негізінде тұжырымдалған қорытындылар

1. Шығыс Қазақстан облысы бойынша ҚБО ауруы жиілігінің эпидемиологиялық көрсеткіштері және ҚР жалпы республикалық деректері бойынша жоғары үрдісті көрсетті. Бұл үрдіс абсолютті сандарда және қарқынды көрсеткіштің өзгеруінде байқалады. ҚБ қатерлі ісігі 50 жастағы (54±10 жас) адамдарда жиі кездеседі, ал әйелдерде ерлерден 12 есе жиі кездеседі. Аурушандық көрсеткіштерінің талдауы 5 жыл ішінде Шығыс Қазақстан облысы бойынша ҚБО аурушандығының өсу динамикасын анықтады 2011 жылдан 2,9 % болса, 2015жылға дейін 4,2% құрады.

2. NKX2-1 (rs944289) және FOXE1 (rs965513) гендерінің полиморфизмінің таралуын талдау қазақ популяциясындағы аллельдердің кездесуі еуропалық және шығыс Азия популяциясынан ерекшеленетінін және аралық маңызы бар екенін көрсетті.

3. а) қалқанша безінің папиллярлы қатерлі ісігімен NKX2-1(rs944289) генінің полиморфизмімен байланысы орнатылған. "Т" аллельінің гомозиготикалық тасымалдауы - ТТ генотипі, ПҚБО (OR = 1,46; 95%-дық CI = 1,2515-1,7027) дамуына ықпал етеді, СС және СТ генотиптерінің тасымалдауы ҚБО дамуына кедергі келтіреді.

б) полиморфизм (rs965513) "А" аллельінің бөлінуін талдау нәтижесінде FOXE1 генінің ҚБО тобында (39,8%) бақылау тобына қатысты (21,8%) үлкен жиілік табылды. ПҚБО тобындағы G аллельінің мазмұны салыстырмалы түрде аз болды - бақылау тобындағы 78,2% қарсы 60,2%. AA және GA FOXE1 генотиптерін тасымалдаушылардың ПҚБО (OR =2,367; 95% CI:2,0044-2,796) даму тәуекелі жоғары.

4. Мұнда FOXE1 rs965513 (GA және AA генотиптері) және NKX2-1 rs944289 (СТ және ТТ генотиптері) гендерінің полиморфизмдерінің онкомаркерлерін анықтау кезінде ҚБ түзілісі бар науқастарда операциялық араласу және радиойодтерапияны қолдану көлемінің қажеттілігін айқындайтын емдеуде персоналды тәсіл көрсетілген.

Диссертация тақырыбы бойынша мақалалардың тізімі:

1. Крыкпаева А.С., Накашима М., Еспенбетова М.Ж., Мусажанова Ж.Б., Азизов Б.С. Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные со спорадическим папиллярным раком щитовидной железы, в казахской популяции//Вестник Российской академии медицинских наук.–2018.-№73(6).–С.431-435// <https://doi.org/10.15690/vramn1024>.

2. Еспенбетова М.Ж., Крыкпаева А.С., Амренова К.Ш., Шалгумбаева Г.М., Жуманбаева Ж.М. Ранняя диагностика новообразований щитовидной железы на молекулярно-генетическом уровне (обзор литературы) // Medicine. – Almaty, 2016. – №4 (166). – Р. 36-48.

3. Жуманбаева Ж.М., Еспенбетова М.Ж., Заманбекова Ж.К., Крыкпаева А.С. және біріккен авторлар. Бұрыңғы Семей ядролық сынақ полигон аймағына жататын тұрғындардағы қалқанша без ауруларының кездесу жиілігі // Наука и здравоохранение. – 2016. – №6. – С. 80-88.

4. Еспенбетова М.Ж., Крыкпаева А.С., Глушкова Н.Е., Рогонович Т., Мусажанова Ж.Б., Накашима М. Онкомаркер FOXE1 (rs965513) в развитии папиллярного рака

щитовидной железы в казахской популяции // *Medicine*. - Алматы, 2017. - №3 (177). - С. 10-17.

5. Еспенбетова М.Ж., Крыкпаева А.С., Жуманбаева Ж.М., Глушкова Н.Е. Онкологические показатели рака щитовидной железы по Восточно-Казахстанской области // *Наука и здравоохранение*. - 2018. - Т.20, №5. - С. 88-95.

6. Espenbetova M.Zh. et al. Thyroid cancer in the population living around Semipalatinsk nuclear testing site, Kazakhstan // *Eur J Public Health*. - 2015. - Vol. 25, suppl 3. - P.281.

7. Espenbetova M.Zh. et al. Thyroid disorders in population living around the Semipalatinsk Nuclear Test Site, Kazakhstan // *Eur J Public Health*. - 2015. - Vol. 25, suppl 3. - P.319-320.

8. Mussazhanova Zh., Rogounovitch T., Saenko V., Krykpayeva A Zhumanbayeva Zh., Espenbetova M., Tuleutayev M., Sandybayev M., Yamashita Sh., Nakashima M. Association of some oncogenes with papillary thyroid cancer // XII Международная научно – практическая конференция «Экология. Радиация. Здоровье» посвященная академику Б. Атчабарову и 25-летию закрытия Семипалатинского испытательного ядерного полигона. – Семей, 2016. - 141 с.

9. Жуманбаева Ж.М., Еспенбетова М.Ж., Заманбекова Ж.К., Крыкпаева А.С. и соавторы. Узловые образования щитовидной железы у жителей Семипалатинского региона // *Наука и здоровье*. - 2016. - С. 76-77.

10. Распространенность рака щитовидной железы по Восточно-Казахстанской области// *Материалы международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и здоровье», посвященной 75 - летию президента ассоциации оториноларингологов республики казахстан, академика национальной академии наук республики казахстан, доктора медицинских наук, профессора толебаева райса кажкеновича 22 апреля 2016 г.с.103.*

issn 2410-4280

11. Еспенбетова М.Ж., Крыкпаева А.С, Жуманбаева Ж.М., Глушкова Н.Е. Заманбекова Ж.К., Амренова К.Ш. Семей ядролық полигон аймағында тұратын тұрғындар арасындағы калқанша без қатерлі обыры // XII Международная научно – практическая конференция «Экология. Радиация. Здоровье» посвященная академику Б. Атчабарову и 25-летию закрытия Семипалатинского испытательного ядерного полигона. – Семей, 2016. – С.113.

12. Mussazhanova Zh., Rogounovith T., Saenko V., Krykpayeva A., Tuleuthaev M., Espenbetova M. Replication study of genetic determinants associating with risk for sporadic papillary thyroid carcinoma in Kazakh population // *The 20th Annual Meeting of the Japan Endocrine Pathology Society in Tokyo*. – Tokyo, 2016. -83 p. 3. Еспенбетова М.Ж., Заманбекова Ж.К., Юрковская О.А., Жуманбаева Ж.М., Амренова К.Ш., Крыкпаева А.С. Методы лечения доброкачественных новообразований щитовидной железы: методические рекомендации. - Астана, 2015. – 38 с.

13. Mussazhanova Zh. et al. SNP association with risk for sporadic papillary thyroid carcinoma in Kazakh population // *The 12 th Asia and Oceania Thyroid Association Congress*. - Busan-Korea, 2017. - 268p.

14. Крыкпаева А.С., Абенова А.С. Ассоциация генов FOXE1 и NKX2-1 с риском папиллярного рака щитовидной железы в казахской популяции // XIV Международная (XXIII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. – М., 2019. -93с.
15. Еспенбетова М.Ж., Крыкпаева Заманбекова Ж.К., Юрковская О.А., Жуманбаева Ж.М., Амренова К.Ш., А.С. Методы лечения доброкачественных новообразований щитовидной железы: методические рекомендации. - Астана, 2015. – 38 с.
16. Еспенбетова М.Ж., Крыкпаева А.С. Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права № 2343 от 17 июля 2018 г. Ранняя диагностика рака щитовидной железы на молекулярно-генетическом уровне.