

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ МИНИСТРЛІГІ

«Қ.И.Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті»
коммерциялық емес акционерлік қоғамы

Қ.Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

Дуйсембаева Айнұр Қайратқызы
Кенбаева Айдын Усманкулқызы

«Асқазан қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясын биоинформатикалық талдау»

Дипломдық жобаға
ТҮСІНДІРМЕ ЖАЗБА

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

Алматы 2025

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ МИНИСТРЛІГІ

«Қ.И.Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті»
коммерциялық емес акционерлік қоғамы

Қ.Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

ҚОРҒАУҒА ЖІБЕРІЛДІ

«Химиялық және биохимиялық
инженерия» кафедрасының
менгерушісі,

Х.ғ.б. қауым профессор

Мангазбаева Р.А.
"13" "14" 2025 ж.

Дипломдық жобаға
ТҮСІНДІРМЕ ЖАЗБА

«Асқазан қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясын биоинформатикалық талдау»

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

Орындаған

Дуйсембаева А.Қ
Кенбаева А.У.

Пікір беруші:
эл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық
университеті, биология және
биотехнология факультеті,
биотехнология кафедрасының
профессоры

Асрандина С.Ш.
"10" "06" 2025 ж.

Ғылыми жетекші:
Жаратылыстану ғылымдарының магистрі,
аға оқытушы

Ботбаев Д.М.
"18" "06" 2025 ж.

Алматы 2025

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ МИНИСТРЛІГІ

«Қ.И.Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті»
коммерциялық емес акционерлік қоғамы

Қ.Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты

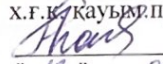
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

БЕКІТЕМІН

«Химиялық және биохимиялық инженерия» кафедрасының
меңгерушісі,

х.ғ.к. қауым профессор

 Мангазбаева Р.А.

" 13 " 06 2025ж.

**Дипломдық жобаны орындауға арналған
ТАПСЫРМА**

Білім алушылар: Дүйсембаева Айнұр Қайратқызы, Кеняева Айдын Усманкулқызы
Тақырыбы: «Асқазан қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясын биоинформатикалық талдау»

Оқу жұмысы жөніндегі проректордың 2025 жылғы 29 қаңтардағы № 26-П/Ө бұйрығымен бекітілген.

Аяқталған жұмыстың тапсыру мерзімі: « __ » 06.2025 ж.

Дипломдық жобаның әзірлеуге жататын мәселелер тізімі:

- Асқазан қатерлі ісігінің патогенезіне қатысы бар маңызды және олардың экспрессиясын реттейтін гендердің биоинформатикалық әдістер негізінде тізімін құру;
- Анықталған маңызды гендердің әртүрлі үлгілердегі (тіндердегі) экспрессия деңгейін биологиялық мәліметтерді биоинформатикалық әдістер арқылы анықтау;
- Асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда диагностикалық биомаркер ретінде қолдануға болатын гендердің әлеуетін бағалауға арналған болжамды эксперименттік стратегияны әзірлеу;

Графикалық материалдар тізімі (міндетті сызбаларды дәл көрсете отырып):

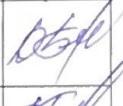
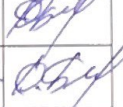
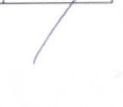
Жұмыс презентациясы слайдтарда көрсетілген

Ұсынылған негізгі әдебиеттер: 59 атаулардан тұрады.

Дипломдық жобаны дайындау
КЕСТЕСІ

Бөлім атаулары, дайындалатын сұрақтардың тізімі	Ғылыми жетекшіге ұсыну мерзімдері	Ескерту
Әдебиетке аналитикалық шолу	31.01.2025	-
Материалдар мен әдістер	28.02.2025	-
Зерттеу қорытындылары: жасалған жұмыстар	30.05.2025	-

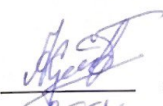
Аяқталған дипломдық жобаның және оларға қатысты диплом жобасының бөлімдерінің
кеңесшілерінің және калып бақылаушыларының
қолдары

Бөлімдер атауы	Кеңесшілер тегі, аты, әкесінің аты, (ғылыми дәрежесі, атағы)	Қол қойылған күні	Қолы
Әдебиетке аналитикалық шолу	Ботбаев Д.М.	31.01.2025	
Материалдар мен әдістер	Ботбаев Д.М.	28.02.2025	
Зерттеу қорытындылары: жасалған жұмыстар	Ботбаев Д.М.	30.05.2025	
Норма бақылаушы	Ботбаев Д.М.	10.06.2025	

Ғылыми жетекшісі

 Ботбаев Д.М.

Білім алушылар тапсырманы орындауға алды

 Дуйсембаева А.Қ.
Кенбаева А. У.

Күні

«12» 06 2025 ж.

АНДАТПА

Бұл дипломдық жобада асқазан қатерлі ісігінің молекулалық-генетикалық ерекшеліктері биоинформатикалық әдістер арқылы зерттелді. Алдымен аурудың патогенезі, оның даму кезеңдері мен түрлері, қауіп факторлары мен диагностиканың қазіргі әдістері сипатталды.

Зерттеудің негізгі мақсаты — асқазан қатерлі ісігіне тән дифференциалды экспрессияланған гендерді анықтап, олардың биологиялық функцияларын және молекулалық механизмдерін талдау болды. Жобада RNA-Seq технологиясы негізіндегі мәліметтер қолданылып, GEO2R онлайн-платформасы арқылы биоинформатикалық талдау жүргізілді. Зерттеу барысында қатерлі және қалыпты асқазан тіндерінің арасындағы ген экспрессиясындағы айырмашылықтар анықталды. DSCAML1, DFNX2, CLN13, LMAN1 және WDR27 сияқты маңызды гендердің рөлдері сипатталып, олардың ісік дамуына ықпалы қарастырылды. Биологиялық процестердің (GO талдау) және сигналды жолдардың (KEGG pathway) бұзылуы анықталып, олардың ісік патогенезіне қосатын үлесі талданды. Нәтижелер асқазан қатерлі ісігін ерте кезеңде анықтау, болжам жасау және мақсатты емдеу әдістерін дамыту үшін маңызды ғылыми база қалыптастырды.

Дипломдық жоба 55 беттен тұрады, оның ішінде 15 сурет және 5 кесте берілген.

АННОТАЦИЯ

В данном дипломном проекте были исследованы молекулярно-генетические особенности рака желудка с применением биоинформатических методов. Вначале рассмотрены патогенез заболевания, его стадии развития, типы, факторы риска и современные методы диагностики.

Основная цель исследования заключалась в выявлении дифференциально экспрессируемых генов (DEGs), характерных для рака желудка, и анализе их биологических функций и молекулярных механизмов. Были использованы данные RNA-Seq и проведен биоинформатический анализ с использованием онлайн-платформы GEO2R. В процессе работы были определены различия в экспрессии генов между опухолевыми и нормальными тканями желудка. Особое внимание уделено генам DSCAML1, DFNX2, CLN13, LMAN1 и WDR27 играющим ключевую роль в развитии опухоли. Проведен функциональный анализ биологических процессов (GO-анализ) и сигнальных путей (KEGG pathway). Полученные результаты имеют важное значение для ранней диагностики, прогнозирования и разработки таргетных методов терапии рака желудка.

Дипломный проект состоит из 55 страниц, включает 15 рисунков и 5 таблицы.

ANNOTATION

This project investigates the molecular and genetic characteristics of gastric cancer using bioinformatics methods. Initially, the pathogenesis of the disease, its developmental stages, types, risk factors, and modern diagnostic techniques were reviewed.

The primary objective of the research was to identify differentially expressed genes (DEGs) associated with gastric cancer and to analyze their biological functions and molecular mechanisms. RNA-Seq data were used, and bioinformatics analysis was conducted through the GEO2R online platform. Differences in gene expression between cancerous and normal gastric tissues were identified. Special attention was given to key genes such as DSCAML1, DFNX2, CLN13, LMAN1 and WDR27 , which play crucial roles in tumor progression. Functional annotation of biological processes (GO analysis) and signaling pathways (KEGG pathway analysis) was performed. The results provide a scientific basis for early diagnosis, prognosis, and the development of targeted therapeutic approaches for gastric cancer.

The project consists of 55 pages and includes 15 figures and 5 tables.

МАЗМҰНЫ

	Кіріспе	9
	Негізгі бөлім	11
1	Әдебиетке шолу	11
1.1	Асқазан қатерлі ісік ауруы, оның түрлері	11
1.2	Асқазан қатерлі ісігінің дамуына әсер ететін негізгі факторлар	15
1.3	Асқазан қатерлі ісігін диагностикалау	19
1.4	Асқазан қатерлі ісігін емдеудің заманауи әдістері	22
1.5	Асқазан қатерлі ісігіндегі ген экспрессиясының маңыздылығы	27
2	Зерттеу материалдары мен әдістері	30
2.1	Зерттеуде қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар	30
2.2	NCBI гендер жинағы	32
2.3	GEO базасымен жұмыс жасау	38
3	Зерттеу нәтижелері	40
3.1	Зерттеу үшін тандалған деректер жиынтығы мен өңдеу кезеңдері	40
3.2	Биологиялық функциялар мен сигналды жолдардың талдауы	44
	Қорытынды	49
	Қысқартулар тізімі	50
	Пайдаланылған әдебиеттер	51

КІРІСПЕ

Асқазан қатерлі ісігі – әлемде кең таралған қауіп көрсеткіші жоғары онкологиялық аурулардың бірі болып табылады. Бұл ауру көптеген жерде өлім-жітімнің негізгі себептерінің бірі болып саналады және орташа өмір сүру деңгейі төмен қатерлі ісіктердің қатарына жатады. Асқазан қатерлі ісігі жиі кеш кезеңде диагноз анықталады, себебі алғашқы кезеңде белгілері айқын байқалмайды, сондықтан аурудың ерте сатысында анықталуы күрделі болып келеді. Диагностика мен емдеу саласындағы жетістіктерге қарамастан, асқазан қатерлі ісігі өлімге әкелетін себептердің бірі болып қала береді. Қазіргі уақытта асқазан қатерлі ісігімен күресу үшін көптеген зерттеулер мен емдеу әдістері жүргізілуде, бірақ әлі де бұл аурудың тиімді емделуі үшін көптеген мәселелер шешуді талап етеді. Осылайша, біздің зерттеуіміз ауруды диагностикалау мен емдеудің дәл әдістерін қамтамасыз ету үшін асқазан қатерлі ісігімен байланысты негізгі гендер мен молекулалық жолдарды зерттеуге бағытталған.

Өзектілігі: Асқазан қатерлі ісігі — әлемдегі онкологиялық аурулар құрылымында жоғары орын алатын және өлім көрсеткіші бойынша елеулі үлес қосатын ауыр сырқаттардың бірі. Бұл дерттің асимптоматикалық дамуы және кеш кезеңде диагноз қойылуы тиімді терапия мүмкіндігін шектейді. Сондықтан асқазан қатерлі ісігін ерте анықтау және оның молекулалық механизмдерін терең зерттеу қазіргі медицинаның өзекті міндеттерінің қатарына жатады.

Ген экспрессиясының өзгерістерін жан-жақты талдау және дифференциалды экспрессияланған гендерді (DEG) анықтау асқазан қатерлі ісігінің биологиялық ерекшеліктерін түсіну үшін маңызды. RNA-Seq сияқты жоғары өнімді технологияларды пайдалану ісікке тән молекулалық өзгерістерді дәл анықтауға мүмкіндік береді. Бұл өз кезегінде аурудың дамуындағы негізгі жасушалық жолдарды анықтауға, жаңа диагностикалық және болжамдық биомаркерлерді табуға, сондай-ақ мақсатты терапия үшін тиімді нысаналарды таңдауға жағдай жасайды.

Осыған байланысты асқазан қатерлі ісігімен байланысты дифференциалды экспрессияланған гендерді анықтау және олардың биологиялық рөлін зерттеу ғылыми және клиникалық тұрғыдан ерекше маңызға ие болып отыр. Зерттеу нәтижелері асқазан қатерлі ісігін ерте кезеңде анықтау мен емдеудің жаңа тәсілдерін әзірлеуге ықпал етуі мүмкін.

Зерттеу мақсаты: Биоинформатикалық құралдарды қолдана отырып, асқазан қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау. Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылады:

- Асқазан қатерлі ісігімен байланысты дифференциалды экспрессияланған гендерді анықтау және олардың биологиялық маңыздылығын зерттеу мақсатында гендік экспрессияға кешенді талдау жүргізу.
- Асқазан қатерлі ісігінің дамуының молекулалық механизмдерін жақсырақ түсінуге және ауруды болжау, диагностикалау, және емдеу үшін ықтимал биомаркерлерді анықтау.

- Дифференциалды экспрессияланған гендермен байланысты биологиялық процестер мен сигналдық жолдарды (pathway) талдау арқылы асқазан қатерлі ісігінің патогенезіне әсер ететін негізгі молекулалық механизмдерді анықтау.

Ғылыми жаңалығы: Бұл зерттеу асқазан қатерлі ісігі кезінде ген экспрессиясының өзгерістерін анықтау арқылы аурудың молекулалық механизмдерін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді. RNA-Seq технологиясын қолдана отырып, асқазан ісік жасушаларына серициннің әсерін зерттеу, оның потенциалды терапевтік агент ретінде қолдану мүмкіндігін бағалауға негіз болады. Бұл зерттеудің нәтижелері асқазан қатерлі ісігін ерте диагностикалау және ауруды емдеуге бағытталған жеке тәсілдерді әзірлеуге маңызды ғылыми негіз қалыптастырады. Сонымен қатар, жұмыс нәтижелері асқазан қатерлі ісігінің молекулалық механизмдерін түсіну саласында жаңа мәліметтер ұсына отырып, клиникалық практикада қолданылатын диагностикалық және терапевтік әдістерді жетілдіруге ықпал етуі мүмкін.

Зерттеу нысаны: Адам асқазанының аденокарциномасы жасушалары.

Зерттеу әдістері: Бұл зерттеуде асқазан қатерлі ісігі жасушаларындағы ген экспрессиясының өзгерістерін зерттеу үшін кешенді биоинформатикалық талдау әдістері қолданылды. RNA-Seq деректерін талдау арқылы дифференциалды ген экспрессиясы анықталып, асқазан қатерлі ісігі жасушаларындағы ген экспрессиясының профильдері салыстырылды. Ген экспрессиясының өзгерістерін тереңірек талдау үшін функционалдық аннотация (Gene Ontology — GO талдау) және сигналдық жолдарды (KEGG pathway) талдау әдістері қолданылды. GO талдау арқылы гендердің биологиялық функциялары, жасушалық құрылымдары мен процестеріндегі рөлдері анықталса, KEGG pathway талдауы жасушалық сигналды жолдарды зерттеу мақсатында қолданылды. Бұл әдістер асқазан қатерлі ісігінің молекулалық механизмдерін түсінуге, сондай-ақ жаңа терапевтік мақсаттарды анықтауға мүмкіндік береді.

1 Әдебиетке шолу

1.1 Асқазан қатерлі ісік ауруы, оның түрлері

Асқазан қатерлі ісігі – асқазанның шырышты қабатында немесе оның астында орналасқан тіндерде қатерлі жасушалардың бақылаусыз көбейіп, өсуі нәтижесінде пайда болатын онкологиялық дерт. Бұл ауру дүниежүзінде кең таралған және өлімге әкелу жиілігі жоғары қатерлі ісіктердің қатарына жатады. Аурудың бастапқы кезеңінде клиникалық белгілердің білінбеуі оның көбінесе кеш сатысында анықталуына себеп болады [1].

Асқазан қатерлі ісігін емдеудің тиімділігі мен науқас өмірінің болжамына ықпал ететін маңызды биологиялық факторлардың бірі — белгілі гендердің экспрессиялық деңгейі болып табылады. Соңғы онжылдықта биоинформатика медициналық зерттеулердің негізгі құралдарының біріне айналып, геномдық деректерді талдау және интерпретациялау үшін түрлі алгоритмдер мен әдістер кеңінен қолданылуда. Бұл әдістер қатерлі ісік дамуының молекулалық механизмдерін анықтауға, сондай-ақ аурудың ағымын болжауға мүмкіндік береді. Биоинформатикалық құралдар асқазан қатерлі ісігінің молекулалық негіздерін терең түсінуде және мақсатты терапия стратегияларын әзірлеуде маңызды рөл атқарады. Асқазан рагы (АР) әлемдегі таралу жиілігі бойынша төртінші орында тұрған қатерлі жаңа түзілім болып саналады және жаһандық денсаулық сақтау жүйесінде өзекті онкологиялық мәселе ретінде қарастырылады. Эпидемиологиялық мәліметтерге сәйкес, жыл сайын шамамен 934 000 жаңа жағдай тіркеліп, 700 000-нан астам өлім-жітім оқиғасы орын алады [2].

ДҰҰ зерттеулері бойынша асқазан қатерлі ісігі көбіне Қытай мемлекетінде кездеседі екен. Қытайда асқазан қатерлі ісігі жыл сайын 220 000-нан астам өлім жағдайына себепші болады, бұл жаһандық деңгейде асқазан рагынан болатын өлім-жітімнің шамамен үштен біріне сәйкес келеді. Аталған көрсеткіш Қытайда асқазан қатерлі ісігінің қоғамдық денсаулық сақтау үшін ерекше маңызды онкологиялық ауру болып табылатынын көрсетеді. Сонымен қатар, бұл дерек аталмыш дерттің таралуы мен өлімге әкелу жиілігінің аймақтық айырмашылықтарын ескере отырып, оның эпидемиологиялық мониторингін және молекулалық деңгейде зерттелуін қажет ететінін айғақтайды [3].

Қытайлық науқастар арасында асқазан қатерлі ісігінің дамуында генетикалық емес факторлардың да елеулі рөл атқаратыны анықталған, бұл құбылыс 1-суретте көрнекі түрде бейнеленген. Диагностикалық және емдеу әдістерінің жетілдірілуіне қарамастан, асқазан рагымен ауыратын науқастардың өмір сүру болжамы әлі де қанағаттанарлық деңгейде емес. Аурудың ерте сатыларында хирургиялық араласу негізгі емдеу тәсілі болып табылады. Осыған байланысты, химиотерапия асқазан қатерлі ісігін емдеуде маңызды орынды иеленеді, себебі көпшілік жағдайларда бұл дерт бастапқы кезеңдерде немесе метастаздық сатыда анықталады [3-4].

Н. Эль Хадж және Ж. Ферро зерттеулеріне сүйенсек, аденокарцинома – асқазан қатерлі ісігінің ең жиі кездесетін түрі (80%-дан астам), ол асқазанның

шырышты қабатынан дамиды. Аденокарцинома – бұл қатерлі ісік түрі, ол әдетте эпителий жасушаларынан (яғни, бездердің немесе темірлердің жасушаларынан) дамиды. Аденокарцинома көбінесе асқазан, өкпе, ішек, ұйқы безі, бауыр және басқа да ағзаларда пайда болады, өйткені бұл мүшелердің көпшілігінде бездер мен темірлер орналасқан. Аденокарциномалар, әдетте, ағзадағы бездердің немесе эпителий жасушаларының өзгеруінен пайда болып, қатерлі ісікке айналады. Ерте кезеңде анықталған аденокарцинома жақсы емделуі мүмкін. Бірақ кеш кезеңдерде метастаздардың пайда болуы мен ісіктің таралуы өмір сүру ұзақтығын айтарлықтай қысқартады. Әлемде аденокарциноманың бес жылдық өмір сүру деңгейі орташа есеппен 15%-дан 30%-ға дейін құрайды [5-6].

Table 1. Main combined results of non-genetic factors based on fixed or random.

Factors	Case n/N	Control n/N	OR (95CI%)	P	Z	Model	Studies
<i>Gastric cancer</i>							
<i>Hp</i> -infection	29728/49542	30896/62375	1.62(1.47,1.79)	<0.001	9.81	Random	153
Smoking	49978/111107	59897/142863	1.28(1.22,1.34)	<0.001	9.01	Random	286
Drinking	36481/100199	42928/129380	1.29(1.23,1.37)	<0.001	8.79	Random	253
Family history	3068/40960	7759/52405	1.87(1.81,1.93)	<0.001	31.54	Random	112
Stomach disease	3834/12784	2717/19727	2.93(2.32,2.71)	<0.001	9.28	Random	38
High salt diet	3600/7138	4651/11921	1.74(1.64,1.86)	<0.001	15.17	Random	31
Pickled food	2952/5416	3540/8164	2.21(2.03,2.38)	<0.001	18.17	Random	28
Fast eating	2650/5350	2583/7402	1.83(1.71,2.01)	<0.001	14.13	Random	18
Irregular meals	3040/8449	3910/12107	1.71(1.62,1.91)	<0.001	12.86	Random	28
Edible hot food	2479/5593	3349/8720	2.37(1.66,2.81)	<0.001	5.73	Random	20
Smoked and frying	744/3708	1191/5677	1.99(1.46,2.70)	<0.001	4.41	Random	15
Spicy diet	1177/3612	1022/4522	1.73(1.16,2.63)	0.008	2.97	Random	12
Mental depression	1990/5909	1631/7333	1.82(1.34,2.46)	<0.001	3.87	Random	19
BMI	2866/10654	5323/13475	0.79(0.53,1.21)	0.21	1.22	Random	23

1 сурет – Қытайдағы асқазан қатерлі шалдыққан науқастардағы негізгі комбинацияланған нәтижелер – бұл генетикалық емес факторларға негізделген, тұрақты немесе кездейсоқ әсерлер

Ходжкин лимфомасы (HL), бұрын Ходжкин ауруы деп аталатын, бұл сирек кездесетін моноклональды лимфоидтық жаңа ісік болып табылады, оның емделу көрсеткіштері өте жоғары. Биологиялық және клиникалық зерттеулер бұл ауруды екі бөлек категорияға бөлді: классикалық Ходжкин лимфомасы және лимфоцит мөлшері көп (NLP-HL) Ходжкин лимфомасы. Бұл екі патологиялық жағдай клиникалық көрінісі мен патологиясында айтарлықтай айырмашылықтар көрсетеді. Классикалық Ходжкин лимфомасы барлық HL жағдайларының шамамен 95%-ын құрайды және ол өз кезегінде төрт негізгі түрге бөлінеді:

түйіндік склероз (NSHL), лимфоциттерге бай (LRHL), аралас жасушалық құрам (MCHL) және лимфоциттерден жұқарған (LDHL) [7].

Ходжкин лимфомасының төрт ерекшелігі бар: әдетте, бұл ауру мойын лимфа түйіндерінде пайда болады, бұл ауру жас адамдарда жиі кездеседі, ауруда жеке ірі моноклеарлы Ходжкин жасушалары және көпядролы Рид-Штернберг жасушалары болады, олар неопухолевтік қабыну жасушаларының қоспасымен араласады, сонымен қатар, Т-лимфоциттер жиі кездесетін ісік жасушаларының айналасында орналасады. Ходжкин лимфомасы жалпы алғанда өте жақсы болжамға ие және оның емделу деңгейі шамамен 80%-ды құрайды [8].

Нон-Ходжкин лимфомасы (НХЛ)— бұл лимфоидтық тіндерден пайда болатын жаңа ісік, ол В-клеткаларының алдыңғы жасушаларынан, жетілген В-клеткаларынан, Т-клеткаларының прекурсорларынан және жетілген Т-клеткаларынан дамиды. НХЛ түрлі подтиптерді қамтиды, олардың әрқайсысының эпидемиологиясы, этиологиясы, иммунофенотиптік, генетикалық, клиникалық ерекшеліктері және терапияға реакциялары әртүрлі [9].

НХЛ екі топқа бөлінеді: «баяу» және «агрессивті», бұл аурудың болжамына байланысты. Ең көп тараған жетілген В-клеткалық ісіктерге фолликулярлық лимфома, Беркитт лимфомасы, диффузды ірі жасушалық В-лимфома, мантий жасушаларының лимфомасы, маргиналды аймақ лимфомасы және бастапқы орталық жүйке жүйесінің лимфомасы жатады. Ересек Т-клеткалық лимфома мен микоз-фунгоид лимфомасы — ең көп тараған жетілген Т-клеткалық лимфомалар. НХЛ емдеуі қатерлі ісіктің сатысына, типіне, лимфоманың түріне және науқастың жеке факторларына (мысалы, симптомдар, жас, жұмыс жағдайы) байланысты айтарлықтай өзгереді [10].

Гистиоцитома – сирек кездесетін, асқазанның қосалқы тіндерінен дамитын қатерлі ісік. Гистиоцитома – бұл Лангерганс жасушаларында пайда болатын жақсы сипатты ісік (жасушалар, иммундық жүйенің қызметін атқаратын, қоршаған ортамен байланыста болатын тіндерде, мысалы, мұрын, асқазан, ішек және өкпе, бірақ негізінен тері бетінде орналасады). Бұл жасушалар дендритті немесе гистиоциттер деп те аталады [11].

Гистиоцитомалар иттерде жиі кездеседі. Мысықтар гистиоцитомалармен ауырмайды. Дүниежүзінде мысықтардағы өкпе гистиоцитозы бойынша 10 жағдай тіркелген. Кейбір ит тұқымдары бұл ауруға көбірек бейім (гладкошерт ретривер, бультерьер, боксёр, такса, кокер-спаниель, неміс дога және шелти). Бұл ауру жас жануарларда, екі-үш жасқа дейін жиі кездеседі және иттердің барлық тері ісіктерінің шамамен 10% құрайды. Өте сирек жағдайларда гистиоцитомалар ересек жаста да байқалуы мүмкін [12].

Ісік көбінесе басында, құлақтың қалқандарында, денеде, мойында және аяқтардың алдыңғы бөліктерінде орналасады. Әдетте бұл жалғыз ісік, шар тәрізді болады. Оның өлшемі әдетте 2,5 см-ге дейін жетеді. Тексеру барысында жаңа түзілім теріден көтеріле отырып, алопеция белгілерімен (жүннің болмауы) көрінеді. Жануарға ол ешқандай дискомфорт әкелмейді. Бірақ гистиоцитома дамыған кезде жарақаттанып, қансырауы мүмкін, бұл екінші микроорганизмдер қосылуына әкеліп соғуы мүмкін. Мұның нәтижесінде жануарда қышыма пайда

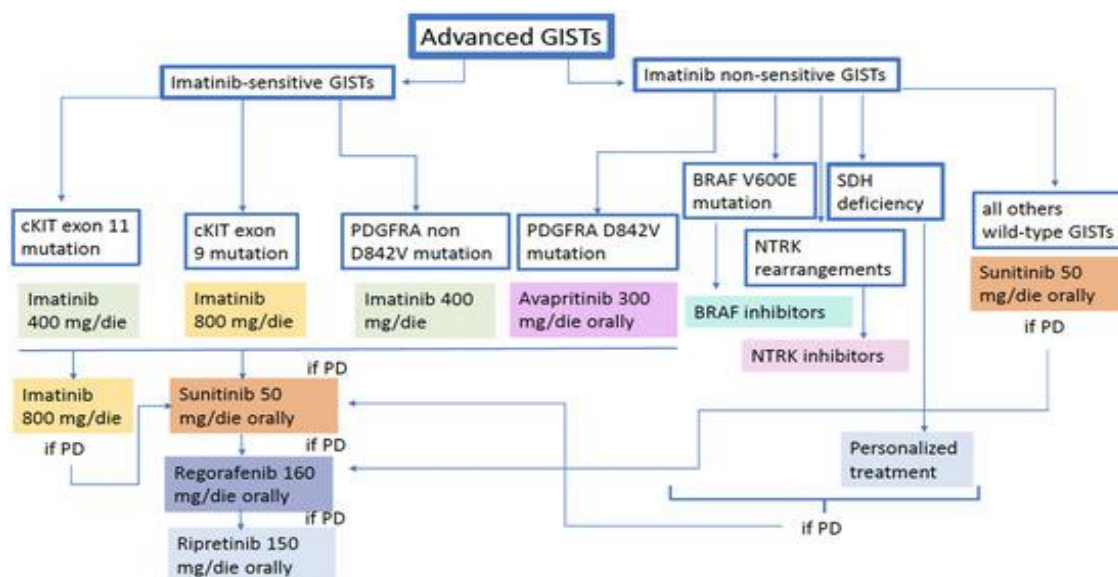
болып, өзін-өзі жарақаттауы мүмкін. Ісік қызыл түсті, себебі оның бетінде жұқа эпидермис бар. Бұл типтегі ісіктердің пайда болу себептері зерттелмеген. Генетикалық аномалиялар, канцерогендердің әсері, радиация, иммунологиялық себептер – олардың тек кейбірі ғана. Этиологиялық фактордың әсерінен жасушаның геномында мутациялар орын алады. Гистиоциттердің пролиферациясы ісік немесе қабыну сипатындағы аурулардың пайда болуына әкеледі [13-14].

Гастроинтестинальды стромальды ісік (GIST) – асқазан мен ішек арасындағы дәнекер тіндерінен шыққан қатерлі ісік. Гастроинтестинальды стромальды ісік (ГИСИ) – асқазан-ішек жолдарының стромалық тіндерінен туындайтын ісік, олар асқазан мен ішектің қабырғасының қосымша ұлпаларында, яғни қабықшада, бұлшықеттерде, қан тамырларында және нервтерде дамиды. Бұл ісіктер асқазан мен ішектің терең қабаттарында орналасып, жақсы немесе қатерлі сипаты бар болуы мүмкін. ГИСИ дамуында көбінесе генетикалық мутациялар маңызды рөл атқарады, әсіресе KIT және PDGFRA гендеріндегі өзгерістер. Мұндай мутациялар жасушалардың шамадан тыс көбейіп, стромалық тіндердің бұзылуына себеп болады, нәтижесінде ісік пайда болады [15].

Гастроинтестинальды стромальды ісіктер негізінен асқазан мен ішектің төменгі қабаттарында орналасса да, олар асқазан-ішек жолдарының кез келген бөлігіне әсер етуі мүмкін. Клиникалық тұрғыда бұл ісіктер асқазан-ішек жүйесінің қалыпты жұмысын бұзып, ас қорыту процесінің ақаулары, қан кетулер, құсулар, іштің кебуі және ауырсыну сияқты белгілерді тудыруы мүмкін. Симптомдар ісіктің көлемі мен орналасуына байланысты әртүрлі болады, ал кейде ісік асқазан-ішек жолдарының жарылуына немесе ішек тосқауылына әкелуі мүмкін [16].

Диагностика негізінен эндоскопия, ультрадыбыстық зерттеу, компьютерлік томография (КТ) және магнитті-резонанстық томография (МРТ) сияқты әдістермен жүргізіледі. Сонымен қатар, гистологиялық зерттеулер мен молекулярлық биологиялық әдістер ісіктің қатерлігін және генетикалық маркерлерін анықтауға мүмкіндік береді. Емдеу көбінесе хирургиялық жолмен жүзеге асырылады, әсіресе ісік толық алынып тасталған жағдайда. Егер ісік агрессивті болса немесе метастаздар байқалса, химиотерапия мен радиотерапия да қолданылуы мүмкін [17].

Жоғарыда сипатталған әдістердің ұсынысы келесі суретте көрсетілген (2-сурет).



2 сурет – GIST өңдеу алгоритмі

Гастроинтестинальды стромальды ісіктер иттерде жиі кездеседі, бірақ мысықтарда өте сирек байқалады. Иттерде бұл ісіктер көбінесе асқазан мен ішектің әртүрлі бөліктерінде орналасып, ас қорыту жүйесінің бұзылуымен сипатталады. Диагностиканы уақытында жүргізу және дұрыс емдеу әдістерін қолдану өте маңызды [18].

1.2 Асқазан қатерлі ісігінің дамуына әсер ететін негізгі факторлар

Генетикалық факторлар: Ауруға бейім адамдардың отбасылық тарихы мен тұқым қуалаушылық жағдайлары. Егер жақын туыстарында (мысалы, ата-аналар, бауырлар) асқазан қатерлі ісігі анықталған болса, адамның бұл ауруды дамыту қаупі жоғары болады. Бұл көрсеткіш генетикалық мутациялар мен тұқым қуалайтын факторлардың әсерінен болуы мүмкін. Асқазан қатерлі ісігінің дамуы клеткалық өсу, бөліну және апоптоз процестерінің бұзылуына әкелетін бірнеше маңызды генетикалық мутациялармен байланысты. Бұл мутациялар клеткалардың бақыланбайтын көбеюіне және ісік клеткаларының пайда болуына ықпал етеді [19].

Асқазан қатерлі ісігінің дамуы жасуша пролиферациясын, апоптозды, ДНҚ-ның қалпына келуін және жасушааралық байланысты реттейтін маңызды гендердің мутацияларымен байланысты. CDH1, TP53, KRAS, BRAF, HER2/neu және APC гендеріндегі өзгерістер жасушалардың бақылаусыз өсуіне, жасушааралық байланыстардың әлсіреуіне және ісік жасушаларының агрессивті қасиеттерінің дамуына ықпал етеді (3-сурет).

№	Ген атауы	Ген функциясы	Ақауы нәтижесінде не болады?
1	CDH1	E-cadherin ақуызының синтезі (жасушааралық байланыс)	Жасушалардың байланысы әлсірейді, ісік жасушалар таралады (диффузды типті асқазан рагы)
2	TP53	Ісік супрессорлық ген (жасушалық циклді бақылау және апоптоз)	ДНҚ зақымдалғанда жасушаның өзін-өзі жоюы бұзылады, мутациялар жинақталады
3	KRAS	Жасушаішілік сигнал беру (RAS/MAPK жолы)	Жасуша өсуі мен бөлінуі бақылаусыз жүреді, ісіктің дамуына әкеледі
4	BRAF	Сигнал беру (RAS/RAF/MEK/ERK жолы)	Жасушалардың бөлінуі мен тірі қалуы күшейеді, қатерлі ісік дамуына әсер етеді
5	HER2/neu (ERBB2)	Өсу факторларының рецепторларының синтезі	Рецепторлардың шамадан тыс белсенділігі нәтижесінде жасуша пролиферациясы күшейеді (HER2-позитивті асқазан рагы)
6	APC	Жасуша бөлінуін реттеу (ісік супрессоры)	Полиптердің пайда болуы және олардан ісік дамуы мүмкін

3 сурет – Асқазан қатерлі ісігінің дамуында маңызды рөл атқаратын гендер

1. Олардың ішінде ең жиі кездесетін және маңызды келесі генетикалық өзгерістер бар:

TP53 гені: TP53 гені клеткалық циклді реттейтін негізгі ген болып табылады. Бұл геннің кодтайтын ақуызы клеткалардың өсуін және бөлінуін бақылап, ДНҚ зақымдануы кезінде апоптоз немесе клеткалық бөліну процесін тоқтату арқылы жасушалардың тұрақтылығын қамтамасыз етеді. TP53 генінің мутациясы бұл процестердің бұзылуына әкеліп, клеткалардың бақыланбайтын өсуіне және ісіктің пайда болуына жол ашады [20].

E-cadherin (CDH1) гені: E-cadherin гені клеткалар арасындағы адгезияны қамтамасыз ететін ақуызды кодтайды. CDH1 геніндегі мутациялар клеткалар арасындағы байланысты бұзып, оларды араласудан айырып, ісік пайда болуына ықпал етеді. Бұл мутациялар әсіресе асқазан қатерлі ісігінің тұқым қуалайтын түрінде жиі кездеседі [21].

APC гені: APC генінің мутациялары негізінен колоректальды ісіктермен байланысты болса да, асқазан қатерлі ісігінің дамуына да әсер етуі мүмкін. APC гені клеткалардың өсуін және пролиферациясын реттейтін маңызды ген болып табылады. Оның мутациясы полиптердің дамуына әкеліп, осы полиптерден асқазан қатерлі ісігіне себеп болатын ісіктердің пайда болуына ықпал етуі мүмкін [22].

KRAS және BRAF гендері: KRAS және BRAF гендері клеткалардың бөлінуін және дифференциациясын реттейтін маңызды сигналдық жолдарда рөл

атқарады. Бұл гендерде кездесетін мутациялар клеткалардың бақыланбайтын бөлінуіне әкеліп, асқазан қатерлі ісігінің дамуын тездетеді. Олар сондай-ақ ісіктің метастаздарына және агрессивті өсуіне ықпал етеді [23].

HER2/neu гені: HER2 гены клеткалардың өсуі мен бөлінуін реттейтін белокты кодтайды, және оның артық экспрессиясы ісіктің өсуін жылдамдатып, метастаздардың пайда болуына себеп болады. HER2 генінің жоғары экспрессиясы асқазан қатерлі ісігінің агрессивті түріне және оның емделу қиындығына әкеледі. Бұл генетикалық мутациялар асқазан қатерлі ісігінің пайда болуына, оның прогрессиясына және метастаздарға әсер ететін негізгі факторлар болып табылады. Осы мутацияларды зерттеу рақты ерте кезеңдерде анықтау мен тиімді емдеу әдістерін әзірлеуге мүмкіндік береді, бұл өз кезегінде аурудың емделу нәтижелерін жақсартуға ықпал етеді [24].

2. Хеликобактер пилори инфекциясы: *H. pylori* – бұл асқазанның шырышты қабатында тіршілік ететін алғаш ашылған бактерия, ол асқазанның қышқыл ортада аман қалуға қабілетті және созылмалы гастриттің ең жиі себебі болып табылады. Маршалл мен Уоррен *H. pylori* бактериясын 1980 жылдары асқазанның шырышты қабатынан бөліп алғаннан кейін, асқазан енді стерильді орта деп саналмайды. *H. pylori* – спираль тәрізді, микроаэрофильді, грамтеріс бактерия, ол асқазанның шырышты қабатын өтіп, адам асқазанында ұзақ мерзімді колонизация қалыптастыруы мүмкін. *H. pylori* көптеген вируленттілік факторларына ие, оның ішінде цитотоксин-ассоциирленген ген А (CagA) және вакуолярлық цитотоксин А (VacA) бар. CagA ақуызы *H. pylori*-дан иесінің жасушаларына Cag IV (T4SS) секрециялық жүйесі арқылы тасымалданады, бұл көптеген төменгі деңгейдегі сигналдық жолдарды бұзып, цитопатикалық әсерлерге және кейіннен жасушалардың трансформациясына әкеледі. VacA — бактериялық колонизация мен асқазан эпителийінде тіршілігін сақтауға жауапты ең маңызды вируленттілік факторларының бірі; VacA гены *H. pylori* штаммдарының барлық түрлерінде кездеседі. VacA-s1m1 генотипі, әдетте, созылмалы гастритпен ауыратын *H. pylori* инфекциясымен науқастарда кездеседі, ал *H. pylori* туындатқан асқазан қатерлі ісігімен (GC) инфекцияланған адамдарда vacA-s1 және vacA-m1 аллельді варианттары GC-ға сезімталдықты едәуір арттырады, *H. pylori* бактериясымен асқазан эпителийінің жасушаларының инфекциясы нәтижесінде вируленттілік факторларының босап шығуы NF-κB (ядерлік фактор κB), ERK/MAPK (внеклеточная сигнально-регулируемая киназа/митоген-активированная протеинкиназа), JAK-STAT (стимулированный цитокинами трансдукциясы) сигналдық жолдарын белсендіре алады және асқазан эпителийінің жасушаларын зақымдайтын метилирование, апоптоз және некроз сияқты процестерге қатысады, бұл жасуша хост ақуыздарының экспрессиясын бақылайды және асқазан эпителийінің жасушаларының өсуіне әсер етуі мүмкін [25-26].

3. Тамақтану: Тұзды, консервіленген тағамдарды көп тұтыну, көкөністер мен жемістердің жетіспеушілігі асқазан қатерлі ісігіне ықпал етуі мүмкін. Оңтүстік Кореядағы ірі когорттық зерттеу тұзды тағамдарды көп тұтынатын адамдарда асқазан рагының қаупі жоғары болатынын көрсетті, өйткені тұзды

тағамдар асқазанның шырышты қабатын тікелей зақымдап, гастритке әкелуі мүмкін. Үндістандағы эпидемиологиялық зерттеу қышқыл диетаның асқазан рагының тәуелсіз қауіп факторы екенін көрсетті. Тағамдық әдеттердің асқазан рагының дамуына әсері көрсеткендей, қуырып немесе грильде пісірілген тағамдарды жиі тұтыну және ащы тағамдарды жеу асқазан рагының дамуына әсер ететін маңызды факторлар болып табылады.

4. Шылым шегу және алкоголь: Түтін мен алкогольді көп тұтыну асқазан қатерлі ісігінің дамуына себеп болуы мүмкін. Көптеген зерттеулер темекі шегу мен асқазан рагы арасындағы өзара байланыстың асқазан рагының қауіп факторы ретінде темекі шегуді қосу үшін жеткіліксіз екенін көрсетті, бірақ Халықаралық қатерлі ісікпен күрес агенттігі (ХҚКА) 2002 жылы темекі шегудің асқазан рагының даму қаупі ретінде жеткілікті дәлелдер бар екенін атап өтті. Бұл біздің 286 қытайлық зерттеуден алынған қорытындыларымызбен сәйкес келеді, темекі шегу асқазан рагының тәуелсіз қауіп факторы болған (OR = 1,28; 95% ДИ: 1,22-1,34), жүрекке қатысы жоқ асқазан рагы (OR = 1,24; 95% ДИ: 1,12-1,37) және жүрек рагы (OR = 1,33; 95% ДИ: 1,12-1,57) бойынша. Темекі түтіні мен алкоголь – танылған канцерогендер, алкогольді тұтыну соңғы рет жарияланған канцерогендер тізімінде типтік канцерогендік фактор деп есептеледі [27].

5. Жас және жыныс: Қатерлі ісік әдетте 50 жастан асқан ер адамдарда көбірек байқалады. Отбасылық анамнез асқазан рагының айқын және күшті қауіп факторы болып табылады. Асқазан рагының көп бөлігі спорадиялық болса да, асқазан рагының шамамен 10%-ында отбасылық жинақталу байқалады, 50 жасқа дейінгі асқазан рагының дамуы отбасылық анамнезбен байланысты болуы мүмкін. Асқазан рагының отбасылық тарихы оның даму қаупін арттырады, ал бірінші дәрежедегі туыстарда асқазан рагының даму қаупі 1,3-тен 3,0-ге дейін ауытқиды, бұл асқазан рагының отбасылық анамнезі тәуелсіз қауіп факторы екенін көрсетеді. Отбасылық анамнездің асқазан рагының қауіп факторы ретіндегі дәлелдері осы зерттеуде бағаланды, біз Қытайдағы асқазан рагы мен отбасылық анамнез арасындағы байланысты зерттеген көптеген зерттеулерді қарастырлық, нәтижелер көрсеткендей, асқазан рагының отбасылық тарихы асқазан рагының дамуы мен айтарлықтай байланысты болған (OR = 1,87; 95% CI: 1,81-1,93), асқазанның жүрекке қатысы жоқ рагы (OR = 3,28; 95% ДИ: 1,75-6,13) және жүрек рагы (OR = 2,46; 95% CI: 1,25-4,85) бойынша. Сондықтан асқазан рагының отбасылық анамнезі бар тұлғалардың генетикалық параметрлерін анықтау бұл ауруды дұрыс диагностикалау мен емдеуде маңызды қадам болып табылады [28].

6. Экологиялық факторлар: Қоршаған ортадағы зиянды химиялық заттармен жұмыс істеу, сондай-ақ ластанған аймақтарда өмір сүру де асқазан қатерлі ісігінің даму қаупін арттырады. Тамақтану әдеттер, ластану, өмір салты және микробиота сияқты қоршаған орта факторлары ісіктердің басталуында, прогрессінде және болжамында шешуші рөл атқарады. Мысалы, темекі шегу, ауаның ластануы, азот оксидтері және асбест өкпенің қатерлі ісігінің қаупінің жоғарылауымен байланысты. Алкогольді тұтыну, семіздік және жоғары майлы диеталар сүт безі қатерлі ісігінің қаупін арттыруы мүмкін. Майы жоғары,

талшықтары аз диеталар, қызыл және өңделген ет, судың ластануы мен өнеркәсіптік химиялық заттардың әсері колоректальды қатерлі ісіктің негізгі қауіп факторлары болып табылады. Бұл қоршаған орта факторлары ісіктің басталуына әсер етіп қана қоймайды, сонымен қатар ісіктің дамуы мен болжамына айтарлықтай әсер етеді. Бұл факторлардың қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерімен өзара әрекеттесуін түсіну тиімдірек алдын алу және араласу стратегияларын қалыптастыруға көмектесуі мүмкін, осылайша қоғамдық денсаулықтың нәтижелерін жақсартыды. Асқазан қатерлі ісігінің дамуындағы сыртқы орта факторларының рөліне көбірек көңіл бөлінуде. Асқазан қатерлі ісігінің пайда болуында және өршуінде қоршаған ортаның әртүрлі факторлары маңызды рөл атқаруы мүмкін. Бұл мақалада осы факторлардың егжей-тегжейлі талқылануы, соның ішінде қоршаған орта факторлары, өмір сүру немесе жұмыс істеу, тамақтану әдеттері, өмір салты және вирустық және бактериялық инфекциялар қарастырылған (суретті қараңыз. Асқазан обыры мен қоршаған орта факторларының арасындағы байланысты зерттей отырып, бұл зерттеу басқа ғалымдардың әрі қарайғы зерттеулеріне анықтама беруге, сол арқылы асқазан обырының жаһандық дамуының алдын алу стратегиясын дамытуға және асқазан қатерлі ісігінің күрделілігін төмендетуге үлес қосуға бағытталған. патогенезі және оның қоршаған орта факторларымен байланысы болашақта алдын алу және емдеу стратегияларында жаңа бағыттарға жол ашуы мүмкін [29].

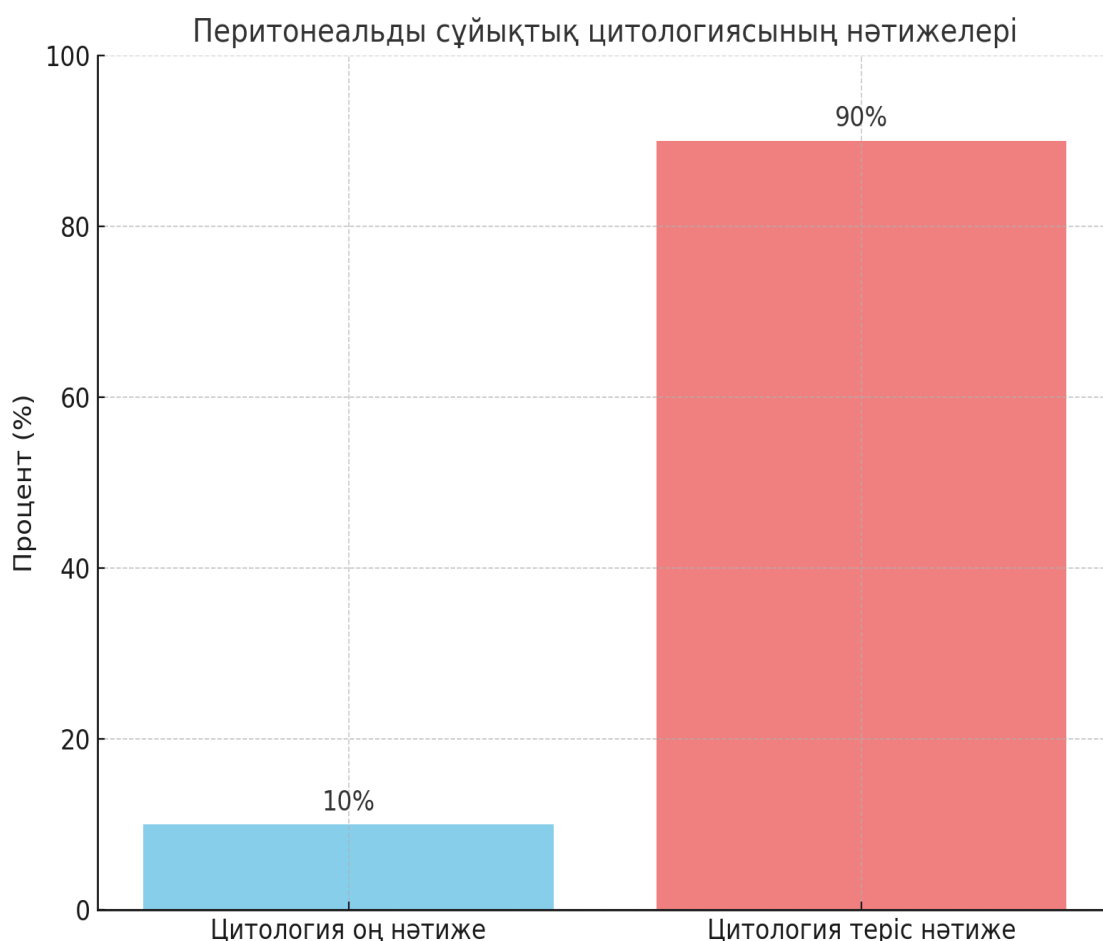
1.3 Асқазан қатерлі ісігін диагностикалау мен емдеудің заманауи әдістеріне шолу

Асқазан қатерлі ісігі (асқазан обыры) асқазанның шырышты қабығынан басталатын қатерлі ісік түрі болып табылады. Бұл ауру әлемде кең таралған және өлім-жітімнің жоғары деңгейімен сипатталады. Асқазан обырының ерте кезеңдерінде симптомдар айқын байқалмайды, сондықтан оны ерте анықтау қиынға соғады. Аурудың дамуының негізгі қауіп факторлары арасында *Helicobacter pylori* инфекциясы, тұқым қуалаушылық бейімділік, дұрыс емес тамақтану, темекі шегу және алкогольді шамадан тыс тұтыну жатады. Асқазан обырының ерте кезеңдерінде симптомдар жиі байқалмайды немесе жеңіл болады. Ауру дамыған сайын келесі белгілер пайда болуы мүмкін:

- Тәбеттің төмендеуі және салмақ жоғалту: Науқастар тамақтанудан бас тартып, салмақ жоғалтуы мүмкін.
- Іштің ауыруы және дискомфорт: Асқазанның жоғарғы бөлігінде ауырсыну, түтіккендік немесе толықтық сезімі болуы мүмкін.
- Жүрек айнуы және құсу: Асқазанның өткізгіштігінің төмендеуі нәтижесінде жүрек айнуы мен құсу байқалуы мүмкін.
- Қара немесе қанды нәжіс: Ішкі қан кетулер нәтижесінде нәжістің түсі қара немесе қанды болуы мүмкін.
- Жалпы әлсіздік және шаршау: Аурудың дамуы жалпы әлсіздік пен шаршауға әкелуі мүмкін [30].

Асқазан қатерлі ісігінің диагностикасы. Асқазан қатерлі ісігі злокачествалы ісіктердің ондығына кірмейді, бірақ әлемде қатерлі ісіктен өлімнің ең көп тараған себептерінің бірі болып табылады. Шығыс және Батыс елдеріндегі ісіктердің биологиялық айырмашылықтары халықаралық зерттеулер негізінде емдеудің стандарттарын анықтауды қиындатады. Аденокарцинома кезінде жүйелі химиотерапия, сәулелік терапия, хирургия, иммунотерапия және мақсатты терапия дәлелденген тиімділікке ие, сондықтан емдеуді таңдау үшін көпсалалы тәсіл өте маңызды. Резекцияға ұшыраған асқазан қатерлі ісігінде үш дәрілік химиотерапия қазіргі уақытта қабылданған және локализован ауруда стандартты цитотоксикалық химиотерапияның платосы болуы мүмкін. Асқазан қатерлі ісігін молекулалық субтиптерге негізделген жіктеу жеке терапияны жүргізуге мүмкіндік береді. Биомаркерлер, атап айтқанда микросателлитті тұрақсыздық (MSI), программаланған жасуша өлімінің 1 лиганд (PD-L1), адам эпидермальды өсу факторы 2 рецепторы (HER2), ісік мутациясының жүктемесі (TMB) және Эпштейн Барр вирусы (EBV), жүйелі терапияның тәсілдерін жандандырып, иммунотерапия мен мақсатты терапиядан пайда көретін халық топтарын анықтауға мүмкіндік береді. Аденокарциноманың аз дифференциаланған гистологиялық подтиптері мен иммунотерапияның белсенділік маркерлері жоқ науқастар үшін маңызды зерттеу мүмкіндіктері әлі де бар [31].

Жаңа диагностикаланған асқазан қатерлі ісігі бар науқастар жиі диспепсия мен рефлюкспен бірге жоғары эндоскопиялық зерттеу алады, сондай-ақ аурудың прогрессиясын көрсетуі мүмкін белгілер немесе симптомдар болады, мысалы дисфагия, салмақ жоғалту, асқазан-ішек қан кетуі, анемия және құсу. Көп жағдайда бастапқы ісіктің деңгейін анықтауға қатысты нақты өлшемдер жоқ, және эндоскопиялық ультрадыбыстық зерттеу (EUS) қосымша клиникалық кезеңді қамтамасыз етуі мүмкін. Эндоскопиялық ультрадыбыстық зерттеу сирек кездесетін ерте ісікті (T1) анықтау үшін өте пайдалы болуы мүмкін, ол эндоскопиялық резекция немесе бастапқы операциядан пайда көре алады. Көптеген ісіктер T2–4 деңгейінде болады, бірақ EUS және визуализацияның түйінді метастаздарды дәл анықтау қабілетінде белгілі шектеулер бар. ПЭТ-КТ визуализациясында клеткалық сақина түріндегі нашардифференциаланған гистологиялық типтегі ісіктер немесе шырышты белгілері жоқ ісіктер көбінесе жоғары сіңіруді көрсетпейді. Перитонеальды жуу арқылы операциядан кейінгі лапароскопия бастапқы емдеудің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады, өйткені карциноматоз 20%-дан астам науқастарда перитонеальды бездер ауруының визуалды белгілері жоқ кезде анықталады. Сондай-ақ, перитонеальды ішек цитологиясы тек 10%-ға жуық науқастарда анықталады, бұл да IV кезеңді ауруды көрсетеді (график 1 көрсетілген) [32-33].



4 сурет – Асқазан қатерлі ісігінде перитонеальды сұйықтық цитологиясының диагностикалық нәтижесі

Қазіргі таңда Ұлттық кешенді онкологиялық желі (NCCN) нұсқаулықтарын да бұл процедура тек 2B категориясының ұсынысымен анықталған, яғни NCCN бұл процедураның көрсетілімін біркелкі ұсынбайды, бірақ ол көптеген орталықтарда IV кезеңіндегі радиологиялық жасырын ауруды диагноз қоюдағы маңызды салдарларды ескере отырып стандартты болып табылады. Лапароскопиялық зерттеудің қауіптері төмен, және амбулаторлық процедураны жүйелік терапияны тез бастау үшін порт орналастырумен біріктіруге болады. Егер лапароскопия операцияға дейінгі терапиядан кейінгі резекцияға дейін кейінге қалдырылса, IV кезеңді ауруды анықтау аурудың прогрессиясын білдіреді, ол диагноз қойылған кезде болуы мүмкін. Диагноз кезінде бастапқы кезеңнің дұрыс анықталуы жүйелік терапияның салдарына, операцияны күтудің қажетсіз кідірістерін болдырмауға және клиникалық зерттеулерге қатысу мүмкіндігін арттыруға әсер етеді.

Бірақ ең бастысы, науқастар аурудың деңгейі мен емдеудің потенциалын мүмкіндігінше ертерек түсінуі керек. Потенциалды резекцияға жарамды ауруы бар науқастарды емдеудегі жаңа даму ретінде микроспутниктердің тұрақсыздығын (MSI) тексеру ұсынылуы қарастырылуда. Кейбір зерттеулер MSI жоғары қатерлі ісігі бар науқастардың стандартты жүйелік химиотерапиямен емдеу кезінде қолайсыз онкологиялық нәтижелер көрсетуі мүмкін екенін

хабарлайды. MAGIC зерттеуінің кейінгі талдауында, MSI жоғары ісіктері бар науқастардың, MSS/MSI төмен ісіктері бар науқастармен салыстырғанда, тек хирургиялық араласу арқылы тіршілік ұзақтығының жақсарғаны, бірақ периперациялық химиотерапия мен операциямен өмір сүру ұзақтығының төмендегені байқалды. Дәл сол сияқты, CLASSIC зерттеуінің пост-спецификалық талдауы MSI жоғары резекциялық ісіктері бар науқастардың адьювантты химиотерапия кезінде аурусыз өмір сүру ұзақтығының артықшылығын байқамағанын көрсетті. Кейбір орталықтар MSI жоғары ісіктері бар науқастарға операциядан бұрын иммунотерапияны қарастыруды ұсынады. Иммунотерапияны және химиотерапияны өткізу мәселесі MSI-H ісіктері бар науқастарға операция алдында зерттелмеген.

KEYNOTE-585 – бұл пембролизумабты периперациялық химиотерапияға қосу тиімділігін бағалайтын 3 кезенді кездейсоқ, қосымша соқыр зерттеу (NCT03221426), бұл MSI-H рагы бар науқастарда иммундық бақылау нүктелерін блоктаудың рөлі туралы деректер бере алады. Мұндай күрделі жағдайларға ең жақсы шешімдер медициналық, радиациялық және хирургиялық онкология мамандарының араласуы арқылы қабылданады. Ұлттық нұсқаулықтар асқазан қатерлі ісігі бар науқастарға терапевтік шешімдер қабылдау үшін көпсалалы командалық тәсілді ұсынады. Аптасына бір рет тиісті мамандармен, оның ішінде гастроэнтерология, радиология, патология, сондай-ақ медициналық, хирургиялық және радиациялық онкология мамандарымен кездесу ұсынылады.

Патология мен визуализация нәтижелерін қарау жиі пайдалы және емдеуді өзгертуге немесе қосымша өңдеуді талап етуі мүмкін нәтижелерді анықтайды. Сонымен қатар, науқастардың емдеу нәтижелерін қайта қарау және жаңа зерттеулер үздіксіз медициналық білім берудің тамаша көзі болып табылады [34].

1.4 Асқазан қатерлі ісігін емдеудің заманауи әдістері

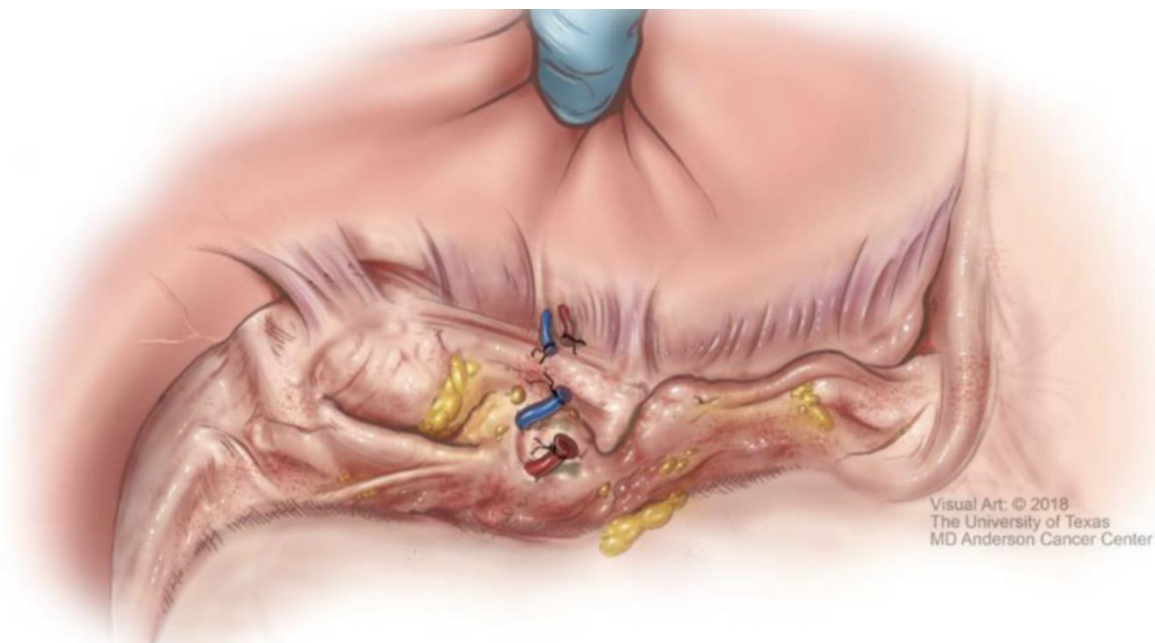
Потенциалды резекцияға жататын науқастар үшін клиникалық T2N0 немесе одан да ауыр ауруы бар науқастарға әдетте неоадьювантты/периперациялық терапия тағайындалады, ал кейінгі адьювантты терапиядан бұрын хирургия жасалмайды. Бұл әдістерді салыстыратын рандомизацияланған зерттеулер болмаса да, алғашқы әдіс максималды жүйелік терапияның жоғары ықтималдығын қамтамасыз етеді. Неоадьювантты химиотерапия сонымен қатар локальды прогрессирующей ісіктің төмендеуіне, микрометастатикалық ауруды жоюға және аурудың неоадьювантты терапия кезінде прогрессиясымен операциядан пайда ала алмайтын науқастарды анықтауға көмектеседі [35].

Адьювантты химио-сәулелік терапия . Адьювантты сәулелік терапияның рөлі аз анықталған. INT 0116 зерттеуі гастроэзофагеальді аденокарциномасы бар науқастарда операциядан кейін адьювантты химио-сәулелік терапияның бақылауға қарағанда тоғыз айлық жалпы өмір сүру кезеңін арттыратынын көрсетті.32 Алайда, бұл зерттеу тек 10% науқастардың D2 лимфаденэктомиасын жасағандығы туралы деректермен шектелген. Сондықтан адьювантты химио-сәулелік терапия операцияның жеткіліксіздігін өтеген болуы мүмкін, әрі бұл

пайда шынымен де сәйкес D2 лимфаденэктомиясы жүргізілген жағдайда сақтала ма деген сұрақ туындады. Кейінгі зерттеулерде адьювантты химиотерапия мен адьювантты химио-сәулелік терапияның немесе оның жоқтығының нәтижелері қарастырылды, бірақ оларда қайшылықты нәтижелер болды [36].

Предоперациялық химио-сәулелік терапия. Предоперациялық химио-сәулелік терапия - бұл категория 2B дәрежесіне жататын емдеу әдісі (дәлелдер деңгейі төмен негізде) науқастар үшін, олар предоперациялық терапиядан өтіп немесе жалпы неоадьювантты емдеу әдісін алады. Қазіргі ұсынымдарға енгізілген режимдер III фазаның рандомизацияланған бақылаулы зерттеулеріне негізделген, оның ішінде гастрозофагеальды қосылыстар немесе кішігірім рандомизацияланбаған II фазалы зерттеулер бар [37].

Эндоскопиялық резекция. Асқазанның ерте кезеңіндегі қатерлі ісігі батыс халықтарында сирек анықталады, бұл эндоскопиялық резекция жүргізуге мүмкіндік береді. Эндоскопиялық резекцияның қауіпсіз және сәйкес критерийлері кең ауқымды: жақсы немесе орташа деңгейде сараланған ісік гистологиясы, көлемі 2 см немесе одан аз, терең сілекей қабығына инвазиясыз және лимфо-сосудистық инвазиясыз. Осыған байланысты үлкен оментумның көлденең тоқ ішектен және мезоколонкалардан бөлінуі 5-суретте көрсетілген.

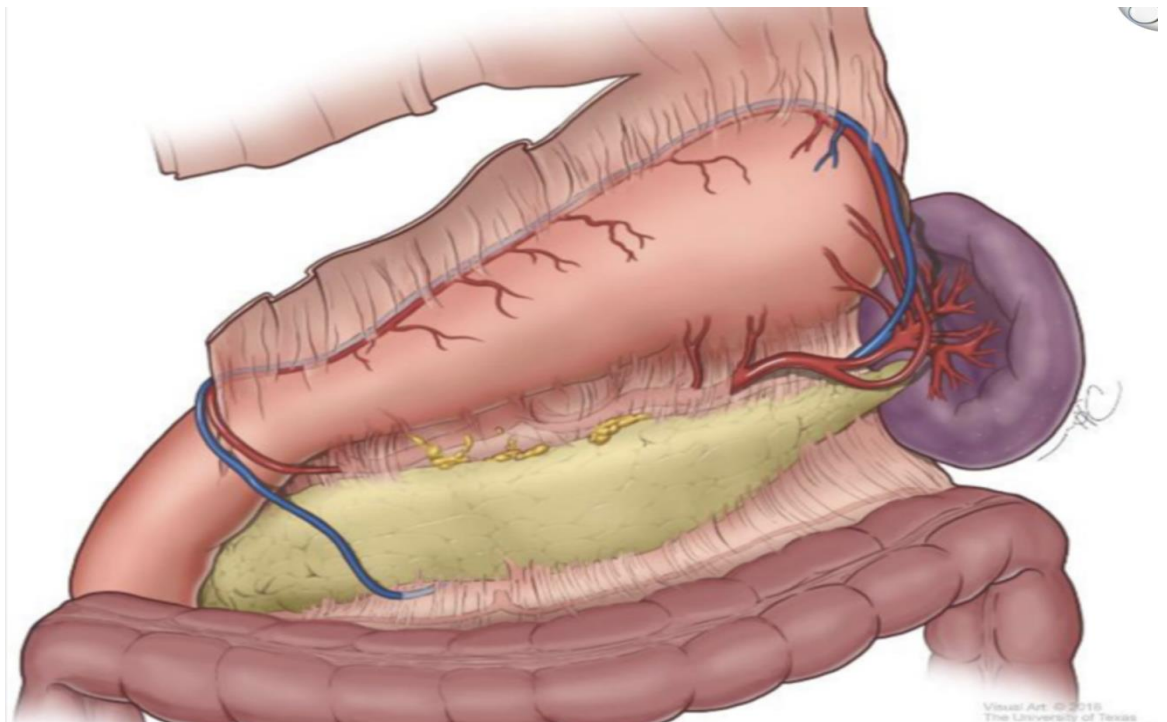


5 сурет – Үлкен оментумның көлденең тоқ ішектен және мезоколонкадан бөлінуі

Маңыздысы, бүйірлік және терең жиектердің айқын теріс нәтижесін алу қажет. АҚШ-та бұл өзгерістер сирек кездесетіндіктен, эндоскопиялық тәжірибешілерге мұндай әдістерді, мысалы, эндоскопиялық слизистық немесе

подслизистық резекция сияқты озық әдістерді меңгеру және сақтау қиын болуы мүмкін [38].

Хирургиялық резекция. Асқазан қатерлі ісігі кезіндегі хирургиялық опциялар негізінен субтотальды немесе толық гастрэктомиядан тұрады. Анатомиялық емес клиновидты резекция немесе шектеулі проксимальды гастрэктомияны қарастыру кезінде бірнеше сақтық шараларын қабылдау қажет. Біріншіден, батыс популяцияларында ісіктердің шамамен 75%-ы нашар сараланған және сондықтан диффузиялық түрде таралады, бұл теріс шекараларды қамтамасыз ету үшін кең резекцияны қажет етеді.⁴¹ Екіншіден, лимфа түйіндерінің зақымдануы T1a, T1b және T2 ісіктерінің шамамен 10%, 34% және 44%-ында байқалады.⁴² Үшіншіден, проксимальды гастрэктомия, блуждаушы нервтің тармағын резекциялау арқылы, пациенттерді ауыр созылмалы рефлюксқа ұшыратуы мүмкін. Ақырында, D2 лимфа түйіндерін адекватты алып тастау үшін анатомиялық резекция қажет, ал шектеулі резекциялардың қатерлі ісік нәтижелеріне әсері белгісіз. Техникалық аспектілер әр түрлі тәсілдерге байланысты ерекшеленуі мүмкін, келесі қадамдар гастрэктомияның анатомиялық мәліметтерін көрсетуге көмектеседі [39]. Соған байланысты 6-суретте асқазанның сол жақ тамырын байлау және кесу бейнесі берілген.



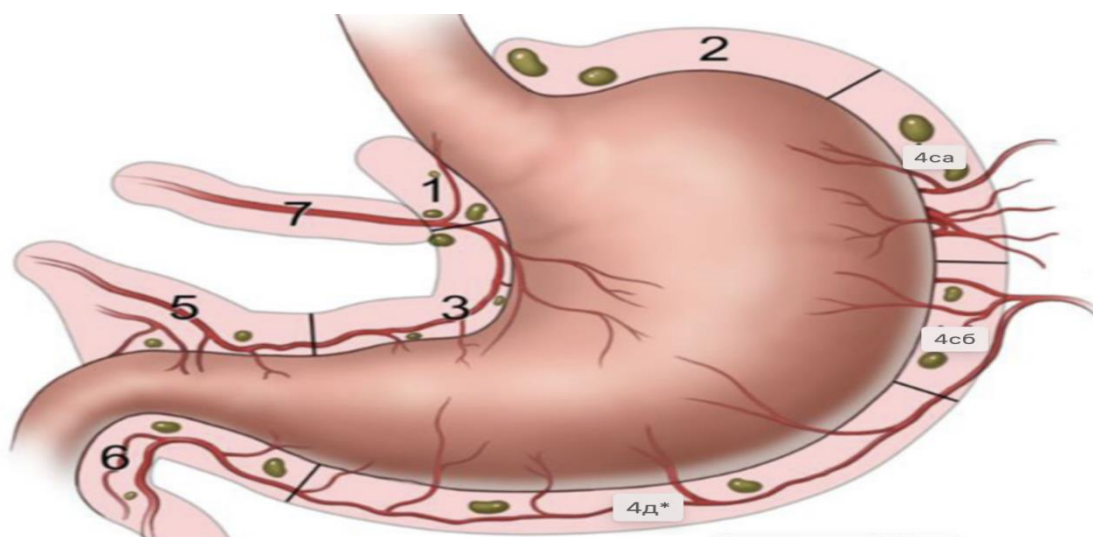
6 сурет – Асқазанның сол жақ тамырларын байлау және кесу

Эпидермаль факторлы өсу рецепторына (EGFR) бағытталған терапия — асқазан қатерлі ісігін емдеудің стратегияларының бірі. EGFR ингибиторлары бірқатар қатерлі ісік түрлерінде белсенді болса да, бұл дәрілер 3-фазада таңдалмаған науқастарда тиімділік көрсеткен жоқ. REAL-3 (панитумабпен немесе панитумабсыз бірінші қатарлы химиотерапия), EXPAND (цетуксимабпен немесе цетуксимабсыз бірінші қатарлы химиотерапия) және COG (гефитинибтің екінші қатарлы плацебомен салыстырғанда) зерттеулерінде EGFR ингибиторлары өмір сүру ұзақтығын жақсартқан жоқ.

Проспективті когорталық зерттеуде метастаздық гастроэзофагеальді аденокарциномасы бар науқастар EGFR амплификациясына скринингтен өтті және 6% (8/140) жағдайы анықталды, олардың 7-сі анти-EGFR терапиясын алды. ORR 58% (4/7) құрады, ал ауруды бақылау деңгейі 100% (7/7) болды, бұл EGFR ингибиторларын жеке науқастарда қосымша зерттеу қажеттігін көрсетеді. Биомаркерлерге бағытталған дәрілерді дамытуға қосымша, жүйелік терапияны қазіргі заманғы визуализация әдістері арқылы басқаруға және акпараттандыруға болады. Жаңа трассерлерді, мысалы, радиомаркерленген трастузумабты қолдана отырып, позитронды-эмиссионды томография (ПЭТ) ісіктің гетерогендігін уақыт өте келе бағалауға және бақылауға көмектеседі және бұл белсенді зерттеу саласы болып табылады.

Перитонеум асқазан рагы кезінде диагноз қойылған кезде метастаздық аурудың ең көп кездесетін орны болып табылады, бірақ бұл сондай-ақ әлеуетті емдік хирургиядан кейін рецидивтің ең жиі болатын жері, сондықтан ол жаңа терапевтік тәсілдер үшін жақсы мақсат болып табылады [40].

Осы әдіс арқылы D1 немесе аймақтық лимфа түйіндерін кесу иллюстрациясын бақылау мүмкіндігіне қол жеткіздік (7-сурет).



7 сурет – D1 немесе аймақтық лимфа түйіндерін кесу иллюстрациясы

Қазіргі системалық химиотерапия перитонеальды аурумен ауыратын науқастарда өмір сүру деңгейін жақсартатыны көрсетілген, бірақ тек орташа есеппен 4 айға, халыққа байланысты. Асқазан рагы бар науқастарда ішкі қуыстағы химиотерапияны қыздырумен (HIPEC) қолдануға кейбір қызығушылық болды, өйткені перитонеальды аурудан басқа бастапқы ошақтардан, мысалы, аппендициттің шырышты ісіктері, жұмыртқа бездерінің рагы және мезотелиома ауруларымен салыстырғанда өмір сүру деңгейін жақсартқан. Асқазан рагы бар перитонеальды ауруы бар науқастарда HIPEC бойынша тек бір аяқталған және жарияланған рандомизацияланған бақылаулы зерттеу бар.

Бұл Қытайдан шыққан шағын зерттеу циторедукция және HIPEC алған науқастардың өмір сүру деңгейінің тек циторедукция алғандарға қарағанда жоғары екенін көрсетті. Алайда өмір сүру деңгейінің көрсеткіштері қомақты болмады және бұл зерттеуде барлық науқастар операцияға дейін жүйелі терапия алған жоқ. Еуропадан алынған соңғы есептеуші тіркеу де циторедукция және HIPEC алған науқастарды салыстырды.⁹¹ Ескеретін жайт, HIPEC алған науқастар ұзақ мерзімді өмір сүру деңгейін 20%-ды көрсетті. GASTRIPEC зерттеуінің дәл осындай құрылымымен HIPEC артықшылықтарын циторедукцияға қосымша зерттейтін перспективалы рандомизацияланған бақылаулы зерттеу ерте тоқтатылды, бірақ бұл зерттеу HIPEC бойынша рандомизацияланған бақылаулы деректерді ұсынуы тиіс. Еуропадан тағы бір зерттеу, PERISCOPE II зерттеуі, HIPEC-ті стандартты системалық химиотерапиямен салыстырған кезде, ең маңызды сұраққа жауап береді.

Жақында CRITICS зерттеуінде, асқазан рагын резекциялауға болатын науқастарға периоперациялық терапияны зерттеген зерттеудің нәтижелері бойынша пациенттердің үлгілерін талдау жасалғаны хабарланды. Циркулирующая ісік ДНҚ-сы ақ қан клеткаларының өзгерістерін сүзгіден өткізу арқылы анықталды және емдеуден кейін рецидив болжамы жасалды.⁹⁷ Басқа 1630 пациенттің когортымен ctDNA нәтижелері геномдық өзгерістердің клиникалық және патологиялық сипаттамалармен және нәтижелермен корреляциясын көрсетті, бұл прогностикалық және болжамдық ақпарат ұсынды.⁹⁸ Болашақ зерттеулер ctDNA жинағын перспективалық тұрғыдан жинауға бағытталуы тиіс.

Емнен кейін тұрақты ctDNA болуын асқазан рагының минималды қалдық ауруының маркері болуы мүмкін, қазіргі уақытта ctDNA клиренсіне әкелуі мүмкін қосымша адъювантты терапияны анықтау үшін сынақтар жүргізілуде. Әсіресе, MSI ісіктері бар науқастарда адъювантты пембролизумаб зерттелуде (NCT03832569), ал HER2+ ісіктері бар науқастарда адъювантты трастузумаб пен пембролизумабтың комбинациясы трастузумабқа қарсы зерттелуде (NCT04510285) [41].

1.5 Асқазанның қатерлі ісігіндегі ген экспрессиясын зерттеудің маңыздылығы

Дәл осындай генетикалық мутациялар қалыпты асқазан жасушаларының қатерлі жасушаларға айналуына ықпал етеді. Гендерде орын алған өзгерістер нәтижесінде дұрыс ақуыз түзілмей, жасушалар өз функцияларын бұрмалап орындай бастайды. Бұл — ісік дамуының бастамасы. Ісіктің өсу қарқыны, оның таралу қабілеті мен емге реакциясы көбінесе қандай гендерде өзгерістер болғанына байланысты. Бүгінгі таңда асқазан обырын тудыратын молекулалық механизмдердің бірқатары зерттелгенімен, аурудың толық бейнесін түсіну үшін әлі де көптеген зерттеу қажет. Ген деңгейіндегі процестерді толық меңгеру — дәл диагностика жасау мен нәтижелі емді таңдаудың кілті. Асқазан обыры кезінде маңызды рөл атқаратын гендердің бірі — TP53. Бұл ген жасушаның көбеюін, ДНҚ-дағы ақауларды жөндеуді және зақымдалған жасушаның жойылуын бақылайды. TP53-дегі мутациялар осы функцияларды бұзып, обыр жасушаларының бақылаусыз өсуіне жол ашады [42].

Кесте 1 – Асқазан қатерлі ісігіне тән генетикалық бұзылыстар мен олардың салдары.

Генетикалық өзгерістер	Асқазан қатерлі ісігіне әсері
TP53 мутациясы	Жасуша циклінің бұзылуы, бақылаусыз көбею
Өсуге жауапты гендердің өзгерісі	Жасушалардың шамадан тыс пролиферациясы
Метастазға қатысатын гендер	Ісіктің басқа мүшелерге таралу мүмкіндігін арттыру
Емге жауапты гендердің бұзылысы	Терапияға төзімділік пен ем нәтижесінің нашарлауы

Сондай-ақ, асқазан қатерлі ісігінің дамуына CDH1 генінің мутациясы да себеп болуы мүмкін. Бұл ген жасушалар арасындағы байланысқа жауапты ақуыз — E-кадгеринді синтездейді. Бұл гендегі мутация жасушалардың бір-бірінен ажырауына, ісіктің еніп өсуіне (инвазиясына) ықпал етеді [44].

Сонымен қатар, HER2, c-MYC, KRAS, PIK3CA сияқты онкогендердің жоғары деңгейде экспрессиялануы асқазан обырының белсенді дамуына, терапияға жауаптың төмендеуіне және метастазға бейімділіктің артуына себеп болуы мүмкін. Кейбір асқазан обыры түрлері тұқым қуалайды. Мысалы, CDH1 мутациясы бар тұқым қуалайтын диффузды типтегі гастриялық обыр синдромы белгілі. Мұндай жағдайлар ерте кезеңде тексеріліп, алдын алу шараларын уақытылы жүргізуді талап етеді. Ген экспрессиясының деңгейін зерттеу заманауи онкологияда диагнозды нақтылау, болжам жасау және дербестендірілген емді таңдау үшін үлкен маңызға ие. Асқазан обыры кезінде кездесетін генетикалық өзгерістерді анықтау арқылы науқасқа сәйкес келетін

тиімді терапияны ұсынуға болады. Сондықтан бұл бағыттағы ғылыми жұмыстар қатерлі ісікті ерте кезеңде анықтау мен емдеу сапасын арттыру үшін өте маңызды [43].

Асқазанның қатерлі ісігі әлем бойынша өлімге әкелетін басты себептердің бірі болып табылады. Бұл аурудың дамуы күрделі молекулалық механизмдерге байланысты, оның ішінде генетикалық мутациялар мен гендердің экспрессиясындағы өзгерістер маңызды рөл атқарады. Ген экспрессиясын зерттеу рак клеткаларының дамуы, метастаздар мен ісіктің агрессивтілігі туралы жаңа түсініктер береді. Асқазан қатерлі ісігімен байланысты молекулалық процестерді тереңірек зерттеу рак диагностикасын, емдеуді және болжауды жақсартуға мүмкіндік береді. Ген экспрессиясы және рақтың даму механизмі.

Ген экспрессиясы — бұл белгілі бір геннің ДНҚ-дан РНҚ-ға және одан кейін ақуызға көшу процесі. Бұл процесс рак клеткаларында қалыптыдан өзгеше жүреді. Асқазан қатерлі ісігіндегі ген экспрессиясының өзгеруі молекулалық деңгейде рак клеткаларының гиперпролиферациясына, метастазға ұшырауына және емдеуге қарсылық көрсететін қасиеттерінің қалыптасуына себеп болады. Асқазанның қатерлі ісігінде көбінесе белгілі бір гендердің, мысалы, HER2, c-MYC, TP53 және EGFR сияқты онкогендер мен тұншықтырушы гендердің мутациялары мен аномалиялары байқалады. Осы өзгерістердің нәтижесінде клеткалар қалыпты реттеуден шығып, шексіз өсу мен бөліну процесіне кіріседі. Ген экспрессиясының өзгерістері мен рактің патогенезі. Асқазан қатерлі ісігінде ген экспрессиясының өзгерістері рак клеткаларының дамуын және оның агрессивтілігін анықтайды.

Онкогендердің экспрессиясы рак клеткаларының шексіз өсуіне ықпал етеді. TP53 генінің мутациялары клеткалардың апоптозға ұшырауына және бақылаусыз өсуіне әкеледі. Сонымен қатар, EGFR және HER2 сияқты онкогендердің артық экспрессиясы рак клеткаларының метастаз жасау қабілетін арттырады. Диагностика мен емдеуде ген экспрессиясының маңызы. Ген экспрессиясын зерттеу рақтың диагностикасы мен емдеуі үшін өте маңызды. Генетикалық тесттер арқылы рактің түрлі субтиптерін анықтауға болады. Бұл әртүрлі емдеу әдістерінің таңдалуына мүмкіндік береді. Гендік экспрессияның өзгерістері арқылы рақтың агрессивтілігін, емдеуге реакциясын болжайды [44].

Генетикалық маркерлерді пайдалану ерте диагностика мен болжаудың негізі болып табылады. RT-PCR, Next-Generation Sequencing (NGS) және микроарнайы анализдер сияқты әдістер рақтың молекулалық ерекшеліктерін анықтауға және олардың агрессивтілігіне немесе метастаз жасау қабілетіне қатысты ақпарат алуға мүмкіндік береді. Мақсатты терапия мен генетикалық зерттеулер. Ген экспрессиясын зерттеу рақты емдеудің жаңа әдістерін әзірлеуге мүмкіндік береді. Молекулалық мақсатты терапия рак клеткаларына *rials* рецепторларын мақсатты етіп таңдаған дәрілердің көмегімен рак клеткаларының өсуін тоқтату немесе баяулатуға болады. Сонымен қатар, гендік терапия әдістері де жасалуда, бұл рак клеткаларын жою үшін жаңа генетикалық материал енгізу мүмкіндігін береді [45].

2 Зерттеу материалдары мен әдістері

2.1 Зерттеуде қолданылған биоинформатикалық бағдарламалар

Бұл дипломдық жұмыста қолданылған ақпараттар NCBI желісінен алынды. Ұлттық Биотехнологиялық Ақпарат Орталығы (NCBI) - биологиялық ақпарат пен деректерге арналған онлайн ресурстардың кең ауқымын, соның ішінде GenBank® нуклеин қышқылдарының реттілігі дерекқорын және PubMed дәйексөздері мен жаратылыстану журналдары үшін жарияланған рефераттар дерекқорын ұсынады. NCBI деректер базасы, биологиялық және медициналық тақырыптарда мәліметтерді ұсынатын жоғары технологиялық ресурс. Ол АҚШ-тағы Националды Биотехнологиялар Мәліметтері Мектебі (National Center for Biotechnology Information) бойынша құрылған. NCBI Америкадағы Ұлттық Денсаулық сақтау Институтының (NIH - National Institutes of Health) бір бөлігі [46].

1996 жылы ашылып, ақылы базалық ресурстардың өзара байланыстарын және биологиялық және геномдық мәліметтерді жинауға арналған. Бұл құрылымның негізі, биологиялық және геномдық мәліметтердің анықтамасын жасау, сақтау және білім беру барысында тиімді жүйелерді жасауға қолдау көрсетуге арналған. Ол биотехнологиялық мәліметтер, геномдық тақырыптар мен медициналық мәліметтер туралы басқа күнделікті мәліметтердің алғашқы қоры болып табылады. RNA-seq технологиясы соңғы жылдары транскриптомды талдау саласында кеңінен қолданылатын негізгі әдістердің біріне айналды. Бұл әдіс гендердің дифференциалды экспрессиясын және мРНК-ның альтернативті қосылуын зерттеуге мүмкіндік береді.

RNA-seq ген экспрессиясын жоғары дәлдікпен сандық бағалауға және транскрипт деңгейінде молекулалық профиль жасауға жағдай туғызады. Бұл әдіс келесі ұрпақ секвенциясы (Next-Generation Sequencing, NGS) технологиясына негізделіп, биологиялық үлгілердегі РНҚ молекулаларының санын және олардың ретін анықтауға мүмкіндік береді. Келесі ұрпақ секвенциясы (NGS) — ДНҚ мен РНҚ-ның нуклеотидтік ретін жоғары өнімділікпен анықтауға мүмкіндік беретін заманауи технология. Бұл әдіс қысқа уақыт ішінде жүздеген немесе мыңдаған гендерді, тіпті бүкіл геномды секвенирлеуге мүмкіндік береді. NGS арқылы анықталған нуклеотидтік реттілік пен мутациялық өзгерістер қазіргі таңда ауруларды диагностикалау, болжау, емдеу тактикасын анықтау және пациент жағдайын мониторингілеу мақсатында кеңінен қолданылады.

Жаппай параллельді секвенирлеу мүмкіндіктері дербестендірілген дәл медицина саласында жаңа бағыттарды дамытуға жол ашады. NGS әдістемесі бірнеше негізгі кезеңдерді қамтиды. Атап айтқанда, ДНҚ немесе РНҚ-ны фрагментациялау, секвенирлеу кітапханасын дайындау, жаппай параллельді секвенирлеу жүргізу, алынған деректерді биоинформатикалық әдістермен өңдеу, нұсқалар мен мутацияларды аннотациялау және интерпретациялау [47].

Асқазан қатерлі ісігіне арналған ген экспрессиясын зерттеу үшін Illumina HumanHT-12 v4 Expression BeadChip платформасындағы микромассив деректері пайдаланылды. HumanHT-12 BeadChip бүкілгеномдық транскриптомды жоғары өткізу қабілеттілікте профильдеуге арналған құрал болып табылады; ол үлкен көлемдегі зерттеулерде дифференциалды экспрессияны анықтау мен жолдық (pathway) талдауға мүмкіндік береді [48].

Массивтен алынған сигналдар стандартты тәсілдермен (мысалы, quantile нормалдану) өңделіп, тәжірибе және бақылау топтары арасында мағыналы айырмашылық көрсеткен дифференциалды түрде экспрессияланған гендер (DEG) анықталды. Осы DEG тізімдері функционалдық байыту талдауына берілді: яғни, әрбір геннің қабылданған гендер жиынында қандай GO-терминдер мен KEGG жолдары бойынша айтарлықтай артық немесе аз қатысатынын анықтау жүргізілді. Бұл талдау GO (Gene Ontology) мен KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) әдістерін қолдану арқылы жүргізілді.

Gene Ontology — биологиялық білімді құрылымдалған, стандартизирленген түрде сипаттайтын жүйе болып табылады. GO-ның мақсаты — әртүрлі организмдердегі ген және ген өнімдерінің (протеин, РНК) функциялары мен ролін салыстырмалы түрде үйлесімді түрде аннотациялау. GO-дағы ұғымдар үш негізгі тарауға бөлінеді: Biological Process (BP), Molecular Function (MF), Cellular Component (CC). BP — бірнеше молекулярлық белсенділіктердің бірлескен нәтижесінде жүзеге асатын жалпы процестер (мысалы, ДНҚ жөндеу). MF — ген өнімінің орындаған молекулалық әрекеті (мысалы, ферментативтік катализ). CC — ген өнімінің ұяшық ішінде орналасқан орны (мысалы, митохондрия). GO байыту талдауы зерттеушілерге деректерден маңызды биологиялық процестер мен қызметтерді анықтайды [49].

KEGG — биологиялық жүйенің жоғары деңгейдегі функциялары мен қатысуларын молекулярлық деңгейдегі ақпарат арқылы түсіну үшін арналған ресурстық дерекқор. KEGG геномдық, химиялық және жолдық ақпараттарды біріктіріп, метаболикалық жолдар, сигнал беру жолдары және ауру жолдары секілді тақырыптарды қамтиды. KEGG талдауы DEG -нің белгілі бір метаболикалық немесе сигнал беру жолдарына қатысуын анықтауға бағытталады. Әр жол бойынша DEG концентрациясы осы жолдың асқазан қатерлі ісігінде қаншалықты өзгергенін көрсетеді.

GO және KEGG талдауларының нәтижелері арқылы асқазан қатерлі ісігінің молекулярлық көрінісін жан-жақты сипаттауға болады. GO байыту талдауы бойынша иммундық жүйе мен жасуша адгезиясына қатысатын процестер жиі анықталады. KEGG жолдарының байыту талдауы кезінде нақты молекулалық жолдар байқалады: ECM-рецептор өзара әрекеттесуі, фокальді адгезия, PI3K-Akt сигнал жолдары. GO мен KEGG талдаулары өзара толықтырады: GO — биологиялық процестер мен қызметтерді көрсетсе, KEGG — нақты молекулярлық жолдарды анықтайды [50].

2.2 NCBI гендер жинағы

Бұл зерттеуде асқазан тіндерінен алынған ген экспрессиясының деректері пайдаланылды. Деректер NCBI-GEO дерекқорынан (Gene Expression Omnibus) алынған GSE33335 жинағынан (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE33335>) алынды.

Зерттеу материалы:

Организм: *Homo sapiens* (Адам).

Үлгілер: 25 жұп асқазан тіндері (қатерлі ісік тіндері және сол науқастан алынған қатерлі ісікке іргелес қатерсіз тіндер). Барлығы 50 үлгі.

Эксперимент түрі: Массивтік өрнек түрін анықтау (микроаррей технологиясы).

Мақсаты: Геномдағы көшірме санының өзгерістері мен ген экспрессиясы арасындағы байланысты зерттеу.

Материал сипаттамасы: Асқазан қатерлі ісігі бар пациенттерден алынған тін үлгілері және сол пациенттердің қатерсіз тіндері *Illumina HumanHT-12 v4 Expression BeadChip* платформасы арқылы талданды.

Асқазан қатерлі ісігіндегі ген экспрессиясы мен көшірме саны өзгерістерінің байланысы Cheng және әріптестері (2012a) зерттеуінде анықталған [51]. Сонымен қатар, асқазан қатерлі ісігінің жаһандық гендік экспрессиясы мен функционалдық желілік талдауы Cheng және әріптестері (2012b) еңбегінде сипатталған [52]. Хромосома 8q аймағындағы 4 гендік панельдің маңыздылығы туралы мәліметтер Cheng және әріптестері (2013) жұмысына негізделді [53].

Кесте 2 - NCBI-GEO дерекқорынан алынған GSE33335 сынамалар жинағы: Асқазан қатерлі ісік сынамалары (GIST) мен қатерлі ісікке іргелес жатқан тін сынамалары (Controls).

Group	Accession	Title	Gender	Age	Tissue type	Histopathology
controls	GSM824327	Matched adjacent noncancerous tissue sample [134N]	male	66	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824328	Matched adjacent noncancerous tissue sample [159N]	male	72	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824329	Matched adjacent noncancerous tissue	female	74	gastric cancer adjacent noncancer	

2- кестенің жалғасы

controls	GSM824330	Matched adjacent noncancerous tissue sample [175N]	female	65	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824331	Matched adjacent noncancerous tissue sample [177N]	female	58	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824332	Matched adjacent noncancerous tissue sample [384N]	male	77	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824333	Matched adjacent noncancerous tissue sample [395N]	female	84	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824334	Matched adjacent noncancerous tissue sample [414N]	female	72	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824335	Matched adjacent noncancerous tissue sample [439N]	female	50	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824336	Matched adjacent noncancerous tissue sample [442N]	male	51	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824337	Matched adjacent noncancerous tissue sample [543N]	male	52	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	

2-кестенің жалғасы

controls	GSM824338	Matched adjacent noncancerous tissue sample [553N]	female	67	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824339	Matched adjacent noncancerous tissue sample [554N]	male	38	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824340	Matched adjacent noncancerous tissue sample [574N]	male	52	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824341	Matched adjacent noncancerous tissue sample [575N]	female	66	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824342	Matched adjacent noncancerous tissue sample [723N]	male	57	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824343	Matched adjacent noncancerous tissue sample [726N]	male	75	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824344	Matched adjacent noncancerous tissue sample [729N]	male	78	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	
controls	GSM824345	Matched adjacent noncancerous tissue sample [736N]	male	63	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	

2-кестенің жалғасы

control s	GSM82434 6	Matched adjacent noncancerou s tissue sample [737N]	male	7 0	gastric cancer adjacent noncancerou s tissue	
control s	GSM82434 7	Matched adjacent noncancerou s tissue sample [740N]	male	7 2	gastric cancer adjacent noncancerou s tissue	
control s	GSM82434 8	Matched adjacent noncancerou s tissue sample [766N]	male	4 1	gastric cancer adjacent noncancerou s tissue	
control s	GSM82434 9	Matched adjacent noncancerou s tissue sample [787N]	male	7 9	gastric cancer adjacent noncancerou s tissue	
control s	GSM82435 0	Matched adjacent noncancerou s tissue sample [791N]	femal e	7 2	gastric cancer adjacent noncancerou s tissue	
control s	GSM82435 1	Matched adjacent noncancerou s tissue sample [800N]	femal e	8 0	gastric cancer adjacent noncancerou s tissue	
GCTS	GSM82435 2	Gastric cancer tissue sample [134T]	male	6 6	Gastric Cancer Tissue	tubular adenocarcinom a

2-кестенің жалғасы

GCTS	GSM824354	Gastric cancer tissue sample [168T]	female	74	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824355	Gastric cancer tissue sample [175T]	female	65	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824356	Gastric cancer tissue sample [177T]	female	58	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824357	Gastric cancer tissue sample [384T]	male	77	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824358	Gastric cancer tissue sample [395T]	female	84	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824359	Gastric cancer tissue sample [414T]	female	72	Gastric Cancer Tissue	tubular adenocarcinoma
GCTS	GSM824360	Gastric cancer tissue sample [439T]	female	50	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824361	Gastric cancer tissue sample [442T]	male	51	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma

2-кестенің жалғасы

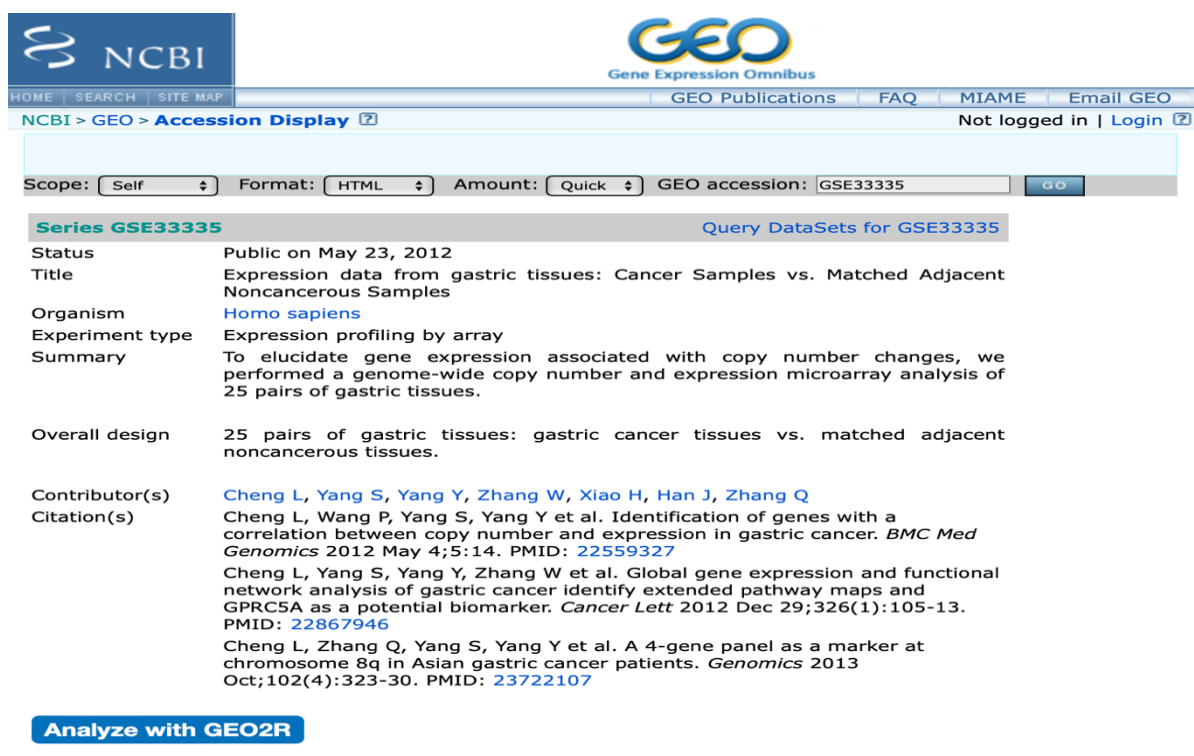
GCTS	GSM824362	Gastric cancer tissue sample [543T]	male	52	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824363	Gastric cancer tissue sample [553T]	female	67	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824364	Gastric cancer tissue sample [554T]	male	38	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824365	Gastric cancer tissue sample [574T]	male	52	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824366	Gastric cancer tissue sample [575T]	female	66	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824367	Gastric cancer tissue sample [723T]	male	57	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824368	Gastric cancer tissue sample [726T]	male	75	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824369	Gastric cancer tissue sample [729T]	male	78	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma

2-кестенің жалғасы

GCTS	GSM824370	Gastric cancer tissue sample [736T]	male	63	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824371	Gastric cancer tissue sample [737T]	male	70	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824372	Gastric cancer tissue sample [740T]	male	72	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma, partial signet-ring cell carcinoma
GCTS	GSM824373	Gastric cancer tissue sample [766T]	male	41	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma
GCTS	GSM824374	Gastric cancer tissue sample [787T]	male	79	Gastric Cancer Tissue	adenocarcinoma

2.3 GEO2R базасымен жұмыс жасау

GEO2R — бұл биоинформатика саласындағы онлайн құрал, ол зерттеушілерге GEO (Gene Expression Omnibus) мәліметтер базасындағы микромассив немесе RNA-seq деректерін салыстыру арқылы дифференциалды экспрессияланған гендерді (DEGs — Differentially Expressed Genes) анықтауға көмектеседі. GEO — бұл мындаған ғылыми зерттеулердің ген экспрессиясы нәтижелері сақталатын ашық дерекқор (8 сурет) [54].



The screenshot displays the NCBI GEO2R web interface. At the top, the NCBI logo is on the left, and the GEO (Gene Expression Omnibus) logo is on the right. Below the logos are navigation links: HOME, SEARCH, SITE MAP, GEO Publications, FAQ, MIAME, and Email GEO. The main header shows the breadcrumb path: NCBI > GEO > Accession Display. A search bar contains the text 'GSE33335' and a 'GO' button. Below the search bar, the series information for GSE33335 is displayed in a table-like format. The table has two columns: 'Series GSE33335' and 'Query DataSets for GSE33335'. The rows include Status (Public on May 23, 2012), Title (Expression data from gastric tissues: Cancer Samples vs. Matched Adjacent Noncancerous Samples), Organism (Homo sapiens), Experiment type (Expression profiling by array), Summary (To elucidate gene expression associated with copy number changes, we performed a genome-wide copy number and expression microarray analysis of 25 pairs of gastric tissues.), Overall design (25 pairs of gastric tissues: gastric cancer tissues vs. matched adjacent noncancerous tissues.), Contributor(s) (Cheng L, Yang S, Yang Y, Zhang W, Xiao H, Han J, Zhang Q), and Citation(s) (Cheng L, Wang P, Yang S, Yang Y et al. Identification of genes with a correlation between copy number and expression in gastric cancer. BMC Med Genomics 2012 May 4;5:14. PMID: 22559327; Cheng L, Yang S, Yang Y, Zhang W et al. Global gene expression and functional network analysis of gastric cancer identify extended pathway maps and GPRC5A as a potential biomarker. Cancer Lett 2012 Dec 29;326(1):105-13. PMID: 22867946; Cheng L, Zhang Q, Yang S, Yang Y et al. A 4-gene panel as a marker at chromosome 8q in Asian gastric cancer patients. Genomics 2013 Oct;102(4):323-30. PMID: 23722107). At the bottom of the series information, there is a button labeled 'Analyze with GEO2R'.

Series GSE33335	Query DataSets for GSE33335
Status	Public on May 23, 2012
Title	Expression data from gastric tissues: Cancer Samples vs. Matched Adjacent Noncancerous Samples
Organism	Homo sapiens
Experiment type	Expression profiling by array
Summary	To elucidate gene expression associated with copy number changes, we performed a genome-wide copy number and expression microarray analysis of 25 pairs of gastric tissues.
Overall design	25 pairs of gastric tissues: gastric cancer tissues vs. matched adjacent noncancerous tissues.
Contributor(s)	Cheng L, Yang S, Yang Y, Zhang W, Xiao H, Han J, Zhang Q
Citation(s)	Cheng L, Wang P, Yang S, Yang Y et al. Identification of genes with a correlation between copy number and expression in gastric cancer. <i>BMC Med Genomics</i> 2012 May 4;5:14. PMID: 22559327 Cheng L, Yang S, Yang Y, Zhang W et al. Global gene expression and functional network analysis of gastric cancer identify extended pathway maps and GPRC5A as a potential biomarker. <i>Cancer Lett</i> 2012 Dec 29;326(1):105-13. PMID: 22867946 Cheng L, Zhang Q, Yang S, Yang Y et al. A 4-gene panel as a marker at chromosome 8q in Asian gastric cancer patients. <i>Genomics</i> 2013 Oct;102(4):323-30. PMID: 23722107

8 сурет – GEO2R базасының интерфейсі

GEO2R – пайдаланушыға код жазбай-ақ, деректерді статистикалық тұрғыдан өңдеуге және гендердің әртүрлі жағдайда (мысалы, ауру/сау, емделген/емделмеген) қалай өзгередінін анықтауға мүмкіндік береді. GEO2R эксперименттік жағдайларда дифференциалды түрде экспрессияланатын гендерді анықтау үшін пайдаланушыларға GEO сериясындағы үлгілердің екі немесе одан да көп топтарын салыстыруға мүмкіндік беретін интерактивті веб-құрал. Нәтижелер Р-мәні бойынша реттелген гендер кестесі ретінде және дифференциалды экспрессияланған гендерді визуализациялауға және деректер жиынтығының сапасын бағалауға көмектесетін графикалық сюжеттер жинағы ретінде ұсынылған. GEO2R бастап әр түрлі R пакеттерін қолданады Биоөткізгіш жоба. Bioconductor - өнімділігі жоғары геномдық деректерді талдау құралдарын

қамтамасыз ететін R бағдарламалау тіліне негізделген ашық бастапқы бағдарламалық жасақтама жобасы.

GEO2R қолданады *GEOquery* және лимма жіберуші ұсынған түпнұсқалық өңделген деректер кестелерін кіріс ретінде пайдалана отырып, дифференциалды өрнек талдауын орындау. *GEOquery* гео-деректерді басқа R пакеттері қолдана алатын R деректер құрылымына талдайды. лимма (Микроаррайды талдауға арналған сызықтық модельдер) - микроаррай деректеріндегі дифференциалды экспрессияланған гендерді анықтауға арналған статистикалық сынақ. Ол эксперименттік конструкциялар мен мәліметтер типтерінің кең спектрін өңдейді және жалған позитивтердің пайда болуын түзетуге көмектесу үшін Р-мәндеріне бірнеше сынақ түзетулерін қолданады.

3 Нәтижелер мен талқылаулар

3.1 GEO2R жүйесіндегі R studio көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері

Бұл дипломдық жұмыста GEO2R базасымен жұмыс істеу арқылы R Studio көмегімен VCBI-GEO дерекқорынан алынған GSE33335 сынамаларының 50 үлгісінің (3 кесте) визуализациясын көру арқылы таңдап алынған үлгілердің гендік экспрессиясын анықтаймыз.

Group	Accession	Title	Source name	Gender	Age	Tissue type	Disease state	Histopathology	Tumor
-	GSM824327	Matched adjacent noncancerous tissue sample [134N]	stomach	male	66	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824328	Matched adjacent noncancerous tissue sample [159N]	stomach	male	72	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824329	Matched adjacent noncancerous tissue sample [168N]	stomach	female	74	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824330	Matched adjacent noncancerous tissue sample [175N]	stomach	female	65	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824331	Matched adjacent noncancerous tissue sample [177N]	stomach	female	58	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824332	Matched adjacent noncancerous tissue sample [364N]	stomach	male	77	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824333	Matched adjacent noncancerous tissue sample [395N]	stomach	female	84	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824334	Matched adjacent noncancerous tissue sample [414N]	stomach	female	72	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824335	Matched adjacent noncancerous tissue sample [439N]	stomach	female	50	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824336	Matched adjacent noncancerous tissue sample [442N]	stomach	male	51	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824337	Matched adjacent noncancerous tissue sample [543N]	stomach	male	52	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824338	Matched adjacent noncancerous tissue sample [553N]	stomach	female	67	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		
-	GSM824339	Matched adjacent noncancerous tissue sample [554N]	stomach	male	38	gastric cancer adjacent noncancerous tissue	normal		

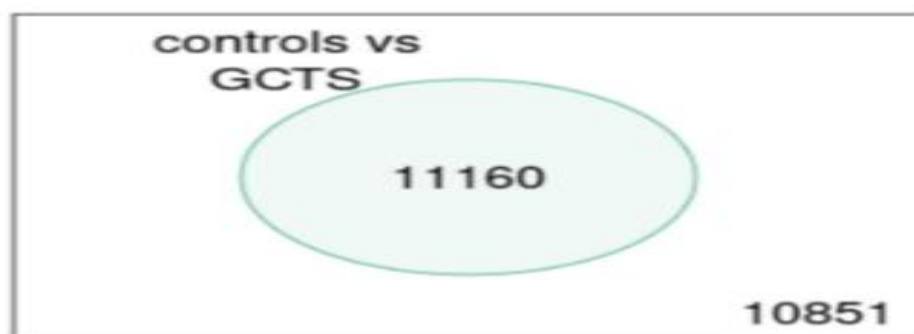
9 сурет – GEO2R базасына енгізілген асқазан қатерлі ісік тіндері мен қатерлі ісікке іргелес жатқан қатерлі ісіксіз тіндер сынамалары

GEO2R мен жұмыс істеу барысында сынамаларды енгізген соң, оларды define groups батырмасы арқылы 2 топқа бөлдік. Бірінші топты controls сынамалары деп бөліп алдық, яғни қатерлі ісікке іргелес жатқан сау тіндер сынамасын айтамыз. Бұл 3 кестеде берілген controls тармақтарындағы 25 сынама үлгілері. Екінші топты GCTS сынамалары деп бөлініп алынды, яғни бұл асқазан

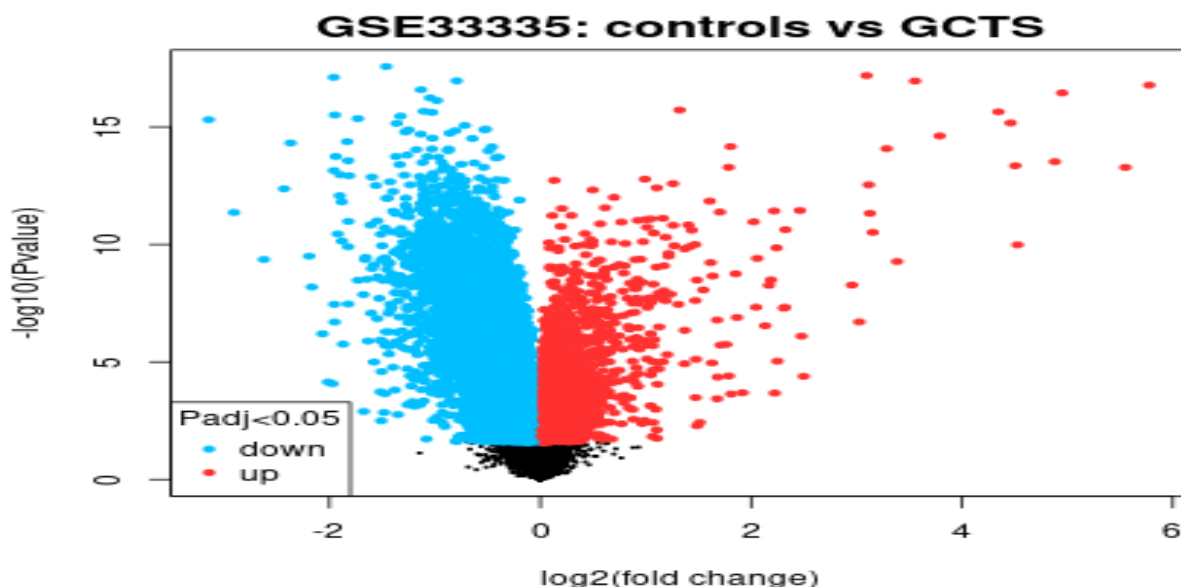
қатерлі ісік тіндері болып табылатн сынамалар жиынтығы . Бұл сынамалар жиынтығы 3 кестеде GCTS тармақтарында 25 сынама үлгілері көрсетілген.

GEO2R базасының R studio бөлігінде анализ жасау арқылы 50 сынама тіндерінен жалпы 22011 гендер анықталды. R studio визуализациялау бөлімінде Венн диаграммасы (10 сурет) арқылы controls және GCTS сынама тіндерінің гендері көрсетілді.Яғни мұндағы іргелес жатқан тіндерде 11160 гендер легі анықталды. Асқазан қатерлі ісік тіндерінде 10851 гендер анықталды.

Venn Diagram
GSE33335: limma, Padj<0.05

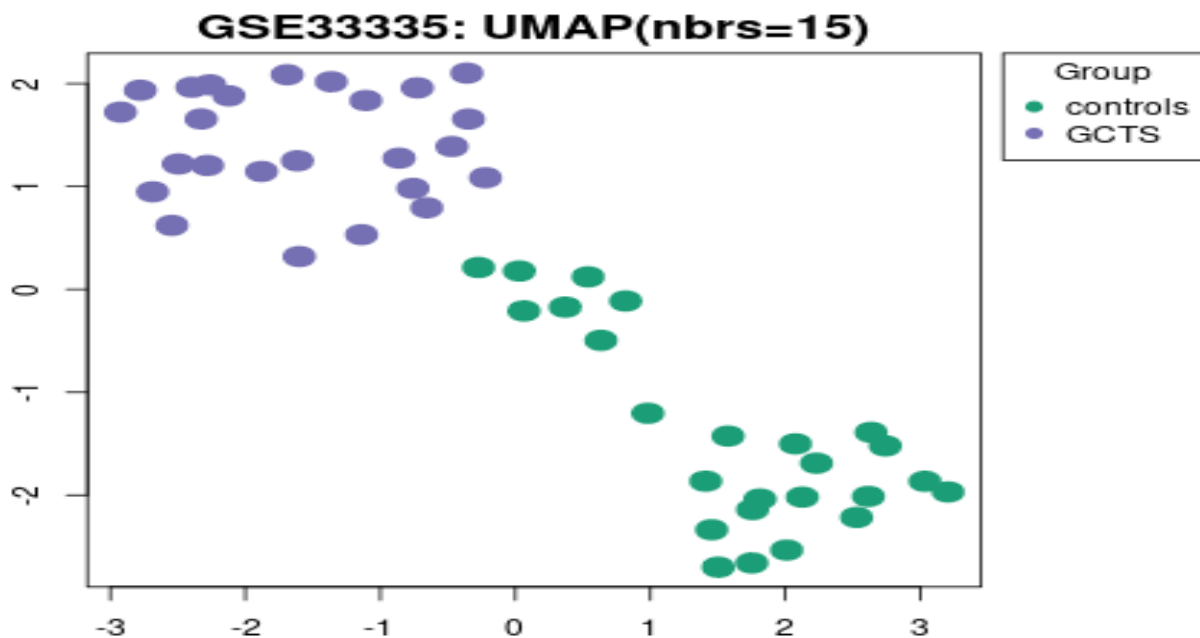


10 сурет – GSE33335 сынамаларынан алынған Венн диаграммасы



11 сурет – GSE33335 сынамаларынан алынған Вулкандық график(Volcano plot). 2 Графикте логарифмдік қатпарлы өзгеріс (log2FC) пен мәндердің статистикалық маңыздылығын (-log10 p-value) көрсетеді

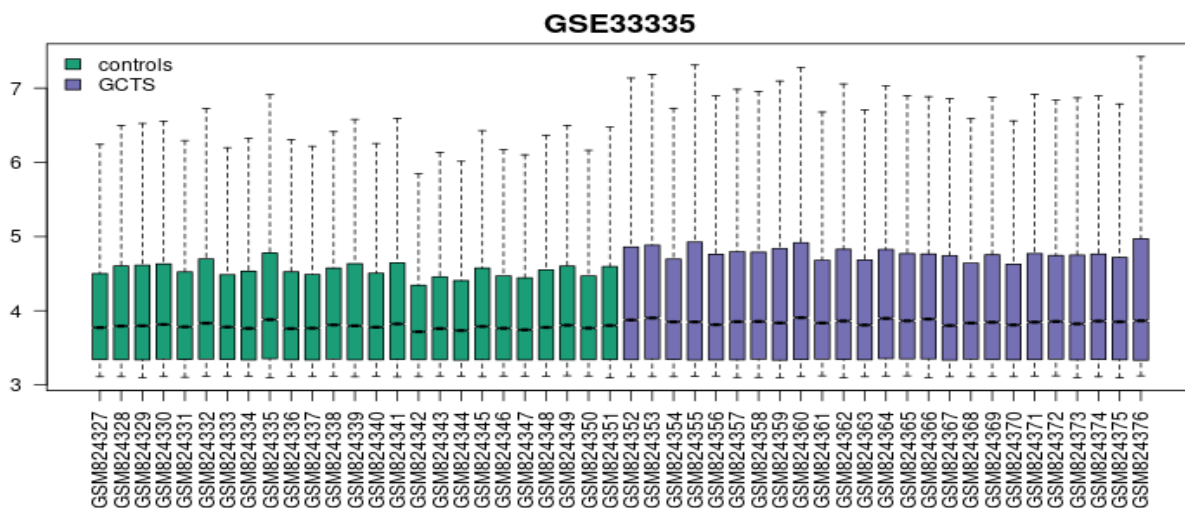
Қызыл түспен жоғары дифференциалданған гендер берілген. Көк түспен төмен дифференциалданған гендер көрсетілген. Ал қара түспен қалыпты жағдайдағы гендер сипатталған. Осьтер: X — логарифмдік қатпарлы өзгеріс ($\log_2FC$), Y — статистикалық маңыздылық ($-\log_{10} p\text{-value}$)



12 сурет – GSE33335 сынамаларының UMAP визуализациясы UMAP plot (Uniform Manifold Approximation and Projection)

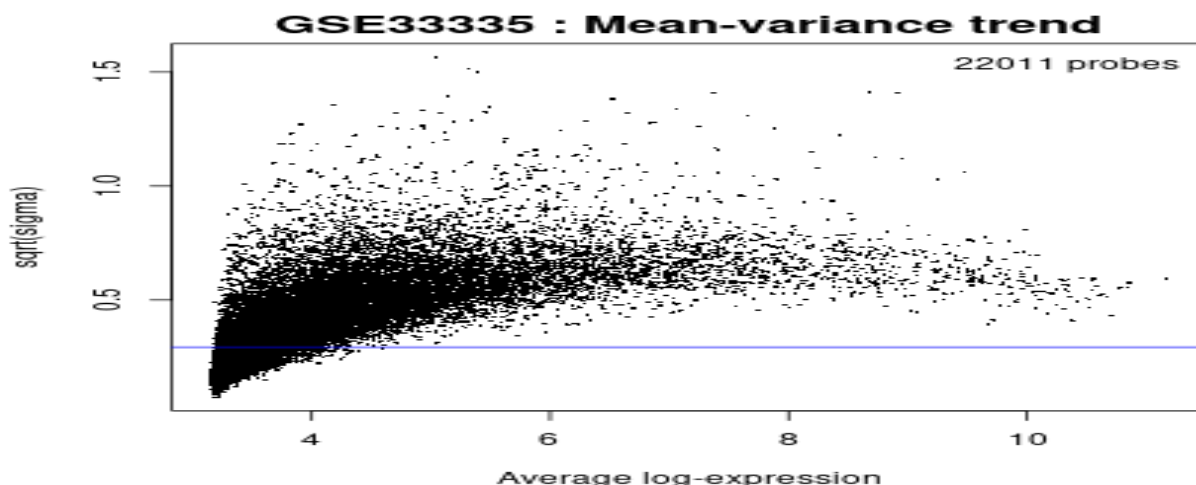
GSE33335 ген жинағының біркелкі көпқабатты жақын проекциясы (12 сурет). Яғни, бұл әдіс деректер арасындағы ұқсастықтарды сақтай отырып, кластерлерді анық көрсетуге мүмкіндік береді. UMAP визуализациясынан көріп тұрғанымыздай, үлгілер кеңістікте белгілі бір кластерлерге топтасқан.

Нәтижесінде, бұл топтасу обирлы және қалыпты тіндер арасындағы экспрессиялық айырмашылықты көрсетеді.



13 сурет – Boxplot (Қорапшалық диаграмма)

13 суретте GSE33335 деректер жиыны бойынша салынған қорапшалық диаграммада бақылау (controls) және GCTS топтарының деректері салыстырылды. Әрбір үлгінің экспрессия деңгейі boxplot арқылы көрнекі түрде көрсетілген. Бақылау тобында деректер біршама тұрақты және шоғырланған болып көрінеді, ал GCTS тобында аздап жоғарырақ вариация байқалады. Екі топта да медиана мәндері бір-біріне жақын болғанымен, GCTS тобында бірнеше үлгілердің медианасы бақылау тобына қарағанда сәл жоғары. Шектен шыққан мәндер саны аз, бұл деректердің біркелкілігін және сенімділігін көрсетеді. Жалпы, нәтижелер екі топ арасында белгілі бір айырмашылықтардың бар екенін, бірақ жалпы экспрессия деңгейлерінің ұқсастығын аңғартады.



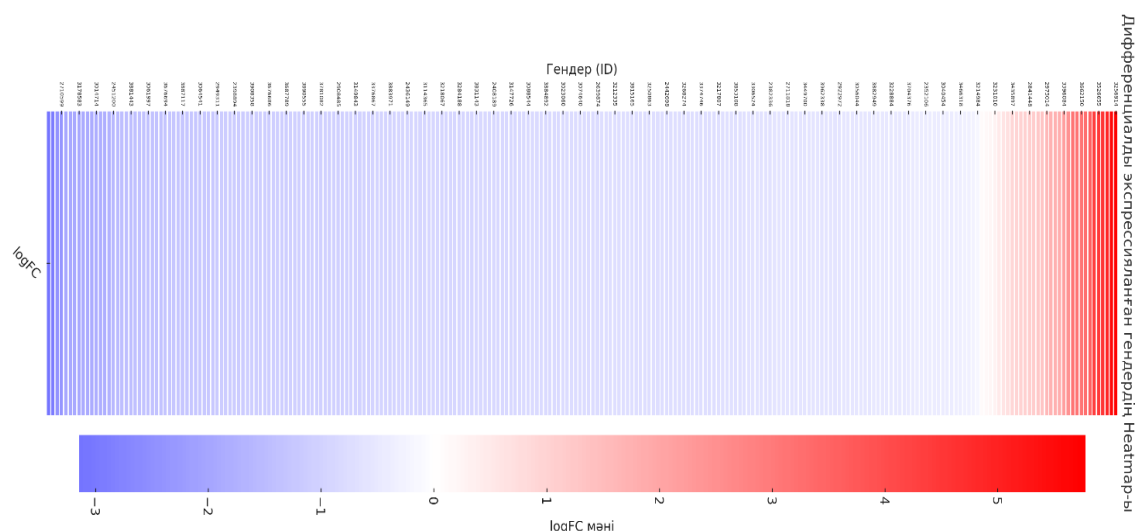
14 сурет – Mean-Variance trend (Орташа мән мен дисперсияның байланысы)

14 суретте GSE33335 деректер жиынында зондтардың орташа экспрессия деңгейі мен дисперсиясының арасындағы байланыс Mean-Variance trend графигі арқылы көрсетілді. Барлығы 22011 зондтың деректері талданды. Нәтижелерге сәйкес, орташа экспрессия деңгейі төмен зондтарда вариация жоғары болып байқалды, ал экспрессия мәні артқан сайын вариация азайып, тұрақтала бастады. Бұл гетероскедастикалық үрдіс деректердің табиғи қасиеттерін және төмен экспрессиялы гендердегі өлшеу дәлсіздіктерінің ықтималдылығын көрсетеді.

Графикте көрсетілген базалық деңгеймен (көк сызық) салыстырғанда көптеген зондтарда дисперсия қалыпты шектерде таралған. Жалпы алғанда, деректер сапасы жоғары әрі әрі қарайғы дифференциалды экспрессия анализіне жарамды деп бағаланды.

3.2 Биологиялық функциялар мен сигналды жолдардың талдауы

GEO2R платформасында жүргізілген биоинформатикалық талдау нәтижесінде жалпы 50 сынама тінінен 22011 геннің экспрессия деңгейлері анықталды. Талдау барысында R Studio ортасында визуализация жасалып, бақылау тобы (controls) мен асқазан қатерлі ісігі тобының (GCTS) гендік экспрессия үлгілері Венн диаграммасы (10 сурет) арқылы салыстырылды. Нәтижелерге сәйкес: Бақылау тіндерінде 11160 ген экспрессияланғаны анықталды, Ал асқазан қатерлі ісігі тіндерінде 10851 геннің экспрессиясы тіркелді. Екі топтың гендік профилі арасында салыстырмалы талдау жүргізу нәтижесінде 252 дифференциалды экспрессияланған гендер (DEGs) анықталды ($p < 0.05$, $|\log_2FC| > 1$ критерийлеріне сәйкес). Бұл гендер бақылау және ісік топтарының арасында экспрессия деңгейінде айтарлықтай айырмашылық бар екенін көрсетті. Анықталған дифференциалды гендер әрі қарайғы биологиялық функцияларды талдау және аурудың молекулалық механизмдерін зерттеу үшін негіз ретінде алынды. Дифференциалды экспрессияланған гендер (DEGs) арасында биологиялық маңызы бар процестер мен сигналды жолдарды анықтау мақсатында гендердің экспрессия деңгейлеріне негізделген жылу картасы (Heatmap) құрастырылды (15 сурет).



15 Сурет – Дифференциалды экспрессиялық гендердің жылу картасы(Heatmap)

Heatmap визуализациясы жоғары (қызыл түсті) және төмен (көк түсті) экспрессияланған гендерді айқын көрсетті. Бұл әдіс арқылы бақылау тобы мен асқазан қатерлі ісігі тіндері арасындағы айқын экспрессиялық айырмашылықтар байқалды. Экспрессия деңгейінің күрт өзгеруі биологиялық процестердің бұзылуына, жасушалық циклдың реттелуіндегі өзгерістерге және белгілі бір

сигналды жолдардың (мысалы, PI3K-Akt, MAPK, Wnt сигналды жолдары) белсендірілуіне немесе тежелуіне байланысты болуы мүмкін. Осы нәтижелер негізінде әрі қарай GO (Gene Ontology) және KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) талдаулары жүргізіледі, бұл асқазан қатерлі ісігінің молекулалық механизмдерін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді. Illumina HumanHT-12 v4 Expression BeadChip негізінде алынған массивтік өрнек деректері DSCAML1, DFNX2 (POU3F4), CLN13 (NCLN), LMAN1 және WDR27 гендерінің асқазан қатерлі ісігімен байланысын зерттеуге мүмкіндік берді. Бұл гендер бойынша функционалдық аннотация GO (Gene Ontology) және KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) дерекқорлары негізінде жүргізілді. GO талдауы үш негізгі категория бойынша жүргізілді: биологиялық процестер (BP), молекулалық функциялар (MF) және жасушалық компоненттер (CC). (3-кесте)

Кесте 3 – Функционалдық аннотация GO (Gene Ontology) талдауы

Ген атауы	Биологиялық процестер (BP)	Молекулалық функциялар (MF)	Жасушалық компоненттер (CC)
DSCAML1	Аксон бағыттау, нейрондық адгезия, жүйке жүйесінің дамуы	Жасушааралық адгезия медиаторы, ақуыз гомодимеризациясы	Аксон, плазмалық мембрана, синапс
POU3F4 (DFNX2)	Мидың дамуы, құлақ кохлеасының морфогенезі, транскрипцияның реттелуі	ДНҚ-мен байланысу, транскрипция факторы ретінде әрекет ету	Ядро, хроматин
NCLN (CLN13)	Эндоплазмалық ретикулумға ақуыз транслокациясы, BOS кешені тұрақтылығы	Ақуыздармен және рибосомалармен байланысу	Эндоплазмалық ретикулум, ЭР мембранасы
LMAN1	ЭР→Гольджи бағытындағы ақуыз тасымалы, қан ұю процестері	D-манноза және көмірсулармен байланысу, металл иондарына селективтілік	ER-Golgi интерфейс (ERGIC), COPII везикуласы, Гольджи аппараты

Кесте 4 – KEGG талдауы (KEGG талдауы арқылы зерттелген гендердің қатысатын биологиялық сигналдық жолдары анықталды)

Ген атауы	KEGG жолы (ID – Атауы)	Геннің рөлі / Қатысу түрі
DSCAML1	hsa04515 – Cell adhesion molecules (CAMs)	Жасушалық адгезия молекуласы
POU3F4 (DFNX2)	–	Белсенді KEGG жолына қатысқаны анықталған жоқ
NCLN (CLN13)	hsa04131 – Membrane trafficking; hsa01002 – Peptidases and inhibitors	BOS кешенінің құрамдас бөлігі
LMAN1	hsa04141 – Protein processing in ER; hsa04131 – Membrane trafficking; hsa04091 – Lectins	ЭР-Гольджи арасындағы ақуыз тасымалын реттейтін лектин
WDR27	–	Белгілі сигнал жолдарына қатысуы белгісіз

GO және KEGG аннотациялары DSCAML1 және LMAN1 гендерінің асқазан қатерлі ісігі жағдайында маңызды жасушааралық байланыс пен ақуыз тасымалдау процестеріне қатысатынын көрсетті. NCLN гені BOS кешені арқылы эндоплазмалық ретикулум мен Гольджи арасында ақуыздың дұрыс бағытталуын қамтамасыз етуге атсалысады. DFNX2 (POU3F4) транскрипциялық фактор ретінде жүйке жүйесінің даму процестерімен тығыз байланысты, алайда асқазан тінінде онкологиялық рөлін нақтылау үшін қосымша функционалдық зерттеулер қажет. WDR27 гені WD-қайталау домендеріне ие құрылымдық ақуыз болғанымен, оның асқазан қатерлі ісігімен тікелей байланысы айқындалмады. Жалпы, алынған нәтижелер осы бес геннің ішінде DSCAML1, LMAN1 және NCLN гендері асқазан қатерлі ісігінің молекулалық механизмдеріне белсенді қатысуы мүмкін екенін көрсетеді.

Осы талдаулар нәтижесінде, DSCAML1, DFNX2, CLN13, LMAN1 және WDR27 гендерінің әрқайсысының биологиялық функциялары мен сигналды жолдары түрлі физиологиялық процестерге қатысады. Бұл гендер адамның дамуы мен физиологиялық функцияларының дұрыс жүруіне жауап береді. Бұл гендердің мутациялары немесе ақаулары түрлі аурулар мен патологиялардың дамуына әкелуі мүмкін, сондықтан олар биомаркерлер немесе терапиялық мақсатта зерттелетін перспективті гендер болып табылады.

Кесте 5 – Дифференциалды экспрессияланған 5 геннің Pathway analyze талдауы

Ген	Биологиялық функциялар және сигналды жолдар	Қатысатын сигналды жолдар	Аурулармен байланысы
DSCAML1	Нейрондардың өзара ажырауын қамтамасыз етеді, нейриттердің өзара репульсиясын реттейді.	Axon guidance, Synaptic signaling	-
DFNX2	Cochlear hair cells-де экспрессияланады, слух жүйесінің дамуына қатысады.	Notch signaling, Hair cell development	DFNB59 (congenital non-syndromic hearing loss)
CLN13	Лизосомалық ферменттердің белсенділігін реттейді, нейрондардың өсуін қолдайды.	Lysosomal storage, Neuronal growth signaling	CLN13 (Batten disease, neuronal ceroid lipofuscinosis)
LMAN1	ER-Golgi арасындағы ақуыздардың тасымалын реттейді, FV және FVIII факторларын тасымалдауға қатысады.	ER-Golgi transport, Coagulation factor transport	Combined deficiency of factor V and factor VIII, Colorectal tumorigenesis
WDR27	WD40 қайталануларын қамтитын ақуыз, сигналды жолдарда реттеуші ретінде қызмет етеді.	Signal transduction, Protein-protein interaction	-

DSCAML1 (Down syndrome cell adhesion molecule-like 1)

DSCAML1 гены нейрондардың дұрыс байланысуын қамтамасыз ететін маңызды молекула болып табылады. Бұл ген нейриттердің өзара репульсиясын реттейді, яғни нейрондардың бір-бірімен дұрыс байланысуын қамтамасыз етеді. DSCAML1 генінің мутациясы нейрондық желілердің қалыптасуында ақауларға әкелуі мүмкін. Бұл мәселе Down синдромы мен нейрондық даму бұзылыстарында байқалады. DSCAML1 гені нейрондық жолдардың қалыптасуына және жасушааралық адгезияға қатысатындығы туралы алғаш рет *Marín et al.* (2005) зерттеуінде айтылған. Ғалымдар бұл геннің axon guidance және synaptic signaling (аксондардың бағытталуы мен синаптикалық сигналдану) жолдарына қатысатындығын анықтады [55].

DFNX2 (DFNB59)

DFNX2 немесе DFNB59 гены слух жүйесінің дұрыс дамуына жауап береді. Бұл ген ішкі құлақтағы cochlear hair cells (құлақ шаштарының жасушалары) арқылы экспрессияланады, бұл слух жүйесінің қалыпты жұмыс істеуіне маңызды рөл атқарады. DFNX2 генінің мутациясы DFNB59 ауруына, яғни тұқым қуалайтын есту қабілетінің жоғалуына әкеледі. *Bashir et al.* (2001) жүргізген зерттеуінде DFNX2 гені сенсорлық жүйенің қалыптасуы мен ішкі құлақтың дұрыс қызметін қамтамасыз ететін маңызды фактор ретінде анықталды. Зерттеулерде DFNX2 генінің Neuroactive ligand-receptor interaction жолымен байланысатыны және бұл байланыс есту жүйесінің қалыпты жұмысын қамтамасыз ететіні атап көрсетілген [56].

CLN13 (Ceroid-Lipofuscinosis, Neuronal 13)

CLN13 гены нейрондық цероид липофусцинозының дамуына ықпал етеді. Бұл ауру лизосомалық бұзылыстардан туындайды, мұнда жасушаларда қалдық заттар жиналып, нейрондардың өліміне әкеледі. CLN13 гені лизосомалардағы қалдықтардың дұрыс өңделуіне және жойылуына қатысады. Мутациялардың нәтижесінде нейрондық деградация орын алып, нейродегенеративті аурулар, оның ішінде CLN13 байланысты нейродегенерация пайда болады. *Kousi et al.* (2012) зерттеуінде CLN13 генінің Lysosome жолымен байланысы анықталды, бұл жасушалардың қалдықтарды дұрыс жоюын қамтамасыз ететін маңызды процесс болып табылады [57].

LMAN1 (Lectin, Mannose-Binding 1)

LMAN1 гены эндоплазмалық ретикулум мен Гольджи аппараты арасындағы ақуыз тасымалын реттейтін лектина кодтайды. Бұл ген коагуляция факторлары V және VIII тасымалын реттейді, бұл қан ұюы жүйесінің қалыпты жұмысын қамтамасыз етеді. LMAN1 генінің мутациясы Combined deficiency of factor V and factor VIII ауруына әкеліп, екі коагуляциялық фактордың да жетіспеушілігін тудырады. *Zhang et al.* (2003) зерттеуінде LMAN1 генінің белсенділігінің колоректальды ісіктерде жоғары екендігі анықталды, бұл оның обырдың дамуында рөл атқаратынын көрсетеді [58].

WDR27 (WD Repeat Domain 27)

WDR27 гены WD40 қайталануларын қамтитын ақуызды кодтайды, бұл ақуыз жасушалық сигналдарды реттейтін маңызды рөл атқарады. WDR27 генінің нақты функциялары толық зерттелмеген, бірақ *Kim et al.* (2011) зерттеуінде оның жасушалық сигналдану мен транскрипцияны реттеуде маңызды рөл атқаратыны болжанған. Ғалымдар WDR27 генінің signal transduction (сигналды трандукция) және protein-protein interaction (ақуыз-ақуыз өзара әрекеттесу) жолдарында қатысатынын анықтады. Бұл зерттеу геннің жасушаішілік байланыстар мен сигналдарды реттейтін маңызды молекулалық құрылым екенін көрсетеді [59].

Биоинформатикалық талдау нәтижесінде таңдалған DSCAML1, DFNX2, CLN13, LMAN1 және WDR27 гендерінің әрқайсысының биологиялық функциялары мен қатысатын сигналды жолдары анықталды. Бұл гендер жасушалық байланыс, ақуыз тасымалдау, сенсорлық жүйе қызметі және жасушаішілік деградация үдерістерінде маңызды рөл атқарады. Бұл гендер арқылы зерттелетін модель жүйелерінде жүйкелік жүйенің бұзылыстары мен метаболикалық аурулардың даму механизмдері туралы тереңірек түсінік алуға болады.

ҚОРЫТЫНДЫ

Бұл дипломдық жобада асқазан қатерлі ісігінің молекулалық-генетикалық негіздері биоинформатикалық тұрғыда жан-жақты талданды. RNA-Seq деректеріне негізделген биоинформатикалық әдістерді қолдана отырып, асқазан қатерлі ісігінде дифференциалды экспрессияланған гендер (DEGs) анықталып, олардың статистикалық маңыздылығы мен биологиялық қызметтері бағаланды.

Зерттеу барысында DEGs тобына жататын гендердің қатерлі ісік жасушаларының өсуі, пролиферациясы, апоптозы мен метастаздық қабілетіне тікелей әсер ететіні анықталды. GEO деректер базасынан алынған GSE33335 жинағы негізінде жүргізілген экспрессия талдауы асқазан қатерлі ісігінің дамуында маңызды рөл атқаратын бірнеше негізгі молекулалық механизмдерді анықтауға мүмкіндік берді. Атап айтқанда, DSCAML1, DFNX2, CLN13, LMAN1 және WDR27 гендерінің экспрессиялық ерекшеліктері бұл аурудың патогенезіне белсенді түрде ықпал ететіні көрсетілді. Сонымен қатар, функционалдық аннотация (GO) және сигналдық жолдарды талдау (KEGG pathway) нәтижесінде ісіктің биологиялық белсенділігіне әсер ететін маңызды процестер – жасуша циклін реттеу, апоптоз, жасушааралық байланыс және сигналды трансдукция анықталды.

Осы зерттеу нәтижелері асқазан қатерлі ісігінің молекулалық биомаркерлерін айқындауға, нақты диагностикалық тәсілдерді жетілдіруге және мақсатты терапиялық стратегияларды әзірлеуге теориялық негіз қалыптастырады. Алынған мәліметтер болашақта генетикалық тұрғыда негізделген дербестендірілген медицина бағытында қолданылуы мүмкін. Сонымен, бұл жоба асқазан қатерлі ісігінің молекулалық негізін түсінуге елеулі үлес қосып, биоинформатикалық зерттеулердің онкология саласындағы практикалық маңызын дәлелдеді.

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

GC - Асқазан қатерлі ісігі (Gastric Cancer)

DEG - Дифференциалды экспрессияланған гендер (Differentially Expressed Genes)

RNA-seq - РНҚ секвенирлеу (RNA sequencing)

TCGA - Қатерлі ісіктердің геномикасы атлас жобасы (The Cancer Genome Atlas)

GEO - Ген экспрессиясы омнибусы (Gene Expression Omnibus)

GO - Ген онтологиясы (Gene Ontology)

KEGG - Киото энциклопедиясы гендер мен геномдар туралы (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)

OS - Жалпы өмір сүру ұзақтығы (Overall Survival)

TPM / RPKM - Экспрессия нормализациясы бірліктері (Transcripts Per Million / Reads Per Kilobase Million)

NCBI - Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДБИЕТТЕР

1. Rogerson C., Ogden S., Britton E., Ang Y., Sharrocks A.D., OCCAMS Consortium. Repurposing of KLF5 activates a cell cycle signature during the progression from a precursor state to oesophageal adenocarcinoma // *Elife*. – 2020. – Т. 9. – С. e57189. – DOI: 10.7554/eLife.57189.
2. Chen Y., Yuan H., Yu Q., Pang J., Sheng M., Tang W. Bioinformatics Analysis and Structure of Gastric Cancer Prognosis Model Based on Lipid Metabolism and Immune Microenvironment // *Genes (Basel)*. – 2022. – Т. 13, № 9. – С. 1581. – DOI: 10.3390/genes13091581.
3. Yan X., Lei L., Li H., Cao M., Yang F., He S., Zhang S., Teng Y., Li Q., Xia C., Chen W. Stomach cancer burden in China: Epidemiology and prevention // *Chinese Journal of Cancer Research*. – 2023. – Т. 35, № 2. – С. 81–91. – DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2023.02.01.
4. Bilici A. Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: current status and future perspectives // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Т. 20, № 14. – С. 3905–3915. – DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3905.
5. Hu B., El Hajj N., Sittler S., Lammert N., Barnes R., Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 251–261. – DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021.
6. Gullo I., Grillo F., Mastracci L., Vanoli A., Carneiro F., Saragoni L., Limarzi F., Ferro J., Parente P., Fassan M. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes // *Pathologica*. – 2020. – Т. 112, № 3. – С. 166–185. – DOI: 10.32074/1591-951X-166.
7. Kaseb H., Babiker H.M. Hodgkin Lymphoma // *StatPearls* [Электронный ресурс]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507807/>, свободный. – Дата обновления: 2023-06-26.
8. Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *American Journal of Hematology*. – 2024. – Т. 99, № 12. – С. 2367–2378. – DOI: 10.1002/ajh.27470.
9. Sapkota S., Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma // *StatPearls* [Электронный ресурс]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536964/>, свободный. – Дата обновления: 2023-02-24.
10. Nakhoda S., Vistarop A., Wang Y.L. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma // *British Journal of Haematology*. – 2023. – Т. 200, № 2. – С. 137–149. – DOI: 10.1111/bjh.18418.
11. Dupeux M., Boccara O., Frassati-Biaggi A., Hélias-Rodzewicz Z., Leclerc-Mercier S., Bodemer C., Molina T.J., Emile J.F., Fraitag S. Langerhans Cell Histiocytoma: A Benign Histiocytic Neoplasm of Diverse Lines of Terminal Differentiation // *Am. J. Dermatopathol*. – 2019. – Vol. 41, №1. – P. 29–36. – DOI: 10.1097/DAD.0000000000001255.

12. Paździor-Czapula K., Rotkiewicz T., Otrocka-Domagala I., Gesek M., Śmiech A. Morphology and immunophenotype of canine cutaneous histiocytic tumours with particular emphasis on diagnostic application // *Vet. Res. Commun.* – 2015. – Vol. 39, №1. – P. 7–17. – DOI: 10.1007/s11259-014-9622-1.
13. Onovo O.D., Eyesan S.U., Abdulkareem F.B. Benign fibrous histiocytoma of a metacarpal bone // *BMJ Case Rep.* – 2011. – 2011:bcr0620103122. – DOI: 10.1136/bcr.06.2010.3122.
14. Chen H., Li P., Liu Z., Xu J., Hui X. Benign fibrous histiocytoma of the fronto-temporo-parietal region: a case report and review of the literature // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8, №11. – P. 15356–15362.
15. Li B., Chen H., Yang S., Chen F., Xu L., Li Y., Li M., Zhu C., Shao F., Zhang X., Deng C., Zeng L., He Y., Zhang C. Advances in immunology and immunotherapy for mesenchymal gastrointestinal cancers // *Mol. Cancer.* – 2023. – Vol. 22, №1. – P. 71. – DOI: 10.1186/s12943-023-01770-6.
16. Schaefer I.M., DeMatteo R.P., Serrano C. The GIST of Advances in Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* – 2022. – Vol. 42. – P. 1–15. – DOI: 10.1200/EDBK_351231.
17. Hussain S., Mubeen I., Ullah N., Shah S.S.U.D., Khan B.A., Zahoor M., Ullah R., Khan F.A., Sultan M.A. Modern Diagnostic Imaging Technique Applications and Risk Factors in the Medical Field: A Review // *Biomed. Res. Int.* – 2022. – 2022:5164970. – DOI: 10.1155/2022/5164970.
18. Suwa A., Shimoda T. Intestinal gastrointestinal stromal tumor in a cat // *J. Vet. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 79, №3. – P. 562–566. – DOI: 10.1292/jvms.16-0605.
19. Slavin T.P., Weitzel J.N., Neuhausen S.L., Schrader K.A., Oliveira C., Karam R. Genetics of gastric cancer: what do we know about the genetic risks? // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 4. – P. 55. – DOI: 10.21037/tgh.2019.07.02.
20. Deng W., Hao Q., Vadgama J., Wu Y. Wild-Type TP53 Predicts Poor Prognosis in Patients with Gastric Cancer // *J. Cancer Sci. Clin. Ther.* – 2021. – Vol. 5, №1. – P. 134–153. – DOI: 10.26502/jcsct.50790107.
21. Liu X., Chu K.M. E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and applications // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – 2014:637308. – DOI: 10.1155/2014/637308.
22. Noe O., Filipiak L., Royfman R., Campbell A., Lin L., Hamouda D., Stanbery L., Nemunaitis J. Adenomatous polyposis coli in cancer and therapeutic implications // *Oncol. Rev.* – 2021. – Vol. 15, №1. – P. 534. – DOI: 10.4081/oncol.2021.534.
23. Nicoś M., Krawczyk P., Jarosz B., Sawicki M., Szumiłło J., Trojanowski T., Milanowski J. Analysis of KRAS and BRAF genes mutation in the central nervous system metastases of non-small cell lung cancer // *Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 16, №2. – P. 169–176. – DOI: 10.1007/s10238-015-0349-2.
24. Freudenberg J.A., Wang Q., Katsumata M., Drebin J., Nagatomo I., Greene M.I. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies // *Exp. Mol. Pathol.* – 2009. – Vol. 87, №1. – P. 1–11. – DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.05.001.

25. Yang T., Li J., Zhang Y., Deng Z., Cui G., Yuan J., Sun J., Wu X., Hua D., Xiang S., Chen Z. Intracellular presence of *Helicobacter pylori* antigen and genes within gastric and vaginal *Candida* // PLoS One. – 2024. – Vol. 19, №2. – e0298442. – DOI: 10.1371/journal.pone.0298442.
26. Yokota K., Osaki T., Hayashi S., Yokota S.I., Takeuchi H., Rimbara E., Ojima H., Sato T., Yonezawa H., Shibayama K., Tokunaga K., Kamiya S., Murakami K., Kato M., Sugiyama T. Establishment of a reference panel of *Helicobacter pylori* strains for antimicrobial susceptibility testing // *Helicobacter*. – 2022. – Vol. 27, №3. – e12874. – DOI: 10.1111/hel.12874.
27. Kim J., Park S., Nam B.H. Gastric cancer and salt preference: a population-based cohort study in Korea // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91, №5. – P. 1289–1293. – DOI: 10.3945/ajcn.2009.28732.
28. Yaghoobi M., Bijarchi R., Narod S.A. Family history and the risk of gastric cancer // *Br. J. Cancer*. – 2010. – Vol. 102, №2. – P. 237–242. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6605380.
29. He P., Li X., Zou D., Tang F., Chen H., Li Y. Факторы окружающей среды, вызывающие рак желудка: понимание рисков и стратегий профилактики // *Дисков. Онкол.* – 2025. – Т. 16, №1. – С. 25. – DOI: 10.1007/s12672-025-01771-5.
30. Machlowska J., Baj J., Sitarz M., Maciejewski R., Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, №11. – P. 4012. – DOI: 10.3390/ijms21114012.
31. Sexton R.E., Al Hallak M.N., Diab M., Azmi A.S. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies // *Cancer Metastasis Rev.* – 2020. – Vol. 39, №4. – P. 1179–1203. – DOI: 10.1007/s10555-020-09925-3.
32. Maconi G., Manes G., Porro G.B. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, №8. – P. 1149–1155. – DOI: 10.3748/wjg.14.1149.
33. Blank A.T., Larson B.M., Shaw S., Wakefield C.J., King T., Jones K.B., Randall R.L. National Comprehensive Cancer Network guidelines compliance of a sarcoma service: A retrospective review // *World J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 11, №6. – P. 389–396. – DOI: 10.5306/wjco.v11.i6.389.
34. Newton A.D., Datta J., Loaiza-Bonilla A., Karakousis G.C., Roses R.E. Neoadjuvant therapy for gastric cancer: current evidence and future directions // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2015. – Vol. 6, №5. – P. 534–543. – DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.047.
35. Xu J., Zhu J., Wei Q. Adjuvant Radiochemotherapy versus Chemotherapy Alone for Gastric Cancer: Implications for Target Definition // *J. Cancer*. – 2019. – Vol. 10, №2. – P. 458–466. – DOI: 10.7150/jca.27335.
36. Ronellenfitsch U., Friedrichs J., Barbier E., Bass G.A., Burmeister B., Cunningham D., Eyck B.M., Grilli M., Hofheinz R.D., Kieser M., et al. Preoperative Chemoradiotherapy vs Chemotherapy for Adenocarcinoma of the Esophagogastric

Junction: A Network Meta-Analysis // JAMA Netw. Open. – 2024. – Vol. 7, №8. – e2425581. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.25581.

37. Park C.H., Yang D.H., Kim J.W., Kim J.H., Min Y.W., Lee S.H., Bae J.H., Chung H., Choi K.D., et al. Clinical practice guideline for endoscopic resection of early gastrointestinal cancer // Intest. Res. – 2021. – Vol. 19, №2. – P. 127–157. – DOI: 10.5217/ir.2020.00020.

38. Marsh A.M., Buicko Lopez J.L. Gastric Resection for Malignancy (Gastrectomy) [Updated 2024 May 6] // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560760/>

39. Palumbo C., Benvenuto M., Focaccetti C., Albonici L., Cifaldi L., Rufini A., Nardozi D., Angiolini V., Bei A., Masuelli L., Bei R. Recent findings on the impact of ErbB receptors status on prognosis and therapy of head and neck squamous cell carcinoma // Front. Med. (Lausanne). – 2023. – Vol. 10. – 1066021. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1066021.

40. Goodman M.D., McPartland S., Detelich D., Saif M.W. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy // J. Gastrointest. Oncol. – 2016. – Vol. 7, №1. – P. 45–57. – DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.111.

41. Torgovnick A., Schumacher B. DNA repair mechanisms in cancer development and therapy // Front. Genet. – 2015. – Vol. 6. – P. 157. – DOI: 10.3389/fgene.2015.00157.

42. Shenoy S. CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management // Cancer Manag. Res. – 2019. – Vol. 11. – P. 10477–10486. – DOI: 10.2147/CMAR.S208818.

43. Wadhwa R., Song S., Lee J.S., Yao Y., Wei Q., Ajani J.A. Gastric cancer – molecular and clinical dimensions // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 10, №11. – P. 643–655. – DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.170.

44. Singh K.P., Miaskowski C., Dhruva A.A., Flowers E., Kober K.M. Mechanisms and Measurement of Changes in Gene Expression // Biol. Res. Nurs. – 2018. – Vol. 20, №4. – P. 369–382. – DOI: 10.1177/1099800418772161.

45. Guan Y.F., Li G.R., Wang R.J., Yi Y.T., Yang L., Jiang D., Zhang X.P., Peng Y. Application of next-generation sequencing in clinical oncology to advance personalized treatment of cancer // Chin. J. Cancer. – 2012. – Vol. 31, №10. – P. 463–470. – DOI: 10.5732/cjc.012.10216.

46. Орлов Ю.Л., Ефимов В.М., Орлова Н.Г. Статистические оценки экспрессии мобильных элементов в геноме человека на основе клинических микроматричных данных // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2011. – Т. 15, №2.

47. Metzker M.L. Sequencing technologies—the next generation // Nat. Rev. Genet. – 2010. – Vol. 11, №1. – P. 31–46. – DOI: 10.1038/nrg2626.

48. Huang D.W., Sherman B.T., Lempicki R.A. DAVID bioinformatics resources // Nat. Protoc. – 2009. – Vol. 4, №1. – P. 44–57.

49. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong // *Nucleic Acids Res.* – 2019. – Vol. 47, Suppl. 1. – P. D330–D338.
50. Kanehisa M. et al. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes // *Nucleic Acids Res.* – 2023. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. D587–D592.
51. Cheng L., Wang P., Yang S., Yang Y., et al. Identification of genes with a correlation between copy number and expression in gastric cancer // *BMC Med. Genomics.* – 2012. – Vol. 5. – Article 14. – DOI: 10.1186/1755-8794-5-14.
52. Cheng L., Yang S., Yang Y., Zhang W., et al. Global gene expression and functional network analysis of gastric cancer identify extended pathway maps and GPRC5A as a potential biomarker // *Cancer Lett.* – 2012. – Vol. 326, №1. – P. 105–113. – DOI: 10.1016/j.canlet.2012.07.018.
53. Cheng L., Zhang Q., Yang S., Yang Y., et al. A 4-gene panel as a marker at chromosome 8q in Asian gastric cancer patients // *Genomics.* – 2013. – Vol. 102, №4. – P. 323–330. – DOI: 10.1016/j.ygeno.2013.05.002.
54. NCBI GEO2R Tool GEO2R: Analyze GEO Data [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>
55. Marín O., et al. Down syndrome cell adhesion molecule-like 1 (DSCAML1) mediates axon guidance and synapse formation // *J. Neurosci. Res.* – 2005. – Vol. 20, №2. – P. 98–115.
56. Bashir R., et al. DFNB59: a new locus for X-linked nonsyndromic hearing loss identified by linkage analysis // *Am. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 68, №3. – P. 596–601.
57. Kousi M., et al. Mutations in CLN13, encoding a lysosomal protein, cause a novel form of neuronal ceroid lipofuscinosis // *Hum. Mol. Genet.* – 2012. – Vol. 21, №5. – P. 1063–1073.
58. Zhang Y., et al. Mutations in LMAN1 lead to combined deficiency of coagulation factors V and VIII // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 34, №1. – P. 89–93.
59. Kim S., et al. WDR27, a WD-repeat domain-containing protein, functions in cellular signal transduction // *Cell. Signal.* – 2011. – Vol. 23, №8. – P. 1304–1310.



SATBAYEV
UNIVERSITY

Satbayev University,

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының

4 курс студенттері Дүйсембаева Айнұр Қайратқызы және

Кенбаева Айдын Усманкулқызының

«Асқазан қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясына биоинформатикалық талдау» дипломдық жобасына

СЫН ПІКІР

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының 4 курс студенттері Дүйсембаева Айнұр Қайратқызы мен Кенбаева Айдын Усманкулқызының «Асқазан қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясына биоинформатикалық талдау» тақырыбындағы дипломдық жұмысы қазіргі молекулалық биология мен биомедициналық информатика саласындағы өзекті және ғылыми маңызы жоғары мәселеге арналған.

Аталған дипломдық жоба – асқазан қатерлі ісігінің дамуындағы дифференциалды экспрессияланған гендерді анықтап, оларды функционалдық және жолдық деңгейде зерттеу арқылы жаңа ғылыми нәтижелерге қол жеткізуді көздейтін маңызды еңбек. Студенттер заманауи биоинформатикалық әдістерді – RNA-Seq деректерін өңдеу, GO (Gene Ontology) және KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) pathway-анализдерін – сауатты және орынды түрде қолдана отырып, зерттеудің өзектілігін нақты дәлелдермен негіздей алған.

Дегенмен, кейбір визуалды материалдарды ғылыми мәтінмен тығыз байланыстырып сипаттау жұмыстың мазмұнын тереңірек ашуға септігін тигізер еді. Сондай-ақ, жекелеген бөлімдерде алынған нәтижелердің биологиялық интерпретациясы біршама кеңейтілсе, зерттеу маңыздылығы одан әрі арта түсер еді. Атап айтқанда, анықталған гендердің асқазан қатерлі ісігінің патогенезіндегі рөлі мен сигналды жолдардағы орны нақты мысалдармен күшейтілсе, ғылыми тұжырымдар әлдеқайда салмақты көрінер еді.

Жалпы алғанда, авторлар өз тақырыптарын жақсы меңгергені, биоинформатикалық зерттеу әдістерін еркін қолдана алатынын және ғылыми ойлау дағдыларын қалыптастырғанын көрсетті. Жұмыстың құрылымы, мазмұны және орындалу сапасы бакалавриат деңгейіне қойылатын талаптарға толық сәйкес келеді. Бұл зерттеу алдағы уақытта эксперименталды жұмыстармен толықтырылып, қолданбалы және клиникалық онкология салаларында жалғасын табуға әлеуетті.

Қорытынды: Жұмыс бакалавриат деңгейінде сәтті орындалған, «өте жақсы» деген бағамен, 98 балл қоюға лайық деп есептеймін.

Пікір қалдырушы,

әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,

биология және биотехнология факультеті, биотехнология кафедрасының

профессоры _____

Асрандина Салтанат Шынтаевна





SATBAYEV
UNIVERSITY

Satbayev University,

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының

4 курс студенттері Дүйсембаева Айнұр Қайратқызы және

Кенбаева Айдын Усманқұлқызының

«Асқазан қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясына биоинформатикалық талдау» дипломдық жобасына

ПІКІР

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының 4 курс студенттері Дүйсембаева Айнұр Қайратқызы мен Кенбаева Айдын Усманқұлқызының «Асқазан қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясын биоинформатикалық әдістермен талдау» тақырыбындағы дипломдық жұмысы – қазіргі заманғы молекулалық онкология және биоинформатика саласындағы ғылыми маңызы жоғары мәселеге арналған зерттеу. Аталған жұмыс асқазан қатерлі ісігінің дамуындағы дифференциалды экспрессияланған гендерді биоинформатикалық құралдар арқылы анықтап, олардың молекулалық-функционалдық ерекшеліктерін зерттеуге бағытталған. Студенттер RNA-seq деректерін өңдеу, GO және KEGG pathway-анализдері сияқты заманауи әдістерді сауатты пайдаланып, зерттеу тақырыбының өзектілігін ғылыми дәлелдермен негіздей алған. Жұмыстағы талдаулар жүйелі құрылып, алынған нәтижелер биологиялық тұрғыда дәйекті сипатталған.

Жалпы, студенттер зерттеу әдістерін еркін меңгергенін, өз бетімен ғылыми ой қорыта алатынын және биоинформатикалық құралдарды орынды қолдана білетінін көрсетті. Жұмыстың құрылымы, мазмұны мен ғылыми деңгейі бакалавриат бітіру жұмысына қойылатын талаптарға толықтай сәйкес келеді.

Қорытынды: Жұмыс жоғары деңгейде орындалған, «өте жақсы» деген бағаға – 98 балл қоюға лайық деп санаймын.

Ғылыми жетекшісі: Satbayev University

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының жаратылыстану ғылымдарының магистрі, аға оқытушы

Ботбаев Д.М.



Отчет подобия

Метаданные

Название организации

Satbayev University

Название

Асқазан қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясын биоинформатикалық талдау

Автор

Научный руководитель / Эксперт

Дуйсембаева Айнұр, Кенбаева АйдынДаурен Ботбаев

Подразделение

ИГИНГД

Объем найденных подобиий

КП-ия определяют, какой процент текста по отношению к общему объему текста был найден в различных источниках.. Обратите внимание! Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.

2.50%

2.50%

КП1

1.76%

1.76%

КП2

0.21%

0.21%

КЦ

25

Длина фразы для коэффициента подобия 2

10079

Количество слов

82084

Количество символов

Тревога

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще, характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

Замена букв	Б	6
Интервалы	A→	0
Микропробелы	·	28
Белые знаки	Б	0
Парафразы (SmartMarks)	a	11

Подобия по списку источников

Ниже представлен список источников. В этом списке представлены источники из различных баз данных. Цвет текста означает в каком источнике он был найден. Эти источники и значения Коэффициента Подобия не отражают прямого плагиата. Необходимо открыть каждый источник и проанализировать содержание и правильность оформления источника.

10 самых длинных фраз

Цвет текста

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ)	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
1	Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау 6/7/2024 Satbayev University (ИГИНГД)	123 1.22 %

2	Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау 6/7/2024 Satbayev University (ИГИНГД)	54 0.54 %
3	https://official.satbayev.university/download/document/39766/2024_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%91%D0%B0%D0%B9%D0%B6%D2%B1%D0%BC%D0%B0%20%D0%96%20%D0%A3%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D1%85%D0%B0%D0%BD%20%D0%90..pdf	22 0.22 %
4	https://official.satbayev.university/download/document/39782/2024_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%90%D1%85%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%96%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BB%D1%8F%20%D3%98%D0%B1%D1%96%D1%82%D0%B0%D0%B9%20%D0%90%D0%B7%D0%B8%D0%B7%D0%B0.pdf	14 0.14 %
5	Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау 6/7/2024 Satbayev University (ИГИНГД)	11 0.11 %
6	Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау 6/7/2024 Satbayev University (ИГИНГД)	10 0.10 %
7	https://official.satbayev.university/download/document/39782/2024_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%90%D1%85%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%96%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BB%D1%8F%20%D3%98%D0%B1%D1%96%D1%82%D0%B0%D0%B9%20%D0%90%D0%B7%D0%B8%D0%B7%D0%B0.pdf	8 0.08 %
8	https://official.satbayev.university/download/document/39782/2024_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%90%D1%85%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%96%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BB%D1%8F%20%D3%98%D0%B1%D1%96%D1%82%D0%B0%D0%B9%20%D0%90%D0%B7%D0%B8%D0%B7%D0%B0.pdf	5 0.05 %
9	https://official.satbayev.university/download/document/39782/2024_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%90%D1%85%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%96%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BB%D1%8F%20%D3%98%D0%B1%D1%96%D1%82%D0%B0%D0%B9%20%D0%90%D0%B7%D0%B8%D0%B7%D0%B0.pdf	5 0.05 %

из базы данных RefBooks (0.00 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
1	Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып бауырдың қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау 6/7/2024 Satbayev University (ИГИНГД)	198 (4) 1.96 %

из программы обмена базами данных (0.00 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)

из интернета (0.54 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)

1	https://official.satbayev.university/download/document/39782/2024_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%90%D1%85%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%96%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BB%D1%8F.%20%D3%98%D0%B1%D1%96%D1%82%D0%B0%D0%B9%20%D0%90%D0%B7%D0%B8%D0%B7%D0%B0.pdf	32 (4) 0.32 %
2	https://official.satbayev.university/download/document/39766/2024_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%91%D0%B0%D0%B9%D0%B6%D2%B1%D0%BC%D0%B0%20%D0%96.,%20%D0%A3%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D1%85%D0%B0%D0%BD%20%D0%90..pdf	22 (1) 0.22 %

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	СОДЕРЖАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	------------	---