

УДК: 616.33-006.6:575.224.22(575.2)

Кыргыз популяциясындагы ашказан рагы оорулуулардагы генетикалык мутациялардын жыштыгы

Э. Э. Омурбаев, Н. Д. Бакиров, А. К. Тойгонбеков, Э. К. Макимбетов, С. Д. Диясбеков

Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигине караштуу Улуттук онкология жана гематология борбору, Бишкек, Кыргыз Республикасы

МАКАЛА ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ КОРУТУНДУ

*Негизги сөздөр:*Ашказан рагы
Мурас формалары
Гендер
Полиморфизм
Алдын ала жакындык*Киришүү.* Ашказан рагы - бул эң кеңири таралган жана өлүмгө алып келген рактардын бири, жыл сайын бир миллион жаңы учур жана 720 000ден ашык өлүм катталат. Оорунун негизги бөлүгү кеч стадияларда аныкталган. *Helicobacter pylori* инфекциясы жана ашыкча салмак сыяктуу факторлор ашказан рагынын ар кандай түрлөрүнүн өнүгүшүндө маанилүү роль ойнойт.*Изилдөөнүн максаты* - кыргыз популяциясында ашказан рагына мутациялардын жана мурасталган алдын ала жакындыктын кеңири таралышын изилдөө.*Материалдар жана усулдар.* Изилдөөгө 2017-2019-жылдар аралыгында Кыргызстандын Улуттук онкология жана гематология борборунда байкоого алынган 113 ашказан рагына чалдыккан бейтаптар киргизилди. Бардык бейтаптар маалыматка негизделген макулдук беришкен жана изилдөө этика комитети тарабынан бекитилген. TP53, POLD1, RET, PALB2, FANCA, FANCD2 жана BRCA2 гендери полимезалык чынжыр реакциясы аркылуу изилденди.*Натыйжалар жана талкуулар.* Бейтаптардын 6,2% (113 ичинен 7 адам) патогендик же мүмкүн болуучу патогендик мутациялары табылган. Алардын көпчүлүгү (85,7%) эркектер болгон. TP53, POLD1 жана BRCA2 мутациялары аныкталган. Ошондой эле, аутосомдук-рецессивдик оорулардын гендеринде гетерозиготтук мутациялар аныкталган. Кыргызстандагы мурас формаларынын ашказан рагынын дэңгээли дүйнөлүк маалыматтарга шайкеш келет.*Жыйынтык.* Кыргызстанда ашказан рагына чалдыгып калуунун жогорку дэңгээли генетикалык мутацияларды тереңирээк изилдөөнүн зарылдыгын тастыкты турат. TP53 мутациялары жана башка генетикалык өзгөрүүлөр дарылоонун потенциалдуу прогностикалык жана предиктивдүү маркер катары кызмат кыла алат.**Адрес для переписки:**Омурбаев Эрнис Эркимбекович, 720020,
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева 92а
Национальный центр онкологии и гематологии (НЦОГ)
Тел.: + 996 550233897
E-mail: omurbaev_ernis@mail.ru**Contacts:**Omurbaev Ernise Erkimbekovich, 720020,
92 a, Akhunchunbaev str, Bishkek, Kyrgyz Republic
National Center of Oncology and Hematology (NCOG)
Phone: +996 550233897
E-mail: omurbaev_ernis@mail.ru**Для цитирования:**Омурбаев Э.Э., Бакиров Н.Д., Тойгонбеков А.К., Макимбетов Э. К., Диясбеков С. Д. Частота генетических мутаций у больных раком желудка в кыргызской популяции. Научно-практический журнал «Здравоохранение Кыргызстана» 2025, № 3, с. 88-92.
doi.10.51350/zdravkg2025.3.9.13.88.92**Citation:**

Omurbaev E.E., Bakirov N.D., Toygonbekov A.K., Makimbetov E.K., Diyasbekov S.D. Frequency of genetic mutations in patients with gastric cancer in the Kyrgyz population. Scientific practical journal "Health care of Kyrgyzstan" 2025, No.3, p. 88-92. doi.10.51350/zdravkg2025.3.9.13.88.92

Частота генетических мутаций у больных раком желудка в кыргызской популяции

Э. Э. Омурбаев, Н. Д. Бакиров, А. К. Тойгонбеков, Э. К. Макимбетов, С. Д. Диясбеков

Национальный центр онкологии и гематологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова:

Рак желудка
 Наследственные формы
 Гены
 Полиморфизм
 Предрасположенность

Введение. Рак желудка является одним из наиболее распространенных и смертоносных видов онкозаболевания, с почти миллионом новых случаев и более 720 000 смертей ежегодно. Основная часть случаев диагностируется на поздних стадиях. Инфекция *Helicobacter pylori* и факторы, такие как ожирение, играют важную роль в развитии различных типов рака желудка.

Цель исследования. Изучить частоту генетических мутаций и наследственной предрасположенности к раку желудка в кыргызской популяции.

Материалы и методы. В исследование были включены 113 пациентов с раком желудка, наблюдавшихся в Национальном центре онкологии и гематологии Кыргызстана с 2017 по 2019 годы. Все пациенты подписали информированное согласие, и исследование было одобрено этическим комитетом. Изучались гены TP53, POLD1, RET, PALB2, FANCA, FANCD2 и BRCA2 с использованием полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение. У 6,2 % пациентов (7 из 113) были выявлены патогенные или вероятно патогенные мутации. Большинство из них (85,7 %) были мужчинами. Выявлены мутации в генах с высокой пенетрантностью, включая TP53, POLD1 и BRCA2. Обнаружены также гетерозиготные мутации в генах, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями. Частота наследственных форм рака желудка в Кыргызстане соответствует мировым данным.

Заключение. Высокий уровень заболеваемости раком желудка в Кыргызстане подтверждает необходимость дальнейшего изучения генетических мутаций. Мутации TP53 и другие генетические изменения могут служить потенциальными прогностическими и предиктивными маркерами для лечения.

The frequency of genetic mutations in stomach cancer in the Kyrgyz population

E.E. Omurbaev, N.D. Bakirov, A.K. Toigonbekov, E.K. Makimbetov, S. D. Diiasbekov

National Center of Oncology and Hematology under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Key words:

Stomach cancer
 Hereditary forms
 Genes
 Polymorphism
 Predisposition

Introduction. Stomach cancer is one of the most common and deadly types of cancer, with nearly one million new cases and over 720,000 deaths annually. Most cases are diagnosed at advanced stages. Infection with *Helicobacter pylori* and factors such as obesity play a significant role in the development of various types of stomach cancer.

Objective of the study. To investigate the frequency of genetic mutations and hereditary predisposition to stomach cancer in the Kyrgyz population.

Materials and Methods. The study included 113 patients with stomach cancer who were observed at the National Center for Oncology and Hematolo

gy of Kyrgyzstan from 2017 to 2019. All patients provided informed consent, and the study was approved by the ethics committee. Genes TP53, POLD1, RET, PALB2, FANCA, FANCD2, and BRCA2 were studied using polymerase chain reaction.

Results and Discussion. Pathogenic or likely pathogenic mutations were identified in 6.2% of patients (7 out of 113). The majority of these patients (85.7%) were men. Mutations were found in high-penetrance genes, including TP53, POLD1, and BRCA2. Heterozygous mutations were also detected in genes associated with autosomal recessive disorders. The frequency of hereditary forms of stomach cancer in Kyrgyzstan is consistent with global data.

Conclusion. The high incidence of stomach cancer in Kyrgyzstan underscore the need for further investigation into genetic mutations. Mutations in TP53 and other genetic alterations may serve as potential prognostic and predictive markers for treatment.

Введение

Ежегодно диагностируется почти миллион новых случаев рака желудка, что делает его пятым по распространенности видом онкозаболевания в мире [1-2]. После рака легких и печени рак желудка является одним из самых смертоносных видов злокачественных опухолей, ежегодно уносящим жизни более 720 000 человек [3]. Одна треть всех случаев этого онкозаболевания диагностируется в кардиальном отделе желудка, то есть в слизистой оболочке, расположенной примерно в пяти сантиметрах от желудочно-пищеводного перехода [4], а две трети — в слизистой оболочке, расположенной дистальнее кардиального отдела (рак, не связанный с кардиальным отделом) [5, 6]. Гистологически подразделяется на кишечный рак, который напоминает слизистую оболочку кишечника и имеет железистые образования с межклеточными соединениями, и диффузный рак, при котором наблюдаются скопления клеток, не связанные друг с другом, и инфильтрированная строма [7]. К диффузным видам рака относятся аденокарциномы с кольцевидными клетками, при которых увеличенная внутриклеточная слизистая оболочка прижимает ядро к периферии клетки. Эти анатомические и гистологические классификации связаны с эпидемиологией. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) тесно связана с раком кишечника, не относящимся к кардиальному типу, в то время как ожирение или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) сильнее влияют на кардиальный тип рака. В основном благодаря программам по искоренению *H. pylori* заболеваемость некардиальным раком снижается, в то время как заболеваемость кардиальным раком увеличивается, особенно в странах с высоким уровнем ожирения [8].

Изучение молекулярно-генетических изменений, связанных с развитием рака желудка, в сочетании с воздействием факторов внешней среды, имеет перспективное клиническое значение для понимания

механизмов возникновения злокачественного процесса. В связи с этим особый научный интерес представляет исследование частоты генетических мутаций на примере этнической кыргызской популяции.

Цель исследования – изучить частоту генетических мутаций, наследственную предрасположенность к раку желудка в коренной этнической группе - кыргызов.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 113 пациентов с РЖ, наблюдавшихся или проходивших лечение в Национальном центре онкологии и гематологии Министерства здравоохранения КР с 2017 по 2019 годы. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все больные участвовали в молекулярно-генетическом исследовании на основании критериев включения: пациенты с диагностированным РЖ; пациенты кыргызской национальности; пациенты не являются родственниками друг другу. Были изучены следующие гены: TP53, POLD1, RET, PALB2, FANCA, FANCD2 и BRCA2. Исследование проведено в Институте биохимии Национального центра кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова МЗ КР. Образцы периферической крови собирались у всех участников в две пробирки с ЭДТА (по 5 мл каждая). ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN) в соответствии с протоколом производителя и количественно определяли с помощью флуориметра Qubit 3.0. Количество 100 нг изолированной ДНК использовалось для подготовки библиотек секвенирования с использованием набора КАРА HyperPlus (Roche, Базель, Швейцария) путем ферментативной или ультразвуковой фрагментации в соответствии с инструкциями производителя. Размер полученных фрагментов библиотеки оценивали с помощью биоанализатора Agilent 2100 (Agilent technologies, Санта-Клара, Калифорния, США). Количественный ана

лиз конечных библиотек проводили с помощью флуориметра Qubit 3.0 (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США). Панель генов состояла из кодирующих областей и фланкирующих последовательностей генов.

Результаты исследования

Было проведено молекулярно-генетическое исследование у 113 лиц с диагнозом «рак желудка» (РЖ). Все они принадлежали к коренной этнической группе - кыргызам. Возраст пациентов варьировался от 36 до 79 лет, средний возраст составил $57,6 \pm 8,9$. Распределение по полу было следующим: 35 женщин (31 %) и 78 мужчин (69 %). Все диагнозы РЖ были определены в соответствии с классификацией Лорена. Кишечный тип выявлен в 77 случаях (68,1 %), диффузный тип – 21 случай (18,6 %) и смешанный тип – 15 случаев (13,3 %). Все пациенты определялись на носительство или инфицированность *H. Pylori*. У большинства пациентов *H. Pylori* был отрицательным (85 %), а в 15 % случаев – положительным. Ранние стадии (1 и 2) были выявлены в 20 % случаев, тогда как в 80 % случаев отмечены поздние стадии рака.

Результаты молекулярно-генетического исследования показывают, что 6,2 % пациентов (7/113) в когорте имели патогенные или вероятно патогенные генетические варианты. Достижения в области генетики онкологии повысили эффективность выявления патогенных/вероятно патогенных вариантов зародышевой линии или «pathogenic/likely pathogenic variant» (PV/LPV). Внутри группы 3,5 % пациентов (4/113) имели гетерозиготные варианты PV/LPV в генах с высокой пенетрантностью, таких как TP53, POLD1, RET и BRCA2. Известно, что соматические мутации в гене TP53 являются одними из наиболее частых изменений при раке у человека, а мутации зародышевой линии являются основной причиной синдрома Ли-Фраумени, который предрасполагает к широкому спектру онкологических заболеваний с ранним началом. Большинство мутаций представляют собой замены одного основания, распределенные по всей кодирующей последовательности. Их различные типы и положения могут указывать на природу мутагенных механизмов, участвующих в этиологии рака. Каталитическая субъединица дельта-полимеразы ДНК – это фермент, который у человека кодируется геном POLD1 в комплексе дельта-полимеразы ДНК. DPOD1 отвечает за синтез отстающей цепи ДНК, а также участвует в некоторых процессах на ведущей цепи. Субъединица DPOD1 кодирует как домены, полимеризующие ДНК, так и экзонуклеазы, которые обеспечивают белку важную

вторую функцию – корректуру для обеспечения точности репликации во время синтеза ДНК, а также ряд типов репарации ДНК, связанных с репликацией, после повреждения ДНК. Мутации зародышевой линии, нарушающие активность POLD1, связаны с несколькими типами наследственного рака. Исследования POLD1 подчеркивают важность поддержания стабильности генома для ограничения опухолеобразования. В настоящее время неясно, является ли повышенный уровень онкогенеза, связанный с дефектами POLD1, результатом увеличения количества замен оснований или коллапса вилки и образования двойных разрывов цепей ДНК. Ген RET играет важную роль в развитии рака, так как мутации в этом гене приводят к нарушению контроля над ростом и делением клеток. В норме ген RET кодирует трансмембранный тирозинкиназный рецептор, который участвует в передаче сигналов внутрь клеток. Этот белок необходим для развития различных тканей и органов.

Выявлено, что 2,7 % пациентов (3/113) оказались носителями гетерозиготных мутаций в генах, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями, в частности PALB2, FANCA и FANCD2. У одного пациента была определена комбинация двух гетерозиготных вариантов в генах RET и BRCA2. Все пациенты, идентифицированные выше, дали отрицательный результат на *H. Pylori*. Клинически значимые варианты были выявлены преимущественно у мужчин (6/7, 85,7 %), средний возраст составил 64,5 года.

Среди выявленных патогенных вариантов было четыре (50 %) сдвига рамки считывания, два (25 %) миссенса и два (25 %) нонсенса генетических изменения. Варианты потери функции были выявлены в генах BRCA2, POLD1, PALB2, FANCA и FANCD2. Всего четыре (50 %) из восьми вариантов были ранее зарегистрированы, а четыре (50 %) были новыми.

Заключение

Для Кыргызстана характерны высокие уровни заболеваемости раком желудка. В основном представлен спорадическими формами. Частота наследственных форм низкая и соответствует некоторым исследованиям, проведенным в азиатских государствах. Необходимо знать, что мутации TP53 и некоторые другие также являются потенциальными прогностическими и предиктивными маркерами, а также мишенями для фармакологического вмешательства.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *The Lancet* 2016; 388(10060): 2654–64.
2. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(5): 700–13.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–86.
4. Siewert J, Stein H. Carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology and extent of resection. *Diseases of the Esophagus* 1996; 9(3): 173–82.
5. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut* 2015; 64(12): 1881–8.
6. Liu X, Meltzer SJ. Gastric Cancer in the Era of Precision Medicine. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 2017; 3(3): 348–58.
7. Ma J, H S, Kapesa L, Zeng S Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncology Letters* 2016; 11(5): 2959.
8. Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., Мареева Д.В., Колбасников С.В., Бордин Д.С. Н. pylori как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики // Альманах клинической медицины. 2019; 47 (6): 535–547. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-052 Voynovan I.N., Embutnieks Yu.V., Mareeva D.V., Kolbasnikov S.V., Bordin D.S. N. pylori as a risk factor for gastric cancer: evidence base and primary prevention strategy // Almanac of Clinical Medicine. 2019; 47 (6): 535–547 doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-052 (in Rus)

Авторы:

Омурбаев Эрнис Эркимбекович, врач-онкохирург, Национального центра онкологии и гематологии МЗ, Бишкек, Кыргызская Республика

Бакиров Нурбек Дуйшенбаевич, кандидат медицинских наук, зав. отделением анестезиологии и реанимации Национального центра онкологии и гематологии МЗ, Бишкек, Кыргызская Республика

Тойгонбеков Айвар Кенешбекович, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением абдоминальной и общей онкологии Национального центра онкологии и гематологии МЗ, Бишкек, Кыргызская Республика

ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-7937-2330>

Макимбетов Эмил Кожшович, доктор медицинских наук, зав. каф. онкологии Кыргызско-Российского Славянского Университета имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-1580-3530>

Диясбеков Санжар Диясбекович, врач-онкохирург Национального центра онкологии и гематологии МЗ, Бишкек, Кыргызская Республика

Authors:

Omurbaev Ernis Erkimbekovich, oncology surgeon, National Center for Oncology and Hematology of the Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic

Bakirov Nurbek Duishenbaevich, Candidate of Medical Sciences, Head, Department of Anesthesiology and Reanimation, National Center of Oncology and Hematology, Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic

Toigonbekov Aivar Keneshbekovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Abdominal and General Oncology, National Center for Oncology and Hematology, Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic

ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-7937-2330>

Makimbetov Emil Kozhoshovich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Oncology, Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-1580-3530>

Diasbekov Sanzhar Diiasbekovich, oncosurgeon, National Center of Oncology and Hematology, Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic

Поступила в редакцию 20.08.2025

Принята к печати 01.09.2025

Received 20.08.2025

Accepted 01.09.2025