

**КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМ  
"БАТЫС ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ  
МАРАТ ОСПАНОВ АТЫНДАҒЫ"**

**PhD Докторлық диссертация  
АННОТАЦИЯСЫ**

**Тақырыптың атауы: "Колоректальды аденокарциномадағы ісік  
микроортасының диагностикалық және болжамдық маңызы"**

8D10102 "Медицина" білім беру бағдарламасы бойынша  
ФИО: Иманбаев Наурызбай Мақсұтұлы  
Орындалу мерзімі: 2021-2024 жж.

Ғылыми кеңесшілер  
м.ғ.к., доцент Ізтілеуов Е.М.  
м.ғ.д., профессор Бекмұхамбетов Е.Ж.

Шетелдік консультант  
м.ғ.д., онкоколопроктология бөлімшесінің меңгерушісі  
"Лапино" клиникалық ауруханасының онкологиялық орталығы  
"Ана мен бала" КТ, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы  
профессор Расулов А.О.

Ақтөбе, 2025

## АННОТАЦИЯ

Иманбаева Н.М. 8D10102 "Медицина" мамандығы бойынша философия докторы (pHd) дәрежесін алу үшін ұсынылған "Колоректальды аденокарциномадағы ісік микроортасының диагностикалық және болжамдық маңызы" тақырыбында.

**Ғылыми кеңесшілер:** м.ғ.к., доцент Ізтілеуов Е.М., м.ғ.д., профессор Бекмұхамбетов Е.Ж.

**Шетелдік консультант:** м.ғ.д., профессор Расулов А.О.

### **Зерттеудің өзектілігі:**

Колоректальды қатерлі ісік (CRC) - аурушандық пен өлім-жітім деңгейі жоғары ауру, дүние жүзінде таралуы бойынша үшінші орында. Халықаралық қатерлі ісіктерді зерттеу агенттігінің мәліметтері бойынша, 2020 жылы әлемде 1.93 миллионға жуық жаңа CRC жағдайлары тіркелді, ал жасына байланысты стандартталған CRC жиілігі 19.5 адамға шаққанда 100.000 құрады.

Қазіргі уақытта клиниканың онкологиялық науқастарды, оның ішінде CRP бар науқастарды басқару тактикасы туралы шешім қабылдауының негіздерінің бірі жіктеу болып табылады TNM. Дегенмен, TNM классификациясы бойынша CRC бір сатысы бар емделушілерде клиникалық нәтижелер әртүрлі болуы мүмкін. Бұл пациенттер топтарын стратификациялау үшін қосымша критерийлер мен факторларды іздеуді өзектендіреді.

Дәстүрлі түрде қатерлі ісіктерді гистологиялық зерттеуде эпителий компоненті жетекші орынға ие болды, бірақ қазіргі заманғы зерттеу парадигмалары ісік эпителийінен стромаға біртіндеп ауысты. Ісіктің инвазиялық шеткі стромасының болжамдық маңыздылығын жетілген, жетілмеген және аралық десмопластикалық реакцияны бөліп көрсеткен Уено Н. көрсетті. Аралық десмопластикалық реакция фиброзды стромадағы келлоид тәрізді коллагеннің (КТК) аз мөлшерін де, қатерлі ісік ұяларын айналдыра қоршап, жасушадан тыс матрицаны қайта құрайтын келлоид тәрізді коллагеннің қалың шоғырларын да қамтитын үлкен стромальды гетерогенділікпен сипатталады.

Патологтар строманың құрамдас бөліктерін анықтай алады, бірақ олардың сипаттамасы мен мөлшерін анықтау әдеттегі процедура емес және емдеу шешімдерін қабылдау кезінде стромальды факторлар әрқашан ескерілмейді. Сондықтан пациенттердің өмір сүруін жақсарту үшін болжамдық факторларды анықтау қажет. Оңтайлы шекті деңгейді анықтау жеке мәселе болып табылады (кесу нүктелері) ісіктің инвазиялық жиегінің стромасындағы келлоид тәрізді коллаген үшін максималды кемсітушілік қабілеті бар. Жоғарыда айтылғандарға сүйене отырып, CRC жасушадан тыс матрицасының коллаген талшықтарының гистофенотиптелуі келесідей - маңызды қолданбалы клиникалық және ғылыми маңызы.

Бұл зерттеу гематоксилинмен және эозинмен және Массон трихромымен боялған микропрепараттармен түсіндірілетін CRC стромасындағы PDA-ны бағалауға және олардың болжамдық маңыздылығын анықтау үшін дәстүрлі

болжамдық факторлармен параметр деректерін салыстырмалы талдауға бағытталған.

**Зерттеудің мақсаты:** микроортаның диагностикалық және болжамдық маңыздылығын бағалау (келлоид тәрізді коллаген стромасы) колоректальды аденокарциноманың инвазивті шеті.

**Зерттеудің міндеттері:**

1. Ақтөбе облысындағы колоректальды обырдың аймақтық ерекшеліктерін анықтау;

2. Колоректальды аденокарциноманың нәтижелерін бағалау үшін инвазивті шеткі строманың келлоид тәрізді коллагенінің болжамды маңызды деңгейін анықтау;

3. Өзара байланысты зерделеу ісіктің гистопатологиялық сипаттамалары, клиникалық нәтижелері және ықтимал нәтижелері бар инвазиялық шеттегі келлоид тәрізді коллагеннің (жалпы және рецидивсіз тірі қалу);

4. Салыстырмалы талдау жүргізу CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 және CD163 оң иммундық жасушалары бар микроортадағы КҚК пайызы және колоректальды аденокарциноманың нәтижелерімен байланысы.

**Ғылыми жаңалығы:**

1. Гистохимиялық зерттеу әдісімен анықталды колоректальды аденокарциноманың инвазивті шеткі стромасындағы коллоид тәрізді коллагеннің салыстырмалы мөлшерінің болжамды маңызды шекті деңгейі, жалпы және аурусыз өмір сүру үшін максималды кемсітушілік қабілетіне негізделген аралық десмопластикалық реакциясы бар.

2. Бұл анықталды аралық десмопластикалық реакциясы бар колоректальды аденокарциноманың инвазиялық жиегінің стромасында келлоид тәрізді коллагеннің диффузды гистофенотипінің болуы Т-сатысы, веноздық және лимфалық инвазия сияқты белгілермен корреляцияланады.

3. Инвазивті шеткі стромада фокальды келлоид тәрізді коллагені бар колоректальды аденокарциномаларда және аралық десмопластикалық реакцияда диффузды келлоид тәрізді ісіктері барлармен салыстырғанда CD3 және CD8 оң иммундық жасушалары жоғары жағдайлардың жиілігі және CD163 оң иммундық жасушалары төмен жағдайлардың жиілігі жоғары екені анықталды. коллаген.

**Теориялық маңыздылығы:**

1. Диссертациялық жұмыста ұсынылған зерттеулердің нәтижелері "келлоид тәрізді коллаген-ретикулин" түріндегі колоректальды аденокарциноманың инвазиялық жиегінің жасушадан тыс матрицасының гистофенотипі туралы қолда бар идеяларды кеңейтеді.

2. Осы зерттеуде анықталған келлоид тәрізді коллагеннің салыстырмалы мөлшерінің иммундық жасушалардың пролиферациясына әсері ісік микроортасында аралық десмопластикалық реакциясы бар ісіктердегі келлоид тәрізді коллагеннің тығыздығы мен болжамы арасындағы белгіленген байланыс арқылы көрінетін жаңа иммуносупрессивті механизмді көрсетуі мүмкін. онкологиялық науқастар үшін.

**Практикалық маңыздылығы:**

Аралық десмопластикалық реакциясы бар колоректальды аденокарциномалардағы келлоид тәрізді коллагеннің салыстырмалы мөлшерін анықтау белгіленген шекті мәнге сәйкес жаңа болып табылады тәуекел стратификациясын жақсартуға ықпал ететін онкологиялық науқастардағы нәтижелерді болжау жүйесіне қосымша, бұл маңызды практикалық қызметтегі маңызы онколог және патоморфолог дәрігерлер үшін.

### **Қорғауға шығарылатын диссертацияның негізгі ережелері:**

1. Колоректальды аденокарциномалардағы аралық десмопластикалық реакция гетерогенді топ болып табылады, оны ісіктің инвазиялық фронтының стромасындағы келлоид тәрізді коллагеннің салыстырмалы үлесімен одан әрі стратификациялауға болады.

2. Келлоид тәрізді коллагеннің деңгейі аралық десмопластикалық реакциясы бар инвазиялық ісік фронтының жасушадан тыс матрицасынан 30%-дан астам (диффузды) колоректальды аденокарциномасы бар емделушілерде жағымсыз нәтиженің (қайталану және өлім) тәуелсіз болжамдық факторы болып табылады, сонымен қатар жағымсыз белгілердің болуымен байланысты (жоғары Т-сатысы, веноздық немесе лимфалық инвазияның болуы).

3. Аралық десмопластикалық реакциясы бар инвазиялық ісік фронтының жасушадан тыс матрицасының келлоид тәрізді коллаген деңгейінің 30%-дан азы (ошақты) лимфоцитарлы инфильтрацияның жоғары дәрежесімен және одан да көп мөлшерде байланысты CD3 және CD8 оң иммундық жасушалардың және аз мөлшерде CD163 оң иммундық жасушалар.

**Тәжірибеге енгізу.** 26.06.2023 ж. №1 Марат Оспанов атындағы БҚМУ КЕАҚ МО негізінде практикалық қызметке енгізу актісі. "Ісік микроортасының анықтамалары (CD3, CD4, CD20, CD56, CD163)". 26.06.2023 ж. №2 Марат Оспанов атындағы БҚМУ КЕАҚ МК негізінде практикалық қызметке енгізу актісі. "Тоқ ішек ісігі кезіндегі тоқ ішек ісіктеріндегі паренхималық-стромалық қатынасты анықтау". 26.06.2023 ж. №3 Марат Оспанов атындағы БҚМУ КЕАҚ МО базасында практикалық қызметке енгізу актісі. "Микросателлиттік тұрақсыздықты анықтау (MSI) Линч синдромына күдікті науқастарды скринингтік тексеру ретінде".

**Автордың жеке үлесі.** Зерттеу дербес жүргізілді: материалдарды жинақтау, бастапқы және статистикалық өңдеу, талдау, зерттеу нәтижелерін жалпылау және олардың сипаттамасы, авторлық куәліктерді, іске асыру актілерін алу, сонымен қатар материалды жазудан бастап ғылыми журналдарға ұсынуға дейінгі басылымдармен жұмыс. Автор пациенттерге жасалған барлық хирургиялық араласуларға тікелей қатысқан, операциядан кейін жетекшілік еткен, операциядан кейінгі жақын және алыс кезеңдерде тексерілген. Ғылыми жетекшінің жетекшілігімен I типті коллаген мен III типті коллагеннің микроскопиялық заңдылықтарын сипаттай отырып, операциялық материалға гистологиялық, гистохимиялық және иммуногистохимиялық зерттеулер жүргізілді. Морфометриялық талдау гистологиялық материалды сипаттай отырып, стромальды және жасушалық құрылымдарды санаумен және алынған объектілерді кейіннен микрографиялаумен дербес жүргізілді.

Барлық материалдар жүйеленген, құжатталған, диссертациялық жұмыстың тарауларында автормен жеке ресімделген.

### **Жұмысты сынақтан өткізу**

Диссертацияның негізгі ережелері баяндалды және талқыланды:

- 2021 жылдың 27-29 сәуірінде ТМД және Еуразия елдерінің онкологтары мен радиологтарының XIII съезі баяндама жасады. Қазақстан. Алматы қ. - "Шекаралас аймақтар мысалында колоректальды қатерлі ісік құрылымының эпидемиологиялық аспектілері".

- ТМД және Еуразия онкологтары мен радиологтарының XIII съезі 2022 жылдың 29 сәуірінде ТМД және Еуразия онкология және радиология институттары директорларының қауымдастығымен (АДИОР) бірлесіп баяндама жасады. Ресей. Мәскеу қ. (онлайн) - "Ақтөбе облысындағы колоректальды обырдың құрылымы".

- "МЕДИЦИНАНЫҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ" атты X Жыл сайынғы Халықаралық ғылыми-практикалық конференция 2023 жылғы 27-28 сәуір, Баку, Әзірбайжан - "Колоректальды обырдағы орналасуына байланысты ісіктің паренхималық-стромалық қатынасының жағдайы".

- Халықаралық қатысумен Қазақстан Республикасы онкологтары мен рентгенологтарының IX съезі. 2023 жылдың 26-27 қазаны, Астана қ. - "Колоректальды обырмен ауыратын науқастардың өмір сүруінің номограммасы. 2019-2021 жылдарға арналған ретроспективті талдау".

### **Диссертация тақырыбы бойынша жарияланған ғылыми еңбектердің тізімі**

Диссертация материалдары бойынша 6 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

1 Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған ғылыми басылымдардағы жарияланым: "Метастаздың индикаторы ретінде колоректальды қатерлі ісік ісіктеріндегі паренхималық-стромалық қатынас" // Қазақстан онкологиясы және радиологиясы. - №3(69). - 2023. – Б. 34-37.

5 Scopus ақпараттық базасына мақалаларды жариялау кезінде енгізілген халықаралық ғылыми басылымдардағы жарияланымдар және PubMed:

1. «Colorectal cancer and microbiota: systematic review» // Gastroenterology Review. – 2024. - Vol. 19(1). 2023 IF-1,3. Q-1 Medicine. CiteScore 2023-2,2. Перцентиль-90-шы.

2. «Parenchymal-Stromal Ratio in Colorectal Cancer Tumors: A Mini Review» // Journal of Family and Reproductive Health. – Vol. 18(1) (March 2024). 2023 IF-0,0. Q-2. Medicine. CiteScore 2023-0.0. Перцентиль-55-ші.

3. «Diagnostic and prognostic significance of keloid-like collagen remodeling patterns in the extracellular matrix of colorectal cancer» // Pathology and Oncology Research. 2024. – Vol.30. CiteScore 2023-6,3. Q-1. Перцентиль-80-й.

4. «Evolution of Colorectal Cancer Trends and Treatment Outcomes: A Comprehensive Retrospective Analysis (2019-2023) in West Kazakhstan» // Asian

Pacific Journal of Cancer Prevention (APJCP). 2024. - Vol. 25(8). CiteScore 2023-2.8. Процентиль-46-шы. Q-3.

5. «Brief review of colorectal cancer and its microenvironment» // Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. – 2024. Vol. 38(108). 2023 IF-2,4. Q-2. Medicine. CiteScore 2023-2,4. Процентиль-54-ші.

### **Зерттеу материалдары мен әдістері:**

Негізгі ғылыми-зерттеу жұмысы "Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті" КЕАҚ Медициналық орталығының базасында патоморфология бөлімінде және онкология кафедрасында орындалды. Зерттеу жергілікті этикалық комитет белгілеген этикалық қағидаларға сәйкес жүргізілді (19.11.2021 ж. № 9 хаттама).

Бірінші тапсырма бойынша зерттеу Ақтөбе облысы бойынша 2019-2023 жылдар аралығындағы тоқ ішек обыры (ҚРР) бар науқастардың демографиялық және клиникалық ерекшеліктерін талдау мақсатында жүргізілген ретроспективті когорттық зерттеу болып табылады. Ақтөбе қаласы, Жаңақоныс шағынауданы, 8 мекенжайында орналасқан Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті КЕАҚ Медициналық орталығының базасында ҚРР бар науқастардың медициналық құжаттары зерттелді.

Деректер жинағы пациенттер туралы толық ақпаратты ұсынды, бұл олардың жағдайын, қауіп факторларын, емделуін және нәтижелерін кешенді талдауға мүмкіндік берді. Барлық деректер "Damumed" кешенді медициналық ақпараттық жүйесінен, сондай-ақ пациенттердің амбулаториялық карталарын зерделегеннен кейін алынды.

Диссертациялық жұмыстың кейінгі міндеттеріне қол жеткізу үшін колоректальды аденокарциноманың жасушадан тыс матрицасының гистохимиялық үлгісін ретроспективті соқыр зерттеу аралық десмопластикалық реакциясы бар ісіктің инвазиялық шетіндегі келлоид тәрізді коллагеннің болжамды маңызды деңгейін анықтау арқылы жүргізілді.

Зерттеу құрылымында 3 негізгі кезең анықталды:

*зерттеудің 1 кезеңі:* аралық десмопластикалық реакциясы бар тоқ ішек ісігінің инвазиялық шетіндегі келлоид тәрізді коллагеннің болжамды маңызды деңгейін зерттеу.

*зерттеудің 2 кезеңі:* аралық десмопластикалық реакциясы бар тоқ ішек ісігінің инвазиялық шетіндегі келлоид тәрізді коллагенді гистофенотиптеу әдісінің этабляциясы.

*зерттеудің 3 кезеңі:* әдісті стандарттау арқылы санын салыстырмалы талдау CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 және CD163 оң иммундық жасушалар микроортада (келлоид тәрізді коллаген стромалары) колоректальды аденокарциноманың инвазиялық шетінен.

**Соңғы нүктелер мен анықтамалар.** Зерттеудің негізгі соңғы нүктесі аурусыз өмір сүру болды. Аурусыз өмір сүру операция жасалған күн мен қатерлі ісік қайталанған күн арасындағы айлардағы уақыт ретінде анықталды (ісіктің жергілікті қайталануының немесе тоқ ішек қатерлі ісігінің

метастазының рентгенологиялық немесе гистологиялық диагностикасының бірінші күні ретінде анықталды) немесе соңғы бақылау күні (ең көбі 5 жылдық кезеңмен). Жалпы өмір сүру деңгейі операциядан өлімге немесе соңғы бақылауға дейінгі ұзақтық ретінде анықталды. Соңғы бақылау кезінде тірі пациенттер цензуранан алынған оқиғалар ретінде тіркелді.

**Гистологиялық зерттеу** стандартты бояу әдісімен гематоксилинмен және эозинмен.

**Гистохимиялық зерттеу.** *Массон трихромьмен бояу процедурасы.* Коллаген талшықтарының шоғырлары боялған және Массонның трихромды бояуын қолдану арқылы жасушалық компоненттерден ажыратылған. Массонды трихроммен бояу үшін коммерциялық жинақ (Трихромды бояу (Массон)) пайдаланылды. Bio-Optica (Италия) стандартты хаттама бойынша. Коллаген талшықтары қара ядролары бар қою көк талшықтар ретінде анықталды. *Рәсім Гомори бойынша күмістендіру.* Ретикулинді талшықтарды гистологиялық бағалау үшін гистохимиялық бояу қолданылды *Гомори бойынша күмістеу*, бояғыштар жиынтығы Reticulum (модификацияланған Gomori's), Bio-Optica (Италия) бойынша стандартты хаттамаға. Ретикулинді талшықтар сұр ядролары бар қара немесе қою қоңыр талшықтар ретінде анықталды.

**Имуногистохимиялық зерттеу.** Ісікке инфильтрацияланатын иммундық жасушалар CD3, CD4, CD8-ге қарсы антиденелерді қолдану арқылы имуногистохимиялық жолмен анықталды, CD20, CD56 және CD163. Әрбір антидененің сұйылтуы CD3 үшін 1:100, CD4 және CD8 үшін 1:50 және CD20, CD56 және CD163 үшін 1:200 құрайды. Бақылау ретінде лимфа түйіндері пайдаланылды.

**Келлоид тәрізді коллагеннің салыстырмалы мөлшерінің морфометриялық бағасы.** Микропрепараттар зерттеу басталғанға дейін жасырын түрде анықталып, алдын ала анықталған микропрепараттарды бидғатқа тексеру клиникалық деректер немесе емделушілерді емдеу нәтижелері туралы ақпаратсыз жүргізілді. *Келлоид тәрізді коллаген* гематоксилинмен және эозинмен және Массон трихромьмен боялған микропрепараттардың инвазивті ісік орнында бағаланды. Әрбір жағдай үшін жойылған ісіктің ең инвазивті бөлігі ("инвазивті фронт") анықталды, ол ісік арқылы тіннің ең терең инфильтрациясы бар аймақ немесе ісік тінінің ісік емес тінмен шектесетін аймағы ретінде анықталды. Микропрепаратта ісіктің ең инвазивті шеті  $\times 40$  үлкейту кезінде 10 көру аймағын таңдады. Строманың локализацияланған қабынуы бар аймақтары, мүмкін, сыртқы қоздырғыштардан туындаған, мысалы, ісік ішілік перфорацияға байланысты микроскопиялық абсцесстердің айналасы есепке алынбаған. Ұсақтау, некроз және қабыну артефактілері бар аймақтардағы стромальды жасушалар бағаланбаған. Микроскоптың көрнекі түрде еленбеуі керек тіндерді алып тастағандағы өрісі 100%-ға тең деп белгіленді. Стромадағы келлоид тәрізді коллагеннің мөлшері қадаммен бағаланды 10% (10%, 20%, 30% және т.б.) көру аймағында. Келлоид тәрізді коллагеннің салыстырмалы мөлшері әрбір жағдай үшін барлық алынған мәндердің арифметикалық ортасы ретінде есептелді

**Ретикулинді талшықтардың гистопатернін морфометриялық бағалау.** Ретикулинді талшықтар сұр ядролары бар қара немесе қою қоңыр талшықтар ретінде анықталды. Ретикулинді талшықтарды бағалау кезінде олардың локализациясы мен орналасу сипаты бағаланды. Әрбір кесіндінің бүкіл беті 100 есе үлкейту арқылы зерттелді. Ретикулинді гистопатологиялық талдауда оның болуы жартылай сандық бағалау жүйесіне сәйкес бағаланды (" $<5\%$ " – минималды, "6-30%" – фокальды, " $>30\%$ " – диффузды) және жергілікті құрылым ("жіңішке жіп тәрізді талшықтар / қалың, талшықсыз талшықтар", "айқын / бұлыңғыр шекаралар", "талшықтардың реттелген / ретсіз таралуы", "үзілісті / үздіксіз").

**Морфометриялық бағалау гистопатологиялық болжамдық факторлар.** "Строма-паренхима" қатынасы (TSR) гематоксилинмен және эозинмен боялған кесінділерде бағаланды бастапқы ісік тінінің қалыңдығы 4 мкм жарық микроскопиясы арқылы талданды. Біріншілік ісік микропрепараттары тоқ ішек аденокарциномасының ең инвазивті бөлігінен таңдалды. Стромальды тіндердің мөлшері қадамдармен бағаланды 10% (10%, 20%, 30% және т.б.) кескін өрісінде. Статистикалық талдау үшін стромальды қатынас топтары стромасы жоғары және төмен топтарға бөлінді. Строманың жоғары деңгейі строма аймағының  $>50\%$ , ал строманың төмен деңгейі гистологиялық қимада  $\leq 50\%$  строма аймағы ретінде анықталады, бұл априори максималды кемсітушілік қабілеті бар мән ретінде анықталады. Десмопластикалық реакция гематоксилинмен және эозинмен боялған тіндердің секциялары арқылы бағаланды, олар Хидеки Уено және т.б. сипаттағандай жетілген, аралық және жетілмеген деп ажыратылды. Егер келоид тәрізді коллагенге тәуелсіз талшықты стромада миксоидты өзгерістер болса, десмопластикалық реакция жетілмеген деп саналды. Әйтпесе, егер стромада келоид тәрізді коллаген болса, бірақ миксоидты өзгерістері болмаса, аралық деп жіктелді немесе стромада келоид тәрізді коллаген де, миксоидты өзгерістер де болмаса, жетілген деп жіктелді. Ісіктің бүршіктенуі қалай анықталды инвазиялық майдандағы  $<5$  жасушадан тұратын оқшауланған рақ клеткасы немесе кластері, және халықаралық критерийлерге сәйкес BD1, BD2 және BD3 дәрежелері ретінде жіктелген. Қан тамырларының инвазиясы келесідей анықталды қан тамырларының бұлшықет қабатында ісік жасушаларының болуы немесе тамырдың бұлшықет қабатына немесе эндотелийге енуі, лимфа тамырларының инвазиясы ретінде анықталды лимфа түйіндерінде ісік жасушаларының ұяларының болуы ыдыстарда. Периневральды инвазия ретінде анықталды ісік жасушаларының жүйке қабықшасының үш қабатында немесе нервке жақын жерде болуы, оның бүкіл шеңберінің кем дегенде 33%- опух әсер етеді.

Klintrup-Mäkinen индексі белгіленген критерийлер бойынша бағаланды Klintrup K. Қабыну реакциясы төмен деп бағаланды, егер иммундық жасушалар инвазиялық майданда болмаған немесе олардың шамалы ұлғаюы байқалған. Қабыну реакциясы жоғары деп бағаланды, егер ісік жасушаларының жойылуымен ісіктің инвазивті шетіне таспа тәрізді немесе тостаған тәрізді қабыну жасушаларының инфильтраты болды.

Ісікке инфильтрацияланатын лимфоциттердің пайызы гематоксилинмен және эозинмен боялған микропрепараттарда моноклеарлы жасушалар алып жатқан аумақты 10 көру аймағындағы строма аймағынан жоғары визуалды бағалау арқылы бағаланды. 42% шекті лимфоциттер алып жатқан аумақтың шекті пайызы ретінде белгіленген шекті нүктеге сәйкес Iseki Y.

**Иммундық жасушаларды морфометриялық бағалау.** Статистикалық талдау үшін барлық ісіктер медианалық қатынасы бойынша CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 және CD163 мөлшері жоғары немесе төмен жағдайларға бөлінді. Репрезентативті кескіндер микроскоптың көмегімен жарық микроскопиясы арқылы алынды Zeiss AxioLab 4.0 "Image" бағдарламалық құралымен.

**Деректерді статистикалық өңдеу әдістері.** Барлық статистикалық процедуралар Statistica 10.0 және IBM SPSS Statistic 27.0 (Inc., Chicago, IL, USA, an IBM Company) бағдарламалық жасақтамасы арқылы орындалды. Аналитикалық негіздер Халықаралық қатерлі ісіктерді бақылау одағының және клиникалық онкология бойынша нұсқаулықтың басшылығымен әзірленді. Қорытындылардың дұрыстығын қамтамасыз ету үшін әдеттегі статистикалық қуат шегін 0,80 немесе одан жоғары сақтай отырып, қажетті нәтижелерге елеулі демографиялық байланыстарды анықтау үшін қажетті іріктеу өлшемін анықтау үшін қуат талдауы жүргізілді. Сапалық және сандық айнымалылар сәйкесінше  $\chi^2$  немесе Студенттік критерий арқылы салыстырылды (Манн-Уитни немесе Крускал-Уоллис критерийі, мұнда студенттік критерийлердің жарамдылық шарттары және  $\chi^2$  орындалған жоқ).  $P < 0,05$  мәні статистикалық маңызды деп саналды.

Тіршілікті талдау Каплан-Мейер қисықтары арқылы жүргізілді және статистикалық маңызды айырмашылықтар журнал дәрежесін тексеру арқылы анықталды. Каплан-Мейер әдісі жалпы және аурусыз өмір сүруді есептеу үшін қолданылды. HR және 95% CI есептеу үшін Кокс пропорционалды тәуекелді регрессиялық талдау үлгісін пайдалана отырып, бір айнымалы және көп айнымалы талдаулар жүргізілді.

### **Зерттеудің негізгі нәтижелері:**

Зерттеуге "колоректальды қатерлі ісік" диагнозы қойылған 650 пациент қамтылды, бұл белгілі бір популяцияның әлеуметтік-демографиялық және клиникалық ерекшеліктерін толық түсінуге мүмкіндік берді. Тексерілгендердің арасында әйелдермен (40,3%) салыстырғанда ерлердің (59,7%) орташа басымдығы байқалады. Жастың бөлінуі пациенттердің көпшілігінің (63,1%) 24 пен 65 жас аралығындағы топта екенін көрсетеді, ал қалған 36,9% 65 жастан асқан. Жас құрылымында гендерлік айырмашылықтар табылған жоқ ( $p=0,965$ ). Сонымен қатар, KRAS генінің мутация күйін талдау пациенттердің басым көпшілігінде (76,0%) бұл мутация жоқ екенін анықтады. Ерлер мен әйелдер арасындағы мутацияның таралуында да айтарлықтай айырмашылықтар тіркелген жоқ ( $p=0,86$ ). Бұл нәтижелер негізгі әлеуметтік-демографиялық және клиникалық параметрлер бойынша зерттеу тобының салыстырмалы біркелкілігін көрсетеді.

Бір өлшемді логистикалық регрессияның нәтижелері. Жасы қатерлі ісіктің өршуіне әсер ететін маңызды факторға айналды, 24 пен 65 жас

аралығындағы адамдар 65 жастан асқандармен салыстырғанда тәуекелдің төмендеуін көрсетті ( $P=0,04$ ). Гендер статистикалық маңызды байланысты көрсетпеді, ерлер мен әйелдерде OR 0,745 (95% CI=0,253-1,425,  $P=0,42$ ) болды. KRAS мутациялары елеусіз маңызды ассоциацияны көрсетті ( $p=0,02$ ), оң мутациялар OR 1,024 (95% CI=0,774-1,345) береді. 24-65 жас аралығындағы адамдарда қатерлі ісік ауруын емдеуге әсер ету ықтималдығы (0,977) 65 жастан асқан адамдарға қарағанда біршама төмен (ОШ=1,038). Гендерлік фактор қатерлі ісік ауруын емдеуге айтарлықтай әсер еткен жоқ, ерлер мен әйелдердің ықтималдық коэффициенті сәйкесінше 0,936 және 1,103 құрады. Жасы, қатерлі ісік нәтижелерінің шешуші факторы болып табылады және 24-65 жас аралығындағы адамдарда ОШ=1,038 (95%CI=0,913-1,180) елеусіз Р-деңгейі 0,566, ал 65 жастан асқан адамдарда ОШ=0,942 (95%CI=0,769- 1,154) мәнімен  $p=0,624$ . Гендерлік фактор өлім-жітімге айтарлықтай әсер етпейді, өйткені ерлерде ОШ=1,017 (95%CI=0,890–1,162), ал әйелдерде ОШ=0,975 (95%CI=0,802-1,185). Атап айтқанда, мутациялар KRAS, генетикалық фактор, маңызды байланысы жоқ ( $p=0,776$ ). Ісік морфологиясының әсері айтарлықтай: аденокарциномада, ОШ=1,086 (CI=0,887-1,329) және  $p=0,02$ , ал басқа морфологиялардың мәні төмен ОШ=0,948 (95%CI=0,833-1,078) болса  $p=0,007$ .

Көп өзгермелі логистикалық регрессияның нәтижелері және аденокарциноманың ықтималдық коэффициенті 1,032 (95%CI=0,745-1,429) екенін көрсетті,  $p=0,03$ ). Бұл нәтиже статистикалық тұрғыдан маңызды болмаса да, аденокарциномамен елеусіз байланыс бар екенін көрсетеді. Ісік сатысына келетін болсақ, бірінші сатыдағы ықтималдық коэффициенті 0,935 құрайды (95%CI=0,658-1,327,  $P=0,02$ ). Бұл соңғы кезеңмен салыстырғанда бірінші сатыда болу ықтималдығының төмендігін көрсетеді және байланыс статистикалық тұрғыдан маңызды. Ісік инфильтрациясына келетін болсақ, инфильтрацияның төмен дәрежесі үшін ықтималдық коэффициенті 1,216 құрайды (95%CI=0,880-1,680,  $P=0,04$ ). Ықтималдық коэффициенттері төмен инфильтрация ықтималдығының жоғарылауын көрсетсе де, нәтиже статистикалық маңызды емес. Ақырында, лимфа түйіндерінің қатысуымен  $\leq 3$  лимфа түйіндерінің ықтималдық коэффициенті 0,824 құрайды (95%CI=0,582-1,167,  $p=0,03$ ). Ерлер үшін ықтималдық коэффициенті 0,969 (95%CI=0,701-1,339) құрайды,  $P=0,09$ , бұл әйелдермен салыстырғанда өлім-жітімнің аздап төмендеу тенденциясын көрсетеді. Ісік морфологиясы, атап айтқанда аденокарцинома, 1,037 (95%CI=0,749-1,434) және  $p=0,07$  коэффициенттерін көрсетеді, бұл өліммен шекаралас, сертификатталмаған байланысты көрсетеді. Ісік сатысы қызықты нәтижелерді ұсынады, бірінші сатыда OR=0,934 (95%CI=0,658-1,324) және  $p=0,01$ , бұл өлімге қарсы әлеуетті қорғаныс әсерін көрсетеді. Керісінше, соңғы кезең статистикалық мәнге жете алмайды, бұл ісік сатысы мен өлім-жітім арасындағы күрделірек байланысты көрсетеді. Ісік инфильтрациясы мәнімен 1,195 (95%CI=0,867-1,648) ықтималдық коэффициентін көрсетеді  $p="Төмен"$  санаты үшін 0,03, бұл "Жоғары" санатымен салыстырғанда өлім-жітімнің жоғарылауының әлсіз тенденциясын көрсетеді.

Кокстың пропорционалды тәуекел үлгісін қолдана отырып, жалпы өмір сүру мен аурусыз өмір сүрудің регрессиялық талдауы ісіктерінде ісік стромасындағы келлоид тәрізді коллагеннің салыстырмалы мөлшері 30%-дан асатын емделушілер үшін қайталану қаупінің арақатынасы 3,16 (95%CI=1,480-6,749; p=0,003) және өлім 2,01 (95%CI=1,198-3,369; p=0,008) пациенттермен салыстырғанда ісіктері келлоид тәрізді коллагеннің 30%-дан азы анықталған. Ісік стромасындағы келлоид тәрізді коллагеннің 30%-дан басқа шекті шектеуі үшін зерттелетін үлгідегі пациенттердің жалпы және аурусыз өмір сүруінде статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ (p>0,05). Нәтижелер ісіктің инвазиялық жиегінің стромасында келлоид тәрізді коллагеннің 30%-дан астамының болуы Т-сатысы (p=0,009) сияқты агрессивті клиникалық белгінің болуымен корреляцияланғанын көрсетті.

Жалпы өмір сүрудің және аурусыз өмір сүрудің болжамды факторларының бір факторлы және көп факторлы регрессиялық талдауы келесілерді көрсетті: рдиффузды келлоид тәрізді коллагені бар емделушілерде өлімге әкелетін жағдай фокальды келлоид тәрізді коллагені бар емделушілермен салыстырғанда (p<0,001) 3,3 (95%CI=1,9-5,72) есе жоғары болды.

Диффузды келлоид тәрізді коллагені бар емделушілерде ошақты келлоид тәрізді коллагені бар емделушілермен салыстырғанда аурусыз өмір сүру статистикалық тұрғыдан айтарлықтай төмен болды (HR=2,92, 95%CI=1,88-4,53, p<0,001).

Строманың A≤30% түрін құрайтын келлоид тәрізді коллагені бар топта келесі көрсеткіштер анықталды: бір жылдық жалпы өмір сүру деңгейі 86,5%, үш жылдық жалпы өмір сүру деңгейі 78%, бес жылдық жалпы өмір сүру деңгейі 76,3%; бір жылдық аурусыз өмір сүру деңгейі 86,5%, үш жылдық аурусыз өмір сүру деңгейі 71,5%, бес жылдық аурусыз өмір сүру деңгейі 64,2% құрады.

Келлоид тәрізді коллагені бар топта строманың B>30% түрін құрайтын келесі көрсеткіштер анықталды: бір жылдық жалпы өмір сүру деңгейі 75,7%, үш жылдық жалпы өмір сүру деңгейі – 54,6%, бес жылдық жалпы өмір сүру деңгейі – 45,9%; бір жылдық аурусыз өмір сүру деңгейі 70,1%, үш жылдық аурусыз өмір сүру деңгейі – 40,2%, бес жылдық аурусыз өмір сүру деңгейі – 30,4% құрады.

Лимфоциттердің инфильтрациясы жоғары емделушілерде (HR=0,499, 95%CI=0,318-0,785, p=0,003) ісіктерінде лимфоциттік инфильтрацияның төмен деңгейі анықталған емделушілермен салыстырғанда. Перитуморальды лимфоцитарлы реакция (HR=0,616, 95%CI=0,434-0,875, P=0,007), Крон тәрізді лимфоидты реакция (HR=0,686, 95%CI=0,475-0,990, P=0,044), Клинтруп–Мәкинен индексі (HR=0,494, 95%CI=0,292-0,835, p=0,008) және ісікке инфильтрацияланатын лимфоциттердің пайызы (HR=0,570, 95%CI=0,363-0,894, P=0,014) да аурусыз өмір сүрудің маңызды болжамдық факторлары болды.

Ісік стромасында диффузды келлоид тәрізді коллагені бар емделушілерде (B типті стромальды гистофенотип (келлоид тәрізді коллаген >30%) ошақты

келлоид тәрізді коллагені бар емделушілерге қарағанда қайталану қаупі айтарлықтай жоғары болды (HR=2,741, 95%CI=1,753-4,286, P=0,004). (А типті стромальды гистофенотип (келлоид тәрізді коллаген  $\leq 0,3$ )).

Крон тәрізді лимфоидты реакция, Klntrup–Мәкинена индексі және ісік инфильтрациялайтын лимфоциттердің пайызы веноздық инвазияның құрылымдық үлгісіне (HR=1,669, 95%CI=1,054-2,642, P=0,029) және келлоид тәрізді коллагеннің таралуына қарағанда жағымсыз нәтиженің болжамды факторлары болып табылмады. ісік стромасында.

Кокс пропорционалды қауіп үлгісін қолдана отырып, аурусыз өмір сүрудің болжамды факторларының көп факторлы регрессиялық талдауы ісіктің инвазиялық шеткі стромасында коллагеннің диффузды таралуын көрсетті (В типті стромальды гистофенотип (келлоид тәрізді коллаген  $\geq 0,3$ ) тәуелсіз фактор болып табылады. аурусыз өмір сүрумен байланысты (HR=2,019, 95%CI=1,201-3,395, P=0,008).

Кокс тәуекелінің пропорционалды моделін қолдана отырып, жалпы өмір сүрудің болжамды факторларының көп факторлы регрессиялық талдауы ісіктің инвазиялық жиегінің стромасында коллагеннің диффузды таралуын көрсетті (В типті стромальды гистофенотип (келлоид тәрізді коллаген  $\geq 0,3$ ) тәуелсіз фактор болып табылады. жалпы өмір сүрумен айтарлықтай байланысты (HR=2,325, 95%CI=1,241-4,354, P=0,008).

Осылайша, бұл нәтижелер колоректальды аденокарцинома стромасындағы келлоид тәрізді коллагеннің көп мөлшері (30%-дан астам) пациенттер үшін нашар болжаммен тәуелсіз байланысты екенін көрсетті.

Салыстырмалы атализ CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 және CD163 оң иммундық жасушалар колоректальды аденокарциноманың инвазиялық жиегінде фокальды және диффузды коллоидты коллагеннің мөлшері бар топтарда рколоректальды қатерлі ісік стромасындағы иммундық жасушаларды гистохимиялық зерттеу нәтижелері, ісіктің инвазиялық шетіндегі келлоид тәрізді коллагеннің құрамы бойынша стратификацияланған, CD3 аралық десмопластикалық реакциясы бар ісіктің инвазиялық шетіндегі келлоид тәрізді коллагеннің фокальды құрамы бар кіші топта. оң иммундық жасушалар топтың медианалық мәнінен жоғары болды (n=175) 44 (62,5%) ісіктерде, 29 (37,2%) ісіктерде төмен.

CD4 оң иммундық жасушалар 41 (52,6%) жағдайда топтың медианалық мәнінен жоғары, 37 (47,4%) жағдайда төмен болды. CD8 оң иммундық жасушалар 59 (75,6%) жағдайда топтың медианалық мәнінен жоғары, 19 (24,4%) жағдайда төмен болды. CD20 оң иммундық жасушалар 40 (51,3%) жағдайда топтың медианалық мәнінен жоғары, 38 (24,4%) жағдайда төмен болды. CD56–оң иммундық жасушалар 9 (11,5%) жағдайда топтың медианалық мәнінен жоғары, 8 (10,3%) жағдайда төмен болды. CD163 оң иммундық жасушалар 17 (21,8%) жағдайда топтың медианасынан жоғары, 61 (78,2%) жағдайда төмен болды.

CD3 аралық десмопластикалық реакциясы бар ісіктің инвазиялық жиегіндегі диффузды келлоид тәрізді коллаген мөлшері бар кіші топта оң иммундық жасушалар 39 (40,2%) ісіктерде топтың медианалық мәнінен

(n=175) жоғары болды., 58 (59,8%) ісіктерде төмен. CD4 оң иммундық жасушалар 47 (48,5%) жағдайда топтың медианалық мәнінен жоғары, 50 (51,5%) жағдайда төмен болды. CD8 оң иммундық жасушалар 29 (29,9%) жағдайда топтың медианалық мәнінен жоғары, 68 (70,1%) жағдайда төмен болды. CD20 оң иммундық жасушалар 48 (49,5%) жағдайда топтың медианалық мәнінен жоғары, 49 (50,5%) жағдайда төмен болды. CD56 оң иммундық жасушалар 8 (8,2%) жағдайда топтың медианалық мәнінен жоғары болды, 9 (9,3%) жағдайда төмен болды, 80 (82,5%) жағдайда анықталмады. CD163 оң иммундық жасушалар 71 (73,2%) жағдайда топтың медианасынан жоғары, 26 (26,8%) жағдайда төмен болды.

### **Қорытындылар:**

1. Ақтөбе облысында мәліметтер негізінде 650 науқас бар, олардың 59,7% –ы ер адамдар және 40,3% –ы әйелдер. Жасы (>65 жас,  $p=0,04$ ), ісік сатысы (IV кезең,  $p=0,046$ ), инфильтрация тереңдігі ( $p=0,001$ ) және метастаздық статус (пациенттердің 83,4% метастазбен ауырған,  $p=0,02$ ) аурудың өршуіне айтарлықтай әсер етеді. өлім. Негізгі емдеу химиотерапиямен (49,1%) немесе сәулелік терапиямен (50,9%) біріктірілген хирургиялық резекция болды, метастаздардың болмауы емдеудің сәтті өту ықтималдығын арттырды (OR=1,764,  $p=0,002$ ). Нәтижелер негізгі болжамдық факторларды ескере отырып, CRC диагностикасы мен терапиясына жекелендірілген тәсілдің қажеттілігін көрсетеді.

2. Орнатылған пжалпы өмір сүру және аурусыз өмір сүру үшін максималды кемсітушілік қабілеттілікке негізделген аралық десмопластикалық реакциясы бар инвазиялық шеткі стромадағы ҚТК-ның салыстырмалы құрамының рогностикалық маңызды шекті деңгейі 30% құрайды. 30%-дан астам PDA мазмұны 30%-дан аз PDA мазмұны бар ісіктері бар емделушілермен салыстырғанда жалпы және аурусыз өмір сүрудің нашарлауымен байланысты.

3. Диффузды ҚТК гистофенотипі (>30%) операциядан кейінгі қайталанудың тәуелсіз қауіп факторы болып табылады (RR=2,019 95%CA=1,201-3,395,  $p=0,008$ ); өлім қаупі (HR=2,325, 95%CA=1,241-4,354,  $p=0,008$ ). Ол Т-сатысымен ( $p=0,038$ ), N-сатысымен ( $p=0,002$ ), G ( $p=0,034$ ), веноздық ( $p=0,007$ ) және лимфалық инвазиямен ( $p=0,006$ ) корреляцияланады; лимфоциттердің ( $p=0,001$ ), ісік ішілік перигранулярлық ( $p=0,009$ ) және перитуморальды лимфоцитарлы инфильтрацияның ( $p=0,006$ ) жоғары дәрежесімен кері корреляцияланады. 0,001), Klintrup-Mäkinen жоғары индексімен ( $p=0,01$ ). Ісік стромасында келлоид тәрізді коллагеннің ошақты мөлшері бар емделушілер (<30%) диффузды құрамы бар емделушілерге (30%-дан астам) ( $p <0,01$ ) қарағанда рецидивсіз кезеңнің ұзағырақ болуымен сипатталды.

4. Кезінде ҚТК ошақтық типінде (<30%) CD3 жоғары санының пайызы<sup>+</sup> және CD8<sup>+</sup> жасушалар диффузиялықпен ( $p=0,003$  және  $p <0,0001$ ) салыстырғанда жиірек кездеседі, бұл жалпы және аурусыз өмір сүрудің ұзағырақ ұзақтығымен сипатталады. ҚТК диффузды типті ісіктерде (>30%)

CD163 мөлшері жоғары жағдайлардың саны жиі кездеседі<sup>+</sup> ошақтықпен салыстырғанда жасушалардың саны ( $p < 0,0001$ ), бұл жоғары байланыстың деректерімен сәйкес келеді CD163 экспрессиясы макрофагтардың көбірек инфильтрациясымен және нашар болжаммен байланысты.