

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 6; EGFR (немелкоклеточный рак лёгких): L858R, делеция 19 экзона; BRAF (меланомы): мутация V600E.

5. Оценка загрязнённости почвы

Для расчёта интегральной оценки загрязнённости почвы использовался метод Саста, 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 (МАРК), 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* ресептор 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 аландаушылық 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 **MAP-каскад** гендеріндегі (*KRAS*, *EGFR*, *BRAF*) мутацияларды анықтау.
4. Арал теңізі өңіріндегі экологиялық дағдарыс жағдайында қоршаған ортадағы ластаушы заттардың концентрациясы мен **MAP-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, 6 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 индексі (Zc) 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 нүктеде, 2–11 есе, қорғасын – 6 нүктеде, 1,2–7,1 есе, ал кобальт – 5 нүктеде, 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 (MAPK) 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., Рыспаубетов 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 6; 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.