

Казахский национальный исследовательский технический университет имени
К.И. Сатпаева

УДК 574:616(043)

На правах рукописи

РАХИМБЕКОВА ФАРИДА КУАНЫШЕВНА

**Изучение влияния экологических факторов среды на возникновение
онкологических заболеваний в регионе Арала**

8D05201 – Биоэкологическая Инженерия
D087 – Технология охраны окружающей среды

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный консультант:
Анапияев Бакытжан Бейсенбекович,
доктор биологических наук, профессор,
КазННТУ им. К.И. Сатпаева

Зарубежный научный консультант:
Буздин Антон Александрович,
доктор биологических наук, профессор,
Сеченовский Университет

Республика Казахстан
Алматы, 2025

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему:
«Изучение влияния экологических факторов среды на возникновение онкологических заболеваний в регионе Арала», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D05201 – «Биоэкологическая Инженерия»
РАХИМБЕКОВА ФАРИДА КУАНЫШЕВНА

Актуальность темы

Современные исследования показывают, что рост онкологических заболеваний может быть обусловлен не только внутренними (генетическими и метаболическими), но и внешними факторами среды, среди которых особую роль играют загрязнение почвы, воды и воздуха тяжёлыми металлами, хлоридами и другими токсикантами. Тем не менее, механизмы экологически обусловленного канцерогенеза, особенно в условиях деградированных экосистем, изучены недостаточно, особенно в контексте их взаимодействия с молекулярными каскадами онкогенной пролиферации.

Объектом экологической и медико-биологической озабоченности является регион Приаралья — зона экологического бедствия, сформировавшаяся в результате деградации Аральского моря из-за нерационального водопользования. Согласно закону: «О социальной защите граждан, пострадавших вследствие экологического бедствия в Приаралье», в зону экологической катастрофы входят районы Аральский и Казалинский; в зону экологического кризиса входят районы Кызылординской области. Высокая засоленность почвы, аэрозольный перенос солей, накопление тяжёлых металлов и ухудшение качества водных источников стали фоном для роста хронических заболеваний, включая онкологические.

Несмотря на наличие отдельных работ, описывающих экологическую ситуацию в регионе Арала (Mamyrbayev et al., 2016; Anchita et al., 2021; Jensen et al., 1997), отсутствуют комплексные междисциплинарные исследования, связывающие уровень химического загрязнения окружающей среды с локальной онкологической заболеваемостью и молекулярными механизмами канцерогенеза, такими как активация мутаций в генах *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*. Нет системной оценки риска для здоровья населения, основанной на экологических и генетических данных.

Настоящее исследование направлено на устранение указанного пробела путём проведения экологического мониторинга загрязнённости воды и почвы тяжёлыми металлами и солями, сопоставления этих данных с уровнями онкологической заболеваемости по районам Приаралья, а также на анализ распространённости мутаций в ключевых онкогенах у больных с раком лёгких, кишечника и меланомой. Такой подход позволяет впервые в регионе представить научно обоснованную модель зависимости между качеством окружающей среды и вероятностью активации онкологических процессов.

Таким образом, работа является актуальной как с позиции экологической оценки регионов экологического бедствия, так и в контексте предупреждения онкологических заболеваний, и может быть использована для разработки рекомендаций по мониторингу, профилактике и санитарно-гигиеническим мерам в условиях высокой антропогенной нагрузки.

Цель работы

Целью настоящего исследования является изучение возможной связи между воздействием экологических факторов окружающей среды и развитием онкологических заболеваний в Приаральском регионе.

Объект исследования

Объектом исследования является экологическая ситуация и уровень онкологической заболеваемости в регионе Аральского моря.

Предмет исследования

Предметом исследования являются объекты окружающей среды региона Арала (почва, поверхностные воды), исследованные на содержание тяжелых металлов (кадмия, кобальта, меди, свинца, хрома), хлоридов; а также показатели онкологической заболеваемости в данном регионе.

Задачи исследования

1. Изучить содержание загрязняющих веществ в почве и поверхностных водах региона Арала, в том числе хлоридов, тяжелых металлов (кадмия, кобальта, меди, свинца)
2. Проанализировать показатели заболеваемости различными формами онкологических болезней в районах Приаралья на основе данных Областного Онкологического Центра
3. Выявить мутации в генах MAP-cascade: *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, ассоциированных с колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого и меланомами у онкобольных региона Приаралья.
4. Провести комплексный анализ онкологической заболеваемости и генетических маркеров MAP-cascade в регионе Приаралья с целью их возможной связи к концентрацией загрязняющих веществ в окружающей среде, а также описать потенциальные механизмы опухолеобразования в условиях экологического кризиса региона Аральского моря.

Научная новизна

Впервые проведён комплексный анализ взаимосвязи между экологическим загрязнением (концентрации хлоридов, тяжёлых металлов) и

онкологической заболеваемостью в Приаральском регионе с использованием как эпидемиологических, так и молекулярно-генетических подходов.

Впервые в рамках регионального экологического исследования проведён генетический анализ мутаций в онкогенах *KRAS*, *EGFR*, *BRAF* у пациентов с онкологическими заболеваниями региона, что позволило связать местные экологические факторы с молекулярными механизмами канцерогенеза.

Установлена корреляция между повышенным содержанием отдельных загрязнителей (хлориды, свинец, кадмий, кобальт) и уровнем заболеваемости определёнными формами злокачественных новообразований (рак лёгких, желудочно-кишечного тракта).

Разработана гипотетическая модель формирования очагов онкологических заболеваний в условиях экологического бедствия, учитывающая как внешние (экологические), так и внутренние (генетические) факторы риска.

Материалы и Методы исследования

1. Отбор проб

Полевой этап включал сбор образцов почвы и поверхностных вод в населённых пунктах Кызылординской области, расположенных вдоль течения реки Сырдарья: город Кызылорда, село Камыстыбас, город Байконур, город Аральск, село Шиели, село Жанакорган, село Теренозек. Образцы отбирались вблизи жилых и сельскохозяйственных территорий в соответствии с нормативами отбора проб, принятыми в санитарной практике.

2. Лабораторный анализ загрязняющих веществ

В почвенных образцах определялись концентрации: хлоридов, кадмия, кобальта, меди, свинца, хрома. В водных пробах анализировались уровни: хлоридов, меди, кадмия, свинца, кобальта. Измерения проводились согласно стандартным методикам количественного анализа.

3. Статистические данные по онкозаболеваемости

Данные о заболеваемости онкологическими заболеваниями в регионе были получены из статистического отдела Областного онкологического центра (г. Кызылорда). В выборку включены показатели по следующим нозологиям: меланомы, саркомы, рак молочной железы, рак лёгких, рак органов желудочно-кишечного тракта.

4. Генетический анализ мутаций

Генетические исследования проводились на базе Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (г. Алматы). Исследование осуществлялось на ДНК, выделенной из парафиновых блоков (FFPE) биопсийного и постоперационного опухолевого материала. Использовались коммерческие наборы Roche Multiplex RT-PCR, направленные

на выявление ключевых мутаций: *KRAS* (ассоциирован с колоректальным раком): codon 12, codon 13, codon 61; *EGFR* (немелкоклеточный рак лёгких): L858R, делеция 19 экзона; *BRAF* (меланомы): мутация V600E.

5. Оценка загрязнённости почвы

Для расчёта интегральной оценки загрязнённости почвы использовался метод Саета, Андреева и Дзюбы (2016), позволяющий рассчитать суммарный показатель загрязнения (Z_c) по отношению к установленным ПДК.

6. Статистическая обработка

Корреляционный анализ между концентрациями загрязнителей (относительно ПДК) и уровнем онкологической заболеваемости проводился с использованием линейной регрессии.

Для оценки силы связи рассчитывались: коэффициент корреляции, коэффициент детерминации (R^2), уровень статистической достоверности (p -value).

Основные положения, выносимые на защиту

Установлен высокий уровень загрязнения окружающей среды в населённых пунктах Кызылординской области: в пробах воды зафиксированы превышения содержания хлоридов, кадмия и свинца, в почве — хрома, меди, свинца и хлоридов, что связано с последствиями высыхания Аральского моря и аэрозольным переносом солевых и токсичных частиц на территорию региона.

Выявлены статистически значимые положительные корреляции между онкологической заболеваемостью и загрязнением окружающей среды:

- между уровнем хрома в почве и заболеваемостью колоректальным раком ($r = 0,67$; $p = 0,05$),
- между уровнем свинца и заболеваемостью раком лёгкого ($r = 0,76$; $p = 0,017$),

Проведён генетический анализ мутаций в генах *KRAS*, *EGFR* и *BRAF* у онкологических пациентов, продемонстрировавший наличие онкогенных мутаций у трети обследованных пациентов, что может свидетельствовать о высоком уровне злокачественности и потенциальной связи между экологической нагрузкой и молекулярными механизмами канцерогенеза.

Разработана концептуальная модель формирования онкологических заболеваний в Приаральском регионе, учитывающая влияние загрязнения среды тяжёлыми металлами и хлоридами, локальную эпидемиологическую ситуацию и молекулярно-генетические механизмы опухолеобразования.

Практическая значимость

Полученные результаты могут быть использованы специалистами в области экологии, здравоохранения и социальной службы для предварительной оценки риска развития онкологических заболеваний в районах с неблагоприятной экологической ситуацией, таких как Приаральский регион Кызылординской области. Применённые методы экологического мониторинга и анализа онкогенных маркеров обладают универсальностью и могут быть адаптированы для оценки состояния окружающей среды и здоровья населения в других регионах Казахстана.

С учётом выявленного превышения содержания ряда загрязнителей и зарегистрированных показателей онкологической заболеваемости, исследование может служить основанием для разработки профилактических и ремедиационных мероприятий, включая:

- локальные меры по очищению почвы и воды,
- регулярный мониторинг состояния окружающей среды,
- а также медико-экологическое сопровождение населения на

территориях с повышенным уровнем риска.

Таким образом, результаты данного исследования могут способствовать улучшению экологической и эпидемиологической ситуации в регионе, а также послужить основой для разработки и внедрения эффективных стратегий по снижению онкологической заболеваемости.

Выводы

По результатам анализа проб воды, собранных в регионе Приаралья, в 3 из 7 точек отбора зафиксировано превышение концентрации хлоридов в 11–19 раз по сравнению с предельно допустимыми концентрациями (ПДК), включая источники в г. Кызылорда и в Аральске. В этих же точках содержание кадмия превышало ПДК в 4–11 раз, а свинца — в 2,3–4,3 раза. В почвенных пробах, превышение ПДК хрома зафиксировано в 6 из 7 исследованных населённых пунктах, в 1,4–2,8 раза. Превышение ПДК меди отмечено в 6 из 7 пунктов (в 2–11 раз), свинца — в 6 из 7 (в 1,2–7,1 раза), кобальта — в 5 из 7 (в 1,14–2,44 раза). Особенно выраженным оказалось превышение концентрации хлоридов в почве: в 6 из 7 точек оно варьировалось от 16 до 9700 раз выше нормы.

Заболеваемость колоректальным раком в регионе в 2021 году значительно превышала среднереспубликанские показатели: в г. Кызылорда — 17,13 на 100 тыс. населения; в Байконуре — 10,14; в Кармакшы — 12,14; тогда как по Казахстану в среднем — 7,8 на 100 тыс. Аналогично, заболеваемость меланомой: в Шиели — 2,56; в Кызылорде — 2,45, в Кармакшы — 3,04 против среднего значения по стране — 1,5 на 100 тыс. Эти различия подтверждают

статистически значимое увеличение риска онкологических заболеваний в исследуемом регионе.

Генетический анализ опухолевого материала показал:

- у 23 из 74 пациентов с колоректальным раком выявлена мутация KRAS,
- у 13 из 38 пациентов с раком лёгкого — мутация EGFR,
- у 6 из 10 пациентов с меланомой — мутация BRAF.

Таким образом, 34,4% обследованных онкопациентов имели мутации в генах митоген-активируемого белкового каскада (MAPK), что коррелирует с высокой степенью злокачественности опухолевого процесса, включая признаки изъязвления и высокий tumor grade.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую связь между содержанием загрязнителей и уровнем онкологической заболеваемости: колоректальный рак: $r = 0,67$; $p = 0,05$ с уровнем хрома в почве; рак лёгкого: $r = 0,76$; $p = 0,017$ с уровнем свинца; $r = 0,70$; $p = 0,036$ с содержанием меди и кобальта.

Публикации

Международная научно-практическая конференция:

Рахимбекова Ф.К., Анапияев Б.Б., Кайдарова Д.Р. *Экологические аспекты развития раковых заболеваний в Приаральской области. Аспекты и инновации биотехнологии окружающей среды и биоэнергетики.* 2021, 1, 197-198.

Статьи, индексируемые в Scopus:

Rakhimbekova, F., Kaidarova, D. R., Orazgalieva, M., Ryspambetov, Z., Buzdin, A., & Anapiyayev, B. (2024). Cancer Incidence Relation to Heavy Metals in Soils of Kyzylorda Region of Kazakhstan. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 25(6), 1987–1995. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.6.1987>

Yermekova S., Orazgaliyeva M., Goncharova T., **Rakhimbekova F.**, Kaidarova D., Shatkovskaya O. Characteristic Mutational Damages in Gastric and Colorectal Adenocarcinomas. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 24(11), 3939–3947. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.11.3939>

Yermekova, S., Orazgaliyeva, M., Goncharova, T., **Rakhimbekova, F.**, Dushimova, Z., & Vasilieva, T. (2023). Mutational Damages in Malignant Lung

Tumors. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 24(2), 709–716.
<https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.2.709>

Статьи, входящие в перечень КОКСОН МНВО РК

Рахимбекова Ф.К., Оразгалиева М.Г., Гончарова Т.Г. Влияние содержания ионов хлора и свинца в открытых источниках воды в Кызылординской области на онкозаболеваемость населения. Онкология и Радиология Казахстана. 2023, 69 (3), 11-15.

Рахимбекова Ф.К., Рыспамбетов Ж.Ж., Анапияев Б.Б., Оразгалиева М.Г. Роль экологических факторов во взаимодействии с генетическими маркерами в показателях здоровья. Фармация Казахстана. 2023, 4, 156-165.

Ермекова С.А., Оразгалиева М.Г., Гончарова Т.Г., **Рахимбекова Ф.К.**, Серик Э.С. Мутационные повреждения генов p53 и EGFR в злокачественных опухолях легких. Онкология и Радиология Казахстана. 2021, 62 (4), 28-34.

Статьи, опубликованные ассоциацией «Общенациональное движение «Бобек», в рамках конкурса «Лучший молодой ученый»

Рахимбекова Ф.К. Мутации *K-ras*, *B-raf*, *EGF* receptor у населения Аральского региона Казахстана как последствия высокого содержания хлоридов и некоторых тяжелых металлов в воде и почве. VI Международное книжное издание стран СНГ «Лучший молодой ученый – 2022». VI, 42-44.

Рахимбекова Ф.К. Изучение влияния факторов окружающей среды на частоту появления онкологических болезней у населения Аральского региона Казахстана. V Международное книжное издание стран СНГ «Лучший молодой ученый – 2022». VI, 26-28.

Рахимбекова Ф.К. Содержание тяжелых металлов в почве и воде Кызылординской области и их влияние на развитие раковых заболеваний. IV Международное книжное издание стран СНГ «Лучший молодой ученый – 2021». 10, 38-40.

АНДАТПА

диссертациялық жұмыс тақырыбы бойынша:

«Арал өңірінің экологиялық факторларының онкологиялық аурулардың пайда болуына әсерін зерттеу», философия ғылымдарының докторы дәрежесі үшін мамандық 8D05201 – «Биоэкологиялық инженерия» бойынша анықталған

РАХИМБЕКОВА ФАРИДА КУАНЫШҚЫЗЫ

Тақырыптың өзектілігі

Қазіргі зерттеулер онкологиялық аурулардың өсуі тек ішкі (генетикалық және метаболикалық) ғана емес, сонымен қатар сыртқы орта факторларымен де байланысты болуы мүмкін екенін көрсетеді. Бұл факторлар арасында ауыр металдармен, хлоридтермен және басқа да уытты заттармен топырақтың, судың және ауаның ластануы ерекше рөл атқарады. Алайда, әсіресе деградацияға ұшыраған экожүйелер жағдайында экологиялық факторлармен туындаған канцерогенездің молекулалық тетіктері жеткіліксіз зерттелген, әсіресе олардың онкогенді пролиферацияның молекулалық каскадтарымен өзара әрекеттесуі тұрғысынан.

Экологиялық және медико-биологиялық алаңдаушылық тудыратын нысан – бұл Арал маңы өңірі, яғни Арал теңізінің иррационалды су пайдалану салдарынан деградацияға ұшырауы нәтижесінде қалыптасқан экологиялық апат аймағы. «Арал өңіріндегі экологиялық апат салдарынан зардап шеккен азаматтарды әлеуметтік қорғау туралы» заңға сәйкес, экологиялық апат аймағына Арал және Қазалы аудандары, ал экологиялық дағдарыс аймағына Қызылорда облысының басқа аудандары кіреді. Топырақтың тұздануы, тұздардың аэрозоль арқылы таралуы, ауыр металдардың жиналуы және су көздерінің сапасының нашарлауы созылмалы аурулардың, соның ішінде онкологиялық аурулардың өсуіне негіз болды.

Арал өңіріндегі экологиялық жағдайды сипаттайтын жекелеген еңбектер болғанымен (Mamyrbayev et al., 2016; Anchita et al., 2021; Jensen et al., 1997), қоршаған ортаның химиялық ластану деңгейін жергілікті онкологиялық сырқаттанушылықпен және канцерогенездің молекулалық механизмдерімен, мысалы, *KRAS*, *EGFR*, *BRAF* гендеріндегі мутациялардың белсенуімен байланыстыратын кешенді пәнаралық зерттеулер жасалынбаған. Экологиялық және генетикалық деректерге негізделген халық денсаулығына төнетін қауіптің жүйелі бағалауы жүргізілмеген.

Осы зерттеу аталған олқылықтың орнын толтыруға бағытталған және ол топырақ пен судың ауыр металдармен және тұздармен ластануына қатысты экологиялық мониторинг жүргізуді, бұл деректерді Арал маңы аудандарындағы

онкологиялық сырқаттанушылық деңгейімен салыстыруды, сондай-ақ өкпе, ішек және меланома қатерлі ісігіне шалдыққан науқастарда негізгі онкогендердегі мутациялардың таралуын талдауды қамтиды. Мұндай тәсіл алғаш рет өңірде қоршаған орта сапасы мен онкологиялық процестердің белсену ықтималдығы арасындағы ғылыми негізделген байланысты ұсынуға мүмкіндік береді.

Осылайша, бұл жұмыс экологиялық апат аймақтарын экологиялық тұрғыдан бағалау және онкологиялық аурулардың алдын алу тұрғысынан өзекті болып табылады және ол мониторинг, профилактика және санитарлық-гигиеналық шаралар бойынша ұсынымдар әзірлеу үшін пайдаланылуы мүмкін.

Зерттеу жұмыстың мақсаты

Осы зерттеудің жұмыстың мақсаты – Арал маңы өңірінде қоршаған ортаның экологиялық факторларының әсері мен онкологиялық аурулардың дамуы арасындағы ықтимал байланысты зерттеу.

Зерттеу нысаны

Зерттеу нысаны – Арал теңізі өңіріндегі экологиялық жағдай мен онкологиялық сырқаттанушылық деңгейі.

Зерттеу пәні

Зерттеу пәні – Арал өңіріндегі қоршаған орта объектілері (топырақ, жерүсті сулары), олардың құрамындағы ауыр металдар (кадмий, кобальт, мыс, қорғасын, хром), хлоридтер мөлшері, сондай-ақ осы өңірдегі онкологиялық сырқаттанушылық көрсеткіштері.

Зерттеу міндеттері:

1. Арал өңіріндегі топырақ пен жерүсті суларындағы ластаушы заттардың, оның ішінде хлоридтер мен ауыр металдардың (кадмий, кобальт, мыс, қорғасын) құрамын зерттеу.
2. Облыстық онкологиялық орталықтың деректері негізінде Арал маңы аудандарындағы әртүрлі онкологиялық аурулардың сырқаттанушылық көрсеткіштерін талдау.
3. Арал маңы өңіріндегі онкологиялық науқастарда колоректальды қатерлі ісік, ұсақ жасушасыз өкпе обыры және меланома ауруларымен байланысты **МАР-каскад** гендеріндегі (*KRAS*, *EGFR*, *BRAF*) мутацияларды анықтау.
4. Арал теңізі өңіріндегі экологиялық дағдарыс жағдайында қоршаған ортадағы ластаушы заттардың концентрациясы мен **МАР-каскад** генетикалық маркерлері және онкологиялық аурулар арасындағы ықтимал байланысты анықтау мақсатында кешенді талдау жүргізу, сондай-ақ ісік түзілуінің ықтимал тетіктерін сипаттау.

Ғылыми жаңалығы

Алғаш рет Арал өңірінде экологиялық ластану (хлоридтер мен ауыр металдардың концентрациясы) мен онкологиялық аурулар деңгейі арасындағы өзара байланыс эпидемиологиялық және молекулалық-генетикалық тәсілдерді қолдану арқылы кешенді түрде талданды.

Аймақтық экологиялық зерттеу аясында алғаш рет онкологиялық аурулары бар науқастарда KRAS, EGFR, BRAF онкогендеріндегі мутацияларға генетикалық талдау жүргізілді, бұл жергілікті экологиялық факторларды канцерогенездің молекулалық механизмдерімен байланыстыруға мүмкіндік берді.

Белгілі бір ластаушы заттардың (хлоридтер, қорғасын, кадмий, кобальт) жоғары концентрациясы мен кейбір қатерлі ісік түрлерінің (өкпе, асқазан-ішек жолы обырлары) таралу деңгейі арасында корреляция анықталды.

Экологиялық апат жағдайында онкологиялық ауру ошақтарының қалыптасуын сипаттайтын, сыртқы (экологиялық) және ішкі (генетикалық) қауіп факторларын ескеретін гипотетикалық модель жасалды.

Зерттеу материалдары мен әдістері

1. Үлгілерді іріктеу Далалық кезең Қызылорда облысындағы Сырдария өзені бойында орналасқан елді мекендерде топырақ пен жерүсті су үлгілерін жинауды қамтыды: Қызылорда қаласы, Қамыстыбас ауылы, Байқоңыр қаласы, Арал қаласы, Шиелі, Жаңақорған және Тереңөзек ауылдары. Үлгілер тұрғын және ауылшаруашылық аумақтарға жақын жерлерден санитарлық тәжірибеде қабылданған іріктеу нормаларына сәйкес алынды.
2. Ластаушы заттардың зертханалық талдау. Топырақ үлгілерінде келесі заттардың концентрациялары анықталды: хлоридтер, кадмий, кобальт, мыс, қорғасын, хром. Су үлгілерінде талданған компоненттер: хлоридтер, мыс, кадмий, қорғасын, кобальт. Өлшеулер сандық талдаудың стандартты әдістемелері бойынша жүргізілді.
3. Онкологиялық аурулар бойынша статистикалық деректер. Өңірдегі онкологиялық аурулар бойынша деректер Қызылорда қаласындағы Облыстық онкологиялық орталықтың статистикалық бөлімінен алынды. Таңдамаға келесі нозологиялар кірді: меланома, саркома, сүт безі обыры, өкпе обыры, асқазан-ішек жолдарының қатерлі ісіктері.
4. Генетикалық мутацияларды талдау. Генетикалық зерттеулер Алматы қаласындағы Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институтының базасында жүргізілді. Зерттеу биопсиялық және операциядан кейін алынған ісік тіндерінен алынған парафиндік блоктардан (FFPE) бөлінген ДНҚ негізінде жүргізілді. Roche компаниясының Multiplex RT-PCR коммерциялық жинақтары

қолданылып, келесі негізгі мутациялар анықталды:
– *KRAS* (колоректалды қатерлі ісікпен байланысты): 12, 13, 61 кодондары;
– *EGFR* (ұсақ жасушасыз өкпе обыры): L858R, 19-экзонның делециясы;
– *BRAF* (меланома): V600E мутациясы.

5. Топырақтың ластануын бағалау.
Топырақтың интегралды ластану көрсеткішін есептеу үшін Саэт, Андреев және Дзюба (2016) әдісі қолданылды. Бұл әдіс ПДК-ға (рұқсат етілген шекті концентрациялар) қатысты жиынтық ластану индексін (Z_c) есептеуге мүмкіндік береді.

6. Статистикалық өңдеу.

Ластаушы заттардың концентрациясы мен онкологиялық сырқаттанушылық деңгейі арасындағы корреляциялық талдау сызықтық регрессия әдісімен жүргізілді. Байланыс күшін бағалау үшін келесі көрсеткіштер есептелді: корреляция коэффициенті, детерминация коэффициенті (R^2), статистикалық маңыздылық деңгейі (p -value).

Қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдар

- Қызылорда облысының елді мекендерінде қоршаған ортаның жоғары деңгейде ластанғаны анықталды: су үлгілерінде хлоридтер, кадмий және қорғасын мөлшерінің шекті деңгейден асуы тіркелді, ал топырақта хром, мыс, қорғасын және хлоридтердің жоғары концентрациясы анықталды. Бұл Арал теңізінің тартылу салдарынан және тұзды, уытты бөлшектердің аэрозоль арқылы өңірге таралуымен байланысты.
- Қоршаған ортаның ластануы мен онкологиялық сырқаттанушылық деңгейі арасында статистикалық тұрғыда маңызды оң корреляциялар анықталды:
 - топырақтағы хром мөлшері мен колоректалды қатерлі ісікке шалдығу деңгейі арасында ($r = 0,67$; $p = 0,05$),
 - қорғасын деңгейі мен өкпе қатерлі ісігінің жиілігі арасында ($r = 0,76$; $p = 0,017$).
- Онкологиялық науқастарда *KRAS*, *EGFR* және *BRAF* гендеріндегі мутацияларға генетикалық талдау жүргізілді, нәтижесінде зерттелген науқастардың үштен бірінде онкогендік мутациялар анықталды. Бұл қатерлі ісіктің агрессивтілігінің жоғары деңгейін және экологиялық жүктеме мен канцерогенездің молекулалық тетіктері арасындағы ықтимал байланысты көрсетеді.
- Арал өңірінде онкологиялық аурулардың қалыптасуын сипаттайтын тұжырымдамалық модель әзірленді. Модель ауыр металдар мен хлоридтермен қоршаған ортаның ластануын, жергілікті

эпидемиологиялық жағдайды және ісік түзілуінің молекулалық-генетикалық механизмдерін ескереді.

Практикалық маңыздылығы

Зерттеу нәтижелері экология, денсаулық сақтау және әлеуметтік қызмет салаларындағы мамандар үшін қолайсыз экологиялық жағдайлар байқалатын аймақтарда, соның ішінде Қызылорда облысындағы Арал маңы өңірінде, онкологиялық аурулардың даму қаупін алдын ала бағалауға пайдаланылуы мүмкін. Қолданылған экологиялық мониторинг әдістері мен онкогендік маркерлерді талдау тәсілдері әмбебап сипатқа ие және Қазақстанның басқа аймақтарында да қоршаған ортаның және халық денсаулығының жай-күйін бағалау үшін бейімделіп қолданылуы мүмкін.

Анықталған ластаушы заттардың шекті мөлшерден асуы мен онкологиялық сырқаттанушылық көрсеткіштері негізінде бұл зерттеу алдын алу және рекультивациялық шараларды әзірлеуге негіз бола алады, олардың қатарына мыналар жатады:

- топырақ пен суды тазартуға бағытталған жергілікті шаралар;
- қоршаған ортаның жағдайын тұрақты түрде мониторингтен өткізу;
- жоғары қауіп аймақтарындағы халыққа медициналық-экологиялық сүйемелдеу жүргізу.

Осылайша, зерттеу нәтижелері өңірдегі экологиялық және эпидемиологиялық жағдайды жақсартуға, сондай-ақ онкологиялық аурушандықты төмендетуге бағытталған тиімді стратегияларды әзірлеу мен енгізудің ғылыми негізіне айнала алады.

Қорытындылар

Арал маңы өңірінде жиналған су үлгілерін талдау нәтижесінде 7 іріктеу нүктесінің 3-інде хлоридтер концентрациясы рұқсат етілген шекті мөлшерден (ПДК) 11–19 есе жоғары екені анықталды (Қызылорда қаласы және Арал қаласы нүктелерін қоса алғанда). Осы нүктелерде кадмий деңгейі ПДК-дан 4–11 есе, ал қорғасын – 2,3–4,3 есе асып түсті.

Топырақ үлгілерінде хромның ПДК-дан асуы 7 елді мекеннің 6-ында, 1,4–2,8 есе деңгейінде тіркелді. Мыс – 6 мекенде, 2–11 есе, қорғасын – 6 мекенде, 1,2–7,1 есе, ал кобальт – 5 мекенде, 1,14–2,44 есе асып кеткен.

Топырақтағы хлоридтер концентрациясы ерекше жоғары болды: 6 нүктеде ПДК-дан 16–9700 есе жоғары көрсеткіштер тіркелді.

2021 жылы өңірде колоректальды қатерлі ісікке шалдығу деңгейі Қазақстан бойынша орташа көрсеткіштен айтарлықтай жоғары болды: – Қызылордада — 17,13 (орташа республикалық — 7,8),

- Байқоңырда — 10,14,
- Қармақшыда — 12,14 (100 мың тұрғынға шаққанда).

Меланомаға шалдығу да жоғары:

- Шиеліде — 2,56,
- Қызылордада — 2,45,
- Қармақшыда — 3,04 (орташа көрсеткіш — 1,5).

Бұл айырмашылықтар өңірдегі онкологиялық аурулар қаупінің статистикалық тұрғыдан едәуір жоғары екенін көрсетеді.

Ісік тіндерінің генетикалық талдау нәтижелері:

- Колоректальды обыры бар 74 науқастың 23-інде KRAS мутациясы анықталды;
 - Өкпе қатерлі ісігімен ауыратын 38 науқастың 13-інде EGFR мутациясы тіркелді;
 - Меланомасы бар 10 науқастың 6-ында BRAF мутациясы анықталды.
- Осылайша, тексерілген онкологиялық науқастардың 34,4%-ы митогенмен белсендірілетін ақуыз каскады (МАРК) гендеріндегі мутацияларға ие, бұл ісік процесінің жоғары агрессивтілігімен (ұлбырлану, жоғары дифференцировка дәрежесі – tumor grade) байланысты.

Корреляциялық талдау онкологиялық аурулар мен ластаушы заттар концентрациясы арасында статистикалық тұрғыдан маңызды байланыстарды көрсетті:

- Колоректальды обыр: топырақтағы хром деңгейімен $r = 0,67$; $p = 0,05$,
- Өкпе қатерлі ісігі: қорғасынмен $r = 0,76$; $p = 0,017$,
- мыс және кобальтпен $r = 0,70$; $p = 0,036$.

Жарияланымдар

Халықаралық ғылыми-практикалық конференция:

Рахимбекова Ф.К., Анапияев Б.Б., Кайдарова Д.Р. *Экологические аспекты развития раковых заболеваний в Приаральской области. Аспекты и инновации биотехнологии окружающей среды и биоэнергетики.* 2021, 1, 197-198.

Scopus-те индекстелген мақалалар:

Rakhimbekova, F., Kaidarova, D. R., Orazgalieva, M., Ryspambetov, Z., Buzdin, A., & Anapiyayev, B. (2024). Cancer Incidence Relation to Heavy Metals in Soils of Kyzylorda Region of Kazakhstan. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 25(6), 1987–1995. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.6.1987>

Yermekova S., Orazgaliyeva M., Goncharova T., **Rakhimbekova F.,** Kaidarova D., Shatkovskaya O. Characteristic Mutational Damages in Gastric and Colorectal Adenocarcinomas. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 24(11), 3939–3947. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.11.3939>

Yermekova, S., Orazgaliyeva, M., Goncharova, T., **Rakhimbekova, F.**, Dushimova, Z., & Vasilieva, T. (2023). Mutational Damages in Malignant Lung Tumors. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 24(2), 709–716. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.2.709>

Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі ұсынған мақалалар:

Рахимбекова Ф.К., Оразгалиева М.Г., Гончарова Т.Г. Влияние содержания ионов хлора и свинца в открытых источниках воды в Кызылординской области на онкозаболеваемость населения. Онкология и Радиология Казахстана. 2023, 69 (3), 11-15.

Рахимбекова Ф.К., Рыспамбетов Ж.Ж., Анапияев Б.Б., Оразгалиева М.Г. Роль экологических факторов во взаимодействии с генетическими маркерами в показателях здоровья. Фармация Казахстана. 2023, 4, 156-165.

Ермекова С.А., Оразгалиева М.Г., Гончарова Т.Г., **Рахимбекова Ф.К.**, Серик Э.С. Мутационные повреждения генов p53 и EGFR в злокачественных опухолях легких. Онкология и Радиология Казахстана. 2021, 62 (4), 28-34.

«Бөбек» жалпыұлттық қозғалысы» бірлестігінің «Үздік жас ғалым» байқауы аясында жарияланған мақалалары

Рахимбекова Ф.К. Мутации *K-ras*, *B-raf*, *EGF* receptor у населения Аральского региона Казахстана как последствия высокого содержания хлоридов и некоторых тяжелых металлов в воде и почве. VI Международное книжное издание стран СНГ «Лучший молодой ученый – 2022». VI, 42-44.

Рахимбекова Ф.К. Изучение влияния факторов окружающей среды на частоту появления онкологических болезней у населения Аральского региона Казахстана. V Международное книжное издание стран СНГ «Лучший молодой ученый – 2022». VI, 26-28.

Рахимбекова Ф.К. Содержание тяжелых металлов в почве и воде Кызылординской области и их влияние на развитие раковых заболеваний. IV Международное книжное издание стран СНГ «Лучший молодой ученый – 2021». 10, 38-40.

ANNOTATION

of dissertation on the topic:

“Study of ecological factors impact on occurrence of oncological diseases in Aral region”, presented for obtaining the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in specialty 8D05201 – “Bioecological engineering” by

RAKHIMBEKOVA FARIDA

Topic relevance

Modern research shows that the growth of cancer can be caused not only by internal (genetic and metabolic), but also by external environmental factors, among which the pollution of soil, water and air with heavy metals, chlorides and other toxicants plays a special role. However, the mechanisms of environmentally conditioned carcinogenesis, especially in degraded ecosystems, have not been sufficiently studied, especially in the context of their interaction with molecular cascades of oncogenic proliferation.

The object of environmental and medical-biological concern is the Aral Sea region - an environmental disaster zone formed as a result of the degradation of the Aral Sea due to irrational water use. According to the law: "On social protection of citizens affected by the environmental disaster in the Aral Sea region", the environmental disaster zone includes the Aralsky and Kazalinsky districts; the environmental crisis zone includes the districts of the Kyzylorda region. High soil salinity, aerosol transfer of salts, accumulation of heavy metals and deterioration of the quality of water sources have become the background for the growth of chronic diseases, including cancer.

Despite the existence of individual works describing the environmental situation in the Aral Sea region (Mamyrbayev et al., 2016; Anchita et al., 2021; Jensen et al., 1997), there are no comprehensive interdisciplinary studies linking the level of chemical pollution of the environment with local cancer incidence and molecular mechanisms of carcinogenesis, such as activation of mutations in the KRAS, EGFR, BRAF genes. There is no systematic assessment of the risk to public health based on environmental and genetic data.

This study aims to fill this gap by conducting environmental monitoring of water and soil pollution with heavy metals and salts, comparing these data with cancer incidence rates in the Aral Sea region, and analyzing the prevalence of mutations in key oncogenes in patients with lung cancer, colon cancer, and melanoma. This approach allows us to present, for the first time in the region, a scientifically based model of the relationship between environmental quality and the likelihood of cancer activation. Thus, the work is relevant both from the standpoint of environmental assessment of regions of environmental disaster and in the context of

cancer prevention, and can be used to develop recommendations for monitoring, prevention, and sanitary and hygienic measures in conditions of high anthropogenic load.

Aim of study

The aim of this study is to investigate the possible relationship between the impact of environmental factors and the development of cancer in the Aral Sea region.

Object of study

The object of the study is the environmental situation and the level of cancer incidence in the Aral Sea region.

Subject of study

The subject of the study is the environmental objects of the Aral region (soil, surface water), examined for the content of heavy metals (cadmium, cobalt, copper, lead, chromium), chlorides; as well as indicators of cancer incidence in this region.

Goals of study

1. To study the content of pollutants in the soil and surface waters of the Aral Sea region, including chlorides, heavy metals (cadmium, cobalt, copper, lead)
2. To analyze the incidence rates of various forms of cancer in the Aral Sea region based on data from the Regional Oncology Center
3. To identify mutations in the MAP-cascade genes: KRAS, EGFR, BRAF, associated with colorectal cancer, non-small cell lung cancer and melanomas in cancer patients in the Aral Sea region.
4. To conduct a comprehensive analysis of cancer incidence and genetic markers of the MAP-cascade in the Aral Sea region for the purpose of their possible connection with the concentration of pollutants in the environment, as well as to describe potential mechanisms of tumor formation in the conditions of the ecological crisis of the Aral Sea region.

Scientific novelty

For the first time, a comprehensive analysis of the relationship between environmental pollution (concentrations of chlorides, heavy metals) and cancer incidence in the Aral Sea region was conducted using both epidemiological and molecular genetic approaches.

For the first time, within the framework of a regional environmental study, a genetic analysis of mutations in the KRAS, EGFR, BRAF oncogenes was conducted in patients with cancer in the region, which made it possible to link local environmental factors with the molecular mechanisms of carcinogenesis.

A correlation was established between the increased content of individual pollutants (chlorides, lead, cadmium, cobalt) and the incidence of certain forms of malignant neoplasms (lung cancer, gastrointestinal tract cancer).

A hypothetical model of the formation of cancer foci in the context of an environmental disaster was developed, taking into account both external (environmental) and internal (genetic) risk factors.

Materials and methods of study

1. Sampling

The field stage included collecting soil and surface water samples in populated areas of the Kyzylorda region located along the Syr Darya River: Kyzylorda city, Kamystybas village, Baikonur city, Aralsk city, Shieli village, Zhanakorgan village, Terenozek village. Samples were collected near residential and agricultural areas in accordance with sampling standards adopted in sanitary practice.

2. Laboratory analysis of pollutants

The following concentrations were determined in soil samples: chlorides, cadmium, cobalt, copper, lead, chromium. The following levels were analyzed in water samples: chlorides, copper, cadmium, lead, cobalt. Measurements were carried out according to standard quantitative analysis methods.

3. Statistical data on cancer incidence

Data on cancer incidence in the region were obtained from the statistical department of the Regional Oncology Center (Kyzylorda). The sample included indicators for the following nosologies: melanoma, sarcoma, breast cancer, lung cancer, gastrointestinal cancer.

4. Genetic analysis of mutations

Genetic studies were conducted at the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty). The study was carried out on DNA isolated from paraffin blocks (FFPE) of biopsy and postoperative tumor material. Commercial Roche Multiplex RT-PCR kits were used to identify key mutations: KRAS (associated with colorectal cancer): codon 12, codon 13, codon 61; EGFR (non-small cell lung cancer): L858R, deletion of exon 19; BRAF (melanomas): mutation V600E.

5. Soil pollution assessment

To calculate the integrated assessment of soil pollution, the method of Saet, Andreev and Dzyuba (2016) was used, which allows calculating the total pollution indicator (Z_c) in relation to the established MAC.

6. Statistical processing

Correlation analysis between pollutant concentrations (relative to MAC) and the incidence of cancer was carried out using linear regression.

To assess the strength of the relationship, the following were calculated: correlation coefficient, determination coefficient (R^2), and the level of statistical significance (p-value).

Key Findings for Defense

A high level of environmental pollution has been established in populated areas of the Kyzylorda region: water samples have recorded excess levels of chlorides, cadmium and lead, and soil samples have recorded excess levels of chromium, copper, lead and chlorides, which is associated with the consequences of the drying up of the Aral Sea and the aerosol transfer of salt and toxic particles to the region. Statistically significant positive correlations were found between cancer incidence and environmental pollution:

- between chromium levels in the soil and colorectal cancer incidence ($r = 0.67$; $p = 0.05$),
- between lead levels and lung cancer incidence ($r = 0.76$; $p = 0.017$),

A genetic analysis of mutations in the KRAS, EGFR and BRAF genes in cancer patients was conducted, demonstrating the presence of oncogenic mutations in a third of the examined patients, which may indicate a high level of malignancy and a potential link between environmental stress and molecular mechanisms of carcinogenesis.

A conceptual model of the formation of cancer in the Aral Sea region was developed, taking into account the impact of environmental pollution with heavy metals and chlorides, the local epidemiological situation and molecular genetic mechanisms of tumor formation.

Practical Significance

The obtained results can be used by specialists in the field of ecology, health care and social services for a preliminary assessment of the risk of developing cancer in areas with an unfavorable environmental situation, such as the Aral region of the Kyzylorda region. The applied methods of environmental monitoring and analysis of oncogenic markers are universal and can be adapted to assess the state of the environment and public health in other regions of Kazakhstan.

Taking into account the identified excess of a number of pollutants and the registered indicators of cancer incidence, the study can serve as a basis for developing preventive and remedial measures, including:

- local measures to clean up soil and water,
- regular monitoring of the state of the environment,
- as well as medical and environmental support of the population in areas with an increased risk level.

Thus, the results of this study can contribute to improving the environmental and epidemiological situation in the region, as well as serve as a basis for developing and implementing effective strategies to reduce cancer incidence.

Conclusions

According to the results of the analysis of water samples collected in the Aral Sea region, in 3 of 7 sampling points, the chloride concentration was recorded to be 11-19 times higher than the maximum permissible concentration (MPC), including springs in Kyzylorda and Aralsk. In the same points, the cadmium content exceeded the MPC by 4-11 times, and lead by 2.3-4.3 times. In soil samples, the MPC of chromium was exceeded in 6 of 7 studied settlements, by 1.4-2.8 times. The MPC of copper was exceeded in 6 of 7 points (by 2-11 times), lead - in 6 of 7 (by 1.2-7.1 times), cobalt - in 5 of 7 (by 1.14-2.44 times). The excess concentration of chlorides in the soil turned out to be especially pronounced: in 6 out of 7 points it varied from 16 to 9700 times higher than the norm.

The incidence of colorectal cancer in the region in 2021 significantly exceeded the national average: in Kyzylorda - 17.13 per 100 thousand of the population; in Baikonur - 10.14; in Karmaksh - 12.14; while in Kazakhstan, on average, it is 7.8 per 100 thousand. Similarly, the incidence of melanoma: in Shieli - 2.56; in Kyzylorda - 2.45, in Karmaksh - 3.04 against the national average of 1.5 per 100 thousand. These differences confirm a statistically significant increase in the risk of cancer in the studied region.

Genetic analysis of tumor material showed:

- KRAS mutation was detected in 23 out of 74 patients with colorectal cancer,
- EGFR mutation in 13 out of 38 patients with lung cancer,
- BRAF mutation in 6 out of 10 patients with melanoma.

Thus, 34.4% of the examined cancer patients had mutations in the genes of the mitogen-activated protein cascade (MAPK), which correlates with a high degree of malignancy of the tumor process, including signs of ulceration and high tumor grade.

Correlation analysis revealed a statistically significant relationship between the content of pollutants and the incidence of cancer: colorectal cancer: $r = 0.67$; $p = 0.05$ with the level of chromium in the soil; lung cancer:

$r = 0.76$; $p = 0.017$ with the level of lead; $r = 0.70$; $p = 0.036$ with copper and cobalt content.

Publications

International scientific and practical conference:

Rakhimbekova F., Anapiyaev B., Kaidarova D. (2021). *Ecological aspects of cancer disease developments in Aral Sea area*. Aspects and Innovations of Environmental Biotechnology and Bioenergy. 1, 197-198.

Articles, indexed in Scopus:

Rakhimbekova, F., Kaidarova, D. R., Orazgalieva, M., Ryspambetov, Z., Buzdin, A., & Anapiyayev, B. (2024). Cancer Incidence Relation to Heavy Metals in

Soils of Kyzylorda Region of Kazakhstan. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 25(6), 1987–1995. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.6.1987>

Yermekova S., Orazgaliyeva M., Goncharova T., **Rakhimbekova F.**, Kaidarova D., Shatkovskaya O. Characteristic Mutational Damages in Gastric and Colorectal Adenocarcinomas. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 24(11), 3939–3947. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.11.3939>

Yermekova, S., Orazgaliyeva, M., Goncharova, T., **Rakhimbekova, F.**, Dushimova, Z., & Vasilieva, T. (2023). Mutational Damages in Malignant Lung Tumors. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 24(2), 709–716. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.2.709>

Articles, recommended by Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan

Rakhimbekova F.K., Orazgalieva M.G., Goncharova T.G. The influence of the content of chlorine and lead ions in open water sources in the Kyzylorda region on the incidence of cancer in the population. Oncology and Radiology of Kazakhstan. 2023, 69 (3), 11-15.

Rakhimbekova F.K., Ryspambetov Zh.Zh., Anapiyaev B.B., Orazgalieva M.G. The role of environmental factors in interaction with genetic markers in health outcomes. Pharmacy of Kazakhstan. 2023, 4, 156-165.

Ermekeva S.A., Orazgalieva M.G., Goncharova T.G., **Rakhimbekova F.K.**, Serik E.S. Mutational damage to the p53 and EGFR genes in malignant lung tumors. Oncology and Radiology of Kazakhstan. 2021, 62 (4), 28-34.

Articles published by the association “National Movement “Bobek”, within the framework of the competition “Best Young Scientist”

Rakhimbekova F. (2021) Heavy metals in soil and water of Kyzylorda region and their impact on the development of cancer diseases. IV International book edition of CIS countries “Best young scientist – 2021”. 10, 38 -40.

Rakhimbekova F. (2022) Study of environment factor impact on the incidence of cancer in Aral region population of Kazakhstan. V International book edition of CIS countries “Best young scientist – 2022”. VI, 26 -28.

Rakhimbekova F. (2022) Mutations K-ras, B-raf, EGF receptor among the population of the Aral region as consequences of high chloride and some heavy metal content in water and soil. VI International book edition of CIS countries “Best young scientist – 2022”. VI, 42 -44.

СОДЕРЖАНИЕ

АННОТАЦИЯ	2
НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	24
ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЕ И СОКРАЩЕНИЯ	25
ВВЕДЕНИЕ	27
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	32
1.1 Экосистемные изменения в Аральском регионе и их медико-экологические последствия	32
1.2 Геоэкологическая деградация Аральского моря: динамика, последствия и антропогенные факторы	33
1.3 Молекулярные механизмы воздействия загрязненного воздуха на генные каскады и канцерогенез	34
1.4 Влияние загрязнения водных ресурсов на генетическую стабильность и канцерогенез	36
1.5 Онкогенное и эпигенетическое действие токсичных компонентов почвенного загрязнения	37
1.6 Митоген-активируемый протеиновый каскад (MAP/ERK) в канцерогенезе: структура, мутации, терапевтические подходы	38
1.7 Микросателлитная нестабильность и дисфункция опухолевых супрессоров под действием тяжелых металлов	40
1.8 Международные исследования роли поллютантов в онкогенезе: эпидемиологический и молекулярный анализ	42
2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	44
2.1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	44
2.1.1 Методология исследований солей тяжелых металлов в воде и почве	44
2.1.2 Методика исследования заболеваемости и механизмов развития раковых заболеваний	48
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1 Исследование экологических проб воды и почвы на содержание поллютантов	50
3.2 Описание заболеваемости различными онкологическими	55

	нозологиями в Кызылординской области	
3.4	Мутационная нагрузка <i>KRAS</i> , <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> при онкологических заболеваниях в Кызылординской области	62
4	АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	64
4.1	Анализ заболеваемости онкологическими болезнями по населенным пунктам Кызылординской области	64
4.2	Корреляционный анализ зависимости заболеваемости онкологическими болезнями от поллютантов в воде и почве по населенным пунктам Кызылординской области	66
4.3	Анализ мутационной нагрузки по населенным пунктам Кызылординской области	70
4.3	Анализ мутационной нагрузки <i>KRAS</i> , <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> при онкологических заболеваниях в Кызылординской области	75
4.4	Модель механизма развития опухолей на фоне экологического бедствия в регионе Аральского моря	77
	ВЫВОДЫ	85
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	89
	ПРИЛОЖЕНИЕ А	97

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ 7.32-2001 Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.54-88 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования

ГОСТ 26425-85 ПОЧВЫ, Методы определения иона хлорида в водной вытяжке

СТ РК ИСО 8288-2005 Качество воды. Определение кобальта, никеля, меди, цинка, кадмия и свинца. Пламенные атомно-абсорбционные спектрометрические методы

СТ РК ИСО 9297-2008 Качество воды. Определение содержания хлорида. Титрование нитратом серебра с хроматным индикатором (метод Мора)

СТ РК ИСО 11047-2008 Качество почвы. Определение содержания кадмия, хрома, кобальта, меди, свинца, марганца, никеля и цинка в экстрактах почвы в царской водке. Спектрометрические методы атомной абсорбции в пламени и с электротермическим распылением

СТ РК 1286-2004 Грунты, МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЛЕГКОРАСТВОРИМЫХ СОЛЕЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

BLM ген – Белок синдрома Блума

BRAF ген – Гомолог В гена вирусного онкогена саркомы мышей

DNA – дезоксирибонуклеиновая кислота

EGFR ген – Ген рецептора эпидермального фактора роста

GTP – Гуанозин трифосфат

GTPase – Гуанозин трифосфатаза из семейства гидролаз

ISO – Международная организация по стандартизации

KRAS (K-ras) ген – Ген крысиного гомолога вирусного онкогена саркомы Кирстена

MAP-cascade – Метаболический каскад митоген-активированных белковых киназ

Multiplex RT-PCR – Мультиплексная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

MMR – Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов

MSH2 ген – Белок онко-супрессор репарации несоответствия ДНК

MSI – Микросателлитная нестабильность дефективной системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов

NAD(P)H – Никотинамид аденин динуклеотид фосфат редуцированный

NQO1 ген – Ген NAD(P)H дегидрогеназы (хинон) 1

RHBDF2 ген – Ромбовидный 5 Гомолог 2, ромбовидного семейства внутримембранных сериновых протеаз

siRNA – Малые интерферирующие РНК

TNF-альфа ген – Ген фактора некроза опухоли альфа

АТФ – Аденозинтрифосфат

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

КазНИИОИР – Казахский Научно-исследовательский Институт Онкологии и Радиологии, Алматы, Казахстан

микроРНК – малые некодирующие РНК

мтДНК – митохондриальная ДНК

ПДК – Предельно допустимая концентрация

ПЦР – Полимеразная цепная реакция

РНК – Рибонуклеиновая кислота

РНПИЦ Казэкология – Республиканский научно-производственный и информационный Центр «КАЗЭКОЛОГИЯ»

ЦГМИ – Центр Молекулярно-Генетических Исследований

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Современные исследования показывают, что рост онкологических заболеваний может быть обусловлен не только внутренними (генетическими и метаболическими), но и внешними факторами среды, среди которых особую роль играют загрязнение почвы, воды и воздуха тяжёлыми металлами, хлоридами и другими токсикантами. Тем не менее, механизмы экологически обусловленного канцерогенеза, особенно в условиях деградированных экосистем, изучены недостаточно, особенно в контексте их взаимодействия с молекулярными каскадами онкогенной пролиферации.

Объектом экологической и медико-биологической озабоченности является регион Приаралья — зона экологического бедствия, сформировавшаяся в результате деградации Аральского моря из-за нерационального водопользования. Высокая засоленность почвы, аэрозольный перенос солей, накопление тяжёлых металлов и ухудшение качества водных источников стали фоном для роста хронических заболеваний, включая онкологические.

Несмотря на наличие отдельных работ, описывающих экологическую ситуацию в регионе Арала (Mamutbayev et al., 2016; Anchita et al., 2021; Jensen et al., 1997), отсутствуют комплексные междисциплинарные исследования, связывающие уровень химического загрязнения окружающей среды с локальной онкологической заболеваемостью и молекулярными механизмами канцерогенеза, такими как активация мутаций в генах *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*. Нет системной оценки риска для здоровья населения, основанной на экологических и генетических данных.

Настоящее исследование направлено на устранение указанного пробела путём проведения экологического мониторинга загрязнённости воды и почвы тяжёлыми металлами и солями, сопоставления этих данных с уровнями онкологической заболеваемости по районам Приаралья, а также на анализ распространённости мутаций в ключевых онкогенах у больных с раком лёгких, кишечника и меланомой. Такой подход позволяет впервые в регионе представить научно обоснованную модель зависимости между качеством окружающей среды и вероятностью активации онкологических процессов.

Таким образом, работа является актуальной как с позиции экологической оценки регионов экологического бедствия, так и в контексте предупреждения онкологических заболеваний, и может быть использована для разработки рекомендаций по мониторингу, профилактике и санитарно-гигиеническим мерам в условиях высокой антропогенной нагрузки.

Цель работы

Целью настоящего исследования является изучение возможной связи между воздействием экологических факторов окружающей среды и развитием онкологических заболеваний в Приаральском регионе.

Объект исследования

Объектом исследования является экологическая ситуация и уровень онкологической заболеваемости в регионе Аральского моря.

Предмет исследования

Предметом исследования являются объекты окружающей среды региона Арала (почва, поверхностные воды), исследованные на содержание тяжелых металлов (кадмия, кобальта, меди, свинца, хрома), хлоридов; а также показатели онкологической заболеваемости в данном регионе.

Гипотеза

Гипотеза исследования заключается в том, что повышенная экологическая нагрузка, связанная с загрязнением почвы и воды хлоридами и тяжёлыми металлами, оказывает влияние на рост онкологической заболеваемости населения региона Приаралья, обусловленный сочетанным влиянием химического стресса и активации молекулярных каскадов клеточной пролиферации.

Задачи исследования

1. Изучить содержание загрязняющих веществ в почве и поверхностных водах региона Арала, в том числе хлоридов, тяжелых металлов (кадмия, кобальта, меди, свинца)
2. Проанализировать показатели заболеваемости различными формами онкологических болезней в районах Приаралья на основе данных Областного Онкологического Центра
3. Выявить мутации в генах MAP-cascade: KRAS, EGFR, BRAF, ассоциированных с колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого и меланомами у онкобольных региона Приаралья.
4. Провести комплексный анализ онкологической заболеваемости и генетических маркеров MAP-cascade в регионе Приаралья с целью их возможной связи с концентрацией загрязняющих веществ в окружающей среде, а также описать потенциальные механизмы опухолеобразования в условиях экологического кризиса региона Аральского моря.

Научная новизна

Впервые проведён комплексный анализ взаимосвязи между экологическим загрязнением (концентрации хлоридов, тяжёлых металлов) и онкологической заболеваемостью в Приаральском регионе с использованием как эпидемиологических, так и молекулярно-генетических подходов.

Впервые в рамках регионального экологического исследования проведён генетический анализ мутаций в онкогенах *KRAS*, *EGFR*, *BRAF* у пациентов с онкологическими заболеваниями региона, что позволило связать местные экологические факторы с молекулярными механизмами канцерогенеза.

Установлена корреляция между повышенным содержанием отдельных загрязнителей (хлориды, свинец, кадмий, кобальт) и уровнем заболеваемости определёнными формами злокачественных новообразований (рак лёгких, желудочно-кишечного тракта).

Разработана гипотетическая модель формирования очагов онкологических заболеваний в условиях экологического бедствия, учитывающая как внешние (экологические), так и внутренние (генетические) факторы риска.

Основные положения, выносимые на защиту

Установлен высокий уровень загрязнения окружающей среды в населённых пунктах Кызылординской области: в пробах воды зафиксированы превышения содержания хлоридов, кадмия и свинца, в почве — хрома, меди, свинца и хлоридов, что связано с последствиями высыхания Аральского моря и аэрозольным переносом солевых и токсичных частиц на территорию региона.

Выявлены статистически значимые положительные корреляции между онкологической заболеваемостью и загрязнением окружающей среды:

- между уровнем хрома в почве и заболеваемостью колоректальным раком ($r = 0,67$; $p = 0,05$),
- между уровнем свинца и заболеваемостью раком лёгкого ($r = 0,76$; $p = 0,017$),

Проведён генетический анализ мутаций в генах *KRAS*, *EGFR* и *BRAF* у онкологических пациентов, продемонстрировавший наличие онкогенных мутаций у трети обследованных пациентов, что может свидетельствовать о высоком уровне злокачественности и потенциальной связи между экологической нагрузкой и молекулярными механизмами канцерогенеза.

Разработана концептуальная модель формирования онкологических заболеваний в Приаральском регионе, учитывающая влияние загрязнения среды тяжёлыми металлами и хлоридами, локальную эпидемиологическую ситуацию и молекулярно-генетические механизмы опухолеобразования.

Практическая значимость

Полученные результаты могут быть использованы специалистами в области экологии, здравоохранения и социальной службы для предварительной оценки риска развития онкологических заболеваний в районах с неблагоприятной экологической ситуацией, таких как Приаральский регион Кызылординской области. Применённые методы экологического мониторинга и анализа онкогенных маркеров обладают универсальностью и могут быть адаптированы для оценки состояния окружающей среды и здоровья населения в других регионах Казахстана.

С учётом выявленного превышения содержания ряда загрязнителей и зарегистрированных показателей онкологической заболеваемости, исследование может служить основанием для разработки профилактических и ремедиационных мероприятий, включая:

- локальные меры по очищению почвы и воды,
- регулярный мониторинг состояния окружающей среды,
- а также медико-экологическое сопровождение населения на территориях с повышенным уровнем риска.

Таким образом, результаты данного исследования могут способствовать улучшению экологической и эпидемиологической ситуации в регионе, а также послужить основой для разработки и внедрения эффективных стратегий по снижению онкологической заболеваемости.

Личный вклад исследователя в работу

Автором выполнен комплекс работ, связанных с проектированием и реализацией исследования, включая:

- Самостоятельный сбор образцов почвы и воды в населённых пунктах Кызылординской области в течение 2020–2021 годов (маршрут протяжённостью более 500 км), с последующей доставкой образцов в лабораторию для анализа.
- Сбор, структурирование и анализ статистических данных по онкологической заболеваемости в сотрудничестве с Областным онкологическим диспансером и КазНИИ онкологии и радиологии, включая подбор данных по месту жительства пациентов.
- Проведение анализа мутаций в онкогенах KRAS, EGFR, BRAF в опухолевом материале, в том числе участие в интерпретации полученных генетических данных.
- Подбор, анализ и систематизация литературных источников, необходимых для подготовки аналитического обзора и обоснования методологии.

- Проведение корреляционного анализа между концентрациями загрязнителей в окружающей среде и показателями онкозаболеваемости — в составе исследовательской группы.
- Первый автор и основной контактное лицо статьи Cancer Incidence Relation to Heavy Metals in Soils of Kyzylorda Region of Kazakhstan (2024), опубликованной в международном рецензируемом журнале.
- Популяризация научных результатов через участие и признание в международных научных конкурсах: «Лучший молодой учёный», «Лучший исследователь СНГ – 2024 года», «100 новых лиц СНГ – 2022», что способствовало привлечению внимания к экологическим и медицинским проблемам региона.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Экосистемные изменения в Аральском регионе и их медико-экологические последствия

Экология на многих уровнях влияет на здоровье человека. Человек является частью экосистемы и зависит от чистого воздуха, воды и почвы. Существует максимальный объем потребления ресурсов, который истощается в современном антропологическом мире. Цели развития тысячелетия – борьба с бедностью и голодом; улучшение охраны здоровья; возобновление экологической устойчивости – не могут быть достигнуты без полного нормального функционирования экосистем [1] (Рис 1). Недавние изменения в экологии повысили экспозицию человека токсинами, в том числе тяжелыми металлами и солями.

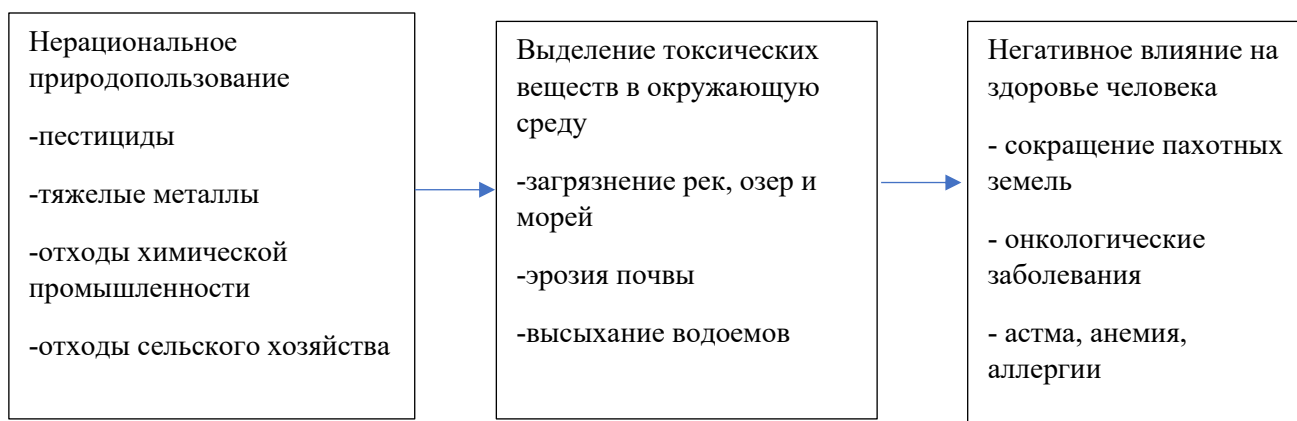


Рисунок 1 – Схема влияния человека на окружающую среду и собственное здоровье

В Кызылординской Области находится Аральское Море, которое за последние несколько десятков лет пересохло и уменьшилось в объемах на более 90%. Данные показывают, что в 2010 году по сравнению с 1960 площадь озера уменьшилась чуть менее в пять раз, а объем воды – в 14 раз. Реки Сырдарья и Амударья, которые питали Арал, были использованы для орошения посевных плантаций и скотоводства, сточные воды сбрасывались в реки. Воду брали выше по течению, что приводило к постепенному снижению уровня моря и пересыханию. В процессе пересыхания образовались солончаки и пустыня с большим количеством морской соли [2].

По данным Эльпинера Л.И. (2002), забор воды для ирригации и дальнейший сброс коллекторных и промышленных вод в реки Сырдарья и Амударья стали причиной загрязнения речной воды солями тяжелых металлов и другими токсичными поллютантами [3]. По данным Белоусова Н.М. (2006) тяжелые металлы в качестве примесей присутствуют в минеральных удобрениях

и пестицидах. Например, в суперфосфате могут присутствовать Cd, Co, Cu, Pb, Cr [4].

В процессе земледелия были использованы пестициды и минеральные удобрения. В условиях сухой солончаковой почвы они разносятся на большие расстояния и попадают в дыхательные пути, на кожу, в желудочно-кишечный тракт людей и животных. Это приводит к соответствующим заболеваниям и с большей долей вероятности к малигнизации [5].

На территории Кызылординской Области находятся 59 нефтегазовых месторождений, что составляет 6% всех месторождений Казахстана [6]. Как описано в зарубежных источниках, при добыче нефти выделяется большое количество радионуклидов. Радионуклиды – это нестабильные изотопы элементов, таких как радий, которые испускают рентгеновское излучение, они поднимаются на поверхность в процессе экстракции нефти [7]. Неэффективное природопользование привело к загрязнению окружающей среды, образованию свалок со шламами и отходами добычи, которые разносятся по региону солевыми бурями [6,8].

В регионе Арала отмечается высокое распространение рака горла и пищевода, и расстройствами желудка. Уровень рака пищевода в Приаралье один из самых высоких в мире и составляет 80% [9,10]. Встречаемость рака пищевода, желудка, трахей и легкого составляла на 57-62% выше, чем в контрольном регионе [11]. Во всем мире причины развития рака носоглотки и пищевода не до конца изучены, но важным фактором в Кызылординской области, вероятно, является именно соль и солевые бури.

Несмотря на обилие проектов по потенциальному восстановлению и комплексной рекреации зоны Арала, в том числе проекты поддержанные Германским обществом по международному развитию по поручению Федерального министерства экономического сотрудничества и развития Германии (BMZ) (<https://ecoaral.org/ru/publications/>), USAID (<https://www.usaid.gov/central-asia-regional/fact-sheets/environmental-restoration-aral-sea-i-eras-i-activity>), а также интереса ряда ВУЗов РК (МКТУ им. Яссауи, Туркестан) практических данных по загрязнению почвы и воды этого региона, а в особенности во взаимосвязи с заболеваемостью в доступных источниках практически нет. Публикация по влиянию загрязнителей свинца и кадмия в регионе Арала на здоровье детей (на 15 пациентах) было опубликовано в 1997 году: Jensen S, Mazhitova Z, Zetterström R. Environmental pollution and child health in the Aral Sea region in Kazakhstan. Sci Total Environ. 1997 Nov 5;206(2-3):187-93. PMID: 9394482.)

1.2 Геоэкологическая деградация Аральского Моря: динамика, последствия и антропогенные факторы

Экологическое состояние Аральского Моря было стабильно до 1960 годов, когда было принято решение использовать воды Сырдарьи и Амударьи,

питающие Аральское Море, для экстенсивного выращивания хлопка, который составлял более 85% текстильной промышленности СССР [12,13].

Нерациональное использование водных ресурсов для выращивания и производства хлопка привело к сокращению площади открытой воды с 68900 км² до 39734 км² в 1990 [14,15]. Сейчас площадь озера составляет 7352 км², что составляет 11% от исходного объема. При снижении объема поступающей воды в Аральское Море, постепенное высыхание обнажило морское дно, с отложениями солей, в том числе металлов, что способствовало образованию пустыни на дне бывшего моря Аралкум, засолению почвы и дефициту воды в Приаральской области [12-15].

Аральское море было средой обитания для большого количества видов, в том числе 20 видов рыб и около 200 видов беспозвоночных, которые поддерживали местную экономику за счёт рыболовства. Изменение биофизических условий среды обитания также привело к исчезновению большинства биоразнообразия макрофитов и гидрофитов. Многие виды птиц, млекопитающих и растений исчезли или вымерли из-за изменений условий окружающей среды Аральского Моря [15].

Малое количество осадков и большая засоленность создает сложности для образования растительного покрова на высохшей территории Аральского Моря. В процессе дефляции, захвата и переноса поверхностного материала воздушными массами, сдувается до 2 см каждый год. Аральское Море также служило буфером, стабилизирующем локальный климат – перепады температуры, максимальные и минимальные показатели температуры за год, ветер, осадки [15].

Постепенное падение уровня воды способствовало увеличению интенсивности пылевых бурь, переносящих смесь песка и соли с дна моря на большие расстояния по региону Приаралья [14].

Негативный эффект, сказывающийся на здоровье людей и сельском хозяйстве, обусловлен высвобождению солей и токсичных химических веществ с поверхности почвы бывшего морского дна. Кумулятивный эффект накопления хлорированных пестицидов, которые в течении 40-50 лет попадали в как и почву, так и в питьевую воду, в растения и животных, употребляемых в пищу, способствовал развитию хронических заболеваний, в том числе и раку [14,15].

1.3 Молекулярные механизмы воздействия загрязненного воздуха на генные каскады и канцерогенез

Нормальное функционирование человеческого организма требует источников чистой воды, воздуха и еды [16]. Отсутствие данных факторов приводит к развитию ряда заболеваний, включая респираторные, кардиоваскулярные, онкологические заболевания.

Точные механизмы воздействия загрязненного воздуха на здоровье человека находятся на стадии изучения. Было установлено, что крупные и мелкие загрязняющие частицы (PM₁₀ и PM_{2.5}); озон; оксиды серы, азота и углерода проникают в легкие вместе с вдыхаемым воздухом и вызывают аллергическую экспозицию [17-20]. Данные химические вещества вызывают биохимические и генетические изменения микробиома и иммунной системы человека. Примерами таких генетических изменений является изменение экспрессии генов NQO1 и TNF-альфа.

Ген *NQO1* кодирует NADPH хинондегидрогеназу 1 [21]. Этот белок является цитоплазматическим 2-электрон редуктазой. Редуктаза выполняет роль антиоксиданта, который контролирует уровень активных форм кислорода (reactive oxygen species) [22]. Активные формы кислорода – это радикалы и пероксиды, соединения кислорода, чаще всего имеющие неспаренный электрон, который легко вступает в реакцию с ферментами и другими белками клеток организма [23]. Снижение активности гена *NQO1* приводит к накоплению токсических уровней активных форм кислорода; экспрессия данного гена зависит от генетической вариативности индивидуума и степени экспозиции ингибиторами-загрязнителями воздуха.

Ген *TNF-альфа* кодирует белки факторов некроза опухоли [24]. Данный белок является воспалительным цитокином, который способствует клеточной смерти некоторых опухолевых клеток [25]. При астме белки данного семейства вызывают воспаление дыхательных путей [26]. Точечные мутации гена *TNF* были ассоциированы с астмой и одышкой [27]. *TNF* имеет несколько функций, в том числе апоптоз, некроз, иммунный ответ, дифференция клеток [28]. Нарушение экспрессии гена вследствие мутаций скорее всего способствует избыточной пролиферации и неконтролируемой клеточной смерти, что является предпосылками к развитию раковых заболеваний [29].

Соле-перенос со дна Аральского моря способствует загрязнению воздуха солевыми донными отложениями [30, 31]. Соли Арала привели к распространению рака горла и пищевода, и расстройствам желудка [32]. Гены, ассоциированные с раком пищевода – *RHBDF2*, *BLM* и другие [33].

RHBDF2 – это ген, кодирующий белок ромбоид 5 гомолог 2, отвечающий за клеточный транспорт белков [34]. Данный белок расположен на плазматической мембране, и играет регуляторную роль в EGF (epidermal growth factor) рецепторном сигнальном каскаде. EGF рецепторный сигнальный каскад является одним из основных каскадов, активируемом в канцерогенном процессе и малигнизации [35]. EGF receptor – это рецептор эпидермального фактора роста из семейства протеин-киназы; является частью Map/ERK сигнального пути [36]. Мутации рецептора приводит к пролиферации, инвазии, метастазированию, ингибированию апоптоза.

BLM – ген, кодирующий белок синдрома Блума, ДНК хеликаза, которая раскручивает двойную цепочку ДНК в 3'- 5' направлении [37]. ДНК хеликаза

позволяет синтезировать копии ДНК во время процесса репликации, что позволяет клеткам правильно распределять генетический материал между дочерними клетками и способствует здоровому росту и развитию клеток [38]. Нарушение процессов деления клетки в следствие мутаций, триггер-фактором которых являются поллютанты, приводит к малигнизации и запуску опухолевого процесса.

1.4 Влияние загрязнения водных ресурсов на генетическую стабильность и канцерогенез

Реки Сырдарья и Амударья начинают свое течение на территории других стран, наполняемость рек зависит от весеннего сезона. Окружающие страны интенсивно используют воду рек для ирригационных целей и сбрасывают хозяйственную воду обратно в реки, что приводит к снижению качества воды и нехватке чистой, питьевой воды [39]. Около 1.5% общей смертности в Казахстане связано с заболеваниями, вызванными грязной водой, в том числе из промышленных источников [40].

Различают несколько источников загрязнения воды: сельское хозяйство, техническая бытовая вода, промышленные отходы, отходы и разливы нефтяной промышленности, радиоактивные отходы [41]. Среди поллютантов воды выделяют органические вещества, неорганические вещества, тяжелые металлы, патогены, нутриенты и радиоактивные вещества [42]. Исследования питьевой воды Danziger & Mukamal 2022 показало, что даже минимальные загрязнения воды свинцом имели серьезные гематологические последствия у пациентов с прогрессирующим заболеванием почек [43]. Свинец может изменять биохимический состав клеток, связываться с белками, что блокирует ферментные реакции в клетках и тканях, продуцировать активные формы кислорода [44]. Источником свинца в воде могут быть свинцовые трубы, смесители, сантехника, а также промышленные площадки, обрабатывающие свинец, или свинец-содержащие химикаты [45]. Другими тяжелыми металлами в воде могут быть мышьяк, хром, кадмий.

Высокое содержание загрязняющих веществ в воде является триггер-фактором развития патогенных мутаций и избыточной малигнизации, что приводит к раковым заболеваниям [46,47]. Под действием эндокринных изменений нитраты в питьевой воде могут конвертироваться в канцерогенные вещества, которые вызывают колоректальный рак [48]. При пищеварении нитраты реагируют с аминами и амидами, образуя канцерогенные N-нитрозосоединения. Канцерогены способны влиять на генную экспрессию в желудочно-кишечном тракте, что может являться триггер-фактором малигнизации. Генетическая нестабильность, потеря гомозиготности, мутации в белках-супрессорах опухолей способствуют росту полипов, которые в дальнейшем прогрессируют до аденомы и карцином [49].

1.5 Онкогенное и эпигенетическое действие токсичных компонентов почвенного загрязнения

Различают несколько видов загрязнения почвы: биологическое (остатки жизнедеятельности организмов), сельскохозяйственное (пестициды, удобрения, органические вещества), радиоактивные поллютанты (радий, уран, азот), бытовые и промышленные отходы [50]. Примерами поллютантов могут быть неорганические вещества, органические вещества, ароматические углеводороды, тяжелые металлы, патогены.

Такие химические вещества как кадмий, свинец и мышьяк могут служить триггер-фактором сердечно-сосудистых заболеваний [51]. Кадмий вызывает окислительные реакции в сосудах, что приводит к васкулярной и эндотелиальной дисфункции. Также кадмий и свинец влияют на генную и эпигенетическую экспрессию патологических генов. Среди органов-мишеней данных поллютантов мозг, щитовидная железа, легкие, почки, костные ткани. Повышенные уровни кадмия нарушают циркадные ритмы, блокируя белки-регуляторы циркадного цикла. Высокий уровень кадмия в крови был ассоциирован с более высокими рисками развития инсульта и гипертензии [52].

Загрязнение окружающей среды оказывает негативное влияние на здоровье человека, как и на клеточном, так и на генетическом уровне. Механизм про-онкогенного воздействия металлов, описан на примере кадмия (Cd). С одной стороны ряд органов, в частности печень и почки могут синтезировать белки металлотионеины, которые прочно связывают токсичные ионы кадмия. При истощении этого механизма кадмий повреждает митохондрии, к которым имеет сродство. В результате митохондрии становятся дисфункциональными и производят меньше энергии в виде АТФ и больше активных форм кислорода, свободных радикалов, что запускает процесс повреждения клеток, а это в свою очередь, вызывает повреждение митохондриальной ДНК и тормозит процессы ее репарации. Cd оказывает токсическое действие, главным образом, блокируя митохондриальную цепь переноса электронов, нарушая поток электронов через комплекс III (комплекс цитохрома bc₁), что приводит к окислению макромолекул, деполяризации митохондриальной мембраны, мутации мтДНК и может запускать один из онкогенных каскадов [53]. Было показано, что длительное воздействие кадмия способствует миграции и инвазии клеток рака молочной железы через сигнальную ось TGF β /MMP2 [54].

В исследовании по воздействию поллютантов на развитие рака молочной железы было показано, что повышенное количество токсичных металлов (железо, медь, цинк, свинец, хром, никель) в злокачественных опухолях молочной железы (по данным атомно-абсорбционной спектрофотометрии и энергодисперсионного спектрометра) связано с плохими молекулярными

прогностическими факторами [55, 56] Опухолевой рост, индуцированный токсичными металлами, сопровождался повышением экспрессии метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы.

Кроме того, токсичные металлы способны вызывать различные эпигенетические нарушения регуляции, которые могут быть активаторами ряда онкогенных каскадов, например митоген-активируемой протеинкиназы [57].

1.6 Митоген-активируемый протеиновый каскад (MAP/ERK) в канцерогенезе: структура, мутации, терапевтические подходы

MAP/ERK митоген-активированный протеиновый каскад регулирует рост и развитие клеток, пролиферацию, апоптоз и другие клеточные процессы, активируется через рецептор тирозин-киназу на поверхности клетки, что показано на рисунке 2 [57]. Первым белком в цепочке активации MAP/ERK является эпидермальный рецептор фактора роста (*EGFR* – относится к подсемейству тирозинкиназных рецепторов), который активирует последовательность белков Ras-Raf-Mek-Erk. В свою очередь Erk активизирует факторы транскрипции в ядре клетки [57]. Селективность протеинового каскада обеспечивает нормальный рост и развитие клеток. Мутации *EGFR*, *Ras*, *Raf* способствуют избыточной пролиферации, что запускает опухолевые механизмы в клетках.

Двумя основными сигнальными системами, контролирующими пролиферацию и выживание клеток, являются митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК) и фосфоинозитид-3 киназа (рисунок 2) [57]. Следовательно, онкогенные мутации (амплификации и делеции), нацеленные на белки-компоненты и регуляторы этих двух путей, распространены при многих видах рака. Разработка ингибиторов ключевых ферментов этих двух путей быстро прогрессировала, и некоторые из них, нацеленные на сеть МАРК, продемонстрировали значительный клинический ответ у пациентов с меланомой. Несмотря на то, что эти ингибиторы изначально могут быть очень эффективными для получения клинического ответа, в конечном итоге происходит развитие резистентности. Этот адаптивный ответ включает перепрограммирование генома для эффективного обхода ингибирования целевых киназ.

Трехуровневый путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) состоит из MAP3-киназы (MAP3K), MAP-киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (MEK) и киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK). Существует несколько MAP3K, способных фосфорилировать и активировать белки MEK1 и 2, оба из которых фосфорилируют и активируют ERK1 и 2. MAP3K, которые фосфорилируют и активируют MEK1/2, включают Raf1, BRAf, MAP3K1 (MEKK1) и MAP3K8 (Tpl2/COT) (рисунок 2) [64]. Было обнаружено, что при определенных видах рака BRAf мутирует, амплифицируется или имеет измененный сплайсинг, что приводит к повышенной активности киназы.

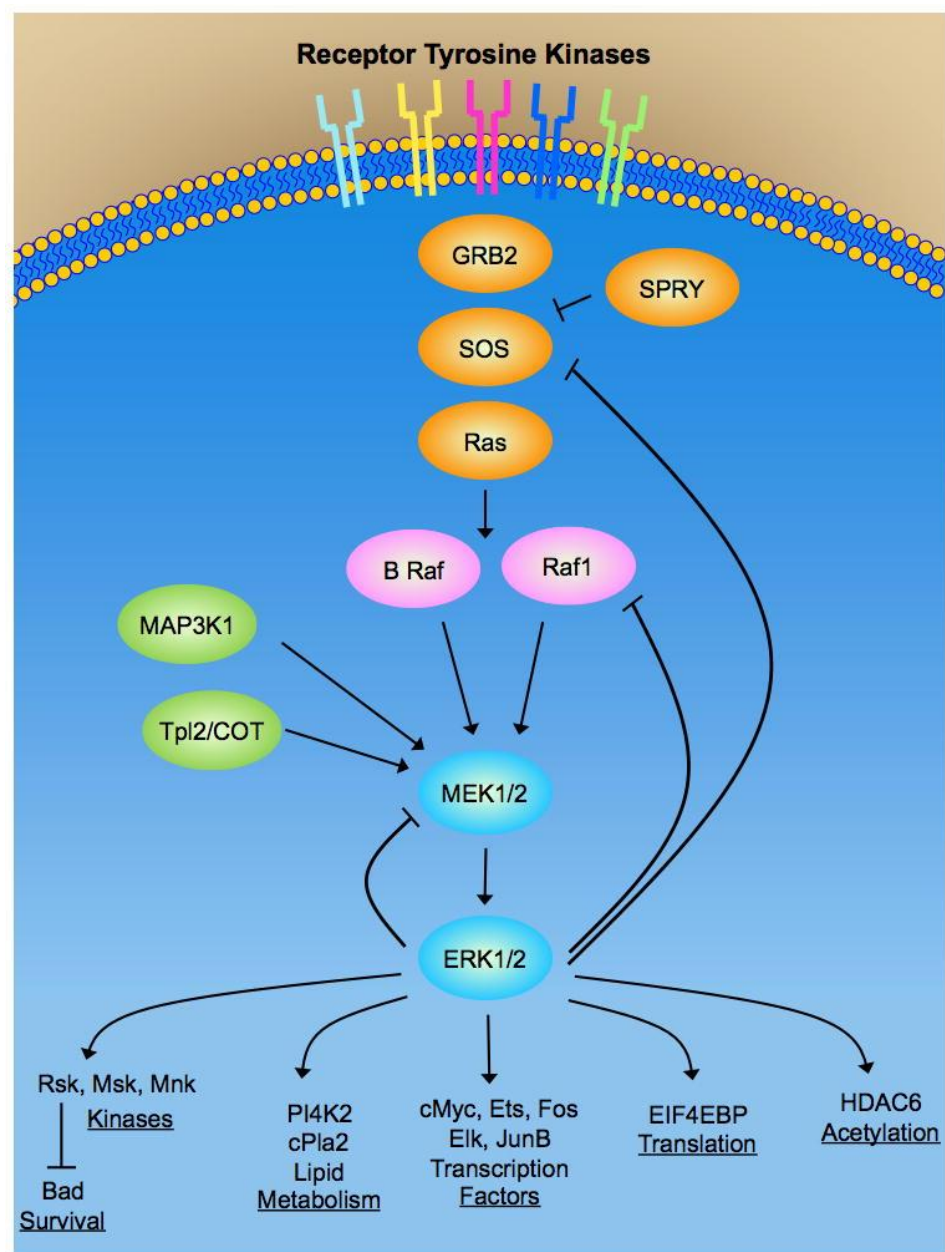


Рисунок 2 – Модель сигнальной сети ERK1/2 MAPK, контролируемой рецепторными тирозинкиназами (EGFR) и Ras. ERK1/2 является частью каскада из трех киназ, включающего также B Raf/Raf1 и MEK1/2. MAP3K1 (также известный как MEKK1) и Tpl2/COT (также известный как MAP3K8) функционируют как MAP3Ks-киназа, которая также может активировать MEK1/2, а также регулировать и обходить ингибирование Raf; данный механизм функционирует по типу обратной связи [57]

Около половины случаев рака груди ассоциированы с мутациями гена B-raf, который также относится к MAP/ERK митоген-активированному протеиновому каскаду [58]. Такие поллютанты как кадмий, бензол, оксиды серы изменяют специфическую изоформу белков, в том числе белков каскада MAP/ERK, что является дополнительной токсической и мутационной нагрузкой для клеток и тканей.

Промежуточным сигнальным белком митоген-активированного протеинового каскада (MAP/ERK) является ген *K-ras* [59]. Ген *K-ras* является одним из генов активации колоректального рака [60, 61]. *K-ras* каскад регулирует выживаемость, пролиферацию, апоптоз и клеточную смерть. При связывании гуанин трифосфата с *K-ras*, белок посылает сигнал в клеточное ядро для изменения генетической экспрессии [62]. Поллютанты, содержащиеся в воде, вызывая окислительный стресс, могут играть роль триггер-факторов мутаций *K-ras* и активации митоген-активированного протеинового каскада. Это показано на примерах колоректального рака [63].

В настоящее время осуществляется переход на таргетную терапию опухолей в зависимости от генетического статуса опухолей. Ведущая роль пути BRAF-MEK-ERK в контроле малигнизации клеток ввела в онкологическую практику таргетные препараты, блокирующие этот механизм, в частности вемурафениб и дабрафениб. Эти препараты в комплексном применении с ингибитором MAP-ERK-киназы (MEK) (траметинибом) значительно более эффективны у пациентов с BRAF-мутантной меланомой, чем традиционные цитостатики. [64].

Интересные данные представили французские авторы, которые оценили прогностическую ценность экспрессии β -тубулина III (TUBB3) иммуногистохимическим методом в 412 образцах немелкоклеточного рака легкого и соотнесли экспрессию TUBB3 с мутациями K-Ras и рецептора EGF (EGFR) в подгруппе из 208 криоконсервированных образцов; показано, что высокая экспрессия белка в образцах β -тубулина III TUBB3 была связана с немелкоклеточным раком ($p < 0,001$) и мутацией K-Ras ($p < 0,001$), а также с отсутствием реакции на химиотерапию [65]. Было показано, что нокдаун siRNA K-Ras, ингибирование передачи сигналов RAF/MEK (MAP-ERK-киназы) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/АКТ, в сочетании с гипоксией ткани снижают экспрессию TUBB3 в клетках бронхов. Эти данные полученные *in vitro* могут быть положены в основу химиотерапии с анти-MEK или анти-PI3K препаратами у пациентов с опухолями, сверхэкспрессирующими TUBB3 [65].

1.7 Микросателлитная нестабильность и дисфункция опухолевых супрессоров под действием тяжелых металлов

Восприимчивость организма к тяжелым металлам и другим поллютантам объясняется наличием биологической основы метаболизма данных загрязнителей в организме человека. Например, цинк и медь используются белками организма как катализаторы биохимических реакций и могут связываться с ДНК [66]. При избыточном попадании в организм таких поллютантов появляются изменения в экспрессии генов и параметров биохимических реакций, таких как скорость ферментативных реакций, количество используемого субстрата, точка сатурации. Большинство онкологических заболеваний развивается в локациях наибольшей экспозиции, то есть при вдыхании поллютанта чаще всего развивается рак легкого [67].

Химические элементы долгое время циркулируют в крови и аккумулируются внутренними органами в неизменной форме, что повышает токсический эффект. В случае отравления тяжелыми металлами именно дозировка определяет уровень токсичности [68]. Точные пути метаболизма тяжелых металлов еще изучаются. Высокая токсичность тяжелых металлов приводит к образованию высоких концентраций реактивных соединений кислорода и азота, свободных радикалов [66,68]. В качестве лигандов тяжелые металлы могут связываться с кальцием, который содержится в клетках и сульфгидрильными группами белков организма.

Существует несколько путей нарушения обмена веществ при экспозиции тяжелыми металлами, что в свою очередь влияет и на канцерогенез [66, 69]. Это деактивация генов-супрессоров рака, нарушения в работе механизмов репарации ДНК, изменение порядка метилирования ДНК, повреждение биохимических реакций реактивными соединениями кислорода, активация онкогенов. Гены-супрессоры рака защищают клетки от избыточного деления и способствуют здоровому апоптозу поврежденных клеток. Репарация ДНК – это главный механизм защиты от вставки мутаций в гены при репликации ДНК. Примером нарушения репарации ДНК является микросателлитная нестабильность.

Микросателлитная нестабильность (MSI) – важный онкологический маркер, который определяет диагноз и прогрессирование онкологических заболеваний [70-72]. Микросателлиты – это короткие tandemные повторы, которые встречаются в кодирующей и не кодирующей частями генома человека [73]. Эти участки гена состоят из последовательностей от 15 до 65 нуклеотидов, что делает такие участки «скользящими» для репаративной системы ДНК - MMR (Mismatch Repair) [74]. Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов основывается на прочитывании белком ошибочного нуклеотида, определением материнской последовательности от вновь синтезированной последовательности ДНК и непосредственно самой замене нуклеотида. Принцип комплиментарности азотистых оснований нарушается при вставке неправильного азотистого основания. Неправильная конформация ДНК при повторении таких ошибок и служит основой для определения нестабильных участков в прочитывании РНК, то есть экспрессируемых белков.

Определение нестабильности лежит в основе выделения ДНК из клеток опухоли, проведение ПЦР и дальнейшего секвенирования, которое показывает наличия более низкочастотных продуктов амплификации полимеразной цепной реакции, чем искомым маркер. BAT25 и BAT26 являются наиболее популярными онко-маркерами для определения статуса MSI [75]. BAT26 – это поли-А последовательность около экзона 5 гена *MSH2*. *MSH2* ген – это *mutS* гомолог 2 ген опухолевый супрессор, который отвечает за репарации ДНК MMR. То есть ошибки экспрессии гена репарации ДНК могут быть связаны с ошибками прочитывания геномной последовательности, что и рассматривается как один из факторов малигнизации [76]. Гены – опухолевые супрессоры промоутируют защиту клеточных линий от опухолевого роста, мутаций, ошибок репарации

ДНК [77]. Мутации таких генов приводят к ослаблению свойства белков защищать организм от ошибок деления, что является высоким риском развития рака. Клиническое значение MSI заключается в том, что оно показывает, насколько большой риск ошибок репарации ДНК, что является ключевым фактором защиты организма от мутаций, промоутирующих малигнизацию [77, 78].

1.8 Международные исследования роли поллютантов в онкогенезе: эпидемиологический и молекулярный анализ

Различные исследования на примере Саудовской Аравии и Европы показывают роль поллютантов в развитии раковых заболеваний, в том числе влиянии тяжелых металлов и химических загрязнителей. Однако статус генетических онкологических маркеров, таких как *KRAS* и *EGFR*, в данных исследованиях не известен. Исследование города Джедда (Саудовская Аравия) показало загрязнение тяжелыми металлами (ванадий, медь, никель, цинк), аэрозолем морской соли, почвой и сульфат аммонием [79]. В исследовании автора Malandrino, потребление йода и его снижение за счет связывания с солями тяжелых металлов извержения вулканов также повысило риск развития рака щитовидной железы [80].

Примером развития рака является биоаккумуляция патогенного реагента в воде, почве воздухе, и последующее вдыхание или заглатывание реагента. Z. J. Andersen с соавт., 2017, в длительном (12 лет), мульти-центровом (12 когорт пациентов), пан-европейском (6 стран) исследовании показал, что загрязнение воздуха летучими газами хлора и другими химическими реагентами (размер частиц PM_{2.5}) привело к 466 случаям злокачественных опухолей мозга из когорты 300,000 обследованных [81]. Lifang Hou с соавторами, 2012, показали, что механизмом возникновения рака определяется действием поллютантов на метилирование ДНК, модификацию гистонов и микроРНК [82]. Dirga Lamichhane с соавторами, 2017 и Anthony Alberg, с соавторами, 2013, что загрязнение воздуха газами хлора и азота привело к повышенному риску рака легких в когортах, которые никогда не курили, потребляли мало фруктов и имели высшее образование [83].

Международное агентство по изучению рака в 2006 году классифицировало свинец как вероятный канцероген, приводя данные по воздействию на рак желудка, почек и легких [84]. При хронической экспозиции свинцом, накопление свинца в крови и органах организма способствует образованию свободных радикалов, снижению антиоксидантной защите организма. Данный процесс запускает разрушение клеток и тканей, перекисное окисление липидов, повреждение клеточных мембран, гемолиз эритроцитов. Токсический эффект свинца может приводить к развитию онкологических заболеваний [85]. Уровень меди был повышен у пациентов с раком легких: у пациентов без симптомов наблюдались самые низкие значения, а у пациентов с метастазами — самые высокие [86]. Медь, как и свинец, способна вызывать

окислительные повреждения, которые влияют на рост и пролиферацию клеток, что может приводить к развитию рака, в том числе легких [87]. Хроническая экспозиция кобальтом может вызывать адаптивный иммунный ответ организма, который приводит к активному воспалению и легочному фиброзу [88]. Активное воспаление и легочный фиброз являются факторами риска развития рака. Как и медь, экспозиция кобальтом может повышать выработку активных форм кислорода, что увеличивает кислородный клеточный стресс.

Выводы раздела 1 (актуальности по литературным данным)

1 Здоровье человека напрямую зависит от состояния окружающей среды, так как человек является частью экосистемы и нуждается в чистой воде, воздухе и почве. Загрязнение окружающей среды ведет к ухудшению здоровья населения и росту заболеваемости.

2 Высыхание Арала в следствие нерационального водопользования, использования токсичных удобрений, солевые бури привели к высокой концентрации солей и тяжелых металлов в почве и воздухе, что повлияло на распространение онкологических заболеваний в регионе.

3 Экологическое загрязнение влияет на генные каскады и эпигенетику, способствуя канцерогенезу. Поллютанты, на примере кадмия и свинца, вызывают мутации в генах-супрессорах опухолей (например, TNF, NQO1, RHBDF2, BLM), нарушают работу митохондрий, способствуют окислительному стрессу и активируют онкогенные сигнальные пути (MAPK/ERK, KRAS/EGFR).

2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Материалы и методы

2.1.1 Методология исследований солей тяжелых металлов в воде и почве

Для исследования были отобраны суммарные пробы воды и почвы в Кызылординской области в 2021 году по населенным пунктам, где проживало большинство пациентов с онкологическими нозологиями (Рис 3).

Отбора проб почвы производила методом «Конверт», т.е. отбором почвенных образцов по 4 крайним точкам и 1 по центру территории., на площади 50 см на 50 см. В каждой локации брали от 5 до 7 проб, далее их смешивали в контейнере, вмещающем до 5-6 кг, просеивали ситом с размером ячейки 10 мм, получая объединенную пробу из которой отбирали 1,5 кг грунта для исследования в пищевой пластиковый контейнер с крышкой, для сохранения пробы контейнер поверх обматывали скотчем, проба маркировалась с координатами места по GPS Google Maps.

Отбор проб проводился следующим образом, в 3-5 местах водоема, находящихся в шаговой доступности, до 50 метров, брали по 1-2 литрам воды и сливали в 5-литровую емкость для воды, для пищевых продуктов. Перед этим емкость ополаскивали этой же водой. Проба маркировалась с координатами места по GPS Google Maps.

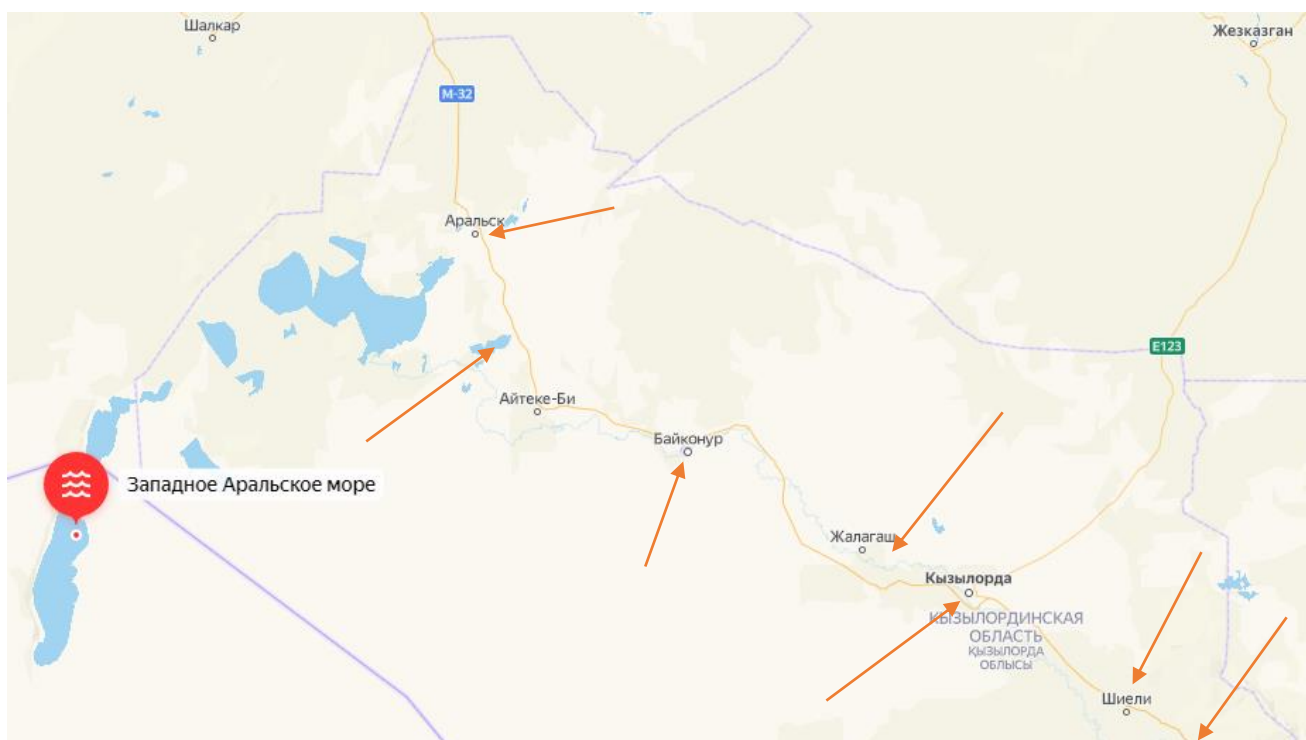


Рисунок 3 – Места забора образцов воды и почвы на карте Кызылординской области

Забор проводился преимущественно вдоль реки Сырдарья (Таблица 1,2):

Таблица 1 – Список проб воды, включая Кызылорду, Байконур, Аральск и часть бывшего Аральского моря – озеро Камысты Бас, Шиели, Теренозек (Сырдарьинский район) и Жанакорган.

Номер пробы	Расположение	Координаты (Google Maps)
1	Кызылорда	RHJ6+H7
2	Теренозек	2X8G+XC
3	Байконур	M8P9+VC
4	Камысты Бас	6W6J+8M
5	Аральск	QMXM+XF
6	Шиели	5QRW+75
7	Жанакорган	W65R+3M

Таблица 2 – Список проб почвы, включая Кызылорду, Байконур, Аралтуз и часть бывшего Аральского моря – озеро Камысты Бас, Шиели, Теренозек (Сырдарьинский район) и Жанакорган.

Номер пробы	Расположение	Координаты (Google Maps)
1	Кызылорда	RHJ6+H7
2	Теренозек	2X8G+XC
3	Байконур	M8P9+VC
4	Камысты Бас	6W6J+8M
5	Аралтуз	RVFF+GV
6	Шиели	5QRQ+GCJ
7	Жанакорган	W65V+P44

Тестирование проб проводилось на базе РНПИЦ «Казэкология» в соответствии с областью аккредитации испытательной лаборатории.

Пробы воды были исследованы на следующие показатели (Таблица 3):

Таблица 3 – Список тестирования образцов воды на тяжелые металлы, хлориды

№	Показатель	Метод исследования
1	хлориды	титриметрический метод (Метод Мора)
2	медь	пламенный атомно - абсорбционный спектрометрический метод
3	кадмий	пламенный атомноабсорбционный

		спектрометрический метод
4	свинец	пламенный атомно - абсорбционный спектрометрический метод
5	кобальт	пламенный атомно - абсорбционный спектрометрический метод

Пробы почвы были исследованы на показатели (Таблица 4):

Таблица 4 – Список тестирования образцов почвы на тяжелые металлы, хлориды и

№	Показатель	Метод исследования
1	хлориды	титриметрический метод
2	медь	атомно -абсорбционный спектрометрический метод
3	кадмий	атомно -абсорбционный спектрометрический метод
4	свинец	пламенно атомноабсорбционный метод
5	хром	атомно-абсорбционный спектрометрический метод
6	кобальт	атомно -абсорбционный спектрометрический метод

Хлориды в воде определяли по стандарту ISO – методу Мора. Хлориды определяли титрованием нитрата серебра с индикатором хроматом калия. Для проведения реакции использовали бюретку объемом 25 мл, конические колбы, градуированные пипетки. Если исходный pH зонда был выше 5, то для титрования зонда до pH 4,4 использовали азотную кислоту. Если pH зонда был менее 5, использовали карбонат кальция.

Медь, кадмий, свинец, кобальт определяли по стандарту ISO – спектрометрический метод пламенной абсорбции на аппарате PerkinElmer AAnalyst 400 (Perkin Elmer). Способ включает подведение зонда к пламени

атомно-абсорбционного спектрофотометра. Для приготовления зонда использовали соляную и азотную кислоты. Для приготовления реакции использовали градуированные пипетки, мерные колбы и бюретки. Для калибровочной кривой измеряют стандартные зонды, растворенные в азотной кислоте, и отображают их на графике в качестве стандарта. Референтный пик меди — 324,7 нм, кадмия — 228,8 нм, свинца — 283,3 и 217 нм, кобальта — 240,7 нм.

Хлориды в почве определяли аналогично стандарту ISO – методу Мора в жидком экстракте почвы (как описано выше). Жидкий экстракт получали путем разведения дистиллированной водой до объема 20-30 мл.

Медь, кадмий, свинец, кобальт (подвижный) в почве определяли по стандарту ISO – атомно-абсорбционный спектрометрический метод в царской водке. Для приготовления зонда использовали соляную кислоту и азотную кислоту. Метод аналогичен стандарту ISO по определению металлов в пробах воды. Для калибровочной кривой измеряют стандартные зонды, растворенные в азотной кислоте, и отображают их на графике в качестве стандарта. Референтный пик меди — 324,7 нм, кадмия — 228,8 нм, свинца — 283,3 и 217 нм, кобальта — 240,7 нм.

Хром подвижный в почве определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. Использовались конические бюретки для подготовки эталонных проб и градуированные пипетки. Зонды готовили в азотной кислоте и фильтровали. Эталонные зонды использовались для стандартного графика, экстраполяция которого давала конечную концентрацию. Эталонные пики хрома составляют 205, 267, 283 нм.

Для анализа данных значения уровня поллютантов были соотнесены с предельно допустимым количеством (ПДК) этих загрязнителей, в соответствии с приказами МЗ РК [89, 90]. Кратность ПДК сравнивалась с распространенностью по населенным пунктам: Жанакорган, Шиели, Кызылорда, Теренозек, Жалагаш, Байконур, Кармакшы, Камысты Бас, Арал. Численность населения указанных районов была взята из официального сайта статистики Казахстана [91]. Был рассчитан суммарный показатель загрязнения (Z_c), учитывающий ПДК исследуемых ионов тяжелых металлов, скорректированный на коэффициент токсичности, предложенный Ю.Е. Саетом [92, 93]. А также проведен корреляционный анализ Z_c с заболеваемостью [93].

$$Z_c = \sum (K_{ki} \times K_{ti}) - (n - 1)$$

Где K_{ki} , коэффициент отношения концентрации ионов тяжелых металлов в почве к ПДК, а K_{ti} коэффициент токсичности. Так для кадмия, свинца и хрома коэффициент токсичности равен 1,5, а для кобальта и меди 1,0; n - число, равное количеству элементов, используемых для анализа.

Процентное повышение уровня поллютантов относительно ПДК было рассчитано по следующей формуле:

$$c = \frac{K - \text{ПДК}}{\text{ПДК}} \times 100\%$$

Где К – фактическая концентрация поллютанта, ПДК – предельно допустимое значение.

Тренды графиков были описаны линейным уравнением и значением R^2 – величиной достоверности аппроксимации, а также использовался коэффициент корреляции r . Анализ проводился в MS Office Excel.

2.1.2 Методика исследования заболеваемости и механизмов развития раковых заболеваний

На основе данных о заболеваемости, полученных в Областном Онкологическом Центре города Кызылорда, была изучена группа заболевших раком, проживающая в Кызылординской области за 2015-2021 года. На основе полученных данных, а также данных о численности проживающих в изучаемых населенных пунктах жителей [91], была исследована заболеваемость раком, проведен корреляционный анализ между заболеваемостью и уровнями превышения ПДК загрязнителей почвы и воды.

На базе статистического отдела Областного Онкологического Центра города Кызылорды были получены данные о количестве пациентов с раком кишечника, легких и кожи, всего 157 человек (за 2021 год). Некоторым из них, с учетом медицинских показаний, был проведен таргетированный скрининг онкомаркеров: *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*. Генотипирование маркеров рака *KRAS* (*Kirsten Rat Sarcoma Virus Proto-oncogene*), *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*) и *BRAF* (*Murine Sarcoma Viral Oncogene Homologue B Gene*) была проведена на базе Центра Молекулярно-Генетических исследований Казахского Института Онкологии и Радиологии, Алматы, Республика Казахстан. Скрининг онкомаркеров проводился на основе заключения Локальной этической комиссии Казахского Института Онкологии и Радиологии (Протокол заседания ЛЭК № 4 от 12.05.2021).

Для генотипирования маркеров рака *Kirsten Rat Sarcoma Virus Proto-oncogen*, *Epidermal Growth Factor Receptor*, *Murine Sarcoma Viral Oncogene Homologue B Gene* были использованы реагенты Roche Cobas Deoxyribonucleic Acid Sample Preparation Kit, Cobas Oncology Polymerase Chain Reactions Assays. Полимеразная Цепная Реакция в режиме реального времени проводилась на ПЦР Анализаторе Roche Cobas Z 480. На этапе перед ПЦР, все образцы были протестированы на Nanodrop для определения концентрации ДНК и оптимального разведения ПЦР-реакции. Для внутреннего контроля, в набор

входят положительный и отрицательный контроль, которые позволяют выявлять сомнительные пробы. Отрицательные образцы находятся ниже отрицательного контроля.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Исследование экологических проб воды и почвы на содержание поллютантов

В таблице 5 приведены результаты исследования экологических проб поверхностных вод на содержание хлоридов, меди и кадмия, ПДК указано для подвижной формы.

Таблица 5 – Содержание хлоридов, меди, кадмия в пробах воды Кызылординской области.

Образец	Хлориды (Cl ⁻), мг/л	ПДК (Cl ⁻), мг/л	Медь, мг/л	ПДК меди, мг/л	Кадмий, мг/л	ПДК кадмия, мг/л
Байконур	246,6	350	не обнаружено	1	не обнаружено	0,001
Кызылорда	6505,1	350	не обнаружено	1	0,0045	0,001
Камысты Бас	258,8	350	не обнаружено	1	не обнаружено	0,001
Аральск	3970,4	350	не обнаружено	1	0,011	0,001
Теренозек	102,86	350	не обнаружено	1	не обнаружено	0,001
Шиели	259,75	350	не обнаружено	1	не обнаружено	0,001
Жанакорган	175,2	350	не обнаружено	1	не обнаружено	0,001

В образцах воды не было найдено превышающих ПДК уровней хлоридов, кроме открытого источника в Кызылорде и в Аральске (Таблица 6). Далее, в открытом источнике воды Кызылорды и в Аральске были обнаружены превышающие ПДК кадмий и свинец.

Как показано в таблице 6, содержание свинца в пробах воды превышало ПДК в Кызылорде и в Аральске, и незначительно в Шиели, однако в других пробах превышений не было отмечено.

Таблица 6 – Содержание свинца, кобальта в пробах воды Кызылординской области.

Образец	Свинец, мг/л	ПДК свинца, мг/л	Кобальт, мг/л	ПДК кобальта, мг/л
Байконур	не обнаружено	0,03	не обнаружено	0,1

Кызылорда	0,075	0,03	0,05	0,1
Камысты Бас	0,02	0,03	не обнаружено	0,1
Аральск	0,13	0,03	0,08	0,1
Теренозек	0,021	0,03	не обнаружено	0,1
Шиели	0,034	0,03	не обнаружено	0,1
Жанакорган	0,022	0,03	не обнаружено	0,1

В Таблице 7 приводятся данные по содержанию хрома в почве. Почти во всех образцах, кроме Камысты Бас, ПДК хрома превышен. Следует отметить, что высокое содержание хрома в образце с рисового поля (Теренозек), показывает путь контаминации организма человека тяжелыми металлами: через открытые источники и контаминированную почву металлы аккумулируются в растениях и домашних животных, продукты которых потом потребляет человек. Как было описано выше, наличие триггер-фактора отяжеленных уровней поллютантов в организме человека приводит к накоплению канцерогенного эффекта и заболеваемости раком.

Таблица 7 – Содержание хрома в пробах почвы Кызылординской области.

Образец	Хром, мг/кг	ПДК хрома, мг/кг
Теренозек	13,45	6
Кызылорда	8,37	6
Аралтуз	8,4	6
Камысты Бас	4,9	6
Байконур	14,35	6
Шиели	5,4	6
Жанакорган	6,7	6

Как показано в Таблице 8 – 9 , во всех образцах почвы был превышен ПДК хлоридов, меди, свинца. Несколько образцов показали положительный кобальт – Кызылорда, Байконур, рисовое поле Теренозек.

Таблица 8 – Содержание хлоридов, меди, кадмия в пробах почвы Кызылординской области.

Образец	Хлориды (Cl ⁻), ммоль/100 г	ПДК (Cl ⁻), ммоль/100 г	Медь, мг/кг	ПДК меди, мг/кг	Кадмий, мг/кг	ПДК кадмия, мг/кг
Теренозек	28,73	0,01	33,3	3	0,41	1
Кызылорда	53,74	0,01	11,1	3	0,92	1
Аралтуз	97	0,01	7,2	3	0,53	1
Камысты Бас	0,16	0,01	1,17	3	0,43	1

Байконур	13,25	0,01	10,3	3	0,48	1
Шиели	19,1	0,01	27,25	3	Не обнаружено	1
Жанакорган	0,19	0,01	26,4	3	0,95	1

10

Таблица 9 – Содержание свинца, кобальта в пробах почвы Кызылординской области.

Образец	Свинец, мг/кг	ПДК свинца, мг/кг	Кобальт, мг/кг	ПДК кобальта мг/кг
Теренозек	20,63	6	9,41	5
Кызылорда	19,1	6	10,08	5
Аралтуз	7,4	6	3,4	5
Камысты Бас	1,37	6	1,53	5
Байконур	8,77	6	6,47	5
Шиели	16,8	6	7,5	5
Жанакорган	17,6	6	6,65	5

Таким образом, наиболее загрязненными солями тяжелых металлов были Теренозек, Кызылорда, Байконур, наиболее экологически чистым был населенный пункт Камысты Бас. В этой связи интересно сравнить наши данные с последними исследованиями содержания солей (ионов) тяжелых металлов по другим источникам из реферируемых журналов высокого импакт-фактора, проведенными в бассейне реки Сырдарьи и близлежащих регионах.

В таблице 11 предоставлены средние значения концентрации тяжелых металлов в почве данного исследования в сравнении с данными исследования Ма, 2019 и Liu, 2020 [94, 95]. Средняя концентрация меди в данной диссертационной работе составила $16,67 \pm 12,14$ мг/кг; а по данным Ма, 2019, средняя концентрация меди составила $1,9 \pm 0,43$.

Исследование Ма, 2019, было основано на сборе почвы на глубине 100 см, 50 см и 20 см вдоль реки Сырдарья в трех областях: на границе пересечения реки Сырдарья Узбекистана, в регионе Байконура, и в регионе устья реки Сырдарья. Более глубокие слои земли соответствуют более ранним отложениям почвы (начало 20 века, середина 20 века и 2018 год 21 века). Представленная диссертация исследование включало населенные пункты проживания онкологических пациентов (более широкий охват), и глубину забора 15 см.

По данным Ма L. et al. 2019, проб III (наиболее поверхностные 20 см почвы) среднее содержание Cu и Co оставляло $2,4 \pm 0,43$ мг/кг и $13,3 \pm 2,87$ мг/кг и в сравнении с более ранними слоями неуклонно росло. В исследовании Liu, 2020, среднее значение в почве ионов Cu, Co, Cr, Pb, Cd составило $32,3 \pm 11,5$; $10,8 \pm 4,23$; $62,2 \pm 24,8$; $18,2 \pm 6,74$; $0,32 \pm 0,01$ мг/кг. Данные этого автора

очень напоминают данные представленной диссертации по вышеуказанной последовательности ионов: $16,67 \pm 12,14$; $6,43 \pm 3,07$; $8,8 \pm 3,74$; $13,01 \pm 7,25$; $0,53 \pm 0,33$ мг/кг. Исследование Liu, 2020, показало средний уровень меди в почве $32,3 \pm 11,5$ мг/кг. Для исследования Liu, 2020, был собран морской осадочный керн 30 см в длину. По кобальту, исследование Rakhimbekova – $6,43 \pm 3,07$ мг/кг; исследование Ma, 2019 – $12,6 \pm 2,87$ мг/кг; исследование Liu, 2020 – $10,8 \pm 4,23$ мг/кг. Высокая концентрация хрома описана в исследовании Liu, 2020 – $62,2 \pm 24,8$. Таким образом, серьезные исследования крупных зарубежных групп подтверждают тренды выявленные автором этой диссертации.

Таблица 10 – Сравнение средних значений поллютантов в почве этого исследования с данным Ma, 2019 и Liu, 2020

Концентрация тяжелых металлов	Данные исследования, среднее значение (мг/кг) (7 точек забора)	Ma, 2019, среднее значение (мг/кг) (3 точки забора)	Liu, 2020, среднее значение, (мг/кг) (1 точка забора)
Cu (почва)	$16,67 \pm 12,14$	$2,4 \pm 0,43$	$32,3 \pm 11,5$
Co (почва)	$6,43 \pm 3,07$	$13,3 \pm 2,87$	$10,8 \pm 4,23$
Cr (почва)	$8,8 \pm 3,74$	нет данных	$62,2 \pm 24,8$
Pb (почва)	$13,01 \pm 7,25$	нет данных	$18,2 \pm 6,74$
Cd (почва)	$0,53 \pm 0,33$	нет данных	$0,32 \pm 0,01$

Таблица 11 – Сравнение средних значений поллютантов в воде этого исследования с данным Zhang, 2020

Концентрация тяжелых металлов	Данные исследования, среднее значение, мг/л (7 точек забора, открытые источники)	Zhang, 2020, среднее значение, мг/л (забор с реки Сырдарья)
Cd (вода)	$0,008 \pm 0,005$	$0,008 \pm 0,005$
Pb (вода)	$0,04 \pm 0,04$	$0,003 \pm 0,005$
Co (вода)	$0,065 \pm 0,02$	$0,048 \pm 0,02$

Сравнительная таблица 12, исследования воды, данные Zhang, 2020, где представлено однократное изучение 42 образцов поверхностной воды реки [96].

Сырдарья вдоль всего течения реки от водохранилища Шардара до устья реки, сопоставимы с результатами данного исследования, отраженными. В частности, по показателям кадмия, свинца и кобальта. Данные по кадмию совпадают полностью: $0,008 \pm 0,005$ мг/л. Содержание ионов Кобальта, с учетом стандартного отклонения практически идентичные ($0,065 \pm 0,02$ и $0,048 \pm 0,02$ мг/л).

По данным исследования Issanova et al., 2022, в почвах высохшего Аральского моря, которое стало пустыней Аралкум, были найдена контаминация тяжелыми металлами, в том числе Cd и Cu, точные концентрации не приведены [97].

Таким образом, результаты этого диссертационного исследования самоценны сами по себе, находятся в тренде, а в ряде случаев полностью совпадают с данными исследований крупных научных экологических групп, проводивших как динамические исследования (L. Ma et al., 2019), так и одномоментные исследования (Zhang, 2020 et al., 2020).

Выводы по экологическому обследованию почвы и воды:

1. На основе собранных образцов воды и почвы, при изучении концентрации загрязнителей из проб воды в регионе Арала в трех пробах воды из 7, было установлено превышение концентрации хлоридов в 11-19 раз, включая естественные источники воды в городе Кызылорда и в городе Аральск. В этих же пунктах было превышение Кадмия в 4-11 раз и свинца в 2,3-4,3 раза от предельно-допустимой концентрации.
2. В почве превышение было отмечено превышение выше ПДК хрома в 5 из 7 проб (71%) населенных пунктов на 1,4-2,8 раза. Превышение ПДК меди отмечалось в 6 из 7 населенных пунктов (86%) в 2-11 раз. Также обнаружено превышение ПДК свинца в 6 из 7 пунктах (86%) в 1,2 – 7,1 раз), а кобальта в 5 пунктах из 7 в 1,14-2,44 раза. Но особенно значительное превышение ПДК было выявлено по хлоридам (NaCl) во всех исследуемых пробах почвы (кроме Камысты Бас) в 16-9700 раз.

3.2 Описание заболеваемости различными онкологическими нозологиями в Кызылординской области

Tumor grade – степень злокачественности описывает агрессивность разрастания раковых клеток [98]. Различают несколько стадий злокачественности:

Grade I – средне дифференцированные

Grade II – умеренно дифференцированные

Grade III – мало дифференцированные

Таблица 10 – Распределение заболеваемости по степени злокачественности

Tumor grade (степень злокачественности)	Количество пациентов (из 122 пациентов)
Grade I	52 (43%)
Grade II	30 (25%)
Grade III	40 (32%)

В данном случае более дифференцированные клетки являются более здоровыми, а значит менее склонными к абнормальному росту и малигнизации. При первой степени злокачественности клетки проявляют больше признаков нормального роста, чем при второй и третьей стадиях. Суммарное число пациентов GII, GIII составляет 57%, что на 14% выше, чем GI (таблица 10).

По данным статистического отдела Областного Онкологического Центра, наиболее агрессивные случаи рака встречались по следующим нозологиям: рак ЖКТ, рак легких, рак молочной железы, рак кожных покровов и мягких тканей (таблица 11).

Таблица 11 – Распределение заболеваемости по локализациям рака по состоянию на 2021 год.

Локализация рака	Количество пациентов
Кишечник	74
Легкие	38
Кожные покровы	10
Молочная железа	40
Желудок	28
Мягкий ткани	22
Общее количество	212

Наиболее большое количество пациентов имело рак кишечника – 74 пациентов, далее молочная железа – 40 пациентов, легкие – 38, желудок – 28, мягкие ткани – 22 и кожные покровы – 10 (Рисунок 4).

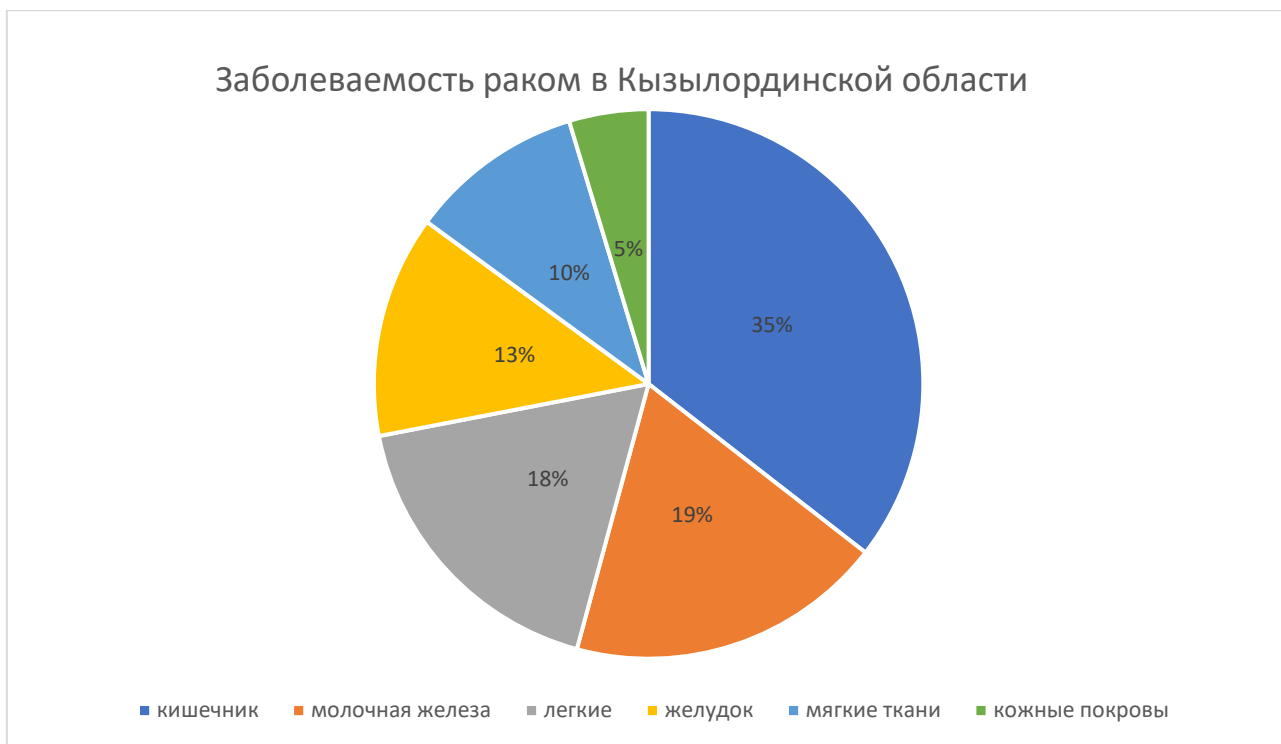


Рисунок 4 – Заболеваемость раком в Кызылординской области по состоянию на 2021 год.

Для оценки распространенности заболеваемостью различными нозологиями рака, был произведен расчет на 100 тысяч населения (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение заболеваемости по населенным пунктам за 2021

Районы взятия образцо в	Населе- ние региона в, абс.	Данные по заболеваемости раками ряда локализаций											
		Кишечник		Желудок		Мягкие ткани		Молоч -ная железа		Легкие		Мелано ма	
		Абс.	На 100 тыс. насел ения	Аб с.	На 100 тыс. нас.	Аб с.	На 100 тыс. нас.	Аб с.	На 100 тыс. нас.	Аб с.	На 100 тыс. нас.	Аб с.	На 100 тыс. нас.
Жанакорган	76004	4	5,26	1	1,32	2	2,63	6	7,89	7	9,21	0	0
Шиели	78564	5	5,1	5	6,36	3	3,82	6	7,64	9	11,46	2	2,56
Кызылорда	245054	42	17,13	8	3,26	10	4,1	18	7,35	36	14,7	6	2,45
Теренозек	35855	3	8,36	3	8,37	1	2,79	1	2,79	5	13,95	0	0

Жалагаш	33320	4	12	3	9	0	0	0	0	4	12	0	0
Байконур	39432	4	10,14	2	5,1	2	5,1	1	2,5	2	5,07	0	0
Кармакшы	32945	4	12,14	0	0	0	0	3	9,1	3	9,1	1	3,04
Казалы	77190	4	5,18	5	6,5	2	2,6	4	5,2	6	7,77	0	0
Арал	79922	3	4,11	1	1,3	2	2,5	1	1,3	4	5,48	0	0



Рисунок 5 – Заболеваемость раком кишечника в населенных пунктах: Жанакорган, Шиели, Кызылорда, Теренозек, Жалагаш, Байконур, Кармакшы, Казалы, Арал.

Как видно из рисунка 5, заболеваемость раком кишечника наиболее высокая в Кызылорде, где потом она снижается с удалением от Кызылорды и на север, и на юг. Различия между населенными пунктами зависят от проживающего населения, количества заболевших и своевременного выявления новых случаев раковых заболеваний.

По данным 2016-2020 годов, при наличии областей на Севере и Юге Казахстана с наиболее высокой заболеваемостью онкологическими заболеваниями, уровень заболеваемости Кызылординской области ниже, чем средняя заболеваемость по Республике Казахстан (таблица 13). Многие пациенты с онкологическим диагнозом направляются на лечение в города республиканского значения (Астана, Алматы, Шымкент) и учитываются по месту прохождения лечения, что немного осложняет подсчет уровня заболеваемости.

В таблицах 14 – 20 приведены данные Областного Онкологического Центра города Кызылорда, по локализациям: кишечник, легкие, меланомы.

Таблица 13 – Заболеваемость за 2016-2020 в РК и Кызылординской области на 100 тыс. населения

	2016		2017		2018		2019		2020	
Локализация	РК	КЗО	РК	КЗО	РК	КЗО	РК	КЗО	РК	КЗО
Колоректальный рак	8,2	4,2	7,66	4,3	8,27	3,43	8,7	2,7	7,8	3,9
Легкое	20,4	12,7	19,97	9,6	19,87	16,02	20,1	12,6	17,9	15,0
Меланомы	1,9	0,7	1,8	0,9	1,96	0,89	1,9	0,6	1,5	0,6

Таблица 14 – Заболеваемость в Кызылординской области по населенным пунктам, абсолютная (абс) и на 100 тысяч населения за 2015 год.

Районы	Население	Кишечник абс	Кишечник на 100 тыс.	Легкое абс	Легкое на 100 тыс.	Меланомы абс	Меланомы на 100 тыс.
Жанакорган	73443	1	1,36	7	9,53	1	1,36
Шиели	76831	4	5,2	7	9,11	0	0
Кызылорда	223667	13	5,81	20	8,94	0	0
Теренозек	36406	2	5,49	5	13,73	0	0
Жалагаш	33806	0	0	4	11,83	0	0
Байконур	24909	0	0	0	0	0	0
Кармакшы	46406	1	2,15	2	4,3	0	0
Казалы	76072	4	5,26	4	5,26	0	0
Арал	70261	1	1,42	8	11,38	0	0

Таблица 15 – Заболеваемость в Кызылординской области по населенным пунктам, абсолютная (абс) и на 100 тысяч населения за 2016 год

Районы	Население	Кишечник абс	Кишечник на 100 тыс.	Легкое абс	Легкое на 100 тыс.	Меланомы абс	Меланомы на 100 тыс.

Жанакор-ган	73443	4	5,44	4	5,44	0	0
Шиели	76831	6	7,8	3	3,9	0	0
Кызылорда	223667	16	7,15	20	8,94	2	0,89
Теренозек	36406	1	2,75	3	8,24	0	0
Жалагаш	33806	1	2,96	3	8,87	1	2,96
Байконур	24909	1	4,01	0	0	0	0
Кармакшы	46406	2	4,3	1	2,15	0	0
Казалы	76072	3	3,94	4	5,26	3	3,94
Арал	70261	2	2,84	4	5,69	0	0

Таблица 16 – Заболеваемость в Кызылординской области по населенным пунктам, абсолютная (абс) и на 100 тысяч населения за 2017 год

Районы	Население	Кишечник абс	Кишечник на 100 тыс.	Легкое абс	Легкое на 100 тыс.	Меланомы абс	Меланомы на 100 тыс.
Жанакор-ган	73443	1	1,36	3	4,08	1	1,36
Шиели	76831	4	5,21	7	9,11	2	2,6
Кызылорда	223667	15	6,7	33	14,75	3	1,34
Теренозек	36406	1	2,74	2	5,39	0	0
Жалагаш	33806	3	8,87	3	8,87	1	2,96
Байконур	24909	0	0	0	0	0	0
Кармакшы	46406	4	8,62	9	19,39	0	0
Казалы	76072	1	1,31	6	7,88	0	0
Арал	70261	3	4,27	5	7,11	0	0

Таблица 17 – Заболеваемость в Кызылординской области по населенным пунктам, абсолютная (абс) и на 100 тысяч населения за 2018 год

Районы	Население	Кишечник абс	Кишечник на 100 тыс.	Легкое абс	Легкое на 100 тыс.	Меланомы абс	Меланомы на 100 тыс.

Жанакор-ган	73443	0	0	2	2,72	1	1,36
Шиели	76831	1	1,3	7	9,11	0	0
Кызылорда	223667	26	11,62	37	16,54	3	1,34
Теренозек	36406	1	2,74	1	2,7	1	2,75
Жалагаш	33806	1	2,96	2	5,92	0	0
Байконур	24909	3	12,04	2	8,03	0	0
Кармакшы	46406	2	4,31	8	17,23	2	4,31
Казалы	76072	3	3,94	5	6,57	0	0
Арал	70261	4	5,69	3	4,27	0	0

Таблица 18 – Заболеваемость в Кызылординской области по населенным пунктам, абсолютная (абс) и на 100 тысяч населения за 2019 год

Районы	Население	Кишечник абс	Кишечник на 100 тыс.	Легкое абс	Легкое на 100 тыс.	Меланомы абс	Меланомы на 100 тыс.
Жанакор-ган	73926	1	1,35	7	9,47	0	0
Шиели	77056	5	6,48	5	6,48	1	1,3
Кызылорда	240766	26	10,8	33	13,71	2	0,83
Теренозек	36068	2	5,55	2	5,55	0	0
Жалагаш	33294	1	3,003	5	15,02	0	0
Байконур	35881	1	2,78	2	5,57	0	0
Кармакшы	32957	4	12,14	3	9,1	1	3,03
Казалы	76098	4	5,26	7	9,2	1	1,31
Арал	70985	5	7,04	4	5,63	0	0

Таблица 19 – Заболеваемость в Кызылординской области по населенным пунктам, абсолютная (абс) и на 100 тысяч населения за 2020 год

Районы	Население	Кишечник абс	Кишечник на 100 тыс.	Легкое абс	Легкое на 100 тыс.	Меланомы абс	Меланомы на 100 тыс.

Жанакор-ган	75449	5	6,62	5	6,62	0	0
Шиели	77973	4	5,13	6	7,7	1	1,28
Кызылорда	245054	37	15,1	39	15,91	2	0,81
Теренозек	36245	1	2,76	4	11,04	0	0
Жалагаш	33298	0	0	3	9,001	0	0
Байконур	39432	3	7,6	1	2,54	0	0
Кармакшы	33446	0	0	1	2,3	0	0
Казалы	76959	4	5,2	8	10,4	1	1,3
Арал	72459	4	5,52	5	6,9	0	0

Таблица 20 – Заболеваемость в Кызылординской области по населенным пунктам, абсолютная (абс) и на 100 тысяч населения за 2021 год

Районы	Население	Кишечник абс	Кишечник на 100 тыс.	Легкое абс	Легкое на 100 тыс.	Меланомы абс	Меланомы на 100 тыс.
Жанакор-ган	76004	4	5,26	7	9,21	0	0
Шиели	78564	4	5,1	9	11,46	2	2,56
Кызылорда	245054	42	17,13	36	14,7	6	2,45
Теренозек	35855	3	8,36	5	13,95	0	0
Жалагаш	33320	4	12	4	12	0	0
Байконур	39432	4	10,14	2	5,07	0	0
Кармакшы	32945	4	12,14	3	9,1	1	3,04
Казалы	77190	4	5,18	6	7,77	0	0
Арал	72922	3	4,11	4	5,48	0	0

Таблицы 12 – 20 показывают заболеваемость в Кызылординской области по населенным пунктам, абсолютная (абс) и на 100 тысяч населения за 2015-2021 года.

Как показано в таблице 21, наиболее распространенным видом рака в Кызылординской области за 2021 год была аденокарцинома – рак эпителиальных клеток, по статистике наиболее встречаемый рак среди всех

случаев рака, характеризующийся более частыми мутациями и значительной тяжестью процесса.

Таблица 21 – Распространение заболеваемости по видам рака в Кызылординской области за 2021 год.

Морфологические виды рака	Количество пациентов
Аденокарцинома	143
Рак Панкоста	2
Плоскоклеточный рак	10
Меланома	9
Немелкоклеточная карцинома	3
Параганглиома	1
Медуллярная карцинома	1
Инфильтрирующий протоковый и дольковый рак	22
Болезнь Педжета молочной железы	1
Перстневидно-клеточный рак	2
Переходно-клеточный рак	1
Дерматофиброма	2
Дерматофибросаркома	3
Фиброматоз	2
Ангиомиолипома	1
Дермальная фиброзная гистоцитома	1
Саркома	10

Выводы по показателям заболеваемости раками в населенных пунктах Приаралья Кызылординской области.

- 1 Наиболее преобладающими в структуре онкологической заболеваемости являются колоректальный рак – 35%, рак желудка - 19% и легких – 18%
- 2 Наиболее высокая заболеваемость раком кишечника отмечается в г. Кызылорда (17,4 на 100000 населения), что выше общереспубликанских показателей в 4 раза, также высокие показатели отмечаются в Кармакшы, Жалагаше и Байконыре (10-12 на 100000 населения)
- 3 Наиболее распространенным морфологическим вариантом опухолей является аденокарцинома (143 из 212 случаев, 67 %)

3.4 Мутационная нагрузка *KRAS*, *EGFR*, *BRAF* при онкологических заболеваниях в Кызылординской области

По данным таблицы 22, исследование генетических маркеров злокачественности в ткани опухолей выявило, что 23 из 74 больных с

колоректальным раком имели мутацию *KRAS*; 13 из 38 с раком легкого – мутацию *EGFR*; 6 из 10 с меланомой – мутацию *BRAF*.

Таблица 22 – Статистика мутаций маркеров рака при раке толстой кишки (*KRAS*), легких (*EGFR*) и меланоме (*BRAF*).

Мутация	Количество выявленных случаев
<i>KRAS</i> , C12/12 (колоректальный рак)	22
<i>KRAS</i> , C61 (колоректальный рак)	1
<i>EGFR</i> , L858R (рак легкого)	6
<i>EGFR</i> , 19 th exon deletion (рак легкого)	7
<i>BRAF</i> , V600E (меланома)	6

Вывод по мутационной нагрузке *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*

- 1 Треть пациентов исследуемого региона, прошедших исследование биопсийных блоков на мутации *KRAS*, *EGFR*, *BRAF* (42 из 122 обследованных) в 2020 году имели мутации данных генов, а также более активный пролиферативный процесс, высокую степень изъязвления и уровень дифференциации опухоли. По данным, полученным при скрининге на мутации, из 53 пациентов с метастазами 38 пациентов погибли в 2021 году (72%). По средним показателям РК, также около трети пациентов с колоректальным раком имели мутацию *KRAS*.

4 Анализ и обсуждение результатов

4.1 Анализ заболеваемости онкологическими болезнями по населенным пунктам Кызылординской области

Как показано на рисунке 6, начиная с 2015 года заболеваемость раком легкого в Кызылординской области выросла на 10% от общей заболеваемости. На графике видно, что общая заболеваемость на Байконуре несколько ниже, чем в других районах, что объясняется более низким количеством населения данного населенного пункта в сравнении с другими. Отмечается рост онкозаболеваемости с наивысшими пиками в Кызылорде, Жалагаше и Кармакшы от 10% до 90% от абсолютных показателей.

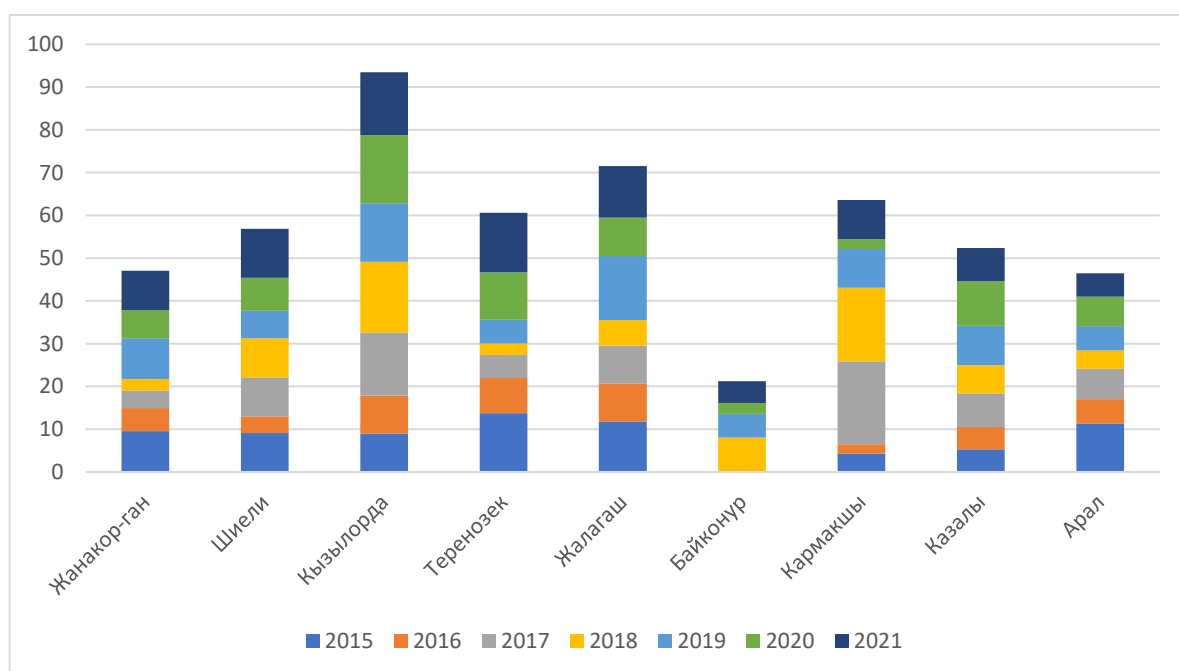


Рисунок 6 – График заболеваемости раком легкого на 100 тысяч населения по населенным пунктам Кызылординской области за 2015-2021 года.

Рисунок 7 показывает максимальные уровни заболеваемости раком кишечника в городах Кызылорда и Кармакшы, с некоторым снижением в течении 7 лет в районах Теренозека и Жалагаша. В Кызылорде отмечалось повышение заболеваемости раком кишечника на 20% за 2020-2021 года. В Кармакшы – на 12% за 2020-2021 года.

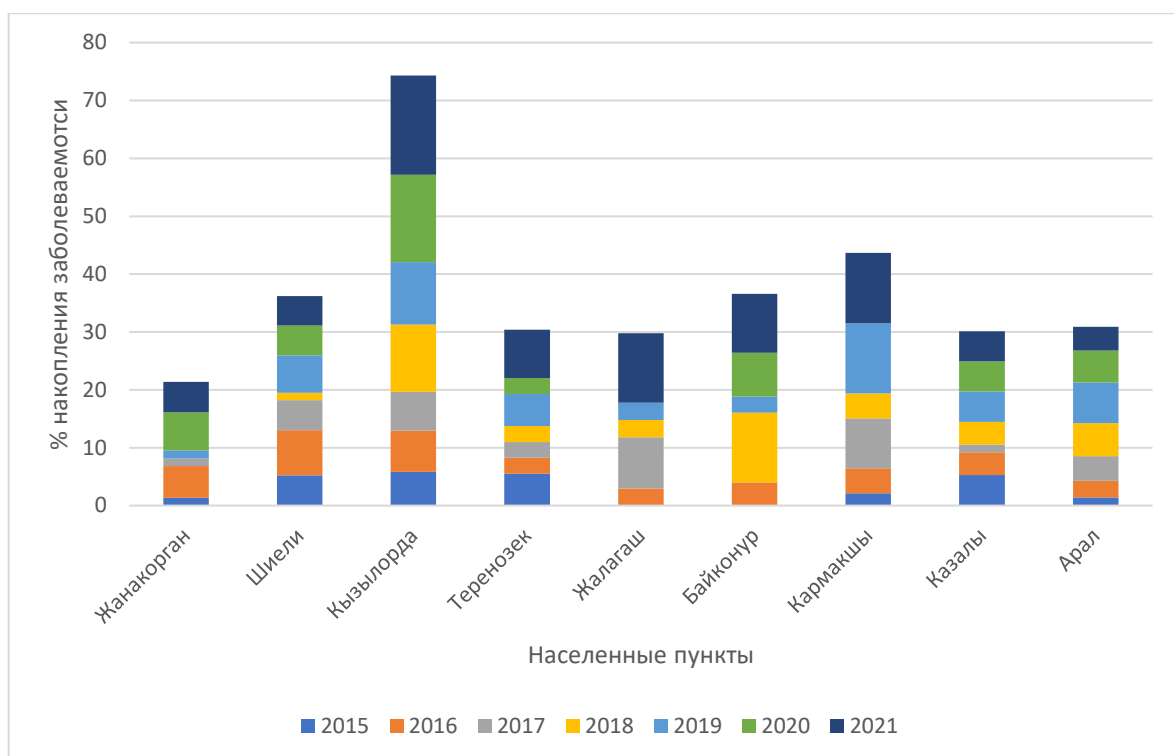


Рисунок 7 – График заболеваемости раком кишечника на 100 тысяч населения по населенным пунктам Кызылординской области за 2015-2021 года.

Как показывает рисунок 8, пик заболеваемости приходится на Шиели, Жалагаш и Казалы. Следует отметить, что около Малого Арала (озеро Камысты бас) отмечается подъем онкологической заболеваемости до 50% за 6 лет.

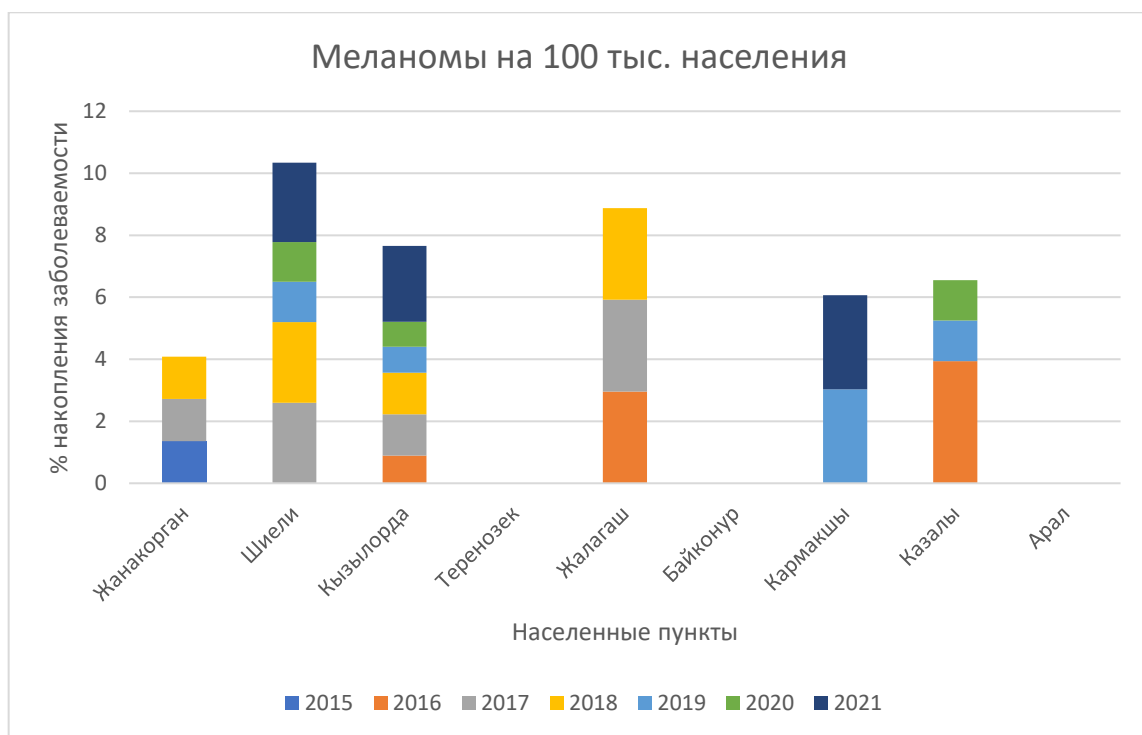


Рисунок 8 – График заболеваемости раком кишечника на 100 тысяч населения по населенным пунктам Кызылординской области за 2015-2021 года.

4.2 Корреляционный анализ зависимости заболеваемости онкологическими болезнями от поллютантов в воде и почве по населенным пунктам Кызылординской области

Как показано в таблице 27, суммарный показатель загрязнения был самым высоким в Теренозек (23,8), в Кызылорде (13,91) и в Шиели (13,55). Коэффициент корреляции суммарного показателя загрязнения с раком легкого составил 0,66 ($p = 0,05$); в то время как с другими нозологиями рака достоверной корреляции выявлено не было. Это указывает, что одним из основных органов, который более всего подвержен негативному влиянию поллютантов являются легкие.

Таблица 25 – Корреляционный анализ суммарный показатель загрязнения ионами тяжелых металлов с заболеваемостью раком.

Населенные пункты	Суммарный показатель Загрязнения (Zс)	Заболеваемость на 100 тысяч населения					
		Колоректальный рак	Рак желудка	Саркомы	Молочная железа	Рак легкого	Меланомы
Жанакорган	13,4	5,26	1,32	2,63	7,89	9,21	0
Шиели	13,55	5,1	6,36	3,82	7,64	11,46	2,56
Кызылорда	13,91	17,13	3,26	4,1	7,35	14,7	2,45
Теренозек	23,8	8,36	8,37	2,79	2,79	13,95	0
Байконур	8	10,14	5,1	5,1	2,5	5,07	0
Казалы	1	5,18	6,5	2,6	5,2	7,77	0
Арал	4	4,11	1,3	2,5	1,3	5,48	0
Коэффициент корреляции		0,13	0,21	0,32	0,18	0,66	0,11
p-значение		0,74	0,59	0,4	0,64	0,05	0,78

Данные заболеваемости на 100 тысяч были сопоставлены с кратностью превышения ПДК, отсортированы в порядке возрастания ПДК и представлены на графике. Приводятся несколько примеров графического представления данных (Рисунки 9-11).

Как показано на рисунке 9, процентное повышение уровня меди относительно ПДК способствовало повышению заболеваемости раком желудка на 44%, при достоверности аппроксимации 0,41.

Рисунок 9 – Зависимость кратности ПДК (К_{кi}) меди в почве от заболеваемости раком желудка в Кызылординской области.

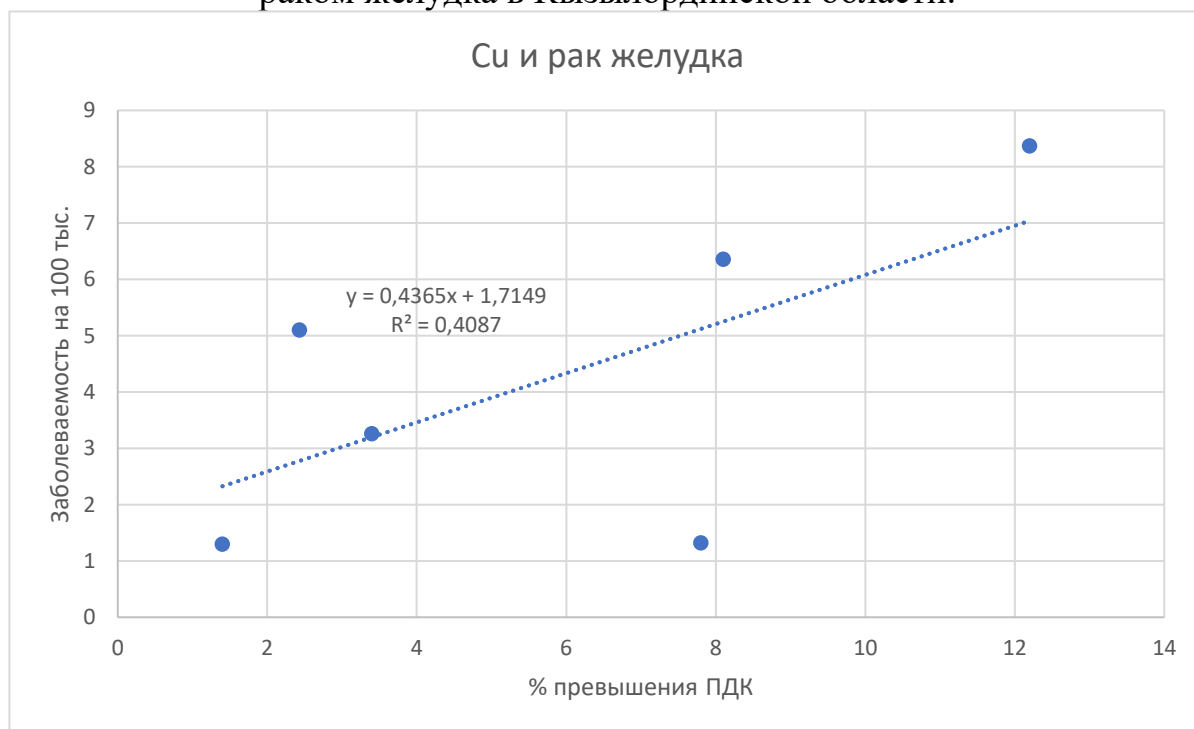


Рисунок 10 – Зависимость кратности ПДК (Ккi) кобальта в почве от заболеваемости раком легкого в Кызылординской области.

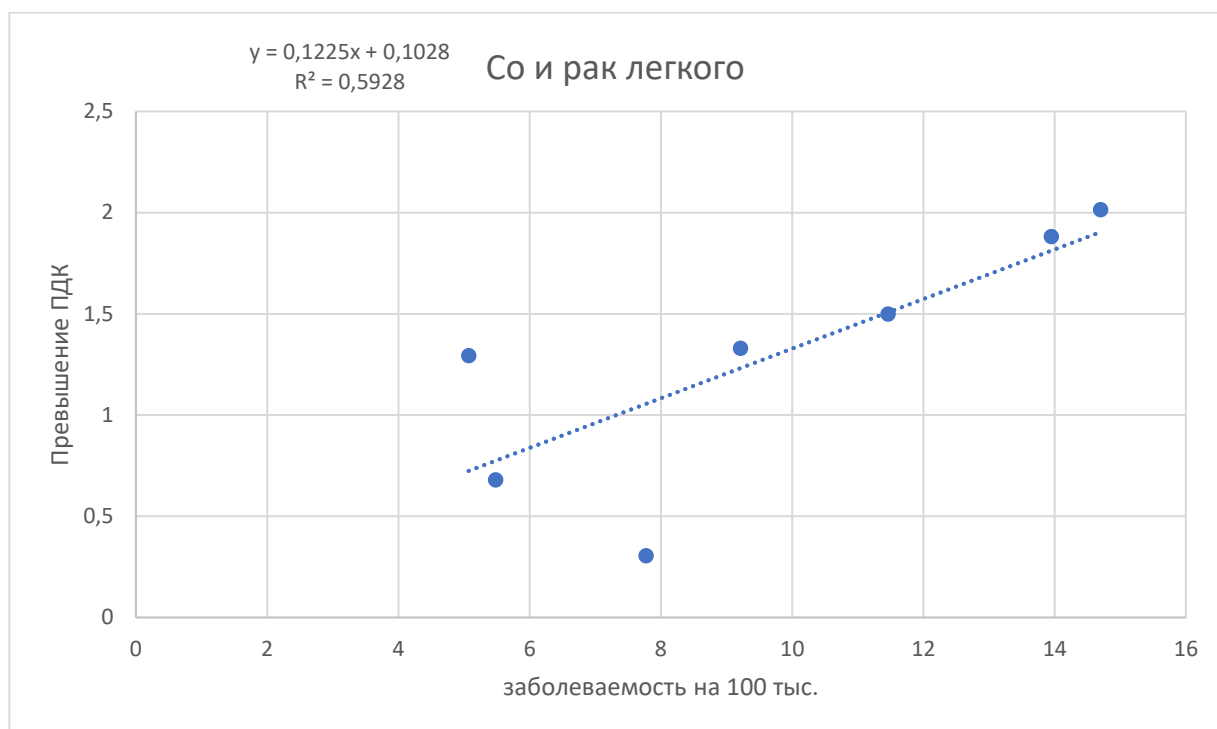
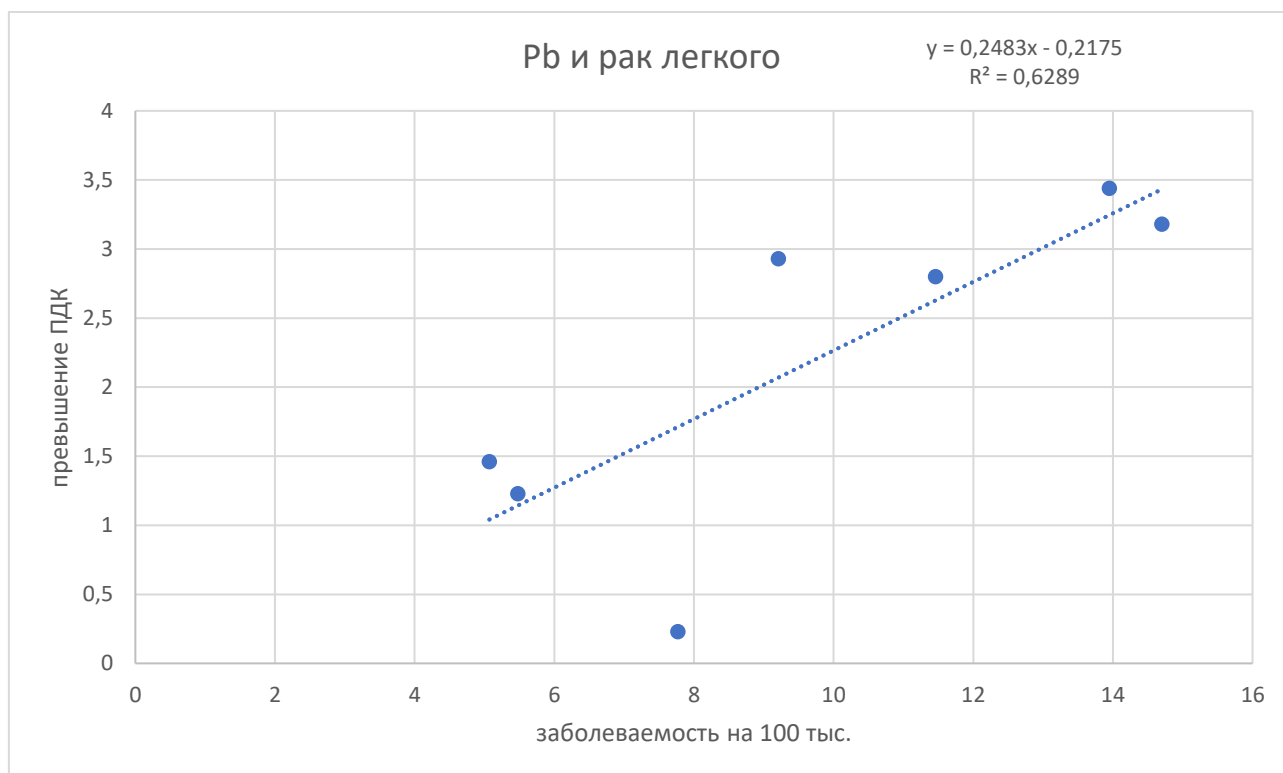


Рисунок 11 – Зависимость кратности ПДК (Ккi) свинца в почве от заболеваемости опухолями легкого в Кызылординской области.



Превышающие ПДК концентрации кобальта в почве повышали заболеваемость раком легкого на 12%, достоверность аппроксимации 0,6. Аналогично, свинец повышал заболеваемость на 25%, достоверность аппроксимации 0,63.

Линейная зависимость ПДК поллютантов и онкологической заболеваемости показала позитивный тренд для ионов свинца и меланом (рисунки 12). Наличие свинца в воде повысило заболеваемость меланомами на 22% при достоверной аппроксимации 0,79.

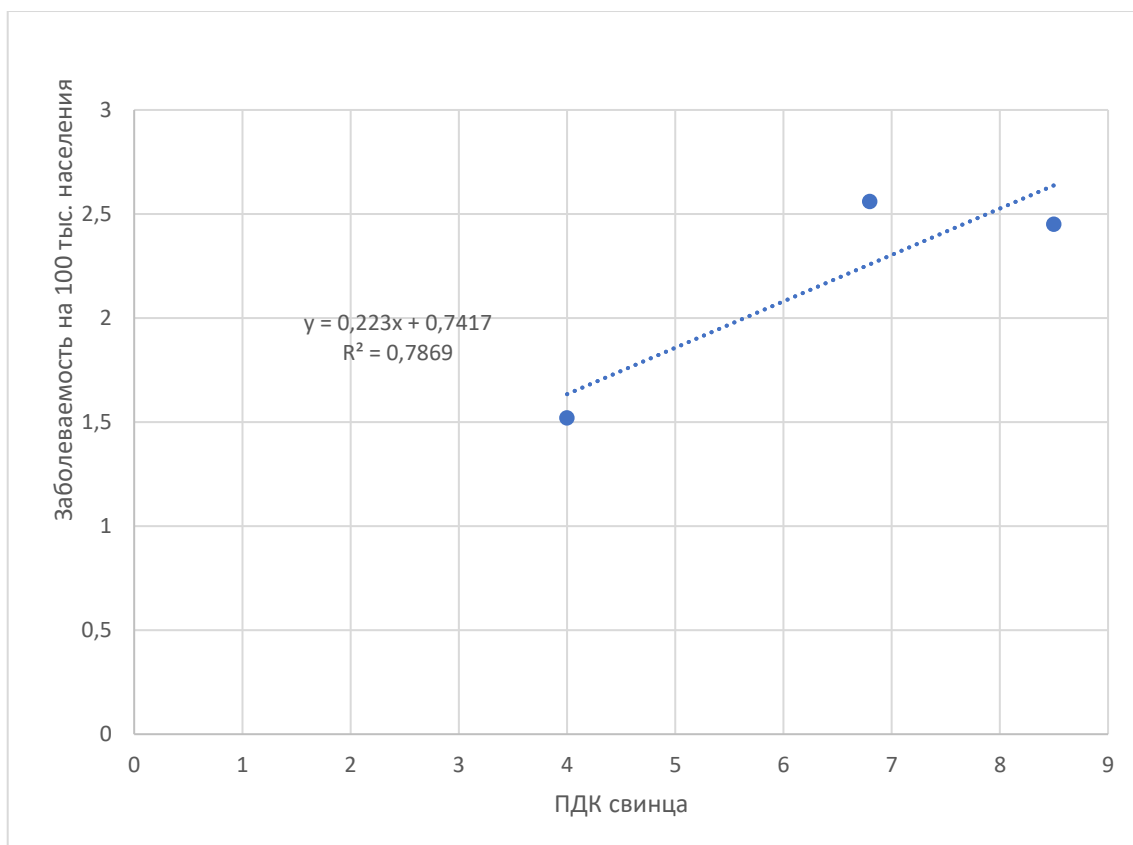


Рисунок 12 – Зависимость заболеваемости меланомами в Кызылординской области от ПДК свинца в воде

Таблица 26 – Анализ корреляции коэффициента отношения концентрации ионов тяжелых металлов в почве к ПДК (Ккi) к заболеваемости раками в исследуемых районах.

Ионы тяжелых металлов	Локализации рака				
	Кишечник	Желудок	Мягкие ткани	Молочная железа	Легкие
Хром	0,67* <i>p = 0,05</i>	-0,12	-0,1	-0,34	0,3

Медь	0,05	0,44	0,18	0,22	0,7* <i>p</i> =0,036
Свинец	0,31	0,32	0,31	0,35	0,76* <i>p</i> =0,017
Кобальт	0,44	0,34	0,36	0,094	0,7* <i>p</i> =0,036

На основании комплексного коррелятивного анализа между показателями заболеваемости различными видами рака и содержанием исследуемых загрязнителей (ионы солей тяжелых металлов) в таблице 26 показана высокая корреляция между заболеваемостью колоректальным раком и уровнем загрязнения хромом ($r=0,67$; $p=0,05$), а также раком легкого и уровнем загрязнения свинцом¹, медью² и кобальтом³ (соответственно $^1r=0,76$, $p=0,017$; $^2r=0,7$; $p=0,036$; $^3r=0,7$; $p=0,036$)

4.3 Анализ мутационной нагрузки по населенным пунктам Кызылординской области

В таблице 27 показано, что среди раков кишечника и легкого наиболее распространенным типом была аденокарцинома, а для рака кожи – меланома. Данные виды рака поражают эпителиальные клетки и более глубокие слои дермы, что является статистически самым распространенным видом рака в мире. Мутации определялись: *KRAS* в 19% случаев колоректального рака, *EGFR* в 32% - для рака легкого, и *BRAF* в 100% для меланом в городе Кызылорда.

Таблица 27 – Сравнение количества мутаций и уровней загрязнения факторов среды в Кызылорде.

Показатели	Кишечник	Легкое	Кожа
Количество пациентов	42	22	4
Количество подтверждённых мутаций	8	7	4
Тип рака	Аденокарцинома	Аденокарцинома	Меланома
Почва Cr, мг/кг	8,37		
Почва Cl, моль/100г	53,74		
Почва Cu, мг/кг	11,1		
Почва Pb, мг/кг	19,1		
Почва Co, мг/кг	10,08		
Вода Cl, мг/л	6505,1		

Вода Cd, мг/л	0,0045
Вода Pb, мг/кг	0,075

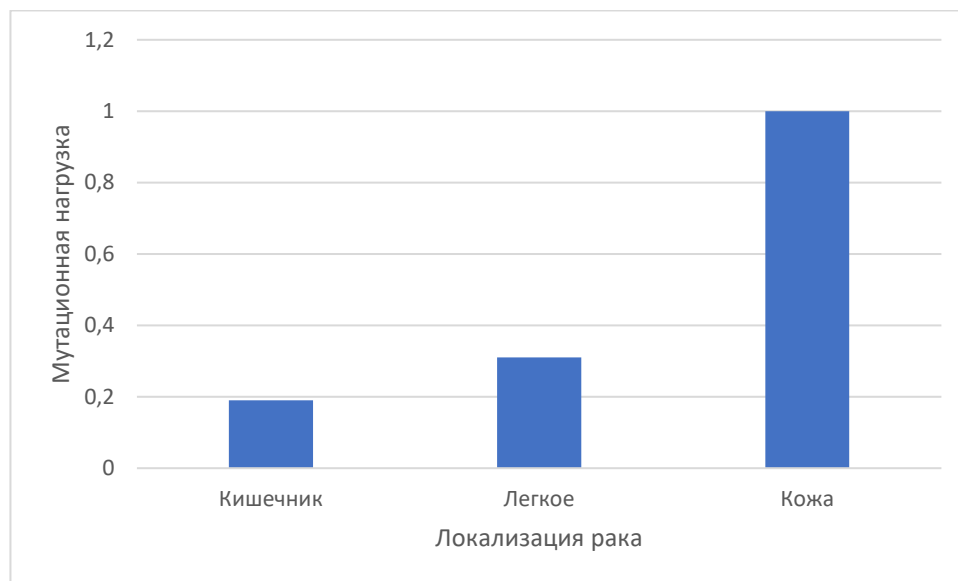


Рисунок 13 – Мутационная нагрузка по локализациям рака в городе Кызылорда

При раке кишечника и легких, мутационная нагрузка составила менее 35%, но при раке кожи – 100% в городе Кызылорда.

По клиническим данным, в городе Байконур мутаций не выявлено. Это может быть связано с неполным тестированием пациентов на наличие мутаций в зависимости от локации, степени изъязвления и нозологии рака. Как было показано выше все три гена-онкомаркера *KRAS*, *EGFR* и *BRAF* являются компонентами одного и того же каскада mitogen activated cascade. Скорее всего, и это будет требовать дальнейшего изучения, мутация одного из генов каскада может активировать и другие гены, так как они взаимно контролируют генную экспрессию.

Таблица 28 – Сравнение количества мутаций и уровней загрязнения факторов среды в Кармакшы.

Показатели	Кишечник	Легкое	Кожа
Количество пациентов	4	3	1
Количество подтверждённых мутаций	4	0	0
Тип рака	Аденокарцинома	Аденокарцинома	Меланома
Почва Cr, мг/кг	4,9		
Почва Cl, моль/100г	0,16		
Почва Cu, мг/кг	1,17		
Почва Pb, мг/кг	1,37		

Почва Со, мг/кг	1,53
-----------------	------

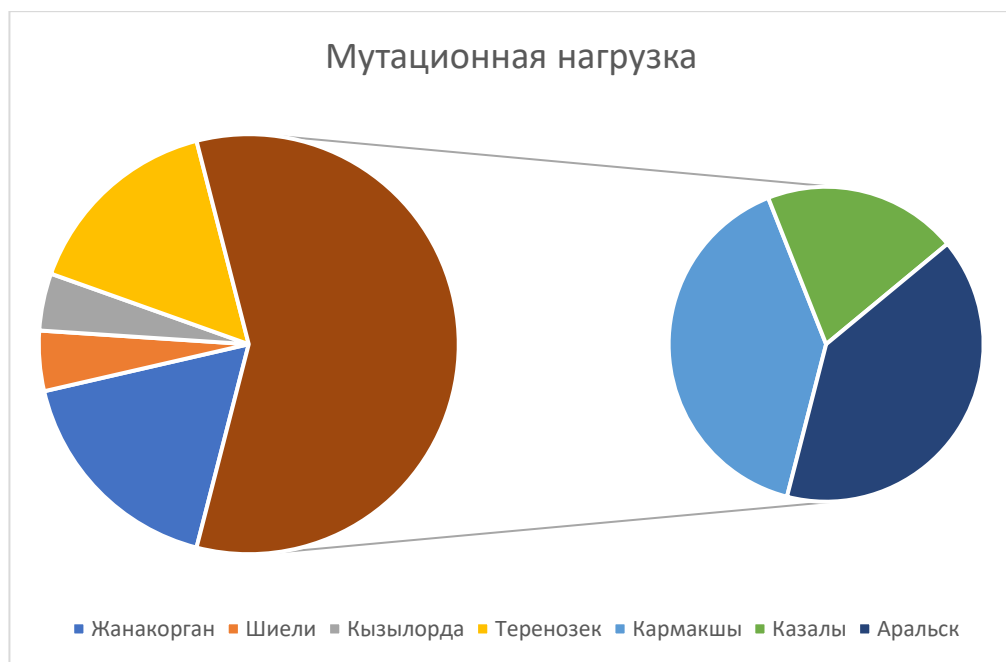


Рисунок 14 – Соотношение мутационной нагрузки при колоректальном раке по населенным пунктам, где были выявлены мутации *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*.

Как показано на рисунке 14, 58% мутаций при колоректальном раке было выявлено в населенных пунктах, расположенных в близости к Аральскому Морю (Казалы, Кармакшы, Аральск).



Рисунок 14 – Соотношение мутационной нагрузки при раке легкого по населенным пунктам, где были выявлены мутации *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*.

Как показано на рисунке 14, наибольшее количество мутаций при раке легкого было выявлено в Жанакоргане, наименьшее – в Шиели.

Таблица 29 – Сравнение количества мутаций и уровней загрязнения факторов среды в Жанакоргане.

Показатели	Кишечник	Легкое	Кожа
Количество пациентов	7	4	0
Количество подтверждённых мутаций	3	2	0
Тип рака	Аденокарцинома	Аденокарцинома	--
Почва Сl, моль/100г	0,19		
Почва Cu, мг/кг	26,4		
Почва Pb, мг/кг	17,6		
Почва Co, мг/кг	6,65		

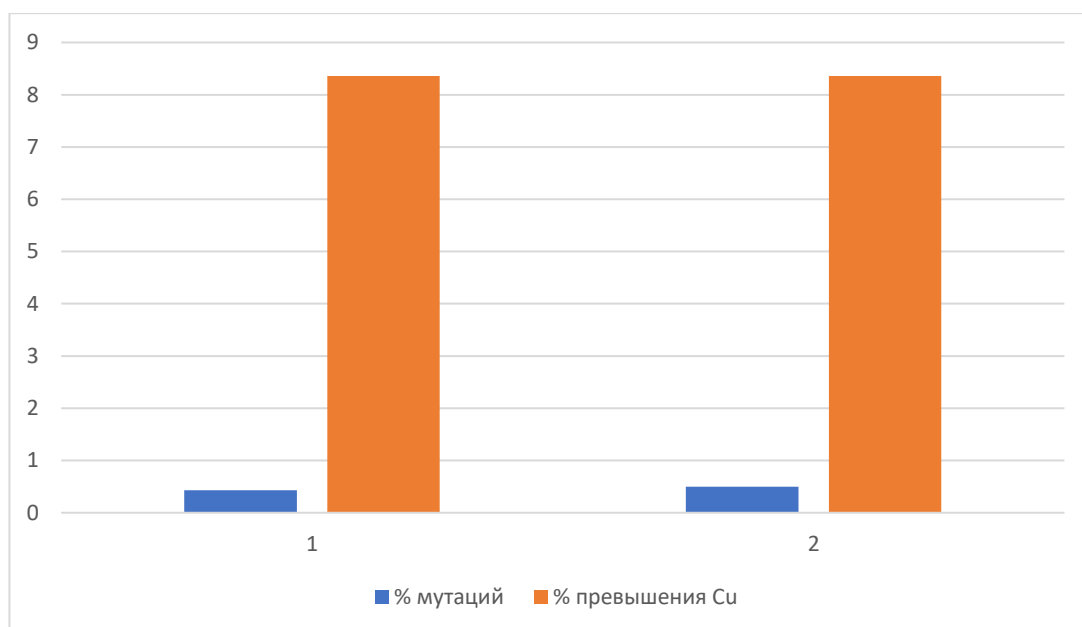


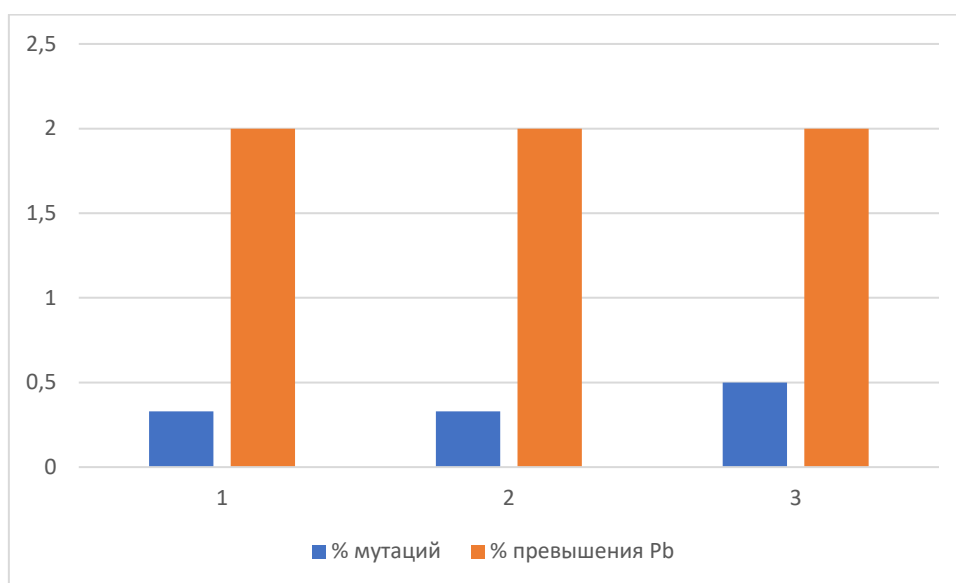
Рисунок 15 – Сравнительная гистограмма процента мутаций при колоректальном раке (1) и раке легкого (2) и превышения содержания меди в почве в Жанакоргане.

Как показано на рисунке 15, при соотношении мутаций 43% и 50% для рака кишечника и рака легкого соответственно, превышение концентрации меди в почве составило 780% (таблица 31).

Таблица 30 – Сравнение количества мутаций и уровней загрязнения факторов среды в Шиели.

Показатели	Кишечник	Легкое	Кожа
Количество пациентов	3	3	4
Количество подтверждённых мутаций	1	1	2
Тип рака	Аденокарцинома	Аденокарцинома	--
Почва Cl, моль/100г	19,1		
Почва Cu, мг/кг	27,25		
Почва Pb, мг/кг	16,8		
Почва Co, мг/кг	7,5		

Рисунок 16 – Сравнительная гистограмма процента мутаций при колоректальном раке (1), раке легкого (2) и раке кожи (3) и превышения содержания свинца в почве в Шиели.



Как показано на рисунке 18, в Шиели процент мутаций при раке кишечника и легкого составил 33%, при меланоме – 50%; а превышение содержания свинца в образцах почвы составило 180% (таблица 30).

Основным диагнозом у всех больных, описанных в таблицах выше, была аденокарцинома – железистый эпителиальный рак. Это может указывать на сходные причины развития раковых заболеваний в Кызылординской области.

4.3 Анализ мутационной нагрузки *KRAS*, *EGFR*, *BRAF* при онкологических заболеваниях в Кызылординской области

Суммарно, 34,4% пациентов, прошедших скрининг на мутации, имели изменение в генах митоген-активируемого белкового каскада, что означает что каждый третий пациент имел сильный пролиферативный онкологических процесс, более высокую степень изъязвления и tumor grade.

Таблица 31 – Расшифровка значения мутаций *KRAS*, *EGFR*, *BRAF* на уровне кодирования белка, с. – кодон (позиция кодона в экзоне), р. – белок (позиция аминокислоты).

Мутация	Замена оснований последовательности ДНК	Замена аминокислоты в последовательности белка
<i>C12</i>	c.35G>C c.35G>T c.35G>A c.34G>C c.34G>A c.34G>T	p.Gly12Ala p.Gly12 Cys p.Gly12Asp p.Gly12Arg p.Gly12Ser p.Gly12Val
<i>C13</i>	c.38G>C c.37G>T c.38G>A c.37G>C c.37G>A c.38G>T	p.Gly13Ala p.Gly13Cys p.Gly13Asp p.Gly13Arg p.Gly13Ser p.Gly13Val
<i>C61</i>	c.181C>G c.183A>C c.183A>T c.181C>A c.182A>T c.183A>C c.182A>G	p.Gln61Glu p.Gln61His p.Gln61His p.Gln61Lys p.Gln61Leu p.Gln61Pro p.Gln61Arg
<i>L858R</i>	c.2573T>G c.2573_2574TG>GT	p.Leu858Arg p.Leu858Arg
<i>19th exon deletion</i>	2240_2251del12 2239_2247del9 2238_2255del18 2235_2249del15 2236_2250del15 2239_2253del15 2239_2256del18 2237_2254del18 2240_2254del15	Делеция 12 оснований Делеция 9 оснований Делеция 18 оснований Делеция 15 оснований Делеция 15 оснований Делеция 15 оснований

	2240_2257del18 2239_2248TTAAGAGAAG>C	Делеция 18 оснований Делеция 18 оснований
	2239_2251>C	Делеция 15 оснований Делеция 18 оснований
	2237_2255>T	Делеция 15 осн., замена Пролин
	2235_2255>AAT 2237_2252>T	Делеция, замена оснований на цитозин
	2239_2258>CA	Делеция, замена оснований на тимин
	2239_2256>CAA	Делеция, замена оснований на AAT
	2237_2253>TTGCT	Делеция, замена оснований на тимин
	2238_2252>GCA	Делеция, замена оснований на CA
	2238_2248>GC	Делеция, замена оснований на CAA
	2237_2251del15 2236_2253del18 2235_2248>AATTC	Делеция, замена оснований на TTGCT
	2235_2252>AAT 2235_2251>AATTC	Делеция, замена оснований на GCA Делеция, замена оснований на GC
	2253_2276del24 2237_2257>TCT	Делеция 15 оснований Делеция 18 оснований
	2238_2252del15 2233_2247del15	Делеция, замена оснований на AATTC Делеция оснований на AAT Делеция, замена оснований на AATTC

		Делеция 24 оснований Делеция, замена оснований на TCT Делеция 15 оснований Делеция 15 оснований
V600E	c.1799T>A	p.Val600Glu

Таблица 31 показывает спектр мутаций мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, определяемыми наборами Roche. Делеции и замены оснований чаще всего приводят к структурным изменениям белков митоген-активируемого каскада, что как было описано выше приводит к развитию ракового состояния через неконтролируемую пролиферацию, рост и деление клеток.

Средняя смертность от рака прямой кишки составила 3,9 на 100 тысяч населения, легких – 10,9 на 100 тысяч населения, меланом – 0,6 на 100 тысяч населения. Итого в среднем 5,13 на 100 тысяч населения. Население Кызылординской области составило 841800 человек. В перерасчете, 43 человека в среднем скончались от рака прямой кишки, легких и меланом. По данным статистического отдела Онкологического Центра Кызылорды, 38 пациентов из когорты, проходившей скрининг на мутации *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, скончались на конец 2021 года. То есть 88,4% пациентов с выявленными мутациями скончались в 2021 году.

По данным, полученным при скрининге на мутации, из 122 человек 53 имели метастазы по различным локализациям (лимфоузлы, печень, мозг, позвоночник и т.д.). Другими словами, из 53 пациентов с метастазами 38 пациентов погибли в 2021 году (72%).

Мутация в кодоне 12 гена *KRAS* является диагностическим критерием назначения таргетной терапии, как например Sotorasib. Следует отметить, что опухоли имеют свойство накапливать мутации, что требует своевременного скрининга на мутации на регулярной основе. Для пациентов с мутациями *EGFR*, рекомендуется терапия ингибиторами тирозин киназы, например Erlotinib.

4.4 Модель механизма развития опухолей на фоне экологического бедствия в регионе Аральского моря

Модель механизма развития опухолей на фоне ухудшающейся экологической ситуации Аральского моря приведена на рисунках 18-19. С

середины 60-х годов XX века забор воды для орошения в странах региона увеличился за счет сокращения стока Амударьи и Сырдарьи в Аральское море (Рисунок 1). В результате в Приаралье активно развиваются процессы опустынивания: обнажение засоленных почв, деградация растительности, высыхание водоемов, эрозия и солепылевые бури, ухудшение качества воды и осолонцевание земель. Эти процессы продолжают усиливаться, ускоряя опустынивание региона [99].

В Узбекистане основным загрязнителем почвы и окружающей среды являются пестициды, которые активно и часто избыточно применяются для повышения урожайности. Хлопководство и его переработка — ведущие отрасли региона, где выращивание хлопчатника требует большого объема химических средств защиты на всех этапах роста. Альтернативные методы борьбы с вредителями, такие как биологические меры и севооборот, используются крайне ограниченно [99].

Агрохимикаты и удобрения оказывают двойственное влияние на окружающую среду: локальное загрязнение в местах их применения, вызывающее деградацию почв, и широкомасштабное распространение через воздух, стоки и подземные воды. Это приводит к загрязнению даже тех территорий, где они не используются, делая население зависимым от современных методов защиты с болезнями и вредителями растений.

Несмотря на небольшую плотность пестицидов, их высокая биологическая активность нарушает биохимические циклы и экологическое равновесие, представляя угрозу для почвенной микрофлоры, экосистем и человека. Лессовые почвы предгорных областей способствуют накоплению загрязняющих веществ, протекающих по интенсивно используемым сельскохозяйственным угодьям в реку Сырдарью [99].

Вынос ядовитых солей (70 млн т/год) с обсохшего дна моря ухудшает качество воздуха, что приводит к росту заболеваний органов дыхания, особенно аллергических. Солевой аэрозоль (1–10 мкм) при пылевых бурях оседает в радиусе 100 км. В Южном Приаралье болезни дыхательной системы составляют 38,9% всех заболеваний. Вредные вещества нарушают *иммунные механизмы* организма, а низкомолекулярные соединения формируют *депо аллергенов*, вызывая иммунные реакции [100].

Жители пустынных регионов сталкиваются с экстремальными условиями, а экологическая обстановка ухудшается из-за высыхания Аральского моря. На здоровье населения особенно негативно влияет экологический кризис в Приаралье, Сарыассийском районе Сурхандарьинской области и районах с активным использованием пестицидов [99]. В Приаралье уровень заболеваемости туберкулезом, *раком пищевода*, болезнями крови, кроветворной системы и органов пищеварения в несколько раз превышает средние показатели по стране. В 24 районах Узбекистана, где пестициды применяются интенсивно, частота заболеваний среди взрослых и детей в 2–3 раза выше, чем в менее загрязненных районах [99].

Онкологические заболевания наносят серьезный ущерб экономике страны, поражая трудоспособное население. Несмотря на достижения науки, рак остается одной из самых опасных болезней, ранние стадии которой протекают незаметно. Ежегодно в Узбекистане выявляют более 15–16 тысяч новых случаев злокачественных опухолей, а смертность от рака составляет 10–11 тысяч человек. Отмечается рост случаев *рака легких*, молочной железы, кожи, лимфатической и кроветворной системы, а также *толстой кишки*. Экологическая обстановка в ряде городов и районов ухудшается под воздействием природных и антропогенных факторов, приводя к загрязнению окружающей среды, деградации земель и дефициту пресной воды [99].

В статье «Оценка риска при воздействии стойких органических загрязнителей (СОЗ) и тяжелых металлов на население Приаралья» авторы А.Ш. Нажметдинова и Г.К. Сарманбетова исследуют влияние стойких органических загрязнителей (хлорорганических пестицидов, полихлорированных бифенилов и диоксинов) и тяжелых металлов на здоровье населения Приаралья в Кызылординской области. Они определили дозовые нагрузки этих веществ в окружающей среде и оценили связанные с ними канцерогенные риски. Результаты показали, что загрязнение воды, почвы и продуктов питания в регионе способствует повышенной заболеваемости кожи, глаз, эндокринной системы, врожденным аномалиям и детской смертности. Авторы подчеркивают, что эти факторы определяют Приаралье как зону экологической катастрофы и высокого риска для здоровья населения [101].

Экспозиция тяжелыми металлами приводит к накоплению депо поллютантов и активации downstream-genes путей пролиферации.

Кадмий (Cd): Исследования показывают, что кадмий может активировать путь ERK через генерацию реактивных форм кислорода (ROS). Это приводит к окислительному стрессу, который, в свою очередь, активирует сигнальные каскады, включая ERK, способствуя клеточной пролиферации и выживанию.

Свинец (Pb): Свинец способен вмешиваться в клеточные сигнальные пути, включая активацию ERK. Это может происходить через взаимодействие свинца с клеточными рецепторами или ионными каналами, что приводит к активации сигнальных каскадов и изменению генной экспрессии.

Кобальт (Co): активирует HIF-1 α (гипоксия-индуцируемый фактор), стабилизируя его даже при нормальном кислороде. Это приводит к активации гена VEGF (ангиогенез), усилению гликолиза и повышению клеточной пролиферации, далее кобальт может активировать MAPK/ERK и PI3K/Akt сигнальные каскады — те же, что участвуют в регуляции клеточного роста и апоптоза.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ): Активация ERK в клетках ЖКТ под воздействием тяжёлых металлов может привести к повышенной пролиферации эпителиальных клеток, что увеличивает риск развития опухолей. Кроме того, хроническая активация ERK может способствовать воспалительным процессам, повреждению слизистой оболочки и нарушению барьерной функции кишечника.

Лёгкие: В дыхательной системе активация ERK под воздействием тяжёлых металлов может вызывать гиперплазию эпителия, фиброз и воспаление. Это создаёт условия для развития хронических заболеваний лёгких, таких как бронхит, а также повышает риск онкологических процессов.

Активация ERK приводит к изменению экспрессии различных генов, связанных с клеточным циклом и выживанием. К ним относятся c-Мус, Cyclin D1, а также гены, ответственные за антиапоптотические процессы, такие как Bcl-2. Повышенная экспрессия этих генов способствует неконтролируемой клеточной пролиферации и снижению апоптоза, что является ключевыми факторами в развитии опухолей.

Мутации в генах KRAS, EGFR и BRAF играют ключевую роль в молекулярных механизмах канцерогенеза, участвуя в регуляции пролиферации, дифференцировки и выживания клеток. Эти гены кодируют белки, задействованные в сигнальном каскаде RAS/RAF/MEK/ERK, что делает их важными мишенями для таргетной терапии.

Ген KRAS кодирует небольшую GTP-азу, регулирующую передачу митогенных сигналов от рецепторов тирозинкиназ, включая EGFR. Активирующие мутации, локализованные преимущественно в кодонах 12 и 13 экзона 2, приводят к нарушению гидролиза GTP, что приводит к конститутивной активации сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK.

Эти мутации ассоциированы с агрессивным течением опухолевого процесса и резистентностью к ингибиторам EGFR, что затрудняет терапию. Наиболее высокая частота мутаций KRAS выявляется при немелкоклеточном раке легкого (15–30%), колоректальном раке (35–45%) и аденокарциноме поджелудочной железы (90%).

Рисунок 18 – Схема попадания поллютантов в организм человека

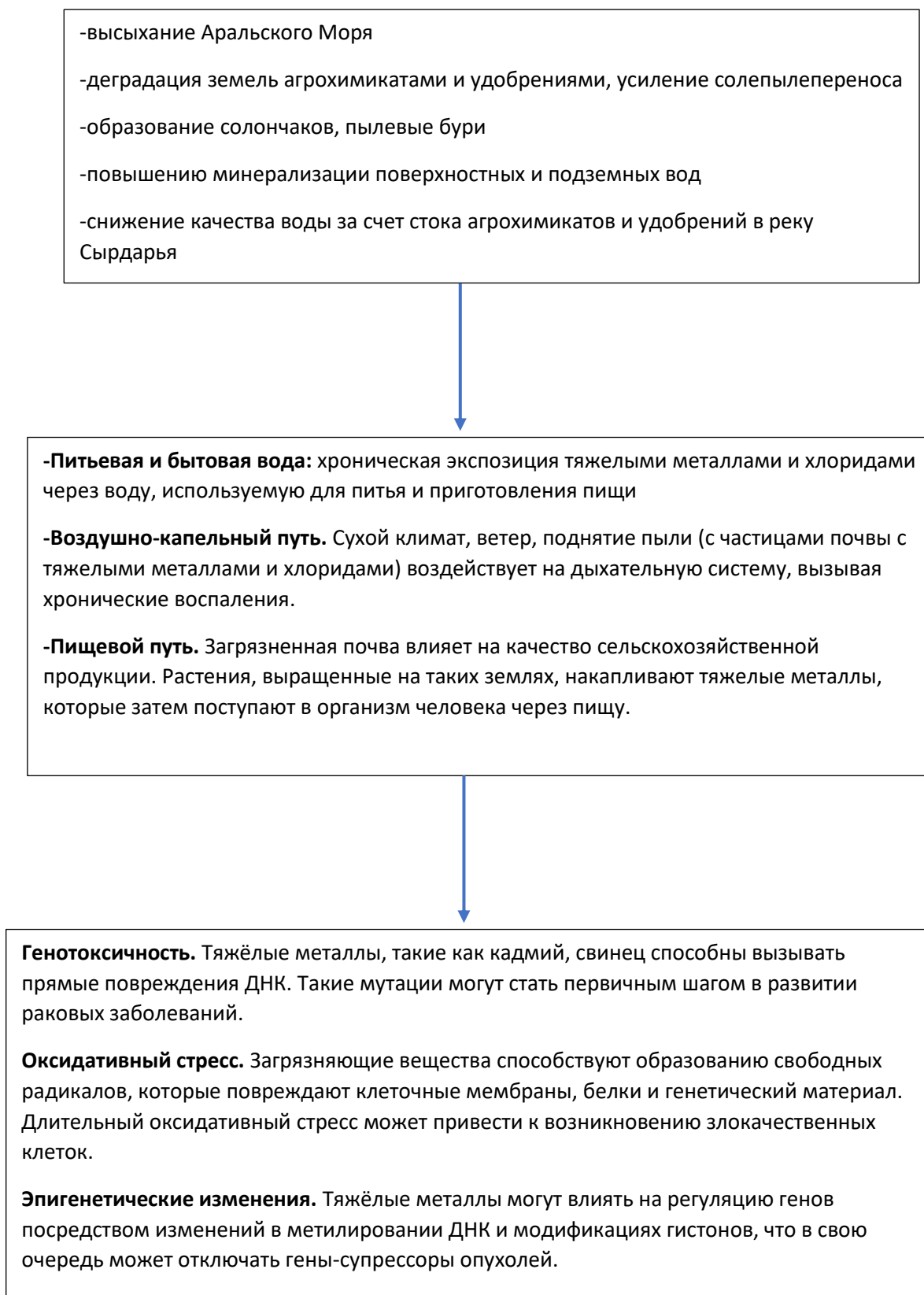


Рисунок 19 – Схема экспозиции организма человека загрязненной водой, высохшими донными отложениями почвы, загрязненным воздухом (солеперенос).



Ген EGFR кодирует рецепторную тирозинкиназу, регулирующую рост и пролиферацию эпителиальных клеток. Наиболее клинически значимые мутации локализуются в экзонах 18–21 и включают делеции в экзоне 19 и точечную мутацию L858R в экзоне 21. Эти изменения приводят к автономной активации рецептора, что способствует неконтролируемому росту опухоли.

Чаще всего мутации EGFR выявляются при аденокарциноме легкого (10–50% в зависимости от этнической группы). В клинической практике таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ (гефитиниб, эрлотиниб, осимертиниб) демонстрирует высокую эффективность при наличии чувствительных мутаций. Однако развитие резистентных мутаций (T790M, C797S) ограничивает длительную эффективность терапии.

Ген BRAF кодирует серин-треониновую киназу, расположенную ниже RAS в сигнальном каскаде MAPK. Наиболее распространенная мутация V600E (замена валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600) приводит к конститутивной активации BRAF, что вызывает неконтролируемую клеточную пролиферацию.

Мутация BRAF V600E обнаруживается в 50% случаев меланомы, 5–10% случаев колоректального рака и 40–60% случаев папиллярного рака щитовидной железы. Введение ингибиторов BRAF (вемурафениб, дабрафениб) в комбинации с ингибиторами MEK (траметиниб, кобиметиниб) продемонстрировало высокую клиническую эффективность, однако частое развитие лекарственной резистентности остается актуальной проблемой.

Мутации KRAS, EGFR и BRAF играют решающую роль в патогенезе опухолей, обеспечивая устойчивый митогенный сигнал и снижая чувствительность клеток к апоптозу. Их детекция имеет важное значение для

персонализированной терапии, позволяя применять таргетные препараты, направленные на блокировку активированных онкогенных путей. Развитие механизмов резистентности подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических стратегий, направленных на преодоление вторичных мутаций и адаптивных изменений в опухолевых клетках.

Выводы по анализу результатов

1. Корреляционный анализ показал, что превышение предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязнителей связано с увеличением онкологической заболеваемости на 10–44% по сравнению со среднереспубликанскими показателями (на 100 тыс. населения).
2. Выявлены статистически значимые положительные корреляции между онкологической заболеваемостью и загрязнением окружающей среды: между уровнем хрома в почве и заболеваемостью колоректальным раком ($r = 0,67$; $p = 0,05$); между уровнем свинца и заболеваемостью раком лёгкого ($r = 0,76$; $p = 0,017$),
3. В 2020 году у 34,4% пациентов (42 из 122), прошедших исследование FFPE-блоков, были выявлены мутации в генах KRAS, EGFR, BRAF. Эти пациенты демонстрировали более высокую пролиферативную активность, агрессивное течение болезни и неблагоприятный прогноз. Среди 53 пациентов с метастатическим процессом, 38 (72%) скончались в течение 2021 года.
4. Влияние неблагоприятных экологических факторов ассоциировано с более тяжёлым клиническим течением опухолевого процесса, включая наличие мутаций, метастазов, а также более высокий tumor grade и степень изъязвления опухоли.
5. Кадмий (Cd) способствует канцерогенезу через индукцию окислительного стресса и активацию сигнального пути ERK, что усиливает клеточную пролиферацию и снижает апоптоз. Свинец (Pb) вмешивается в регуляцию экспрессии генов, повышая вероятность мутаций и опухолевой трансформации. Наибольший риск воздействия приходится на желудочно-кишечный тракт и лёгкие, подверженные хроническому воспалению и фиброзу.
6. Молекулярный анализ показал: KRAS: мутации в кодонах 12 и 13 активируют путь RAS/RAF/MEK/ERK, способствуя опухолевому росту и резистентности к терапии. EGFR: мутации в экзонах 18–21 усиливают пролиферацию опухоли и повышают чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ. BRAF: мутация V600E ведёт к постоянной активации пролиферативных сигналов и встречается при меланоме, а также в раках лёгких и кишечника.

ВЫВОДЫ

По результатам анализа проб воды, собранных в регионе Приаралья, в 3 из 7 точек отбора зафиксировано превышение концентрации хлоридов в 11–19 раз по сравнению с предельно допустимыми концентрациями (ПДК), включая источники в г. Кызылорда и в Аральске. В этих же точках содержание кадмия превышало ПДК в 4–11 раз, а свинца — в 2,3–4,3 раза. В почвенных пробах, превышение ПДК хрома зафиксировано в 6 из 7 исследованных населённых пунктах, в 1,4–2,8 раза. Превышение ПДК меди отмечено в 6 из 7 пунктов (в 2–11 раз), свинца — в 6 из 7 (в 1,2–7,1 раза), кобальта — в 5 из 7 (в 1,14–2,44 раза). Особенно выраженным оказалось превышение концентрации хлоридов в почве: в 6 из 7 точек оно варьировалось от 16 до 9700 раз выше нормы.

Заболеваемость колоректальным раком в регионе в 2021 году значительно превышала среднереспубликанские показатели: в г. Кызылорда — 17,13 на 100 тыс. населения; в Байконуре — 10,14; в Кармакшы — 12,14; тогда как по Казахстану в среднем — 7,8 на 100 тыс. Аналогично, заболеваемость меланомой: в Шиели — 2,56; в Кызылорде — 2,45, в Кармакшы — 3,04 против среднего значения по стране — 1,5 на 100 тыс. Эти различия подтверждают статистически значимое увеличение риска онкологических заболеваний в исследуемом регионе.

Генетический анализ опухолевого материала показал:

- у 23 из 74 пациентов с колоректальным раком выявлена мутация KRAS,
- у 13 из 38 пациентов с раком лёгкого — мутация EGFR,
- у 6 из 10 пациентов с меланомой — мутация BRAF.

Таким образом, 34,4% обследованных онкопациентов имели мутации в генах митоген-активируемого белкового каскада (MAPK), что коррелирует с высокой степенью злокачественности опухолевого процесса, включая признаки изъязвления и высокий tumor grade.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую связь между содержанием загрязнителей и уровнем онкологической заболеваемости: колоректальный рак: $r = 0,67$; $p = 0,05$ с уровнем хрома в почве; рак лёгкого: $r = 0,76$; $p = 0,017$ с уровнем свинца; $r = 0,70$; $p = 0,036$ с содержанием меди и кобальта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В трех пробах воды из 7 было обнаружено превышение концентрации хлоридов, включая естественные источники воды в городе Кызылорда и в городе Аральск. Далее, в этих же пробах было обнаружено повышение уровня свинца и кадмия. Во всех пробах почвы было обнаружено превышение концентрации хлоридов; морская соль долгое время аккумулировалась в почве с момента высыхания Аральского моря. Почти все пробы почвы также содержали повышенные показатели меди, свинца и кобальта.

Заболеваемость раком кишечника в Кызылорде составила 17,13 на 100 тысяч населения в 2021 году. По статистическим данным, средняя заболеваемость раком кишечника по стране составила 7,8 на 100 тысяч населения; наблюдалось большое количество случаев изъязвления аденокарцином кишечника, с различными мутациями *KRAS*.

Суммарно, 34,4% пациентов, прошедших скрининг на мутации, имели изменение в генах митоген-активируемого белкового каскада, что означает что каждый третий имел сильный пролиферативный онкологический процесс, более высокую степень изъязвления и tumor grade.

Высокая корреляция между заболеваемостью раком желудка и контаминацией медью, свинцом и кобальтом показывает роль поллютантов в развитии раковых заболеваний. Наибольшую корреляцию с заболеваемостью показал свинец, далее кобальт, затем медь. Данные результаты совпадают с результатами Мамырбаева и авторов, 2016 года. Хроническая, начиная с 1970 годов экспозиция токсическими веществами привела к накоплению мутационной нагрузке, снижению общего уровня здоровья в виде хронических заболеваний, что и является высоким фактором заболеваемости раковыми заболеваниями в Кызылординской области.

В основе работы было поставлено 4 задач.

По первой задаче, в полной мере были изучены содержание в почве загрязнителей региона Арала: хлоридов, кадмия, кобальта, меди, свинца, хрома; а также в воде содержания хлоридов, меди, кадмия, свинца, кобальта.

По второй и третьей задаче, были изучены показатели заболеваемости различными видами рака по данным Областного Онкологического Центра в разрезе районов Приаралья за 2021 год; а также, определены генетические маркеры (метод *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*) ассоциированных с колоректальным раком – *KRAS* и немелкоклеточным раком легкого – *EGFR* и меланомами – *BRAF* онкобольных региона Приаралья.

По четвертой задаче, проведен комплексный анализ заболеваемости различными видами рака, а также анализ генетических маркеров злокачественности для определения корреляции с концентрациями исследуемых загрязнителей.

На основе результатов исследования рекомендовано:

- систематическое мониторингирование состояния почвы, воды, а также воздуха (что требует наличия специального оборудования) в Кызылординской области
- систематический мониторинг заболеваемости, в том числе онкологической, а также более широкий скрининг на генетические маркеры (секвенирование генов *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, а также других генов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями)
- исследования биохимических показателей (концентрации ферментов и тяжелых металлов) в крови у пациентов, в особенности с онкологической патологией, и в биоптате биопсии опухолей.
- методы восстановления почвы после иссушения озера, направленные на улучшение качества почвы и снижения концентрации поллютантов
- необходимость построения системы ранней диагностики и контроля заболеваемости в данном регионе
- аналогичные исследования в областях с неблагоприятной экологической обстановкой

В работе показана технико-экономическая эффективность разработки проблемы защиты окружающей среды, на основе использования точных методов определения химических загрязнителей в воде и почве зоны экологического бедствия и показана значимость и влияние экологического статуса Кызылординской области на заболеваемость онкологическими болезнями жителей региона. Современные технологии защиты окружающей среды должны быть направлены на 2 основные задачи:

1. Компенсационные работы по восстановлению природы и здоровья человека после экологических и техногенных катастроф.
2. Принятие превентивных и мониторинговых мер по сохранению интактной биосферы с наибольшим биоразнообразием и благоприятными условиями сосуществования человека и природы.

Данная работа показывает значимость данных задач на примере повышенной заболеваемости и тяжести течения онкологических заболеваний в

Кызылординской области. В связи с нехваткой исследований подобного рода последние 10 лет, научный уровень выполненной работы оценивается как средневысокий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Myers S., Gaffikin L., Golden C. Human health impacts of ecosystem alteration // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2013. – P. 18753–18760.
- 2 Аральское море. Карты, фотографии, видео. Причины гибели Арала и экологические последствия. OrehCa.com. 2013.
- 3 Эльпинер Л.И. Аральская экологическая катастрофа как модель медико экологических последствий аридизации и опустынивания (к проблеме глобального изменения климата) // Аридные экосистемы. – 2002. – Т. 8, №16. – С. 67-75.
- 4 Белоус Н.М., Шаповалов В.Ф., Моисеенко Ф.В., Драганская М.Г. // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. – 2006. – С. 22-29.
- 5 Захидов С. Арал возвращается обновленным // Независимая. – 2020. – URL: https://www.ng.ru/science/2020-05-26/11_7870_aral.html
- 6 Краткий анализ нефтегазовой отрасли Кызылординской области // Petroleum. – 2018. – URL: <http://www.petroleumjournal.kz/index.php?p=article&aid1=99&aid2=506&id=1178&outlang=1>
- 7 Радионуклиды // Экология. – 2018. – URL: <https://ru-ecology.info/term/25884/>
- 8 Фрадкин В. Нефтедобыча как источник повышенной радиоактивности // Deutsche Welle. – 2010. – URL: <https://www.dw.com/ru>
- 9 Аральское Море. База знаний по использованию земных и водных ресурсов бассейна Аральского Моря. – 2020. – URL: http://www.cawater-info.net/bk/water_land_resources_use/docs/aral_sea.html
- 10 Шукман Д. Аральская трагедия записана в ДНК // Би-Би-Си. – 2004. – URL: http://news.bbc.co.uk/hi/russian/news/newsid_3852000/3852707.stm
- 11 Mamurbayev A., Djarkenov T., Dosbayev A., et al. The Incidence of Malignant Tumors in Environmentally Disadvantaged Regions of Kazakhstan // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2016. – V. 17, № 12. – P. 5203–5209. – DOI: 10.22034/APJCP.2016.17.12.5203.
- 12 Shulz, D. The Cautionary Tale of the Aral Sea: Environmental Destruction at Economic Costs // Caspian Policy Center. <https://caspianpolicy.org/research/energy-and-economy-program-eeep/the-cautionary-tale-of-the-aral-sea-environmental-destruction-at-economic-costs-1236>
- 13 Blackmon, P. In the Shadow of Russia: Reform in Kazakhstan and Uzbekistan. – Michigan State University Press, 2011. – 130 p.

- 14 Wang, X., Zhang, J., Wang, S., Ge, Y., Duan, Z., Sun, L. Reviving the Aral Sea: A hydro-eco-social perspective // *Earth's Future*. – 2023. – 11, e2023EF003657. <https://doi.org/10.1029/2023EF003657>
- 15 Plotnikov IS, Aladin NV, Zhakova LV, Mossin J, Høeg JT. Past, Present and Future of the Aral Sea -A Review of its Fauna and Flora before and during the Regression Crisis // *Zoological Studies*. – 2023. – 62:e19. doi: 10.6620/ZS.2023.62-19. PMID: 37408707; PMCID: PMC10317995.
- 16 Liqin Zh., Yuping Y., Yesong L., Huangxin C. Human Health, Environmental Quality and Governance Quality: Novel Findings and Implications From Human Health Perspective // *Frontiers in Public Health*. – 2022. – № 10.
- 17 Kerimray A., Assanov D., Kenessov B., Karaca F. Trends and health impacts of major urban air pollutants in Kazakhstan // *Journal of the Air & Waste Management Association*. – 2020. – V. 70:11. – P. 1148–1164.
- 18 Zhang Q., Qui Zh., Fan Chung K., Huang S. Link between environmental air pollution and allergic asthma: East meets West // *Journal of thoracic disease*. – 2015. – V. 7:1.
- 19 Riedl M. A. The effect of air pollution on asthma and allergy // *Current allergy and asthma reports*. – 2008. – V. 8(2). – P. 139–146.
- 20 Chatkin J., Correa L., Santos U. External Environmental Pollution as a Risk Factor for Asthma // *Clinical reviews in allergy & immunology*. – 2022. – V. 62(1). – P. 72–89.
- 21 NQO1 Gene. www.genecards.com
- 22 Fuertes E., van der Plaats D. A., Minelli, C. Antioxidant genes and susceptibility to air pollution for respiratory and cardiovascular health // *Free radical biology & medicine*. – 2020. – V. 151. – P. 88–98.
- 23 Kaushik D., Aryadeep R. Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants // *Frontiers in Environmental Science*. – 2014. – V 2.
- 24 TNF gene. www.genecards.com
- 25 Zhang J.M, An J. Cytokines, inflammation, and pain // *International Anesthesiology Clinics*. – 2007. – V. 45(2). – P.27-37.
- 26 Babu K. S., Davies D. E., Holgate S. T. Role of tumor necrosis factor alpha in asthma // *Immunology and allergy clinics of North America*. – 2004. – V 24(4). – P. 583–vi.
- 27 MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E., Bauer C.P., Bauer M., Berdel D., Bergström A., Brunekreef B., Chan-Yeung M., Klümper C., Fuertes E., Gehring U., Gref A., Heinrich J., Herbarth O., Kerkhof M., Koppelman G.H., Kozyrskyj A.L., Pershagen G., Postma D.S., Thiering E., Tiesler C.M., Carlsten C.; TAG Study Group. GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and

incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study // *Environ Health Perspect.* – 2014. – V. 122(4). – P. 418–24.

28 Wajant H. The role of TNF in cancer // *Results and problems in cell differentiation.* – 2009. – V. 49. – P. 1–15.

29 Zhang X., Wang J., Shao H., Zhu W. Function of tumor necrosis factor alpha before and after mutation in gastric cancer // *Saudi Journal of Biological Sciences.* – 2017. – V. 24(8). – P. 1920–1924.

30 Mitra S., Chakraborty A. J., Tareq A. M., Emran T. B., Nainu F., Khusro A., Idris A. M., Khandaker M. U., Osman H., Alhumaydhi F. A., Simal-Gandara J. Impact of heavy metals on the environment and human health: Novel therapeutic insights to counter the toxicity // *Journal of King Saud University – Science.* – 2022. – V. 34(3). 101865.

31 Рахимбекова Ф.К. Содержание тяжелых металлов в почве и воде Кызылординской области и их влияние на развитие раковых заболеваний. // IV Международное книжное издание стран СНГ «Лучший молодой ученый – 2021». – 2021. – 10. – С. 38–40.

32 Anchita A., Zhupankhan A, Khaibullina Z, Kabiyeve Y, Persson K.M, Tussupova K. Health Impact of Drying Aral Sea: One Health and Socio-Economical Approach // *Water.* –2021. –13(22):3196.

33 What causes esophageal cancer? www.cancer.org

34 RHBDF2 Gene. www.genecards.org

35 Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways // *Cancers (Basel).* – 2017. – V. 9(5). – P. 52.

36 Hou L., Zhang X., Wang D., Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics // *International Journal of Epidemiology.* – 2012. – 41(1). – P. 79–105.

37 BLM gene. www.genecards.org

38 Kluźniak W., Wokołorczyk D., Rusak B., Huzarski T., Kashyap A., Stempa K., Rudnicka H., Jakubowska A., Szwiec M., Morawska S., Gliniewicz K., Mordak K., Stawicka M., Jarkiewicz-Tretyn J., Cechowska M., Domagała P., Dębniak T., Lener M., Gronwald J., Lubiński J., Narod S.A., Akbari M.R., Cybulski C. Inherited Variants in BLM and the Risk and Clinical Characteristics of Breast Cancer // *Cancers (Basel).* – 2019. – 11(10). – P. 1548.

39 The climate change impact on water resources in Kazakhstan. www.undp.org

40 Kukeyeva F.T., Ormysheva T.A., Baizakova K.I., Augan M.A. Is Ili/Irtysh Rivers: A “Casualty” of Kazakhstan-China Relations // *Academy of Strategic Management Journal.* – 2018. – 17. – P. 3.

- 41 Radelyuk I., Tussupova K., Persson M., Zhapargazinova K., Yelubay M. Assessment of groundwater safety surrounding contaminated water storage sites using multivariate statistical analysis and Heckman selection model: a case study of Kazakhstan // *Environ Geochem Health*. –2021. – 43(2). – P. 1029–1050.
- 42 Water Pollution: Everything You Need to Know.
<https://www.nrdc.org/stories/water-pollution-everything-you-need-know>
- 43 Wasewar K. L., Singh S., Kansal S. K. Chapter 13 - Process intensification of treatment of inorganic water pollutants // *Inorganic Pollutants in Water*. Elsevier. –2020. – P. 245-271.
- 44 Danziger J., Mukamal, K. J. Levels of Lead in Residential Drinking Water and Iron Deficiency among Patients with End Stage Kidney Disease // *Kidney* 360. – 2022. – 3(7). – P. 1210–1216.
- 45 Nemsadze, K., Sanikidze, T., Ratiani, L., Gabunia, L., & Sharashenidze, T. Mechanisms of lead-induced poisoning. *Georgian medical news*. – 2009. – P. 92–96.
- 46 Nolan C. V., Shaikh Z. A. Lead nephrotoxicity and associated disorders: biochemical mechanisms // *Toxicology*. – 1992. – 73(2). – P. 127–146.
- 47 Morris R.D. Drinking water and cancer // *Environ Health Perspectives*. – 1995. – 103 Suppl 8(Suppl 8). – P. 225–231.
- 48 Schullehner J., Hansen B., Thygesen M., Pedersen C. B., Sigsgaard, T. Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: A nationwide population-based cohort study // *International journal of cancer*. – 2018. – 143(1). – P. 73–79.
- 49 Almagambetov N., Grigoruk V. Degradation of Soil in Kazakhstan: Problems and Challenges. In: Simeonov, L., Sargsyan, V. (eds) *Soil Chemical Pollution, Risk Assessment, Remediation and Security*. // NATO Science for Peace and Security Series. Springer, Dordrecht, 2008.
- 50 What is soil pollution? www.environmentalpollutioncenters.org
- 51 Münzel T., Hahad O., Daiber A., Landrigan P. J., Soil and water pollution and human health: what should cardiologists worry about? // *Cardiovascular Research*. – 2022.
- 52 Genchi G, Sinicropi M.S, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020 May. – 17(11):3782. doi: 10.3390/ijerph17113782. PMID: 32466586; PMCID: PMC7312803.
- 53 Wang Y, Shi L, Li J, Li L, Wang H, Yang H. Long-term cadmium exposure promoted breast cancer cell migration and invasion by up-regulating TGIF // *Ecotoxicol Environ Saf*. –2019. –175. –P. 110–117.
- 54 Romaniuk A., Lyndin M., Sikora V., Lyndina Y., Romaniuk S., Sikora K. Heavy metals effect on breast cancer progression // *J Occup Med Toxicol Lond Engl*. – 2017. –12:32.

- 55 Silva M.P, Soave D.F, Ribeiro-Silva A, Poletti M.E. Trace elements as tumor biomarkers and prognostic factors in breast cancer: a study through energy dispersive x-ray fluorescence // BMC Res Notes. – 2012. –5:194.
- 56 Koual M., Tomkiewicz C., Cano-Sancho G., Antignac J.P., Bats A.S, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. Environ Health. – 2020. – 19(1):117. doi: 10.1186/s12940-020-00670-2.
- 57 Guo Y.J., Pan W.W., Liu S.B., Shen Z.F., Xu Y., Hu L.L. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis // Exp Ther Med. – 2020. – 19(3). – P. 1997–2007.
- 58 Kim E. K., & Choi, E. J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases // Biochimica et biophysica acta. – 2010. – 1802(4). – P. 396–405.
- 59 Kras Gene – Kras Proto-Oncogene, GTPase.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3845>
- 60 Li C., Vides A., Kim D., Xue J. Y., Zhao, Y., Lito, P. The G protein signaling regulator RGS3 enhances the GTPase activity of KRAS // Science. – 2021. – 374(6564). – P. 197–201.
- 61 Jancík S., Drábek J., Radzioch D., Hajdúch M. Clinical relevance of KRAS in human cancers // J Biomed Biotechnol. – 2010. – P. 150960.
- 62 Tariq K., Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms // Cancer Biol Med. – 2016. – 13(1). – P.120–135.
- 63 Dinu D., Dobre M., Panaitescu E., Bîrlă R., Iosif C., Hoara P., Caragui A., Boeriu M., Constantinoiu S., Ardeleanu C. Prognostic significance of KRAS gene mutations in colorectal cancer--preliminary study // J Med Life. – 2014. – 7(4). – P. 581-587.
- 64 Johnson G.L, Stuhlmiller T.J, Angus S.P, Zawistowski J.S, Graves L.M. Molecular pathways: adaptive kinome reprogramming in response to targeted inhibition of the BRAF-MEK-ERK pathway in cancer // Clin Cancer Res. –2014. – 20(10). – P. 2516-22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1081.
- 65 Levallet G, Bergot E, Antoine M, Creveuil C, Santos AO, Beau-Faller M, de Fraipont F, Brambilla E, Levallet J, Morin F, Westeel V, Wislez M, Quoix E, Debieuvre D, Dubois F, Rouquette I, Pujol JL, Moro-Sibilot D, Camonis J, Zalcman G; Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT). High TUBB3 expression, an independent prognostic marker in patients with early non-small cell lung cancer treated by preoperative chemotherapy, is regulated by K-Ras signaling pathway // Mol Cancer Ther. – 2012. –11(5). –P. 1203-13. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0899.

- 66 Kim H.S., Kim Y.J., & Seo Y.R. An Overview of Carcinogenic Heavy Metal: Molecular Toxicity Mechanism and Prevention // *Journal of cancer prevention*. – 2015. – 20(4). – P. 232–240.
- 67 Corradi M, Mutti A. Metal ions affecting the pulmonary and cardiovascular systems // *Met Ions Life Sci*. – 2011. – 8. – P. 81-105. PMID: 21473377.
- 68 Ali A.S., Nazar M.E., Mustafa R.M., Hussein S., Qurbani K., Ahmed S. K. "Impact of heavy metals on breast cancer (Review)" // *World Academy of Sciences Journal*. – 2024. – 4.
- 69 De' Angelis G.L., Bottarelli L., Azzoni C., De' Angelis N., Leandro G., Di Mario F., Gaiani F., & Negri F. Microsatellite instability in colorectal cancer // *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. – 2018. – 89(9-S). – P. 97–101.
- 70 Vilar E., & Gruber, S. B. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence // *Nature reviews. Clinical oncology*. – 2010. – 7(3). – P. 153–162.
- 71 Puliga, E., Corso S., Pietrantonio F., Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows // *Cancer Treatment Reviews*. – 2021. – 95. – P. 102175
- 72 Li K., Luo H., Huang L. et al. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know // *Cancer Cell Int*. – 2020. – 16.
- 73 Pećina-Šlaus N., Kafka A., Salamon I., Bukovac A. Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2020. – 7. 10.3389/fmolb.2020.00122
- 74 Brennetot C., Buhard O., Jourdan F., Flejou J.-F., Duval A. and Hamelin R. Mononucleotide repeats BAT-26 and BAT-25 accurately detect MSI-H tumors and predict tumor content: Implications for population screening // *Int. J. Cancer*. – 2005. – 113. – P. 446-450.
- 75 MSH2 gene. MedlinePlus Genetics.
<https://medlineplus.gov/genetics/gene/msh2/>
- 76 Oncogenes and Tumor Suppressor genes. American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/genes-and-cancer/oncogenes-tumor-suppressor-genes.html>
- 77 MSI. National Cancer Institute.
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/msi>
- 78 MSI screening. Hereditary Colorectal (Colon) Cancer.
<https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/genetic-tests-screening-prevention.html>
- 79 Khodeir M. Source Apportionment and Elemental Composition of PM_{2.5} and PM₁₀ in Jeddah City, Saudi Arabia // *Atmos Pollut Res*. – 2012.

- 80 Malandrino P., Russo M. Increased Thyroid Cancer Incidence in Volcanic Areas: A Role of Increased Heavy Metals in the Environment? // International Journal of Molecular Sciences. – 2020.
- 81 Andersen Z. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of brain tumor: the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) // Neuro-oncology. – 2018. doi:10.1093/neuonc/nox163
- 82 Hou L. Environmental chemical exposures and human epigenetics. International Journal of Epidemiology. – 2012. doi:10.1093/ije/dyr154
- 83 Alberg A.J, Brock M.V, Ford J.G, Samet J.M, Spivack S.D. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. – 2013. – 143(5 Suppl):e1S-e29S. doi: 10.1378/chest.12-2345. PMID: 23649439; PMCID: PMC4694610.
- 84 Liao L.M., Friesen M.C., Xiang Y.B., Cai H, Koh D.H., Ji B.T., Yang G, Li H.L., Locke S.J., Rothman N, Zheng W, Gao Y.T., Shu X.O., Purdue M.P. Occupational Lead Exposure and Associations with Selected Cancers: The Shanghai Men's and Women's Health Study Cohorts // Environ Health Perspect. – 2016. – 124(1). – P. 97-103. doi: 10.1289/ehp.1408171. PMID: 26091556; PMCID: PMC4710592.
- 85 Collin M.S., Venkatraman S.K., Vijayakumar N., Kanimozhi V., Arbaaz S.M., Stacey R.G., Anusha J., Choudhary R., Lvov V., Tovar G.I., Senatov F., Koppala S., Swamiappan S. Bioaccumulation of lead (Pb) and its effects on human: A review // Journal of Hazardous Materials Advances. – 2022. – V. 7. – P. 100094 <https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2022.100094>.
- 86 Huhti E., Poukkula A., Uksila E. Serum copper levels in patients with lung cancer // Respiration. – 1980. – 40(2). – P. 112-6. doi: 10.1159/000194259. PMID: 6255521.
- 87 Gaetke L.M., Chow-Johnson H.S., Chow C.K. Copper: toxicological relevance and mechanisms // Arch Toxicol. – 2014. – 88(11). – P. 1929-38. doi: 10.1007/s00204-014-1355-y. PMID: 25199685; PMCID: PMC4339675.
- 88 Adams T.N. Cobalt related interstitial lung disease // Respiratory Medicine. – 2017. – V. 129, – P. 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.008>.
- 89 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 21 апреля 2021 года № ҚР ДСМ -32. «Об утверждении Гигиенических нормативов к безопасности среды обитания». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 22 апреля 2021 года № 22595.
- 90 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24 ноября 2022 года № ҚР ДСМ-138. «Об утверждении Гигиенических нормативов показателей безопасности хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 25 ноября 2022 года № 30713.

- 91 Численность населения Республики Казахстан. Комитет по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан.
- 92 Гигиеническая оценка качества почвы населенных мест. Методические указания. – Москва, 1999. – С.14.
- 93 Andreev D.N., Dzyuba E.A. Total soil heavy metal contamination in various biotops at the territory of the Vishersky reserve. // General Biology. – 2016. – №18,2. – P. 283-287.
- 94 Ma L., Abuduwaili J., Smanov Z., Ge Y., Samarkhanov K., Saparov G., Issanova G. Spatial and vertical variations and heavy metal enrichments in irrigated soils of the Syr Darya river watershed, Aral sea basin, Kazakhstan. // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2019. – 16:4398. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224398>.
- 95 Liu W., Ma L., Abuduwaili J. Historical change and ecological risk of potentially toxic elements in the lake sediments from north Aral sea, Central Asia. // Applied Sciences. – 2020. – 10:5623. <https://doi.org/10.3390/app10165623>.
- 96 Zhang W., Ma L., Abuduwili J., Ge Y., Issanova G., Saparov G. Distribution Characteristics and Assessment of Heavy Metals in the Surface Water of the Syr Darya River, Kazakhstan. // Polish Journal of Environmental Studies. – 2020. – 29 (1). DOI: 10.15244/pjoes/104357
- 97 Issanova G., Abuduwaili J., Tynybayeva K., Kalybayeva A., Kaldybayev A., Tanirbergenov S., Ge Y. Assessment of the Soil Cover in the Dried Aral Seabed in Kazakhstan and Climate Change in the Region. // Water, Air and Soil Pollution. – 2022. <https://doi.org/10.1007/s11270-022-05966-2>
- 98 Tumor grade. Cancer.gov.
- 99 Чуб В.Е., Хабибуллаев П.К. Национальная программа действий по борьбе с опустыниванием в Республике Узбекистан. – Ташкент, 1999. – 131 с.
- 100 Кудайбергенова У.К., Матмуратова Г.И. Изучение влияния загрязнения атмосферного воздуха на состояние здоровья населения Приаралья. // Форум Молодых Ученых. – 2020. – № 6(46). – С.365-367.
- 101 Нажметдинова А.Ш., Сарманбетова Г.К. Оценка риска при воздействии стойких органических загрязнителей (СОЗ) и тяжелых металлов на население Приаралья. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

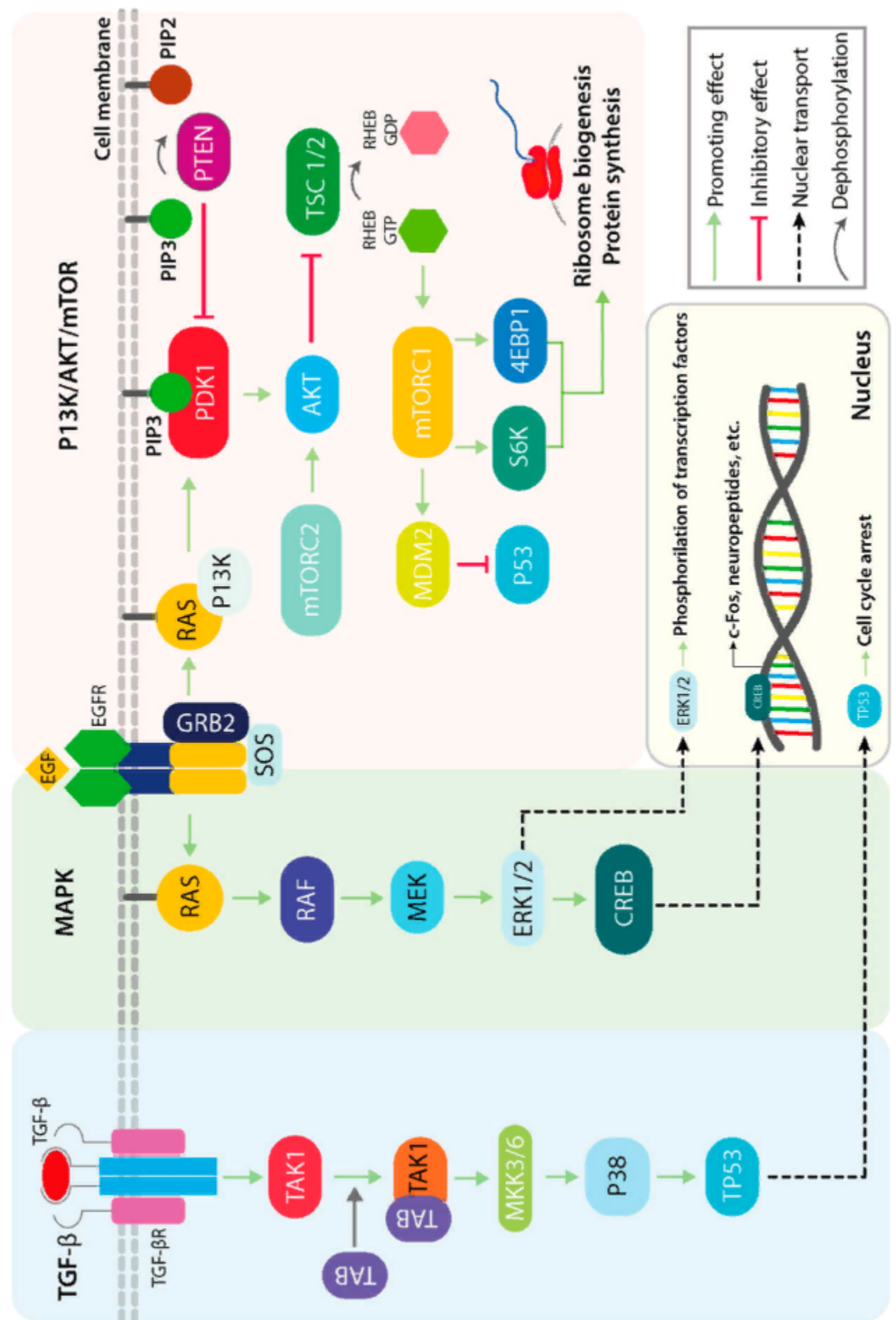
Рисунок 1.

Митоген-активируемая фосфаткиназа – путь, который активирует онкологический процесс раковой опухоли, который индуцирует рост клеток и апоптоз, а также некроз и клеточную смерть. После клеточной гибели клетка некротизируется и погибает. Есть остатки клеточной смерти,

Обычно сохраняются некоторые небольшие молчания рибонуклеиновых кислот, которые заглушают дезоксирибонуклеиновую кислоту и останавливают экспрессию генов. Другим способом обнаружения рака и опухолей является обнаружение циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоты, примерами этих кислот являются REA и CR-40.

У онкологических больных эти маркеры обычно повышены до 40-500 единиц на литр. Эти маркеры обнаруживаются в крови и других образцах, а также в мозговой жидкости и ликворах.

Изображение показано на следующей странице.



Parallel outline of several physiological roles of the TGF β /p38, mitogen-activated protein kinase (MAPK), and P13k/AKT/mTOR signaling pathways. The p38 mitogen-activated kinase can be activated following upstream cytokine stimulation of the TGF β pathway, which can subsequently activate TP53 in normal physiological conditions.

TGF β activation of p38 is not dependent on canonical SMAD signaling, but rather on the TAB/TAK1 complex and the MKK3/6 mitogen-activated protein kinase kinases. The canonical MAPK kinase pathway initiates with an extracellular stimulus in the form of growth factors (GFs) that bind and activate receptor tyrosine kinases (RTKs) on the cell membrane. Downstream activation of RAS, RAF and MEK in that order converge in the activation of the ERK1/2 transcription factor activator.

The P13K/AKT/mTOR cascade can also be activated via RTKs and RAS, and its main implications are related to metabolic signaling and protein synthesis that sustain cell growth. TGF β : transforming growth factor beta 1; p38: p38 kinase; P13k: phosphoinositide-3-kinase; AKT: v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1; mTOR: mechanistic target of rapamycin kinase; TAB: TGF-beta activated kinase 1 binding protein 2; TAK1: TGF-beta activated kinase 1; MKK3/6: mitogen-activated protein kinase kinase 3; RAS: small G-protein; RAF: Raf oncogene; MEK: MAP kinase-ERK kinase; RTKs: Receptor tyrosine kinases.

Braicu C, Buse M, Busuioc C, Drula R, Gulei D, Raduly L, Rusu A, Irimie A, Atanasov AG, Slaby O, et al. A Comprehensive Review on MAPK: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *Cancers*. 2019; 11(10):1618.
<https://doi.org/10.3390/cancers11101618>