

**«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ»
КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМ**

Философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған диссертациялық
жұмыстың

АННОТАЦИЯСЫ

**«Қазақстанның негізгі этникалық популяциясында өздігінен болатын
ми ішілік қан құйылудың даму қаупі мен ағым сипатына клиникалық-
генетикалық факторлардың әсерін болжамдық бағалау»**

Білім беру бағдарламасы: 8D10100 «Медицина»

Орындаушы: Мұратбекова Шынар Сабитовна

Ғылыми кеңесшілер:

Григолашвили М.А., м.ғ.к., қауымдастырылған профессор, «ҚМУ» КеАҚ
неврология, психиатрия және реабилитология кафедрасының меңгерушісі

Кадырова И.А., PhD, профессор, «ҚМУ» КеАҚ Өмір туралы ғылымдар
институтының директоры

Шетелдік ғылыми кеңесші:

Вайва Хендриксон, PhD, MD, профессор, Биомедициналық ғылымдар
институты, Медицина факультеті, Вильнюс университеті (Вильнюс, Литва)

Қарағанды, 2026 жыл

Зерттеудің өзектілігі

Спонтанды ми ішілік қан құйылу (МИҚ) барлық инсульт түрлерінің ішінде екінші орынды алады және өлім-жітім мен мүгедектіктің ең жоғары көрсеткіштерімен сипатталады. 2021 жылғы аурулардың жаһандық ауыртпалығы (GBD) зерттеуінің деректері бойынша әлемде барлық түрдегі инсульттің 93,8 млн жағдайы тіркелген, бұл ретте МИҚ үлесіне инсульттен болатын барлық өлімнің 45,6%-ы және DALY-мен өлшенетін инсульттің жалпы ауыртпалығының 49,5%-ы тиесілі. МИҚ кезіндегі отыз күндік өлім-жітім дамыған елдерде 30–40%-ға, ал табысы төмен елдерде 40–55%-ға жетеді, ал жақсы функционалдық нәтиже аман қалған науқастардың тек 31,2%-ында байқалады.

Қазақстанда, Zhakhina және авторластардың (2022) деректері бойынша, МИҚ үлесіне жедел ми қан айналымы бұзылысының ауруханаға жатқызылған барлық жағдайларының 19%-ы тиесілі; МИҚ бар науқастардың орташа жасы (59,2 жас) ишемиялық инсультке (64,8 жас) қарағанда айтарлықтай төмен, ал науқастардың 58,3%-ы еңбекке қабілетті жаста. Орталық Азиялық, соның ішінде қазақ популяцияларында МИҚ-тың генетикалық детерминанттары іс жүзінде зерттелмеген.

Ми тамырларының базальды мембраналарының маңызды компоненті - IV типті коллагеннің $\alpha 2$ -тізбегін кодтайтын *COL4A2* гені МИҚ-қа генетикалық бейімділікті зерттеуде перспективалы кандидат ретінде қарастырылады. Еуропалық популяцияларда *COL4A2* генінің rs9515199 полиморфизмінің минорлық С-аллелі терең МИҚ қаупінің жоғарылауымен байланысты: OR = 1,24–1,28, ал азиялық популяцияларда деректер қайшылықты: жапон популяциясында ассоциация расталмаған, қытайлық хань популяциясында сол геннің басқа полиморфизмдері ұқсас қауіппен байланысты. Бірегей шығыс- және батыс-еуразиялық аралас генофондына ие қазақ популяциясы үшін мұндай зерттеулер бұрын жүргізілмеген.

МИҚ үшін бар болжамдық шкалалар (ICH Score, FUNC Score, MAX ICH Score, ICH-FOS, MICH Score) оқиғадан кейінгі болып табылады, орындалған нейровизуализацияны талап етеді, генетикалық маркерлерді қамтымайды және негізінен еуропалық және солтүстік америкалық когорталарда валидацияланған, бұл олардың қазақ популяциясындағы клиникаға дейінгі қауіпті стратификациялау міндеттері үшін қолданылуын шектейді.

Осылайша, Қазақстандағы МИҚ-тың жоғары аурушандығы, *COL4A2* генінің айқын популяциялық пластикалылығы және популяцияға тән болжамдық алгоритмдердің болмауы осы диссертациялық зерттеудің өзектілігін айқындайды.

Зерттеу мақсаты: эпидемиологиялық деректерді ескере отырып, қазақ популяциясында спонтанды ми ішілік қан құйылудың клиникалық және генетикалық қауіп факторларын бағалау, олардың аурудың клиникалық-нейровизуализациялық сипаттамаларымен байланысын зерттеу және қауіпті стратификациялаудың болжамдық алгоритмін әзірлеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Этникалық ерекшеліктерді анықтау үшін жас-стандартталған аурушандық, ауруханалық өлім-жітім және популяциялық өлім-жітім көрсеткіштерін есептей отырып, Қарағанды облысында спонтанды МИҚ-қа эпидемиологиялық талдау жүргізу.
2. "Жағдай–бақылау" типті зерттеуде спонтанды МИҚ-тың болуымен негізгі өзгертілмейтін (жыныс, жас) және өзгертілетін (артериялық гипертензия, қант диабеті, алкоголь қолдану, темекі шегу, семіздік) факторлардың өзара байланысын бағалау.
3. *COL4A2* генінің rs9521732, rs9521733 және rs9515199 полиморфизмдерінің аллель және генотип жиіліктерін анықтау, олардың МИҚ даму қаупімен ассоциациясын бағалау, сондай-ақ ассоциация бағытын еуропалық популяциялардың деректерімен салыстыру.
4. *COL4A2* генінің rs9515199 полиморфизмінің МИҚ локализациясымен және клиникалық-нейровизуализациялық сипаттамаларымен байланысын зерттеушілік талдау жүргізу.
5. МИҚ бар адамдарды және бақылау тобын ажырату үшін клиникалық-генетикалық классификациялық модельді (қауіп балдық шкаласын) әзірлеу, оның ішкі дискриминациялық қабілетін және генетикалық маркердің инкременталдық құндылығын бағалау.

Зерттеу объектісі -верификацияланған спонтанды ми ішілік қан құйылуы бар науқастар (этникалық қазақтар) және 2020–2021 жылдар аралығында Қарағанды облысының медициналық ұйымдарында тексерілген бақылау тобының адамдары (n=327: 162 науқас, 165 бақылау); бірінші кезеңде Қарағанды облысының 2018–2020 жылдарға арналған МИҚ бар науқастардың ретроспективті эпидемиологиялық когортасы талданды (n=1657).

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

1. Алғаш рет Қарағанды облысының материалында жас стандарттауын қолдану арқылы ІМҚ (ішкі ми қан құйылуы) аурушандығындағы

- этникалық айырмашылықтар көрсетілді (1,47 есе ұлғаю), стандартталмаған көрсеткіштерде мұндай айырмашылықтар болмаған кезде (1,04), бұл популяциялық қауіп факторларының бар екенін көрсетеді.
2. Алғаш рет Қарағанды облысының материалында қазақ ұлтындағы адамдардың іріктемесінде спонтанды ішкі ми қан құйылуымен байланысты клиникалық және генетикалық факторларды кешенді зерттеу жүргізілді.
 3. Алғаш рет зерттелген іріктемеде *COL4A2* генінің rs9521732, rs9521733 және rs9515199 полиморфизмдері зерттелді. rs9515199 С-аллелінің аурудың төмен мүмкіндіктерімен байланысу үрдісі анықталды (түзетілмеген OR = 0,23–0,50; қант диабеті, алкогольді тұтыну, жас және жынысқа түзетілген лог-аддитивті модель: OR = 0,55; 95% СИ: 0,39–0,77). Жиілік таралуындағы айырмашылық анықталды (қазақ популяциясында 0,47 қарсы еуропалық популяцияларда 0,40) және әсердің қарама-қарсы бағыты, бұл еуропалық деректерді Орталық Азия популяцияларына тікелей экстраполяциялау мүмкіндігін күмәнге қояды.
 4. rs9515199 полиморфизмінің ішкі ми қан құйылуының локализациясымен және клиникалық-нейровизуализациялық сипаттамаларымен ықтимал байланысына зерттеушілік талдау жүргізілді.
 5. Бұрын қолданылмаған салмақ коэффициенттерінің комбинациясына негізделген клиникалық және генетикалық предикторларды біріктіретін болжамдық алгоритм ұсынылды (Қазақстан Республикасының авторлық куәлігі № 71562). Алғаш рет rs9515199 генетикалық маркерінің инкременталдық құндылығына сандық баға берілді; алайда оны қосу модельдің дискриминациялық қабілетін айтарлықтай жақсартуға әкелмеді ($p = 0,137$), бұл қазақ популяциясында ІМҚ қауіпін стратификациялауда жиі кездесетін генетикалық варианттардың рөлін нақтылайды. Оны клиникалық тәжірибеде қолданудың алдында тәуелсіз іріктемеде сыртқы проспективті валидация жүргізілуі тиіс.

Теориялық маңыздылығы

1. Алынған деректер спонтанды ішкі ми қан құйылуы эпидемиологиясының популяциялық айырмашылықтары туралы түсініктерді кеңейтеді және этникалық топтар арасындағы жалпы аурушандық көрсеткіштерін салыстыру, егер салыстырылатын топтардың жас құрамындағы айырмашылық ескерілмесе, жалған теріс қорытындыларға әкелетінін көрсетеді.
2. *COL4A2* генінің rs9515199 полиморфизмінің С-аллелінің ішкі ми қан құйылуының қауіпімен байланысының еуропалық популяциялармен салыстырғанда қарама-қарсы бағыты анықталды, бұл еуропалық популяцияларда орындалған генетикалық-ассоциативті зерттеулердің

нәтижелерін Орталық Азия популяцияларына тікелей экстраполяциялау мүмкін еместігін көрсетеді және популяцияға тән зерттеулердің қажеттілігін негіздейді.

3. *COL4A2* генінің үш полиморфизмінің аллельдері мен генотиптерінің жиіліктері туралы алынған деректер алғаш рет Қазақстан Республикасы халқының генетикалық сипаттамасын толықтырады және аймақтағы кейінгі генетикалық-эпидемиологиялық зерттеулерді жоспарлау кезінде референстік ретінде пайдаланылуы мүмкін.
4. Жұмыстың нәтижелері жоғары таралған қауіп факторы бар ауруларды зерттеу кезінде «жағдай-бақылау» дизайнының методологиялық шектеуін көрсетеді: деректердің толық бөлінуі жағдайында мұндай фактор үшін мүмкіндіктер қатынасының шекті бағасы болмайды, бұл цереброваскулярлық ауруларды зерттеуді жоспарлау және түсіндіру кезінде ескерілуі қажет.
5. Алғаш рет қазақ популяциясында клиникалық және генетикалық факторларды бірыңғай болжамдық модельде салыстыру орындалды. Жеке жиі кездесетін генетикалық варианттың (rs9515199) модельдің дискриминациялық қабілетіне қосқан үлесі басым клиникалық фактор (артериялық гипертензия) аясында шектеулі екені көрсетілді, бұл ішкі ми қан құйылуының қауіпін стратификациялауда жекелеген SNP-терді пайдаланудың нақты мүмкіндіктері туралы түсініктерді нақтылайды. Оны клиникалық тәжірибеде қолданудың алдында тәуелсіз іріктемеде сыртқы проспективті валидация жүргізілуі тиіс.

Практикалық маңыздылығы

1. Зерттелген іріктемеде ішкі ми қан құйылуының артериялық гипертензия, қант диабеті және алкогольді орташа/ауыр тұтыну сияқты өзгертілетін қауіп факторларының маңыздылығы расталды, олар денсаулық сақтаудың алғашқы буыны кезеңінде халықты қауіп дәрежесі бойынша стратификациялау кезінде ескерілуі мүмкін.
2. Өзірленген болжамдық алгоритм (Қазақстан Республикасының авторлық куәлігі № 71562) қазақ популяциясында ІМҚ қауіпін стратификациялаудың алдын ала құралы ретінде қарастырылуы мүмкін. Оны клиникалық тәжірибеде қолданудың алдында тәуелсіз іріктемеде сыртқы проспективті валидация жүргізілуі тиіс.
3. Этникалық тиесілілік бөлігінде көрсеткіштерді жас стандарттау әдістемесі республиканың басқа аймақтарын талдау кезінде пайдаланылуы мүмкін.

Қорғауға шығарылатын қағидалар:

1. Қарағанды облысы халқының этникалық топтары арасындағы спонтанды ішкі ми қан құйылуының эпидемиологиялық ерекшеліктеріндегі айырмашылықтар топтардың жас құрамын

ескергеннен кейін ғана анықталады: қазақтарда аурушандық жоғары, ал ауруханалық өлім-жітім төмен, соның салдарынан топтар арасында халықтың өлім-жітімі ерекшеленбейді.

2. Зерттелген іріктемедегі спонтанды ішкі ми қан құйылуының өзгертілетін қауіп факторлары артериялық гипертензия, қант диабеті және алкогольді орташа немесе ауыр тұтыну болып табылады; темекі шегу мен семіздік аурумен байланыс көрсетпеді.
3. *COL4A2* генінің rs9515199 полиморфизмінің С-аллелін тасымалдау қазақ популяциясында спонтанды ішкі ми қан құйылуының төмен мүмкіндіктерімен байланысты, байланыстың бағыты еуропалық популяцияларда анықталғанға қарама-қарсы.
4. *COL4A2* генінің rs9515199 полиморфизмінің С-аллелін тасымалдау қазақ популяциясында спонтанды ішкі ми қан құйылуының терең локализациясы үшін төмен мүмкіндіктермен байланысты, байланыстың бағыты еуропалық популяцияларда анықталғанға қарама-қарсы.
5. Өзірленген клиникалық-генетикалық модель жоғары ішкі дискриминациялық қабілетке ие. rs9515199 қосу клиникалық модельмен салыстырғанда болжамдық қабілеттің шамалы ғана өсуін қамтамасыз етеді.

Зерттеу "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ Жергілікті этикалық комитетімен мақұлданды (2020 жылғы 19 маусымдағы № 57 хаттама; 2026 жылғы 3 маусымдағы № 11 хаттама). Әрбір қатысушыдан (немесе оның заңды өкілінен) жазбаша хабардар етілген келісім алынды. Зерттеу Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының Хельсинки декларациясының қағидаттарына сәйкес орындалды.

Диссертацияның басқа ғылыми-зерттеу жұмыстарымен байланысы:

Диссертация ҚР БҒМ гранттық қаржыландыру жобасының №0120РК00254 «Спонтанды интрацеребральды қан құйылу кезінде аурудың даму қаупі мен ағымының сипатына клиникалық-генетикалық факторлардың әсерін болжамдық бағалау» шеңберінде орындалды, Бағдарлама шифры AP08957527.

Диссертациялық зерттеу нәтижелерін апробациялау. Диссертацияның негізгі қағидалары мыналарда ұсынылды, баяндалды және талқыланды:

IX Нейрофорум "Қазандағы нейроғылымдар апталығы -2023" / IX Бүкілресейлік ғылыми-практикалық конференция "Бехтерев оқулары-2023" (Қазан қ., Ресей, 2023 жылғы 14–17 ақпан), I дәрежелі диплом;

"Клиникалық, эксперименттік неврология, нейрохирургия және нейрофизиологияның өзекті мәселелері" халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Алматы қ., Қазақстан, 2023 жылғы 26–27 мамыр), I дәрежелі диплом;

"Жас ғалым" конференциясы (Қарағанды қ., Қазақстан, 2023 жылғы 27 мамыр);

"Генетика және физиология: өткені, бүгіні, болашағы" халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Алматы қ., Қазақстан, 2025 жылғы 27–30 мамыр).

Автордың жеке үлесі. Автор әдебиеттерге аналитикалық шолуды өз бетінше жүргізді, бастапқы клиникалық материалды жинау мен өңдеуді, электрондық дерекқорды қалыптастыруды орындады. Биологиялық материалды алу және молекулалық-генетикалық зерттеу (ДНҚ бөлу, *COL4A2* генінің үш полиморфизмін генотиптеу) жүргізілді. Статистикалық талдау жеке орындалды және алынған деректер негізінде болжамдық алгоритм әзірленді (авторлық куәлік № 71562), ғылыми мақалалар дайындалып, жарияланды.

Зерттеу нәтижелерін практикаға енгізу. Диссертациялық зерттеу нәтижелері "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ білім беру процесіне, сондай-ақ клиникалық практикаға ("Қалалық бастапқы медициналық-санитарлық көмек орталығы" ЖШС) енгізілді. Қолдану фактісі енгізу актілерімен расталды.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар. Диссертация тақырыбы бойынша 4 жұмыс жарияланды, оның ішінде Scopus дерекқорында индекстелетін журналдарда 2 мақала (28-ші және 26-шы процентильдер), Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналда 1 мақала (2-тізім); Қазақстан Республикасының 1 авторлық куәлігі алынды.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертация 111 бет машинкамен басылған мәтінде баяндалған және кіріспеден, үш тараудан (әдебиеттерге шолу; материалдар мен әдістер; нәтижелер мен талқылау), қорытындыдан және 108 аталымды қамтитын пайдаланылған дереккөздер тізімінен тұрады. Жұмыс 41 кестемен және 10 суретпен суреттелген. Қосымшаларда 1 авторлық куәлік және 3 енгізу актісі бар.

Зерттеу дизайны, материалдары мен әдістері

Зерттеу екі кезеңде орындалды. Бірінші кезең -Қарағанды облысының 2018–2020 жылдарға арналған МИҚ бар науқастардың кеңейтілген когортасының (n=1657) ретроспективті эпидемиологиялық зерттеуі, этникалық тиесілілікке байланысты жас-стандартталған аурушандық, ауруханалық өлім-жітім және популяциялық өлім-жітім көрсеткіштерін есептеумен. Екінші кезең -"жағдай–бақылау" дизайны бойынша клиникалық обсервациялық зерттеу (n=327; негізгі топ -162 науқас, бақылау тобы -165 адам), 2020–2021 жылдары Қарағанды облысының медициналық ұйымдарының базасында жүргізілді.

Негізгі топқа нейровизуализация (КТ/МРТ) деректері бойынша верификацияланған спонтанды МИҚ бар, этникалық қазақтар (кемінде екі ұрпақ бабасы қазақ ұлтынан), 18 жастан асқан, хабардар етілген келісімге қол

қойған науқастар енгізілді. Шығару критерийлері: МИҚ-тың жарақаттық генезі; аневризма немесе артериовеноздық мальформация жарылуы салдарынан МИҚ; ми ісігі аясындағы МИҚ; антикоагулянттық терапия аясындағы қайталамалы МИҚ; ауыр аутоиммундық аурулар. Бақылау тобын жынысы, жасы және этникалық тиесілілігі бойынша салыстырылатын, анамнезінде инсульт, ми ісіктері және аутоиммундық аурулары жоқ адамдар құрады.

Барлық қатысушыларда демографиялық деректер және өзгертілетін қауіп факторлары (артериялық гипертензия, қант диабеті, алкоголь қолдану, темекі шегу, семіздік) тіркелді; негізгі топ үшін қосымша КТ/МРТ деректері бойынша гематома сипаттамалары тіркелді. Молекулалық-генетикалық зерттеу геномдық ДНҚ бөлуді (GeneJET Genomic DNA Purification Kit; NanoDrop 2000-де сапаны бақылау) және *COL4A2* генінің үш полиморфизмін (rs9521732, rs9521733, rs9515199) нақты уақыттағы ПТР әдісімен генотиптеуді (TaqMan SNP Genotyping Assay, QuantStudio 5, Applied Biosystems) қамтыды.

Статистикалық өңдеу Statistica 13.3 (StatSoft) және R 4.2.0 (pROC, rms, caret, dcurves пакеттері) бағдарламаларында орындалды. Сандық айнымалылар $M \pm SD$ түрінде, категориялық -n (%) түрінде ұсынылды; салыстыру Пирсон χ^2 критерийі / Фишердің дәл критерийі, Манн–Уитни критерийі арқылы жүргізілді. Полиморфизмдердің МИҚ қаупімен ассоциациясы бес тұқым қуалау моделінде логистикалық регрессия әдісімен, көптік салыстыруларға түзетумен (Benjamini–Hochberg әдісі, FDR) бағаланды. Тәуелсіз предикторлар қадамдық іріктеумен (stepwise, AIC) көпфакторлық логистикалық регрессиялық талдау арқылы анықталды; артериялық гипертензия бойынша деректердің квазитолық бөлінуіне байланысты негізгі көпфакторлық модель ретінде Фёрттің пенализацияланған регрессиясы пайдаланылды. β -коэффициенттер негізінде қауіптің балдық шкаласы құрылды. Дискриминациялық қабілет ROC-талдаумен (AUC, ДеЛонг әдісі, Юден индексі, кесу шегі), калибрлеу -калибрлеу қисығы бойынша бағаланды; клиникалық пайдалылық шешім қабылдау қисықтарын талдау (Decision Curve Analysis, DCA) әдісімен іріктеменің сипаттамалық сипаттамасы ретінде бағаланды; реклассификацияның жақсаруы -NRI және IDI көрсеткіштерімен. Ішкі валидация bootstrap әдісімен (1000 іріктеме) орындалды. Маңыздылық деңгейі $p < 0,05$ тең деп қабылданды.

Нәтижелер

Кеңейтілген когортаны ($n=1657$) эпидемиологиялық талдау жас стандартизациясынан кейін этникалық қазақтарда спонтанды МИҚ аурушандығы 100 000 адам-жылға 72,8 құрағанын, ал басқа этникалық топтардың өкілдерінде 49,4 болғанын көрсетті (қатынас 1,47; 95% ДИ 1,34–1,63); стандартталмаған көрсеткіштерді салыстыру кезінде айырмашылық анықталмады (қатынас 1,04). Қазақтарда ауруханалық өлім-жітім төмен болды -24,0% қарсы 38,2% (жас пен жынысқа түзетумен шанстар қатынасы 0,51; 95% ДИ 0,41–0,63), соның салдарынан топтар арасында стандартталған

популяциялық өлім-жітім айтарлықтай ерекшеленбеді (қатынас 0,91; 95% ДИ 0,76–1,09).

"Жағдай–бақылау" зерттеуінің негізгі және бақылау топтары жынысы мен жасы бойынша салыстырылатын болды ($p > 0,05$). Артериялық гипертензия негізгі топтағы науқастардың 100%-ында және бақылау тобының генотиптелген адамдарының 25,45%-ында анықталды, соның салдарынан оның шанстар қатынасы осы дизайнда соңғы нүктелік бағаға келмейді (деректердің квазитолық бөлінуі). Түзетілмеген талдауда қант диабеті МИҚ шансының жоғарылауымен байланысты ($OR = 3,11$; 95% ДИ 1,19–8,09), орташа/ауыр алкоголь қолдану -одан да көп ($OR = 4,43$; 95% ДИ 2,12–9,27); көпфакторлық модельде (Фёрттің пенализацияланған регрессиясы, артериялық гипертензиясыз) екі фактор да маңыздылығын сақтады: алкоголь - $OR = 4,49$ (95% ДИ 2,09–10,30), қант диабеті - $OR = 3,83$ (95% ДИ 1,45–11,67). Темекі шегу мен семіздік қауіппен статистикалық маңызды байланыс көрсетпеді ($p > 0,05$).

COL4A2 генінің зерттелген үш полиморфизмінің ішінде МИҚ қаупімен статистикалық маңызды ассоциация тек rs9515199 үшін анықталды. Бақылау тобындағы С-аллелінің жиілігі 0,47 (бұл шығысаялық көрсеткіштерге сәйкес келеді және еуропалықтан -0,40-тан асып түседі) қарсы МИҚ бар науқастарда 0,30 ($p < 0,001$). С-аллелін тасымалдау ауру шансының төмендеуімен байланысты: кодоминантты модель (С/С қарсы Т/Т) - $OR = 0,23$ (95% ДИ 0,11–0,47), доминантты - $OR = 0,45$ (0,28–0,73), рецессивті - $OR = 0,30$ (0,16–0,58), лог-аддитивті - $OR = 0,50$ (0,36–0,70); супердоминантты модель ассоциацияны анықтамады. Қант диабеті, алкоголь қолдану, жас және жынысқа түзетулерден кейін ассоциация іс жүзінде өзгеріссіз сақталды (С/С қарсы Т/Т - $OR = 0,29$; 0,14–0,59; лог-аддитивті - $OR = 0,55$; 0,39–0,77) және көптік салыстыруларға түзетуден кейін (Бенджамини–Хохберг әдісі) супердоминантты модельді қоспағанда маңызды болып қалды. Ассоциация бағыты еуропалық деректерге тікелей қарама-қарсы, онда С-аллелі қауіп факторы болып табылады ($OR = 1,14$ –1,44).

Гематома локализациясы бойынша субтоптық талдау (терең МИҚ -128 адам, 79,0%; лобарлы -18 адам, 11,1%) терең және лобарлы қан құйылуларды тікелей салыстыру кезінде клиникалық және генетикалық параметрлер бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтарды анықтамады (барлық салыстырулар үшін $p > 0,05$, соның ішінде rs9515199 генотиптерінің таралуы - $p = 0,783$). Бақылау тобымен салыстыру кезінде терең МИҚ субтобында rs9515199 генотипімен (Т/Т -51,7% қарсы бақылауда 31,2%; С/С -9,5% қарсы 26,0%; $p < 0,001$), алкоголь қолданумен (23,4% қарсы 6,1%; $p < 0,001$) және қант диабетімен (11,7% қарсы 3,6%; $p = 0,011$) күшті және статистикалық маңызды ассоциациялар сақталды; осы субтоп үшін көпфакторлық модельде (артериялық гипертензиясыз) С-аллелін тасымалдау протективті ассоциацияны сақтады ($OR = 0,454$; 95% ДИ 0,266–0,772). Лобарлы МИҚ субтобында ($n=18$) бақылау тобымен статистикалық маңызды ассоциациялар зерттелген факторлардың ешқайсысы бойынша анықталмады (барлық

салыстырулар үшін $p > 0,05$, соның ішінде генотип - $p = 0,451$), бұл ішінара субтоптың шағын санына байланысты.

Анықталған предикторлар негізінде клиникалық (артериялық гипертензия, қант диабеті, алкоголь) және генетикалық (rs9515199) факторларды біріктіретін болжамдық алгоритм (балдық шкала және логистикалық регрессиялық модель) әзірленді. Толық логистикалық модель $AUC = 0,920$ (95% ДИ 0,889–0,951) көрсетті, генетикалық маркерсіз модель үшін $AUC = 0,908$ (0,878–0,938); $\Delta AUC = 0,012$ өсімі статистикалық маңыздылыққа жетпеді (ДеЛонг тесті, $p = 0,137$). Балдық шкала $AUC = 0,895$ көрсетті; ≥ 2 балл кесу шегінде сезімталдық 100%, спецификалық -68,8%; ≥ 3 балл шегінде -тиісінше 67,8% және 86,4%. rs9515199 генетикалық маркерін қосу дискриминацияның да, реклассификацияның да статистикалық маңызды жақсаруына әкелмеді (үздіксіз $NRI = -0,234$; $IDI = 0,0025$). Бутстрап-валидация (1000 іріктеме) модельдің тұрақтылығын растады: түзетілген AUC мәндері (0,906 және 0,910) бастапқылардан іс жүзінде ерекшеленбеді. Калибрлеу қисығы болжамдалған ықтималдықтардың МИҚ-тың байқалған жиілігіне жақсы сәйкестігін көрсетті; сонымен қатар, "жағдай–бақылау" дизайнында топтардың арақатынасы популяциядағы аурудың шынайы таралуын көрсетпейтіндіктен, болжамдық құндылықтар, абсолютті қауіпті калибрлеу және шешім қабылдау қисықтарын талдау (DCA) сыртқы проспективті тексерусіз популяциялық валидті болып табылмайды және іріктеменің сипаттамалық сипаттамалары ретінде келтірілген (DCA 8–45% шекті ықтималдықтар диапазонында "барлығын емдеу"/"ешкімді емдемеу" стратегияларымен салыстырғанда модельдің жоғары таза пайдасын көрсетті), клиникалық енгізуді негіздеу ретінде емес.

Қорытындылар

1. Қарағанды облысы халқының этникалық топтары арасындағы спонтанды ішкі ми қан құйылуының аурушандық айырмашылықтары топтардың жас құрамын ескергеннен кейін ғана анықталады. 2018–2020 жылдардағы аурушандық қазақтарда 100 000 адам-жылға 72,8 және басқа этникалық топтардың өкілдерінде 49,4 болды (қатынас 1,47; 95% СИ: 1,34–1,63); жалпы көрсеткіштерді салыстырғанда айырмашылық анықталмайды (қатынас 1,04). Қазақтарда ауруханалық өлім-жітім төмен — 24,0% қарсы 38,2% (жас пен жынысқа түзетілген мүмкіндіктер қатынасы 0,51; 0,41–0,63), соның салдарынан топтар арасында халықтың өлім-жітімі ерекшеленбейді (қатынас 0,91; 0,76–1,09).
2. Зерттелген іріктемедегі спонтанды ішкі ми қан құйылуының өзгертілетін қауіп факторлары артериялық гипертензия, қант диабеті және алкогольді орташа немесе ауыр тұтыну болып табылады. Гипертензия негізгі топтың барлық науқастарында және бақылау тобының 25,45%-ында анықталды, сондықтан бұл дизайнда оның мүмкіндіктер қатынасы бағаланбайды. Қант диабеті аурудың мүмкіндіктерін арттырады ($OR = 3,11$; 95% СИ: 1,19–8,09), алкогольді тұтыну одан да көп ($OR = 4,43$; 2,12–9,27); барлық факторларды бір

- мезгілде ескергенде екеуі де маңызды болып қалады (тиісінше 3,83 және 4,49). Темекі шегу мен семіздік аурумен байланыс көрсетпеді. Топтар жынысы мен жасы бойынша салыстырмалы.
3. *COL4A2* генінің rs9515199 полиморфизмі спонтанды ішкі ми қан құйылуының қауіпімен байланысты: С-аллелін тасымалдау аурудың төмен мүмкіндіктерімен байланысты (кодминантты модельде С/С генотипі үшін OR = 0,23; 95% СИ: 0,11–0,47; лог-аддитивті модель OR = 0,50; 0,36–0,70). Байланыс қант диабеті, алкогольді тұтыну, жас және жынысқа түзетулерден кейін сақталады (0,29; 0,14–0,59) және көптеген салыстыруларға түзетуден кейін де маңызды болып қалады. Бұл дизайнда артериялық гипертензияға қосымша полиморфизмнің үлесін бағалау мүмкін емес. Бақылау тобындағы С-аллелінің жиілігі 0,47 болды, бұл Шығыс Азия популяцияларына сәйкес келеді және еуропалық көрсеткіштерден (0,40) жоғары; байланыстың бағыты еуропалық деректерге қарама-қарсы, онда сол аллель қауіп факторы болып саналады. rs9521733 полиморфизмі аурумен статистикалық маңызды байланыс көрсетпеді; rs9521732 полиморфизмі бойынша нәтижелер алдын ала сипатта және жұмыстың дәлелдемелік бөлігіне енгізілмеген.
 4. *COL4A2* генінің rs9515199 полиморфизмінің спонтанды ішкі ми қан құйылуының қауіпімен байланысы терең локализация (базальды ганглийлер, таламус) үшін расталды: С-аллелін тасымалдау аурудың мүмкіндіктерінің төмендеуімен байланысты ($p = 1,96 \times 10^{-4}$). Лобарлық қан құйылулар үшін статистикалық маңызды ассоциация алынған жоқ ($p = 0,451$), алайда топшаның аз санына байланысты ($n=18$) бұл нәтиже қосалқы типтер арасындағы генетикалық әсерлердің айырмашылығы туралы түпкілікті қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді.
 5. Клиникалық (артериялық гипертензия, қант диабеті, алкогольді тұтыну) және генетикалық (rs9515199) факторларды қамтитын классификациялық модель әзірленді және оның ішкі дискриминациялық қабілеті бағаланды. Модель науқастар мен бақылау тобындағы адамдарды AUC = 0,895 балдық шкала үшін және 0,920 (95% СИ: 0,889–0,951) логистикалық модель үшін ажыратады; ≥ 2 балл шегінде сезімталдық 100%, спецификалық 68,8%. Генетикалық компонентті қосу дискриминацияны айтарлықтай жақсартпады. Модельдің сыртқы тексеруі жүргізілген жоқ.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ДЕРЕККӨЗДЕР ТІЗІМІ

1 GBD 2021 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // The Lancet Neurology. -2024. -Vol. 23, №10. -P. 973-1003.

2 An S.J., Kim T.J., Yoon B.W. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update // Journal of Stroke. -2017. -Vol. 19, №1. -P. 3-10.

3 Zhakhina G., Zhalmagambetov B., Gusmanov A., Sakko Y., Yerdessov S., Matmusaeva E., et al. Incidence and mortality rates of strokes in Kazakhstan in 2014–2019 // Scientific Reports. -2022. -Vol. 12, №1. -P. 16041.

4 Rannikmae K., Sivakumaran V., Millar H., Malik R., Anderson C.D., Chong M., et al. *COL4A2* is associated with lacunar ischemic stroke and deep ICH: meta-analyses among 21,500 cases and 40,600 controls // Neurology. -2017. -Vol. 89, №18. -P. 1829-1839.

5 Wang H., Zhu Y., Zheng L., Chen M., Hao Z., et al. Association of the *COL4A2* gene polymorphisms with primary intracerebral hemorrhage risk and outcome in Chinese Han population // Molecular Neurobiology. -2024. -Vol. 61, №11. -P. 8787-8796.

6 Hemphill J.C., Bonovich D.C., Besmertis L., Manley G.T., Johnston S.C. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage // Stroke. -2001. -Vol. 32, №4. -P. 891–897.