

РАХМЕТОВА АСЕЛЬ МУРЗАГЕЛЬДИНОВНАНЫҢ
6D060700 – «Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
ғылыми дәрежесін алу үшін

**ҚАШЫҚТАҒЫ ІСІКТІҢ ӨСУІ ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ БҮЙРЕКТІҢ
ҚҰРЫЛЫМДЫҚ ӨЗГЕРІСТЕРІ ЖӘНЕ ЛИТИЙ
КАРБОНАТЫМЕН ТҮЗЕТУ**

тақырыбы бойынша ұсынылған диссертациялық жұмысының

АНДАТПАСЫ

Зерттеудің өзектілігі. Зерттеудің өзектілігі бүкіл әлемде, сонымен қатар Қазақстанда қатерлі аурулардың өсуімен айқындалады, оның ішінде бұл негізінде экологияның нашарлауымен байланысты. Қоршаған ортаның ластануы канцерогенді және мутагенді заттардың кең ауқымын білдіреді, бұл созылмалы жүйелік қабынуда, тотығу стрессінде, ДНҚ зақымдануында және қатерлі ісіктің дамуында рөл атқаруы мүмкін. Қазіргі кезде ісіктің өсу мәселесі көптеген ғалым-зерттеушілердің назарын аударуда.

Дені сау организмде гомеостаздың өзін-өзі реттейтін жүйесі бар деп саналады. Ксенобиотиктерді қабылдаған кезде бұл жүйені реттеудің негізгі механизмдері сіңіру, кәдеге жарату және шығару үрдістері болып табылады. Бұл үрдістерде бүйрек маңызды қызмет атқарады, олар детоксикацияның негізгі мүшелерінің бірі ғана емес, сонымен қатар барлық метаболикалық үрдістерге қатысады.

Сондай-ақ, адамның бүйрегінде миллионға жуық нефрон бар, олардың әрқайсысы өзінің негізгі қызметін дербес орындай алады: қан плазмасының химиялық және иондық құрамын оны сүзу арқылы реттеуі.

Бүйрек қызметінің бұзылуы барлық органдар мен жүйелердің функционалдық белсенділігіне теріс әсер етеді. Эндогендік интоксикацияның дамуымен сипатталатын қатерлі ісіктің өсу кезінде бүйрек қызметі өте маңызды болып табылады. Эндогендік интоксикация синдромы ісік ұлпасының ыдырауына және қандағы улы метаболиттердің көбеюіне ықпал ететін, ісікке қарсы препараттарды қолдану арқылы күшеюі мүмкін.

Гепатокарцинома адамның агрессивті ісіктерінің бірі екені белгілі және ерте кездегі диагностика мен емдеудегі жетістіктерге қарамастан, метастаза арқылы науқастар арасында өлімнің жоғары пайызын көрсетеді.

Ісік жасушаларының өлімін индукциялау мәселесі қазіргі заманғы медициналық-биологиялық зерттеулердің өзекті бағыттарының бірі болып табылады.

Бұл мәселені шешудің күрделілігі ісік жасушаларының популяциясының гетерогенділігімен, жасушалық циклдің әртүрлі кезеңдерінде орналасқан ісіктің жасушаларының болуымен, сондай-ақ жасуша өлімін – апоптозды, аутофагиялық өлімді және некрозды реттеуге қатысатын әртүрлі сигналдық жолдардың және көптеген сигналдық молекулалардың болуымен анықталады.

Соңғы кездері литий тұздары ісіктің өсуін тежейтін ісікке қарсы агенттер ретінде қарастырылды.

Литий карбонаты апоптоздың дамуына және гепатокарцинома жасушаларының аутофагиялық өліміне әкелуі мүмкін екендігі көрсетілген [18]. Литий тұздарының ісікке қарсы әсерін және де қатерлі ісіктің басқа түрлерінде көрсетілетін жұмыстары да бар.

Алайда литий препараттарын қолдану оның ағзаға уытты әсерімен шектелуі мүмкін. Сондықтан литийді енгізу әдістері мен дозаларын әзірлеу өзекті болып табылады.

Жоғарыда айтылғандарға байланысты қашықтағы ісіктің өсуі жағдайында бүйректің құрылымдық ұйымын зерттеу және ісіктің өсуін тежеу үшін литий карбонатын қолдану өзекті болып көрінеді.

Зерттеу нысаны – СВА желілі тышқандарының бүйректері

Зерттеу әдістері – трансмиссиялық электронды микроскопия, иммуногистохимиялық талдау, морфометрия және статистикалық талдау.

Зерттеудің мақсаты: Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайындағы бүйректегі құрылымдық өзгерістер және литий карбонатын қолдану.

Зерттеудің қойылған мақсатына сәйкес келесі **міндеттер** қойылды:

1 Жарық микроскопиясының көмегімен қашықтағы ісіктің өсуінің даму динамикасындағы бүйректегі құрылымдық өзгерістерді зерттеу.

2 Электрондық микроскопияны пайдаланған кезде ісіктің өсу динамикасында бүйрек нефронының құрамдас бөліктеріндегі ультрақұрылымдық өзгерістерді анықтау.

3 Иммуногистохимиялық талдауды қолданған кезде қашықтағы ісіктің өсу жағдайында бүйрек жасушаларының гомеостазын сақтаудағы аутофагияның үлесін анықтау.

4 Интактілі жануарлардың бүйрек құрылымына литий карбонатының әсерін зерттеу.

5 Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайында литий карбонатын енгізудің әртүрлі әдістерінде бүйрек нефроны компоненттерінің құрылымдық өзгерістерін анықтау.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы.

Алғаш рет эксперименттік жануарлардың жамбас бұлшықетінде қашықтағы ісіктің өсуін – гепатокарцинома-29 модельдеу кезінде бүйректе дамидын құрылымдық өзгерістер туралы жаңа деректер ұсынылды. Қашықтағы ісіктің өсу жағдайында бүйрек құрылымында капсула саңылауының және бүйрек денешігінің шумақтар қылтамырларының көлемдік тығыздығының төмендеуі, жасушадан тыс матриксінің көлемдік тығыздығының жоғарылауы, шумақтар қылтамырларының базальды мембраналары мен дистальдық түтікшелердің қалыңдығының жұқаруы, шумақтар қылтамырларының эндотелийіндегі фенестрлер санының төмендеуі, цитоподия мөлшерінің ұлғаюы байқалады.

Алғаш рет литий карбонатын ісікке қарсы агент ретінде қолдануда бүйректегі құрылымдық өзгерістердің нашарлауына әкеледі, бұл литийдің әсерінен ісік жасушаларының ыдырауы мен өлімінің жоғарылауына, ағзаға

уытты жүктеменің жоғарылауына байланысты болады. Қашықтағы ісіктің өсуінде литий карбонатын қолдану бүйрек құрылымына және бүйрек денешігінің ультрақұрылымына түзетуші әсер етеді.

Эксперименталды жануарлардың жамбас бұлшықетінің гепатокарцинома-29 модельдеу жағдайында нефронның проксимальды бөлігінің эпителиоциттерінде ағза қызметінің бұзылуын көрсететін ультрақұрылымдық өзгерістер байқалатыны анықталды. Жасуша цитоплазмасының ісінуі, митохондриялардың сандық тығыздығының төмендеуі және аутофагияның дамуы, яғни аутолизосомалар мен лизосомалардың көбеюі.

Қорғауға ұсынылатын негізгі мәліметтер:

1. Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайында бүйректегі сүзу тосқауылының бұзылуын көрсететін құрылымдық өзгерістер дамиды. Бүйрек денешігінің капсула саңылауы мен шумақтар қылтамырларының көлемдік тығыздығының төмендеуі, жасушадан тыс матриксінің көлемдік тығыздығының жоғарылауы, шумақтар қылтамырларының базальды мембраналары мен дистальды түтікшелердің қалыңдығының төмендеуі, проксимальды түтікшелер өзгеріссіз, бақылау тобындағы жануарлардың шумақтар қылтамырларының эндотелийіндегі фенестрлер санының төмендеуі, цитоподия мөлшерінің ұлғаюы байқалады.

2. Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайында эксперименталды жануарлардың жамбас бұлшықетінің ұлпасында гепатокарциноманың-29 дамуымен бүйректе морфологиялық өзгерістер дамиды. Бүйрек денешігінің капсула саңылауының мөлшері мен бүйрек денешігінің интерстициальды кеңістігінің ұлғаюы және шумақтар қылтамырларының көлемдік тығыздығының төмендеуі байқалады. Литий карбонатын per os арқылы енгізу кезінде бүйрек денешік капсуласының мөлшері азаяды, шумақтар қылтамырларының көлемдік тығыздығы және бүйрек денешігінің интерстициальды кеңістігінің мөлшері артады. Интактілі жануарлардың бүйрек құрылымына литий карбонатын per os арқылы енгізу кезінде бүйрек капсула саңылауының мөлшерінің ұлғаюы және шумақтар қылтамырларының көлемдік тығыздығының және бүйрек денешігінің интерстициальды кеңістіктерінің көлемінің төмендеуі байқалды. Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайында литий карбонатын қолдану бүйрек құрылымына және бүйрек денешігінің ультрақұрылымына түзетуші әсер етеді.

3. Эксперименталды жануарлардың жамбас бұлшықетінің гепатокарцинома-29 модельдеу жағдайында бүйректе ағза қызметінің бұзылуын көрсететін ультрақұрылымдық өзгерістер байқалады. Митохондрияның төмендеуі, бірінші реттік және екінші реттік лизосомалардың ұлғаюы, нефронның проксимальды бөлігінің эпителиоциттерінің ісінуі көрінді.

Теориялық және тәжірибелік құндылығы.

Зерттеу нәтижелері фундаменталды лимфология, жасуша биологиясы мен морфологиясына үлесін қосып, қолданбалы мәнге ие болады.

Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайында бүйректе құрылымдық өзгерістер дамитыны анықталды: бүйрек денешігінің капсуласының саңылауының және шумақтар қылтамырларының көлемдік тығыздығының төмендеуі, жасушадан тыс матриксінің көлемдік тығыздығының жоғарылауы, шумақтар қылтамырларының базальды мембраналарының және дистальды өзекшелер қалыңдығының төмендеуі, проксимальды өзекшелер өзгеріссіз, ал бақылау тобындағы жануарлардың шумақтар қылтамырларының эндотелийдегі фенестрлер санының төмендеуі, цитоподия мөлшерінің ұлғаюы.

Алынған нәтижелер РҒА СБ Цитология және генетика институтының филиалы – Клиникалық эксперименталдық лимфология ғылыми зерттеу институтының физиологиялық проектік жүйесінің зертханасының (Новосібір қ., Ресей) ғылыми-зерттеу жұмыстарының тәжірибесінде, ҚР БҒМ ҒК адам және жануарлар физиологиясының ғылыми зерттеу институтындағы (Алматы қ., Қазақстан) ғылыми-зерттеу жұмыстарында қолданылуда.

С. Торайғыров атындағы Павлодар мемлекеттік университетінің «5В060700 – Биология» мамандығы бойынша оқытылатын студенттердің оқу жоспарындағы «Жасушалық биология» пәнінің дәріс курсына енгізілген (енгізу актілері қосымшаларда қоса берілген).

Зерттеу нәтижелерін **апробациялау және енгізу**: диссертация тақырыбы бойынша 16 ғылыми жұмыстар жарияланды. Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция «IX Торайғыров оқулары». Павлодар қ., Қазақстан, 2017 ж.; Лимфологиядан халықаралық конференция. Бішкек, Қырғызстан, 2018 ж.; XIII халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция «Лимфология: іргеқалау зерттеулерден медициналық технологиялар». Новосібір қ., Ресей, 2018 ж.; Биотехнология және биотехнологиялық эксперименттер, Арнайы шығарылымы: Еуропалық биотехнологиялық конгресс, Польша, 2020 ж.; 2022 жылғы IEEE инженерлік, компьютерлік және ақпараттық ғылымдар бойынша халықаралық мультikonференциясы (SIBIRCON), Новосібір қ., Ресей, 2022 ж.; нөлдік емес импакт-факторы бар халықаралық журналда ақпараттық базасына (WoS және Scopus базасы) тіркелген шетел журналында жарыққа шыққан ғылыми мақала «The influence of lithium carbonate salts on the structural organization of cells and vessels in the development of experimental hepatocarcinoma», European Biotechnology Congress Nanotechnology Нидерланды, 2018 ж.; «Accumulation and neuroprotective effects of lithium on hepatocellular carcinoma mice model», Behavioural Brain Research. Volume 456, 5 January 2024 ж.; «Ultrastructure of the kidney proximal tubular epithelium during peroral administration of lithium carbonate in tumor growth», Клиническая и экспериментальная морфология. 2023 ж. ҚР Білім және ғылым министрлігінің Білім және Ғылым саласындағы бақылау Комитеті ұсынған журналдарда: «Структурная организация почки в условиях отдаленного опухолевого роста», «Л. Н. Гумилев атындағы ЕМУ-нің хабаршысы», «Биологические науки» топтамасы, 2019 ж.; «Влияние карбоната лития на структуру почки в условиях периферического опухолевого роста», «Astana Medical Journal», Астана Медициналық журналы, Қазақстан, Астана, 2020 ж.; «Effect of lithium carbonate on kidney structure in conditions of distant tumor

growth», «Вестник Каргу» Серия «Биологические науки» топтамасы, Қазақстан, Қарағанды, 2020 ж.

Ұсынылған жұмыстың басқа ғылыми зерттеу жұмыстарымен және әр түрлі мемлекеттік және халықаралық бағдарламалармен байланысы

Жұмыс АҚ «Халықаралық бағдарламалар орталығы» гранты 2022 жылдың 24 қаңтарының № 6818 келісім-шарты бойынша және РҒА СБ КЭЛҒЗИ ЦжГИ филиалының бюджеттік қаржыландыруымен № 2022/0524 толықтырылып орындалды, яғни диссертация тақырыбына сәйкес мақалалар шықты.

Жұмыстың көлемі мен құрылымы: диссертациялық жұмыстың құрымына негізгі 102 бет, нормативтік сілтемелер, анықтамалар, белгілеулер мен қысқартулар, кіріспе, үш бөлім, қорытынды, пайдаланылған әдебиеттер тізімі–264, кесте – 15, суреттер – 20, графика – 3 және қосымшалар кіреді.

.