

КеАҚ «Қарағанды Медицина Университеті»

философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін
диссертациялық жұмыс:

АННОТАЦИЯСЫ

диссертационной работы на соискание степени доктора философии

**Туа біткен жүрек ақаулары өкпе гипертензиясымен асқынған балаларда
серотонин метаболизмін кешенді бағалау**

Мамандық: 8D10100 - Медицина

Орындаушы: Оспанова Мария Дауренбековна

Отандық ғылыми кеңесші: Миндубаева Фарида Анваровна, м.ғ.д., «Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ физиология кафедрасының профессоры, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

Шетелдік ғылыми кеңесші: Садыкова Динара Ильгизаровна, м.ғ.д., профессор, Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің Жоғары білім беру федералды мемлекеттік бюджеттік оқу орны «Қазан мемлекеттік медициналық университеті» госпитальдық педиатрия кафедрасының меңгерушісі, Қазан қ., Ресей Федерациясы.

Қазақстан Республикасы
Қарағанды 2026 жыл

Зерттеудің өзектілігі. Өкпе артериялық гипертензия (ӨАГ) балалардағы туа біткен жүрек ақауларының (ТБЖА) ең ауыр және болжамы қолайсыз асқынуларының бірі ретінде орынды түрде қарастырылады. Патогенезінің негізінде өкпе артериясы жүйесінде тіркелетін қысымның жоғарылауы жатыр. Оның әсерінен өкпе қантамырлары арнасының үдемелі ремоделдену үдерісі басталады, бұл өз кезегінде жүректің оң бөлімдеріне түсетін жүктеменің біртіндеп артуына алып келеді. Осы оқиғалар тізбегінің заңды нәтижесі ретінде созылмалы жүрек жеткіліксіздігі қалыптасады. Мәселенің ауқымына тоқталып, эпидемиологиялық деректерге жүгінсек, туа біткен жүрек ақаулары шамамен әрбір 1000 жаңа туған нәрестенің 8-інде кездеседі. Сонымен қатар, осы пациенттердің тағдырын бақылағанда, олардың шамамен әрбір үшіншісі аурудың белгілі бір кезеңінде өкпе гипертензия көріністеріне тап болатыны анықталған.

Екіншілік ӨАГ жағдайларының басым көпшілігі (86%) транзиторлық ӨАГ бар нәрестелерге тиесілі, оның ішінде түзетуге болатын туа біткен жүрек ақаулары бар пациенттер де кіреді. ӨАГ қалыптасуы ТБЖА-ның клиникалық ағымын айтарлықтай ауырлатады, қайтымсыз қантамырлық өзгерістердің даму қаупімен байланысты және әсіресе ауруды кеш анықтау мен радикалды хирургиялық түзетуді уақытылы жүргізбеу жағдайларында өлім-жітімді едәуір арттырады [1–4].

Кардиохирургиядағы елеулі жетістіктерге және ТБЖА-ны ерте түзетудің заманауи әдістерін енгізуге қарамастан, балалар кардиологиясында ӨАГ мәселесі өзектілігін сақтап отыр. Анатомиялық ақауды сәтті жойып, кейіннен жүйелік гемодинамиканы қалыпқа келтіргеннің өзінде, пациенттердің белгілі бір бөлігінде өкпе гипертензия белгілері әртүрлі дәрежеде сақталады [5]. Мұндай клиникалық көрініс зерттеушілердің қызығушылығын арттырып, патологиялық үдерісті іске қосатын және қолдайтын нәзік молекулалық және биохимиялық механизмдерді зерттеуге бағыттайды. Осы тұрғыда ауру динамикасын объективті түрде көрсетіп қана қоймай, жүргізіліп жатқан емнің тиімділігін бағалау өлшемі бола алатын патогенетикалық маңызы бар маркерлерді немесе биологиялық индикаторларды іздеу ерекше мәнге ие.

Туа біткен жүрек ақаулары аясында дамитын өкпе артериялық гипертензияның патогенезінде негізгі іске қосушы фактор ретінде ұзақ уақыт бойы сақталатын патологиялық қан шунтталуы қарастырылады. Бұл жағдайда қанның жүрекшілік байланыстар (қарыншааралық немесе жүрекшеаралық қалқаның ақаулары) арқылы да, жүректен тыс коммуникациялар, мысалы, ашық артериялық өзек арқылы да ағуы туралы сөз болып отыр. Осыған байланысты туындайтын өкпе қанайналымының кіші шеңберінің созылмалы көлемдік жүктемесі қантамыр қабырғасының эндотелийіне түсетін ығысу кернеуінің күрт жоғарылауына алып келеді. Нәтижесінде өкпе артерияларының тұрақты спазмы дамып, біртіндеп эндотелиальды дисфункция қалыптасады.

Одан кейін басталатын патологиялық реакциялар каскадына медиа қабатының гипертрофиясы, тегіс бұлшықет жасушаларының пролиферациясы және өкпе қантамырларының ремоделденуінің морфологиялық негізін құрайтын

интиманың үдемелі қалыңдауы жатады. Бұл өзгерістер өкпе қантамырларының реактивтілігін біртіндеп төмендетеді. Даму барысында белгілі бір кезеңге жеткенде аталған құрылымдық өзгерістер қайтымсыз сипатқа ие болады, соның салдарынан жүрек ақауы хирургиялық тұрғыдан мінсіз түзетілгеннің өзінде қалыпты өкпе гемодинамиканы қалпына келтіру мүмкін болмайды [5, 6].

ӨАГ кезіндегі қантамырлық ремоделденудің негізгі факторларының бірі серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) болып табылады. Ол айқын вазоконстрикторлық және митогендік әсерге ие. Бірқатар зерттеулерде қандағы серотонин концентрациясының жоғарылауы қантамыр қабырғасындағы тегіс бұлшықет жасушаларының гиперплазиясымен, серотонин рецепторлары мен серотонин тасымалдағышының (SERT) экспрессиясының күшеюімен, сондай-ақ өкпе артерияларының пролиферациясы мен ремоделденуіне ықпал ететін жасушаішілік сигналдық каскадтардың белсенуімен байланысты екені көрсетілген.

ТБЖА аясындағы ӨАГ бар пациенттерде серотонинергиялық жүйенің белгілі бір өзгерістері сипатталған. Сонымен қатар, жарияланған жұмыстардың көпшілігі көлденең сипатқа ие болғандықтан, операцияға дейінгі және операциядан кейінгі кезеңдердегі серотонинергиялық жүйе өзгерістерінің динамикасын толық бағалауға мүмкіндік бермейді. Бұл жағдай аталған көрсеткіштерді пациенттердің жағдайын мониторингілеу маркерлері ретінде тәжірибеде қолдану мүмкіндігін едәуір шектейді [7, 8].

Серотонинергиялық жүйемен қатар, біздің зерттеуіміз инсулинтәрізді өсу факторы-1-ді (ИӨФ-1) зерттеуді де қамтыды. ИӨФ-1 пролиферация мен дифференцировка үдерістерін реттеуге қатысады. Инсулинтәрізді өсу факторы-1 эндотелиальды жасушалардың пролиферациясы мен дифференцировкасын бақылауда, ангиогенезді модуляциялауда және механикалық немесе гипоксиялық стресс жағдайында қантамыр қабырғасында дамиды бейімделу реакцияларын іске асыруда белсенді рөл атқарады.

Қолжетімді әдебиеттерді талдау барысында өкпе гипертензияның әртүрлі түрлерінде ИӨФ-1 концентрациясының өзгеретіні туралы деректерді кездестіруге болады. Алайда бұл зерттеулердің нәтижелері бір-біріне қайшы келеді және пациенттердің жасына, патологиялық үдерістің сатысына, сондай-ақ жүргізілетін емнің сипатына айқын тәуелділікті көрсетеді. Әсіресе ӨАГ-мен асқынған ТБЖА бар балалар тобындағы ИӨФ-1 рөлі туралы мәліметтер өте шектеулі және үзік-үзік сипатта. Сонымен қатар, жүрек ақауын хирургиялық түзеткеннен кейінгі осы фактордың динамикасы жөніндегі деректер де аз, бұл бағытта мақсатты зерттеулер жүргізу қажеттігін көрсетеді [9].

Қазіргі таңда ТБЖА және ӨАГ бар балаларды диагностикалау мен емдеудің қолданыстағы тәсілдері негізінен клиникалық және аспаптық көрсеткіштерге бағытталған. Ал патогенездің негізгі буындарын тікелей бейнелейтін биохимиялық және молекулалық маркерлер жеткілікті дәрежеде қолданылмайды әрі нақты клиникалық тәжірибеге толық енгізілмеген. Мұндай жағдай өкпе қантамыр патологиясының қалыптасуы мен үдеуіне қатысатын реттеуші жүйелерді кешенді түрде талдаудың өзектілігін арттыра түседі.

ӨАГ бар балаларда серотонин метаболизмін, оның негізгі метаболиті — 5-гидроксииндолсірке қышқылын (5-ГИУК) және ИӨФ-1 деңгейін операцияға дейінгі және операциядан кейінгі кезеңдерде динамикалық зерттеу жаңа мүмкіндіктер ашады. Мұндай интегративті тәсіл туа біткен жүрек ақаулары кезіндегі өкпе гипертензияның дамуы мен сақталуына жауап беретін патогенетикалық механизмдерді тереңірек түсінуге мүмкіндік беріп қана қоймай, әлеуетті биомаркерлерді анықтауға да жағдай жасайды. Өз кезегінде бұл биомаркерлер ерте диагностика жүргізудің, ауру ағымын объективті болжаудың және ең бастысы, жүргізілген хирургиялық түзетудің тиімділігін сандық тұрғыдан бағалаудың сенімді құралына айналуы мүмкін.

Зерттеудің мақсаты – өкпе гипертензиясымен асқынған туа біткен жүрек ақаулары бар балаларда серотонин метаболизміне кешенді бағалау жүргізу.

Зерттеудің міндеттері:

1. Өкпе гипертензиясымен асқынған туа біткен жүрек ақаулары бар балаларда серотонинергиялық жүйенің жағдайын қан плазмасындағы, тромбоциттік пулдағы және зәрдегі серотониннің метаболизмі, тасымалы және рецепциясы көрсеткіштері бойынша зерттеу.
2. Плазмадағы және тромбоциттердегі инсулинтәрізді өсу факторы-1 (ИТӨФ-1) деңгейін бағалау және оның серотонинергиялық жүйе параметрлерімен, сондай-ақ пациенттердің клиникалық-аспаптық сипаттамаларымен өзара байланысын талдау.
3. Зерттелетін биохимиялық және молекулалық көрсеткіштер негізінде интегралды диагностикалық индекстерді қалыптастыру және осы индекстердің диагностикалық және болжамдық маңыздылығын анықтау үшін олардың клиникалық-аспаптық параметрлермен өзара байланысын бағалау.
4. Интегралды индекстердің клиникалық-аспаптық параметрлермен өзара байланысын бағалау және осы индекстердің диагностикалық және болжамдық маңыздылығын анықтау.

Ғылыми жаңалық. Алғаш рет туа біткен жүрек ақауларымен (ТБЖА) және өкпе артериялық гипертензиямен (ӨАГ) асқынған ерте жастағы балаларда хирургиялық түзетуге дейін және одан кейін плазма мен зәрдегі серотонин метаболизмі мен оның метаболиті – 5-гидроксииндолсірке қышқылының (5-ГИУК) динамикасына кешенді зерттеу жүргізілді.

Біздің жүргізген зерттеуіміз ӨАГ-мен ауыратын пациенттерде серотонин мен оның негізгі метаболиті – 5-ГИСК концентрациясының айқын өзгерістері тіркелетінін сенімді түрде көрсетті. Өкпе қанайналымының кіші шеңберінің қантамырлық арнасында және тікелей өкпе қантамыр қабырғасында жүріп жатқан патофизиологиялық үдерістердің күрделі көрінісін бейнелейтін бұл өзгерістер ерекше назар аударуға лайық.

Алғаш рет біз плазмада айналымда болатын серотонин деңгейі мен тромбоциттер арқылы жүзеге асатын оның тасымалдану белсенділігі арасындағы тікелей өзара байланысты анықтайтын деректерге қол жеткіздік. Сонымен қатар, хирургиялық араласудан кейін осы көрсеткіштердің өзіне тән өзгерістерге ұшырайтын нақты динамикасы көрсетілді.

Әдебиеттерде инсулинтәрізді өсу факторы-1-дің (ИӨФ-1) қантамыр тонусын реттеу мен ремоделдену үдерістеріндегі рөлі туралы мәліметтер болғанымен, балалардағы ТБЖА аясында дамыған ӨАГ кезіндегі оның мінез-кұлқы зерттелмеген күйінде қалып келген. Біздің нәтижелеріміз осы олқылықтың орнын толтырып, ИӨФ-1-ді осы күрделі науқастар санатында қантамыр қабырғасының ремоделдену үдерістерін көрсететін қосымша патогенетикалық маңызды маркер ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Алғаш рет ИӨФ-1 динамикасына серотонин алмасуы көрсеткіштерімен өзара байланыста салыстырмалы талдау жүргізілді. Жүргізілген салыстыру табысты хирургиялық емнен кейін де өкпе гипертензияның үдеуіне жауапты бұрын белгісіз болған патогенетикалық буындарды анықтауға мүмкіндік берді.

Балалардағы ӨАГ-ға арналған ертеректегі зерттеулерді талдай отырып, олардың фрагментарлы сипатын байқауға болады: серотонинергиялық жүйенің жекелеген параметрлері, атап айтқанда серотонин концентрациясы, оның метаболиті (5-ГИУК) деңгейі немесе SERT тасымалдағышының белсенділігі жеке-жеке зерттелген. Ал ӨАГ-мен асқынған ТБЖА бар балалардағы серотонин метаболизмін тұтас интегративті жүйе ретінде кешенді бағалау осы уақытқа дейін жүргізілмеген (кем дегенде бізге қолжетімді ғылыми әдебиеттерде). Осы жұмыста бұл олқылықтың орны толтырылды: алғаш рет серотонин алмасуының негізгі буындарын қамтитын және олардың динамикасын операцияға дейін де, операциядан кейін де бақылайтын жалпыланған зерттеу ұсынылды.

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер туа біткен жүрек ақаулары бар балалардағы ӨАГ-ның дамуы мен ағымына серотонинергиялық жүйе мен ИӨФ-1 әсерін жаңа қырынан сипаттауға мүмкіндік беріп қана қоймай, қантамырлық ремоделденудің метаболикалық аспектілері туралы қолданыстағы түсініктерді едәуір кеңейтеді, сондай-ақ жүргізілген хирургиялық араласудың тиімділігін бағалау үшін қосымша мүмкіндіктер ашады.

Зияткерлік меншік нысандарына куәліктер алынды: 2025 жылғы 17 наурыздағы №55841 «Балалардағы өкпе гипертензияны диагностикалау мен емдеудің молекулалық технологияларында инсулинтәрізді өсу факторы-1-ді (ИӨФ-1) қолдану перспективалары»; 2026 жылғы 28 қаңтардағы №66780 «5-гидроксииндолсірке қышқылын (5-ГИУК) балалардағы өкпе гипертензияны ерте диагностикалау және болжау тәсілі ретінде пайдалану» (В, Г қосымшалары).

Практикалық маңыздылығы. Біздің жүргізген зерттеуіміздің практикалық құндылығы, ең алдымен, алынған нәтижелерді туа біткен жүрек ақаулары (ТБЖА) аясында дамыған өкпе артериялық гипертензияны (ӨАГ) диагностикалауды жетілдіру, мониторинг жүргізу және ауру ағымын болжау дәлдігін арттыру мақсатында пайдалану мүмкіндігімен анықталады. Сонымен қатар, бұл деректерді жүрек ақауын хирургиялық түзетудің тиімділігін объективті бағалау үшін қолдану болашақ зерттеулер үшін маңызды перспектива болып табылады.

Зерттеу барысында біз гипертензиялық өзгерістердің өкпе қанайналымының кіші шеңберіндегі айқындылық дәрежесін де, қантамырлық ремоделдену үдерістерінің динамикасын да көрсететін жеткілікті сезімтал нақты

биохимиялық маркерлерді анықтадық. Қан плазмасы мен зәрдегі серотониннің және оның негізгі метаболиті – 5-гидроксииндолсірке қышқылының (5-ГИУК) концентрациясын операцияға дейін және операциядан кейін анықтау хирургиялық емнің нәтижелілігін бағалаудың, сондай-ақ өкпе гипертензияның төмендеу дәрежесін бақылаудың сенімді құралы бола алады. Бұдан бөлек, бұл тәсіл операциядан кейінгі кезеңде мониторинг жүргізуге және өкпе гипертензияның сақталу жағдайларын дер кезінде анықтауға мүмкіндік береді.

ӨАГ-мен асқынған ТБЖА бар балалардағы биомаркерлердің диагностикалық және болжамдық маңыздылығын ерекше атап өткен жөн. Бұл көрсеткіштерді клиникалық тәжірибеде пайдалану пациенттерді жүргізудің жекелендірілген тәсілін жүзеге асыруға, қалдық өкпе гипертензияның даму қаупін дәлірек бағалауға және хирургиялық түзетудің ұзақ мерзімді нәтижелерін жоғары сенімділікпен болжауға мүмкіндік береді.

Осы санаттағы науқастардағы инсулинтәрізді өсу факторы-1-дің (ИӨФ-1) динамикасына қатысты мүлде жаңа деректер де алынды. Анықталған заңдылықтар ИӨФ-1-ді қантамыр қабырғасының ремоделдену үдерістеріне сезімтал жауап беретін әлеуетті маркер ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. ИӨФ-1 динамикасын талдауды стандартты диагностикалық алгоритмдерге енгізу жүрек ақауына хирургиялық түзету жасалған пациенттерді жүргізу тактикасын едәуір оңтайландыруы мүмкін.

Серотонин метаболизмі мен оның туындыларын кешенді зерттеу, ИӨФ-1 талдауымен толықтырылған жағдайда, өкпе қантамырлар арнасының жағдайын неғұрлым нәзік әрі дәл бағалау үшін жаңа мүмкіндіктер ашады. Мұндай тәсіл қалыптасып келе жатқан екіншілік өкпе гипертензияны уақтылы анықтап қана қоймай, оның әрі қарай үдеуінің алдын алуға бағытталған шараларды жүзеге асыруға мүмкіндік береді.

Біздің алған нәтижелеріміз кардиологтардың, кардиохирургтардың және осы күрделі патологиямен күнделікті тәжірибеде кездесетін педиатрлардың клиникалық қызметінде сөзсіз қолданылатын болады. Сонымен қатар, зерттеудің негізгі қағидалары мен қорытындылары «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ оқу үдерісіне енгізіліп, болашақ мамандарды даярлауға үлес қосуда.

Біз ұсынған диагностикалық және болжамдық тәсілдерді денсаулық сақтау жүйесінің күнделікті тәжірибесіне енгізу ТБЖА бар пациенттерге көрсетілетін медициналық көмектің сапасын арттыруға, қалдық өкпе гипертензияның даму қаупін төмендетуге және түпкілікті нәтижеде осы ауыр санаттағы науқастарды хирургиялық емдеудің тиімділігін арттыруға ықпал етеді.

Қорғауға шығарылатын ережелер:

1. Туа біткен жүрек ақаулары бар балалардағы өкпе артериялық гипертензиясы кезіндегі серотонинергиялық реттелудің бұзылуы серотониннің таралуының өзгеруімен сипатталады, бұл SERT мембраналық тасымалдаушысының концентрациясында тұрақты топаралық айырмашылықтар болмаған жағдайда айналатын деңгейлердің жоғарылау тенденциясымен (бақылаумен салыстырғанда 3 еседен астам) қатар оның іштромбоцитарлық депонирленуінің төмендеуімен көрініс табады. Бұл ерекшеліктер серотонинді

депонирлеу және тасымалдау процестерінің дисрегуляциясын осы аурудың патофизиологиялық механизмдерінің бірі ретінде көрсетеді.

2. Туа біткен жүрек ақаулары бар балалардағы өкпе артериялық гипертензиясы кезіндегі серотонин метаболизмі оның катаболизмі мен шығарылу теңгерімінің өзгеруімен сипатталады, бұл қан плазмасындағы 5-гидроксииндолсірке қышқылы (5-ГИСК) концентрациясының (1,4 есе) төмендеуімен және оның зәрмен экскрециясының (6,6 есе) жоғарылауымен көрінеді. Анықталған ерекшеліктер серотонинергиялық жүйенің айналатын және метаболизмдік буындары арасындағы теңгерімсіздікті көрсетеді.
3. Туа біткен жүрек ақаулары бар балалардағы өкпе артериялық гипертензиясы қан плазмасындағы инсулинтәрізді өсу факторы-1 (ИТӨФ-1) деңгейінің төмендеуімен (1,9 есе) байланысты, оның іштромбоцитарлық құрамында статистикалық маңызды өзгерістер болмаған кезде, бұл осы аурудың патогенезінде өсу факторларының жүйелік пулының басым рөлін көрсетеді.
4. Серотонинергиялық жүйе мен ИТӨФ-1 көрсеткіштері негізінде 5-ГИСК тромбоциттер/плазма (1,5 есе жоғарылаған), SERT/серотонин (1,6 есе жоғарылаған) және ИТӨФ-1 плазма/тромбоциттер (14,9 есе төмендеген) сияқты интегралды диагностикалық индекстерді қалыптастыру бақылаумен салыстырғанда пациенттерде метаболиттер мен өсу факторларының компартментаралық қайта бөлінуін сандық сипаттауға мүмкіндік береді.
5. Алынған интегралды индекстердің клиникалық-аспаптық параметрлермен өзара байланысын бағалау олардың туа біткен жүрек ақаулары бар балалардағы өкпе артериялық гипертензиясы кезіндегі жоғары диагностикалық және болжамдық маңыздылығын анықтауға мүмкіндік береді, бұл гемодинамикалық көрсеткіштермен күшті корреляциялардың болуымен және ROC-талдау мәліметтері бойынша жоғары сезімталдық пен спецификалықпен расталады.

Зерттеу нәтижелерін енгізу. Осы зерттеудің нәтижелері педиатрия кафедрасының неонатология курсына оқу процесіне «Медицина» мамандығының 6-курс студенттеріне «Жалпы дәрігерлік тәжірибедегі педиатрия» пәнін, «Педиатрия» мамандығының 5-курс студенттеріне «Балалар мен жасөспірімдерді стационарда емдеу» пәнін оқыту кезінде алынған ғылыми деректерді пайдалану арқылы енгізілген. Жұмыстың негізгі ережелері мен қорытындылары тақырыптық дәрістерге, практикалық сабақтарға және клиникалық талдауларға интеграцияланған (А, Б қосымшалары).

Автордың жеке үлесі. Диссертант ғылыми әдебиеттерді іріктеуді және талдауды, зерттеу жоспарын әзірлеуді, мақсаттар мен міндеттерді тұжырымдауды, зерттеу дизайнын әзірлеуді, пациенттерді қосу және шығару критерийлерін анықтауды, сондай-ақ клиникалық материалды жинауды және медициналық құжаттаманы ресімдеуді өз бетінше орындады. Зерттеудің зертханалық бөлігі өмір туралы ғылымдар институты зертханасының ғылыми қызметкерлері Ахмалтинова Л.Л., Авдиенко О.В. бірлесе орындалды. Диссертант деректерді статистикалық өңдеуді, алынған нәтижелерді түсіндіруді, қорытындыларды тұжырымдауды және диссертациялық жұмыс мәтінін ресімдеуді жүзеге асырды.

Зерттеу 2022-2024 жылдардағы ЖТН АР14871767 «Мектепке дейінгі жастағы балалардағы өкпе артериялық гипертензиясын диагностикалау мен емдеу тиімділігін бағалаудың инновациялық молекулалық технологияларын әзірлеу» гранттық жобасы аясында жүргізілді, онда диссертант жұмыстың барлық кезеңдерінде жауапты орындаушы ретінде өнер көрсетті.

Жұмысты апробациялау. Зерттеудің негізгі ережелері келесі ғылыми іс-шараларда баяндалып, талқыланды:

34th European Pediatrics Conference (Цюрих, Швейцария, 2023 жылғы 9-10 қазан), онда диссертант «Study of Serotonin Metabolism in Children with Congenital Heart Defects» тақырыбында ауызша баяндама ұсынды; Еуропалық педиатриялық қоғамдар академиясының 10-шы Конгресі (EAPS 2024) (Вена, Австрия, 2024 жылғы 17-20 қазан), онда диссертант «Biomarkers for Diagnosing and Monitoring Pulmonary Hypertension in Children with Congenital Heart Defects» тақырыбында ауызша баяндамамен сөйледі; Студенттер мен жас ғалымдардың XX Халықаралық / XXIX Бүкілресейлік Пирогов ғылыми медициналық конференциясы (Мәскеу, 2025 жылғы наурыз), онда диссертант «Insulin-like growth factor-1 as an indicator of the effectiveness of surgical treatment of congenital heart disease complicated by pulmonary arterial hypertension» тақырыбында ауызша баяндама ұсынды.

Келесі тезистер жарияланды: X мерейтойлық «Өкпе гипертензиясы – 2022» Конгресінің ғылыми жұмыстар жинағында (Ресей, Мәскеу); XII Бүкілресейлік «Балалар кардиологиясы – 2022» Конгресінде (Ресей, Мәскеу, 2022 жылғы 8–10 желтоқсан); «Туа біткен жүрек ақауы бар баладағы өкпе артериялық гипертензиясының клиникалық жағдайы: диагностика мен емдеу қиындықтары» тақырыбындағы постерлік баяндама VI Орталық-Азиялық халықаралық ғылыми-практикалық «Болашақтың білімі: өзгеріс желі» конференциясында (Қарағанды, Қазақстан, 2023 жылғы 20–21 сәуір) ұсынылды; «Туа біткен жүрек ақаулары бар балаларда өкпе артериялық гипертензиясының дамуындағы тромбоцитарлық буын мен серотонин жүйесінің рөлі» тезисі Бүкілресейлік «Өкпе гипертензиясы – 2023» Конгресінің тезистер жинағында (Ресей, Мәскеу, 2023 жылғы 14–15 желтоқсан) жарияланды; «Эмбриональды онтогенез кезеңіндегі серотонин артықшылығының ерте постнатальды онтогенездегі серотониннің мембраналық тасымалдаушысының белсенділігіне әсері» тезисі И.П. Павлов атындағы Физиологиялық қоғамның XXIV съезінің материалдары бойынша (Санкт-Петербург, 2023 жылғы 11–15 қыркүйек) жарияланды; «Өкпе гипертензиясымен асқынған туа біткен жүрек ақаулары бар балаларда серотонин метаболизмі мен инсулинтәрізді өсу факторы-1 экспрессиясының ерекшеліктері» тезисі II Бүкілресейлік «Самойлов оқулары» конференциясы (Ресей, Қазан, 30.01.2026).

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар. иссертация тақырыбы бойынша 6 ғылыми жұмыс жарияланған, оның ішінде: ҚР ҒЖБМ Ғылым және білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған Қазақстанның ғылыми басылымдарында 2 мақала, Scopus ақпараттық дерекқорына кіретін халықаралық ғылыми басылымдарда 3 мақала, 1

монография; авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы 2 куәлік.

Зерттеу дизайны, зерттеу материалдары мен әдістері:

Зерттеу дизайны – проспективті бойлық салыстырмалы зерттеу (проспективті когорттық талдау). Осы модельдің таңдалуы биомаркерлер концентрациясының биологиялық орталардағы (плазма, тромбоциттер, зәр) динамикалық өзгерістерін ТБЖА оперативті коррекциясына дейін және одан кейін бір когорта пациенттерінде бағалау мақсатымен анықталды. Деректерді жинаудың проспективті сипаты процесс үстіндегі бақылаудың жоғары деңгейін қамтамасыз етті және ретроспективті бұрмалану қаупін барынша азайтты.

Зерттеу хаттамасы Қарағанды медициналық университетінің жергілікті этикалық комитетімен қаралып, мақұлданды (2022 жылғы 29 наурыздағы №37 хаттама). Барлық кәмелетке толмаған қатысушылардың мүдделері мен құқықтары олардың ата-аналарынан немесе заңды өкілдерінен жазбаша ақпараттандырылған келісім алу арқылы қорғалды.

Іріктемені қалыптастыру 2022 жылғы маусымнан 2024 жылғы желтоқсанға дейінгі кезеңде өтті. Балалар үш топқа бөлінді:

- I топ (n=46) – ӨАГ-мен асқынған ТБЖА диагнозы расталған балалардан «Қарағанды қаласының №2 көпбейінді ауруханасы» ШЖҚ КМК кардиохирургия бөлімшесінің базасында құрылды. Бұл топтағы барлық пациенттер жоспарлы оперативті араласу алдында базалық тексеруден өтті (T1 нүктесі).
- II топ (n=32) – бастапқы когортадан құрылды және бойлық бақылауды аяқтап, жоспарлы операциядан кейінгі кезеңде қайта тексерілген балаларды қамтыды (T2 нүктесі). 14 пациенттің шығып қалуы кейінгі бақылаудың ұйымдастырушылық және логистикалық себептеріне байланысты болды.
- III топ (n=24) – салыстыру тобы (бақылау). Зерттелетін биомаркерлердің референстік мәндерін анықтау және салыстырмалы талдау жүргізу үшін жасы мен жынысы бойынша салыстырмалы шартты сау балалар тобы жиналды. Бақылау тобы бір рет тексерілді.

Статистикалық талдау IBM SPSS Statistics бағдарламалық пакетінің (26.0 нұсқасы) көмегімен жүргізілді. Көрсеткіштердің көпшілігінің таралуы қалыптыдан өзгеше болғандықтан, деректер медиана (Me) және квантильаралық ауқым [25-ші; 75-ші процентильдер] түрінде ұсынылған. Статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған кезде ($p < 0,05$) тәуелсіз топтарды жұптық салыстыру үшін Манн–Уитни U-критерийі қолданылды, ал байланысты іріктемелер арасындағы айырмашылықтарды бағалау үшін Уилкоксонның парлық тесті пайдаланылды.

Параметрлер арасындағы өзара байланысты бағалау үшін Спирменнің рангтық корреляция коэффициенті қолданылды. Зерттелетін биомаркерлердің диагностикалық тиімділігі операциялық сипаттамалар талдауы (ROC-талдау) арқылы қисық астындағы ауданды (AUC), оңтайлы ұзу нүктесін, сезімталдық пен спецификалықты есептей отырып бағаланды. Талдаудың барлық түрлерінде $p < 0,05$ кезіндегі айырмашылықтар статистикалық маңызды деп саналды.

Қорытындылар:

1. Серотонинергиялық жүйе параметрлерінің өзгерістері анықталды, олар мембраналық тасымалдың салыстырмалы сақталуы кезінде серотониннің компартменттік таралуының бұзылуымен көрінеді. ӨАГ-мен асқынған ТБЖА бар пациенттерде қан плазмасындағы серотонин концентрациясы бақылау тобымен салыстырғанда жоғары мәндермен сипатталды (Ме 32,27 және 31,00 нг/мл қарсы 10,10 нг/мл), операцияға дейінгі және операциядан кейінгі кезеңдер арасында маңызды айырмашылықтар болмаған кезде. Сонымен қатар, сау балалармен салыстырғанда тромбоциттердегі серотонин концентрациясының статистикалық маңызды төмендеуі анықталды ($p=0,049$), ал тромбоциттер пулындағы SERT концентрациясы топтар арасында елеулі түрде айырмашылық танытпады ($p>0,05$). Алынған деректер айналатын серотонин мен оның ішіжасушалық депонирленуі арасындағы диссоциацияны көрсетеді.
2. ТБЖА және ӨАГ бар пациенттерде қан плазмасындағы 5-ГИСК концентрациясы бақылау тобымен салыстырғанда төменірек болғаны анықталды (Ме 8,20 және 8,81 нг/мл қарсы 11,33 нг/мл; $p=0,02$). Бұл ретте, операцияға дейінгі ТБЖА және ӨАГ бар балаларда зәрдегі 5-ГИСК деңгейі бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болды (Ме 6,55 қарсы 1,00 нг/ммоль креатинин; $p=0,026$) және хирургиялық коррекциядан кейін төмендеуімен сипатталды. Тромбоциттердегі 5-ГИСК концентрациясы топтар арасында статистикалық маңызды түрде айырмашылық танытпады, бұл метаболиттің іштромбоцитарлық депосының салыстырмалы тұрақтылығы кезінде серотониннің катаболизм және шығарылу процестерінің басым түрде тартылғанын көрсетеді.
3. ӨАГ-мен асқынған ТБЖА бар пациенттерде бақылау тобымен салыстырғанда қан плазмасындағы ИТӨФ-1 деңгейінің статистикалық маңызды төмендеуі анықталды. ИТӨФ-1 концентрациясының медианасы операцияға дейін 8,90 нг/мл және операциядан кейін 11,42 нг/мл құрады, ал шартты сау балаларда 17,01 нг/мл болды ($p=0,000074$). Тромбоциттердегі ИТӨФ-1 концентрациясы топтар арасында елеулі түрде айырмашылық танытпады ($p>0,05$), оперативті коррекцияға дейін жоғары мәндерге тенденция болғанына қарамастан, бұл өсу факторының айналатын пулының өкпе артериялық гипертензиясының патогенетикалық механизмдеріне басым түрде тартылғанын көрсетеді.
4. ӨАГ кезіндегі метаболизм бұзылыстарын бағалаудағы диагностикалық құндылықты интегралды индекстер растады: 5-ГИСК тромбоциттер/плазма, SERT/серотонин және, әсіресе, ИТӨФ-1 плазма/тромбоциттер ($AUC=0,929$; сезімталдық 95%, спецификалық 86%), олар зерттелетін биомаркерлердің компартментаралық қайта бөлінуін көрсетеді.
5. Серотонинергиялық жүйе биомаркерлері, интегралды индекстер және гемодинамикалық көрсеткіштер арасында анықталған корреляциялық өзара байланыстар олардың ӨАГ кезіндегі патофизиологиялық маңыздылығын көрсетеді. Атап айтқанда, қан плазмасындағы ИТӨФ-1 деңгейі және ИТӨФ-1 плазма/тромбоциттер индексі өкпе артериясындағы есептік систолалық қысыммен кері корреляция көрсетті (тиісінше $r=-0,44$ және $r=-0,65$; $p<0,05$),

бұл ИТӨФ-1 тапшылығы мен қайта бөлінуінің өкпе гипертензиясының артуымен байланысын көрсетеді. Серотонин метаболизмінің көрсеткіштері гемодинамикалық параметрлермен әртүрлі бағыттағы корреляциялармен сипатталды: қан плазмасындағы 5-ГИСК концентрациясы өкпе артериясындағы есептік систолалық қысыммен кері корреляцияланды ($r=-0,42$; $p<0,05$), ал зәрдегі 5-ГИСК деңгейі және 5-ГИСК плазма/зәр және 5-ГИСК тромбоциттер/плазма интегралды индекстері осы көрсеткішпен тура корреляцияға ие болды (тиісінше $r=0,49$; $r=0,52$ және $r=0,49$; $p<0,05$), бұл ӨАГ прогрессиясы кезінде серотониннің катаболизмінің күшеюін және биологиялық орталар арасындағы теңгерімнің бұзылуын көрсетеді.

6. ROC-талдау деректері бойынша туа біткен жүрек ақаулары бар балаларда өкпе артериялық гипертензиясын анықтауда зәрдегі 5-ГИСК деңгейі ($AUC=0,871$), қан плазмасындағы ИТӨФ-1 концентрациясы ($AUC=0,781$) және ИТӨФ-1 плазма/тромбоциттер индексі ($AUC=0,929$) ең жоғары диагностикалық дәлдікпен сипатталды, бұл осы көрсеткіштердің жоғары сезімталдығы мен спецификалығын және тамырлық қайта құрылымдау дәрежесімен байланысын куәландырады.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы. Диссертация машинкада басылған мәтіннің 103 бетін қамтиды, кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, негізгі бөлімнен (зерттеудің материалдары мен әдістері, өзіндік зерттеулердің нәтижелері), қорытындылары бар түйіннен, 28 кестеден, 12 суреттен, 113 дереккөзді қамтитын әдебиеттер тізімінен тұрады.

ЎДЕБИЕТТЕР ТЎЗИМИ:

1. Humbert M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // European Heart Journal. - 2022. - Vol. 43(38). - P. 3618-3731.
2. Abman S.H. et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society // Circulation. - 2015. - Vol. 132. - P. 2037-2099.
3. Hansmann G. et al. 2019 Updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: the European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN) // J Heart Lung Transplant. - 2019. - Vol. 38. - P. 879-901.
4. Xu Z.Y. et al. Risk factors for death and the clinical features of different subtypes of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. - 2020. - Vol. 48. - P. 315-322.
5. Gorbachevsky S., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1: Definition, classification and initial examination of patients // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. - 2021. - Vol. 66(5). - PP.28-37.
6. MacLean M. et al. Serotonin and Pulmonary Hypertension; Sex and Drugs and ROCK and Rho // Comprehensive Physiology. - 2022. - Vol. 12, №4. - P. 1-16.
7. Huang Y.Z. et al. Pulmonary Hypertension Induces Serotonin Hyperreactivity and Metabolic Reprogramming in Coronary Arteries via NOX1/4-TRPM2 Signaling Pathway // Hypertension. - 2024. - Vol. 81(3). - P. 582-594.
8. Nies M. et al. Proteomics discovery of pulmonary hypertension biomarkers: Insulin-like growth factor binding proteins are associated with disease severity // Pulmonary Circulation. - 2022. - Vol. 12.
9. Ivy D. et al. Embracing the challenges of neonatal and paediatric pulmonary hypertension // European Respiratory Journal. - 2024. - Vol. 64(4). - P. 2401345.