

**Хангелді Ақмарал Ескелдіқызының 8D10102 – «Медицина»
мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін
«Қазақ популяциясындағы репродуктивті жастағы әйелдерде ЖПВ-мен
ассоциацияланған жатыр мойнының обыр алды ауруларын
фотодинамикалық терапиялау кезінде иммундық мәртебенің өзгеруі»
тақырыбындағы диссертациялық жұмысының
АННОТАЦИЯСЫ**

Тақырыптың өзектілігі. Жатыр мойны обыры (ЖМО) әйелдер арасындағы онкологиялық аурулардың ішінде жиілігі бойынша үшінші орында және қатерлі ісіктерден болатын өлім себептерінің төртіншісі болып табылады. 2020 жылы Қатерлі ісіктерді зерттеу жөніндегі халықаралық агенттіктің деректеріне сәйкес әлемде 603 863 жаңа ЖМО жағдайы тіркеліп, оның 341 680-і өліммен аяқталған.

Қазақстан Республикасында жатыр мойны обыры 15–44 жас аралығындағы әйелдер арасында ең жиі кездесетін қатерлі ісік түрі болып табылады. ICO/IARC деректері бойынша жыл сайын 1777-ден астам әйелге ЖМО диагнозы қойылып, олардың 834-і осы аурудан көз жұмады. ЖМО әйелдер арасындағы онкологиялық өлім-жітімнің 7,7 %-ын құрайды. 2023 жылғы Ұлттық онкологиялық тіркеу мәліметтері бойынша 1921 жаңа ЖМО жағдайы тіркелген, бұл әйелдердегі онкологиялық патологияның 7,2 %-ын құрайды. Аурудың орташа жасы 45–49 жас аралығында, бұл қоғамның әлеуметтік белсенді бөлігі зақымданатынын көрсетеді. Аурудың көпшілік жағдайда кеш сатыларда анықталуы емнің тиімділігін төмендетіп, болжамды нашарлатады.

АПВ-ассоциацияланған жатыр мойнының обыр алды ауруларын емдеуде тиімділікті арттыру мақсатында лазерлік технологияларды қолданатын біріктірілген тәсілдер ұсынылған. Солардың бірі – жергілікті фотодинамикалық терапия (ФДТ) және жүйелік фотодинамикалық көктамырішілік лазерлік қан сәулелендіру. ФДТ – бұл фотосенсибилизатор препаратын (ФСП) зақымдалған тіндерге енгізу және оны белгілі бір толқын ұзындығындағы жарық көзі арқылы белсендіру негізінде атипиялық жасушаларды селективті жоюға мүмкіндік беретін инвазивті емес емдеу әдісі.

Зерттеудің мақсаты АПВ-ассоциацияланған жатыр мойны дисплазиясы бар әйелдерде фотодинамикалық терапия жүргізу барысында иммундық мәртебенің ерекшеліктерін бағалау.

Зерттеу міндеттері

1. Өртүрлі дәрежедегі жалпақ эпителийлік интраэпителиальды зақымданулары бар пациенттерде экзоцервикстен алынған жағынды-сырындыда TLR2, TLR3, TLR4 және TLR8 мРНҚ экспрессиясын анықтау және салыстыру.

2. Фотодинамикалық терапияның вирусологиялық және цитологиялық критерийлер бойынша тиімділігін бастапқы зақымдану дәрежесіне байланысты бағалау.

3. ФДТ-дан кейін TLR2, TLR3, TLR4 және TLR8 мРНҚ экспрессиясының динамикасын анықтау.

Зерттеу объектісі мен пәні

Зерттеу рандомизацияланған бақылаулы дизайнда жүргізілді. Зерттеуге қазақ популяциясындағы репродуктивті жастағы 170 әйел енгізілді. Негізгі топты морфологиялық расталған жатыр мойны дисплазиясы бар 120 пациент құрады: LSIL — 54, HSIL — 66, бақылау тобы — жатыр мойны патологиясы жоқ 50 әйел. Зерттеу 2023–2024 жылдары Астана медицина университеті жанындағы акушерлік және гинекология №1 кафедрасының клиникалық базасында, ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығы ауруханасында жүргізілді. Негізгі топтағы пациенттерге бекітілген клиникалық хаттамаға сәйкес фотодинамикалық терапия жүргізілді. Барлық қатысушылардан зерттеуге қатысуға жазбаша ақпараттандырылған келісім алынды.

Зерттеу әдістері

Клиникалық (анамнез жинау)

Молекулалық-генетикалық (TLR2, TLR3, TLR4, TLR8 мРНҚ экспрессиясын ПТР әдісімен анықтау)

Интервенциялық (ФДТ: Фоторана көктамырішілік енгізу, флуоресценттік диагностика, лазерлік сәулелендіру)

Инструменталдық (кеңейтілген кольпоскопия, биопсия)

Зертханалық (АПВ типтеу және жүктемесін анықтау, цитология, цитокиндер, жалпы қан талдауы)

Статистикалық өңдеу

Ғылыми жаңалығы

1. Қазақ популяциясында алғаш рет жатыр мойнының АПВ-ассоциацияланған обыр алды аурулары бар науқастарда фотодинамикалық терапияға (ФДТ) дейін және кейін *in vivo* жағдайында жатыр мойнының жалпақ эпителийінде TLR2, TLR3, TLR4 және TLR8 мРНҚ экспрессиясы зерттелді.

2. Жатыр мойны дисплазиясы кезінде АПВ эрадикациясына және катерлі трансформацияны тежеуге бағытталған фотодинамикалық терапияның жаңа хаттамасы алғаш рет әзірленді.

3. Алғаш рет ФДТ тиімділігінің TLR мРНҚ бастапқы экспрессия деңгейіне тәуелділігі және емнен кейінгі оның өзгеру динамикасы көрсетілді.

4. Репродуктивті жастағы әйелдерде жатыр мойнының АПВ-ассоциацияланған обыр алды ауруларын фотодинамикалық терапия арқылы емдеу барысында иммундық мәртебені кешенді бағалау әдісі (соның ішінде TLR мРНҚ экспрессиясының динамикасы) Қазақстан Республикасында авторлық құқық объектісі ретінде тіркелді — № 67021 куәлік, 05.01.2026 ж. Сонымен қатар, әйелдердің жыныс ағзаларының фондық және обыр алды ауруларын фотодинамикалық терапия әдісімен емдеудің әзірленген тәсілдері Ресей Федерациясының № 2840195 (19.05.2025 ж.) өнертабыс патентімен қорғалған.

Практикалық маңызы

1. «Фоторана» (хлорин Е6) фотосенсибилизаторын және «Лахта-Милон» аппаратын қолдану арқылы әзірленген әрі клиникалық сынақтан өткен фотодинамикалық терапия (ФДТ) хаттамасы емнен кейін 3 ай өткен соң LSIL кезінде жоғары онкогенді қауіптегі АПВ эрадикациясын 93,3 % жағдайда, ал HSIL кезінде 84,5 % жағдайда қамтамасыз етеді (тиісінше $p=0,002$ және $p<0,001$). Сонымен қатар цитологиялық критерийлер бойынша SIL регрессиясы 93,3–94,9 % жағдайда тіркелді ($n=120$). Бұл ФДТ-ны репродуктивті жастағы әйелдерде хирургиялық емге (конизация, ілмектік эксцизия) балама болатын перспективалы инвазивті емес әдіс ретінде қарастыруға мүмкіндік береді, себебі қайталама хирургиялық араласулар жатыр мойнының қысқаруына, истмико-цервикалды жеткіліксіздікке және мерзімінен бұрын босану қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін.

2. TLR2 және TLR4 мРНҚ экспрессиясындағы айырмашылықтар, сондай-ақ экзоцервикстегі иммундық қабыну жасушаларының (ИКЖ) инфильтрация дәрежесі (HSIL кезінде айқын инфильтрация 58,3 %, LSIL кезінде 0 %, $p=0,001$) және цервикалды секреттегі лейкоциттер саны (HSIL — $Me=13$, LSIL — $Me=5$, $p<0,001$) дисплазияның үдеу қаупін стратификациялау мен ем тактикасын таңдауда қосымша молекулалық-иммунологиялық критерийлер ретінде клиникалық тәжірибеде қолданылуы мүмкін (TLR2/TLR4 жоғары деңгейі және ИКЖ айқын инфильтрациясы кезінде белсенді араласу).

3. Мукозальды иммунитет маркерлерінің ерте постпроцедуралық динамикасы (ФДТ-дан кейін 2 сағаттан соң IFN- γ концентрациясының 1,5 есе артуы, $p=0,047$; TLR2 экспрессиясының 13 % төмендеу үрдісі және TLR4 16,7 % жоғарылауы) ФДТ-ны болжамды иммуномодуляциялық әсері бар әдіс ретінде қолдануға мүмкіндік береді. Бұл емге жауапты ерте мерзімде мониторинг жүргізуге және пациенттерді бақылауды оңтайландыруға жағдай жасайды.

4. 12 айлық рецидивсіз өмір сүру көрсеткіштері (LSIL тобында АПВ бойынша 77,8 % және SIL бойынша 89,4 %; HSIL тобында тиісінше 80,3 % және 94,9 %) ФДТ-ны жатыр мойнының АПВ-ассоциацияланған обыр алды жағдайларын кешенді емдеуде қосымша немесе балама әдіс ретінде қарастырудың орындылығын дәлелдейді, әсіресе хирургиялық емнен кейін рецидив қаупі жоғары немесе қайталама инвазивті араласуларға қарсы көрсетілімдері бар пациенттерде.

5. Зерттеу нәтижелері Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығы ауруханасының клиникалық тәжірибесіне енгізілді (енгізу актісі қоса берілген). АПВ-ассоциацияланған ауруларда ФДТ қолдану әдісіне патент және авторлық құқық куәлігі алынды.

Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар

1. АПВ-ассоциацияланған жалпақ эпителийлік интраэпителиальды зақымданулар кезінде мукозальды иммунитеттің айқындылығы және TLR2 мен TLR4 мРНҚ экспрессиясы дисплазия дәрежесіне байланысты айтарлықтай ерекшеленетіні анықталды. HSIL тобында цервикалды

секреттегі лейкоциттер саны $Me=13$ ($Q1-Q3: 7-18$), ал LSIL тобында $Me=5$ ($Q1-Q3: 2-12$) ($p<0,001$). TLR2 экспрессиясы HSIL тобында $Me=1,54$ ($Q1-Q3: 1,04-2,18$), LSIL тобында $Me=2,26$ ($p=0,034$); TLR4 — HSIL $Me=1,36$ ($Q1-Q3: 0,72-1,41$), LSIL $Me=2,14$ ($p=0,049$). Экзоцервикстегі айқын ИКЖ инфильтрациясы HSIL кезінде 58,3 %, LSIL кезінде 0 % ($p=0,001$). Бұл жергілікті иммундық жауаптың үдемелі тежелуін және ерте молекулалық диагностиканың қажеттілігін көрсетеді.

2. Әзірленген ФДТ хаттамасы 3 айдан кейін жоғары онкогенді қауіптегі АПВ эрадикациясының жоғары тиімділігін көрсетті: LSIL тобында — 93,3 % (рецидив 6,7 %), HSIL тобында — 84,5 % (рецидив 15,5 %) ($p=0,002$ және $p<0,001$, Уилкоксон критерийі). SIL регрессиясы LSIL тобында 93,3 %, HSIL тобында 94,9 % ($n=120$) тіркелді. Бұл ФДТ-ның репродуктивті функцияны сақтай отырып, обыр алды жағдайларды емдеудегі тиімділігін дәлелдейді.

3. ФДТ-дан кейін 2 сағаттан соң мукозальды иммунитет маркерлерінің ерте динамикасы байқалды: IFN- γ концентрациясы 1,5 есе артты ($p=0,047$), TLR2 экспрессиясының 13 % төмендеу және TLR4 16,7 % жоғарылау үрдісі тіркелді. Бұл жергілікті қабыну реакциясының, ісінудің және өзгерген эпителий некрозының дамуы арқылы іске асады. 12 айлық рецидивсіз өмір сүру АПВ бойынша LSIL тобында 77,8 %, HSIL тобында 80,3 %; SIL бойынша тиісінше 89,4 % және 94,9 %. Бұл ФДТ-ның ауыр дисплазия кезінде айқын әрі тұрақты иммуномодуляциялық әсерін көрсетеді.

Жұмыстың апробациясы

Диссертацияның негізгі нәтижелері халықаралық қатысумен өткен ғылыми іс-шараларда баяндалды:

- «Акушерлік-гинекологиялық көмекті көрсетудегі мультидисциплинарлық тәсіл» конференциясы (Астана, 2023 ж.);
- Дүниежүзілік контрацепция күніне арналған республикалық ғылыми-практикалық конференция (Семей, 2024 ж.);
- XIII Халықаралық «Фотодинамикалық терапия және фотодиагностика» конгресі (Мәскеу, 2024 ж.);
- ТМД және Еуразия елдерінің онкологтары мен радиологтарының XIV съезі (Душанбе, 2024 ж.).

Зерттеу нәтижелері 6 ғылыми жұмыста жарияланды (2 тезис, 4 мақала), оның ішінде 2 мақала Scopus дерекқорында индекстелген (CiteScore процентилі 88 %, Q1 квантили).