«МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ ҚАРАҒАНДЫ»

 КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМ

8D10100 "Медицина"мамандығының

Философия докторы дәрежесін алу үшін

диссертациялық жұмыстың

# АННОТАЦИЯСЫ

**Тақырыбы: Коронарлық артерияларды стенттеуден кейін жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының даму қаупін молекулалық-генетикалық болжау**

 **Орындаушы:** Калимбетова Акерке Бауржановна

#  Ғылыми кеңесшілер:

**Тайжанова Дана Жумагалиевна -** м.ғ.д., КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» Ішкі аурулар кафедрасының профессоры. Қарағанды.қ., Қазақстан.

**Акильжанова Айнур Рахметуловна-** м.ғ.д., PhD., профессор, Назарбаев Университеті, ЖМ "National Laboratory Astana" Геномдық және дербес медицина зертханасының жетекшісі, Астана.қ., Қазақстан.

**Шетелдік ғылыми кеңесші:** Grigoris T Gerotziafas, қан тамырлары қаупін Функционалды және генетикалық зерттеу бөлімінің гематология-гемостаз профессоры, Сорбонна университеті, Париж, Франция

**Қарағанды, 2023 ж.**

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі:**

 Жүректің ишемиялық ауруымен (ЖИА) ауыратын науқастарды емдеу проблемасы әлемдік және отандық денсаулық сақтаудың ең өзекті және басым міндеттерінің бірі болып қала береді. Соңғы онжылдықта ЖИА алдын алу мен емдеуде қол жеткізілген елеулі жетістіктерге қарамастан, ол дамыған индустриалды елдер халқының аурушаңдығы мен өлім-жітім құрылымында әлі де жетекші орын алады.

 Теріішілік коронарлық араласудың ілгерілеуіне және кеңінен қолданылуына қарамастан, жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының дамуы оның ұзақ мерзімді тиімділігін шектейтін шешуші факторлар болып табылады.

 Бүгінгі күні коронарлық артериялардың реваскуляризациясынан кейін жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының дамуына әсер ететін факторларды зерттеуге бағытталған бірқатар диагностикалық тұжырымдамалар бар. Бұл оқиғалардың дамуы коронарлық араласу процедурасына, науқастың жасына, қосарланған аурулардың болуына, зақымдану дәрежесі мен кеңдігіне, зақымдану ұзындығына, имплантациядан кейінгі тамырдың люмен диаметріне және басқа факторларға байланысты.

 Жақында қызығушылық тудыратын бағыттардың бірі-өлімге әкелетін жүрек-қан тамырлары оқиғаларының дамуындағы гендік полиморфизмдердің рөлін зерттеу.

 Ғылыми мәліметтер базасы бойынша интервенциялық араласулардан кейін жүрек-қан тамырлары асқынуларының даму қаупінде гендік полиморфизмнің маңыздылығы туралы ғылыми пікірталастар болғандықтан, жүрек-қан тамырлары оқиғаларының дамуының молекулалық және генетикалық болжаушыларын бағалау қызығушылық тудырады.

**Зерттеудің мақсаты:** клиникалық және полиморфты генетикалық маркерлердің стент қойылғаннан кейінгі ерте және алыс кезеңдерде ЖИА-да жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының даму қаупімен байланысын бағалау.

**Зерттеу міндеттері:**

**1.** Теріішілік коронарлық араласудан кейін АЖЖ бар науқастарда жүрек-қан тамырлары оқиғаларының даму қаупіндегі клиникалық және зертханалық көрсеткіштердің маңыздылығын бағалау.

2. Аурудың дамуының патогенетикалық факторларына байланысты қазақтардың этникалық тобына теріішілік коронарлық араласудан кейін жүрек-қан тамырлары оқиғаларының даму қаупі бар полиморфты генетикалық маркерлердің қауымдастығын анықтау.

3. Теріішілік коронарлық араласудан кейінгі асқынулар мен нәтижелердің даму қаупіндегі гендік полиморфизмнің болжамдық маңыздылығын бағалау.

4. Теріішілік коронарлық араласудан кейінгі ерте және алыс кезеңдерде жүрек-қан тамырлары оқиғаларының дамуының болжаушыларын әзірлеу

**Ғылыми жаңалық:**

-Қазақтардың этникалық тобында стент орнатылғаннан кейін ерте кезеңде жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының даму қаупімен байланысты клиникалық маркерлер анықталды.

-Қазақтардың этникалық тобына жататын пациенттерде кардиоваскулярлық тәуекелдермен полиморфизмнің генетикалық нұсқаларының қауымдастығы анықталды: rs1234313-TNFSF4; rs3184504 - SH2B3; rs2340690 - HSPE1; rs6725887 - ICA1L; rs1799963 - CKAP5; rs1799983-ckap5; rs688034-sez6l; rs268 - LPL; rs2229616 - mc4r; rs2943634; rs599839 - PSRC1; rs2774279-USF1; rs1800783 - NOS3; rs1051730 - NOS3; rs10116277-CDKN2B - AS1; rs2383207-CDKN2B - AS1; rs2713604-DNAJB8 - AS1; rs9536314-KL.

-Алыс кезеңдегі АЖЖ бар науқастарда эндоваскулярлық араласудан кейін жүрек-қан тамырлары оқиғаларының даму қаупінде генетикалық полиморфизм анықталды.

 -Тері астындағы коронарлық араласудан кейін жаңа кардиоваскулярлық оқиғалардың қаупін арттыратын клиникалық-генетикалық болжаушылардың бірлестіктері құрылды.

**Практикалық маңыздылығы:** стент қойылғаннан кейін ерте және алыс кезеңдерде жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының даму қаупін болжау үшін болжаушылар бағаланады

**Диссертацияның басқа ғылыми-зерттеу жұмыстарымен байланысы**

Диссертациялық жұмыс Ішкі аурулар кафедрасында және "ҚМУ" КЕАҚ ұжымдық пайдалану зертханасында орындалды.

 Диссертациялық жұмысты іске асыру ҚР БҒМ-нің 2018-2020 жылдарға арналған бағдарламалық-нысаналы қаржыландыру шеңберінде: "бірқатар маңызды ауруларды шешудегі дербестендірілген тәсіл" тақырыбы бойынша, 3-міндет бойынша: "Қазақстанның негізгі этникалық тобының өкілдері арасында жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарда антиагреганттық терапияға төзімділіктің негізгі генетикалық маркерлерін іздеу және бағалау". Тіркеу нөмірі №0118РКО1034.

**Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:**

1. Теріішілік коронарлық араласудан кейінгі ерте кезеңдегі жаңа қолайсыз жүрек-қан тамырлары оқиғаларының қаупі артық дене салмағы, 1 және 2 дәрежелі семіздік, төмен тығыздықтағы липопротеидтердің жоғары деңгейі, сондай-ақ пациенттің егде жасы түріндегі қауіп факторлары болған кезде артады: тиісінше 3,9 -12,6 -8,0 -1,6 -1,07 есе. Нарушенияақтың бұзылуы және созылмалы жүрек жеткіліксіздігі болған кезде жүрек қаупі едәуір артады: сәйкесінше 9,0-25,0 есе.

2. Теріішілік коронарлық араласудан кейін rs2943634 генінің интергендік полиморфизмін анықтау (OR - 4,0 есе, р=0,006) алыс кезеңдегі кардиоваскулярлық оқиғалардың даму қаупінің жоғары болуын болжайды.

3. Қабыну биомаркерлері генінің полиморфизмін анықтау (Rs 1234313 tnfsf4 гені), иммундық жауап гені (RS 3184504 SH2D3 гені),липидтер алмасуының биомаркерлері гені (RS 2943634), тамырлы эндотелий биомаркерлері гені (Rs 2713604, DNAJB8-AS1) жаңа даму қаупін арттырады кардиоваскулярлық оқиғалар.

4. Қазақтарға этникалық қатысы бар пациенттерде кардиоваскулярлық тәуекелдерді арттыратын генетикалық полиморфизмдерге мыналар жатады:

- қабыну және иммундық жауап биомаркерлерінің гендік генотиптері: rs1234313 TNFSF4, R=0,000; rs3184504-SH2B3, R=0,000; rs2340690 - HSPE1, R=0,002; rs6725887 - ICA1L, R=0,002.

- гемостаз жүйесінің биомаркер гендерінің генотиптері: rs1799963-CKAP5, R=0,000; rs1799983-CKAP5, R=0,008; rs688034-SEZ6L, R=0,045.

- липидтер алмасуының биомаркер гендерінің генотиптері: rs268-LPL, R=0,022; rs2229616 - MC4R, R=0,000; rs2943634, R=0,030; rs599839 - PSRC1, R=0,030; rs2774279 - USF1, R=0,006.

-эндотелий биомаркерлерінің гендік генотиптері: rs1800783 - NOS3, R=0,000; rs1051730 - NOS3, R=0,001; rs10116277 - CDKN2B-AS1, R=0,001; rs2383207 - CDKN2B-AS1, R=0,004; rs2713604 - dnajb8-as1 , р=0,000; rs9536314 - kl, р=0,000.

5. Эндоваскулярлық араласудан кейінгі ерте және алыс кезеңдерде жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының дамуын болжаушыларға клиникалық-генетикалық факторлардың жиынтығы жатады: науқастың егде жасы, артық дене салмағы, 1-2 дәрежелі семіздік, төмен тығыздықтағы липопротеидтердің жоғарылауы, жүрек нарушенияағының бұзылуы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі және гендік полиморфизм.

**Тәжірибеге енгізу**

Диссертация материалдары бойынша авторлық құқық объектісіне құқықтарды тіркеу туралы 3 куәлік алынды:

 - KZ №13260. 2020 жылғы 17 қарашадағы "кардиологиялық пациенттерде қосарланған антиагреганттық терапия аясында асқыну қаупін бағалау сауалнамасы" авторлары Бодаубай Р., Тайжанова Д. Ж. Вистерничан О. А., Калимбетова А. Б. авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтер енгізу туралы куәлік

- KZ №13249. 2020 жылғы 16 қарашадағы "жүрекше фибрилляциясы кезіндегі қауіп факторларын бағалау сауалнамасы" авторлары Д. Ж.Тайжанова Н. К. Базарова, Р. Бодаубай, А. Б. Қалимбетова авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтер енгізу туралы куәлік

- KZ №31084. Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтер енгізу туралы куәлік. 14 желтоқсан 2022 ж. "PCI - ден кейінгі жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының дамуын болжау алгоритмі. Теріарқылы коронарлық араласудан кейин жаңа жүрек-қан тамырлары оқығалардың дамуынболжау алгоритмі", авторлары Тайжанова Д. Ж., Калимбетова А. Б.

 Зерттеу нәтижелері ерте және алыс кезеңдерде тері арқылы коронарлық араласудан кейінгі асқынуларды болжау үшін кардиологиялық тәжірибеге енгізілді. "МУК" КЕАҚ ішкі аурулар кафедрасының оқу процесіне: 7r01108 "ересектер, балалар кардиологиясы" білім беру бағдарламасы бойынша резиденттер үшін практикалық сабақтар мен семинарлар шеңберінде ПИК-тен кейінгі жүрек-қан тамырлары оқиғаларын болжау болжамдары бойынша ақпарат енгізілді.

**Жұмысты апробациялау**

- The International Conference of the European Society of Cardiology «Heart & Stroke», 24.01.-25.01.2020 ж., Барселона, Испания постерлік баяндама түрінде;

- Ресей Ұлттық кардиология конгресі, 29.09. --01.10. 2020, Қазан, Ресей;

- Ресей Ұлттық кардиология конгресі, 21.10. --23.10. 2021, Санкт-Петербург, Ресей;

- "Gene polymorphism and oncogenesis" Онлайн конференциясы, 25.05. 2022 ж., "permanent International Conference On Health Innovative Solutions" семинарлар сериясы шеңберінде "ҚМУ" КЕАҚ және "Life Science Leadership School" бірлесіп өткізілген, 2021-2022жж., Қарағанды, Қазақстан ауызша баяндамалар түрінде;

- "Соматикалық аурулардың өзекті мәселелері" атты I ЖОО аралық конференция, 09.06.-10.06.2022 Ж., Мәскеу, Ресей.

- "ҚМУ"КЕАҚ ішкі аурулар кафедрасының кеңейтілген отырысында (29.06.2022 жылғы №10/А хаттама).

**Жарияланымдар**

19 ғылыми жұмыс, оның ішінде 7 мақала, 12 тезис жарияланды. Оның ішінде Scopus рейтингтік агенттігінің басылымдарында 3 жұмыс, Қазақстан Республикасы БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда 3 мақала. Клиникалық деректер бойынша зерттеу нәтижелері 5 конференция жұмысында 4 постерлік баяндама және 2 ауызша баяндама түрінде баяндалды. Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы 3 куәлік алынды (KZ №13260, KZ №13249, KZ №31084).

 **Зерттеу материалдары мен әдістері:**

**Зерттеу дизайны: когортты перспективалық зерттеу**

Клиникалық факторларды бағалау және гендік полиморфизмді анықтау

Жыл бойына жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының дамуын бағалау

Өмірге қауіп төндіретін ырғақ бұзылыстары

Жалпы өлім

ЖЖЖ және СЖЖ асқынуы

Жүрек панелінің гендік полиморфизмдерінің жүрек-қан тамырлары оқиғаларымен байланысының сипатын бағалау

Бақылау тобы (N=91)

Негізгі топ (ЖКС пациенттері, N=163)

Олардың қайталануы, коронарлық артериялардың рестенозы, инфаркттан кейінгі ерте стенокардия

БМҚЖБ немесе ТИА

 Ғылыми зерттеуді "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ этикалық комитеті мақұлдады (23.12.2019 ж. № 32 хаттама). Бұл зерттеу клиникалық-молекулалық-генетикалық зерттеу болып табылады, Зерттеу дизайны: когортты перспективалық зерттеу.

 Тексерулер зерттелетін пациенттердің ерікті келісімімен жүргізілді. Клиникалық тексерулер кардиологиялық, оның ішінде №1 көпсалалы аурухананың интервенциялық кардиология бөлімшесінде және Қарағанды қаласының №2 көпсалалы ауруханасында жүргізілді. Зерттеудің молекулалық-генетикалық бөлігі "Қарағанды медицина университеті" КЕАҚ ұжымдық пайдалану зертханасында жүргізілді

 Алынған деректерді статистикалық өңдеу SPSS бағдарламалар пакеті арқылы жүзеге асырылды. Сандық деректердің қалыптылығына таралу сипаты Колмогоров-Смирновтың критерийі бойынша бағаланды, бақылаулар саны 50 – ден астам анықтаманы құрады: негізгі топ-163 пациент, бақылау тобы-91 пациент.

Генетикалық деректердің таралу түрі екі топта да анықталды. Сандық деректердің қалыпты таралуы кезінде сипаттау үшін орташа мәндер (M) және стандартты ауытқу (SD) қолданылды. Қалыпты емес таралу кезінде сандық деректер медиана (Me), жоғарғы және төменгі квартильдер (Q25, Q75) негізінде сипатталды.

Сапалы деректерді сипаттау үшін қызығушылық белгісі бар адамдардың үлесі және Пирсонның хи-квардрат әдісімен есептелген үлестің 95% сенімділік аралығы есептелді.

Манн-Уитнидің U критерийі екі тәуелсіз үлгіні сандық негізде салыстыру үшін қолданылды. Қолайсыз кардиоваскулярлық оқиғалардың болжамды маңыздылығын анықтау үшін логистикалық регрессиялық талдау жүргізілді.

 Генотиптеу деректеріне статистикалық талдау SNPStat бағдарламасында жүргізілді.

 Генотиптеу панеліне енгізілген әрбір полиморфизм үшін негізгі және кіші аллельдер, кіші Аллель жиілігінің көрсеткіші (MAF –minor allele frequency), аллельдер мен генотиптер үшін салыстырмалы шамалар және Харди-Вайнберг Заңын (HWE - Hardy–Weinberg equilibrium) есептеу кезінде p мәнінің көрсеткіші анықталды.

 Генетикалық полиморфизмдердің аурумен/жағдаймен, клиникалық факторлармен байланысын бағалау жалпыланған сызықтық модель (GLM-generalized linear model) негізінде іс - бақылау дизайнына сәйкес жүргізілді, тұқым қуалаудың негізгі модельдерін (рецессивті, доминантты және лог-адитивті) ұсынды.

**Қорытындылар**

1. Егде жастағы емделушілерде (OR =1,07; 95% ci (1,03: 1,12)), сондай-ақ бастапқы артық дене салмағында (OR =3,9; 95% ci (1,2:12,4)), семіздікте 1 (OR =12,6; - 95% ci (2,04:77,8) және 2 дәреже (OR =7,9; – 95% ci (1,2-54,9)). Жүрек ритағының бұзылуымен қауіп жоғарылайды (OR=8,9; 95% ci (1,17:69,0) және созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің дамуымен айтарлықтай жоғарылайды (сәйкесінше: OR =25; 95% ci (2,8:214,0)). Зертханалық маркерлердің ішінде кардиоваскулярлық асқынулардың даму қаупінің ең маңызды болжаушысы төмен тығыздықтағы липопротеидтер деңгейінің жоғарылауы болды (OR =1,3; 95% ci (1,001:1,8)).

2. Гендік полиморфизмнің мутантты аллельдерін тасымалдаушыларда коронарлық артерияларға интервенциялық араласудан кейін кардиоваскулярлық оқиғалар артады: Rs 1234313 - TNFSF4; OR= 4,5 (p <0.0001); Rs 3184504-SH2D3. Т / Т; OR= 2,5 (р <0.0001); Rs 2943634; OR= 2,5 (р=0.013); Rs 2713604 - DNAJB8-AS1; OR = 4 (р<0.0001).

3. Қазақтардың этникалық тобына тері арқылы коронарлық араласудан кейін кардиоваскулярлық оқиғалардың даму қаупімен байланысты генетикалық маркерлердің нысаналы панельдеріне мыналар жатады:

- қабыну және иммундық жауап биомаркерлерінің гендік генотиптері: rs1234313 (TNFSF4, R=0,000), rs3184504 (SH2B3, R=0,000), rs2340690 (HSPE1,R=0,002), rs6725887 (ICA1L, R=0,002);

- гемостаз жүйесінің биомаркер гендерінің генотиптері: rs1799963 (CKAP5, R=0,000), rs1799983 (CKAP5, R=0,008), rs688034 (SEZ6L, R=0,045);

- липидтер алмасуының биомаркер гендерінің генотиптері: rs268 (LPL, R=0,022), rs2229616 (MC4R, R=0,000), rs2943634 (R=0,030), rs599839 (PSRC1, R=0,030), rs2774279 (USF1, R=0,006);

-тамырлы эндотелий биомаркерлерінің гендік генотиптері: rs1800783 (NOS3,R=0,000), rs1051730 (NOS3, R=0,001), rs10116277 (CDKN2B-AS1, R=0,001), rs2383207 (CDKN2B-AS1, R=0,004), rs2713604 (dnajb8-as1, R=0,000), RS9536314 (KL, р=0,000).

4.Теріішілік коронарлық араласудан кейінгі алыс кезеңдегі кардиоваскулярлық оқиғалардың жоғары даму қаупін болжау сәйкестендірумен байланысты: rs2943634 генінің интергендік полиморфизмі (OR - 4,0 есе, р=0,006).

5. Тері арқылы коронарлық араласудан кейінгі ерте кезеңде жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының дамуын болжаушылар: егде жас, артық салмақ, 1-2 дәрежелі семіздік, төмен тығыздықтағы липопротеидтердің жоғарылауы, жүрек нарушенияағының бұзылуы және созылмалы жүрек жеткіліксіздігі. Тері арқылы коронарлық араласудан кейінгі алыс кезеңде кардиоваскулярлық асқынулардың дамуының болжамды критерийі rs2943634 интергендік нұсқасының ас гетерозиготалы генотипі (OR=4,0; 95% ci (1,502:10,692), р=0,006)), липидтер алмасуының бұзылуының биомаркерлеріне қатысты.

**Практикалық ұсыныстар:**

1. Егде жастағы, артық дене салмағы, 1-2 дәрежелі семіздік, төмен тығыздықтағы липопротеидтер деңгейінің жоғарылауы, жүрек нарушенияағының бұзылуы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі түріндегі клиникалық-зертханалық маркерлерді тері арқылы коронарлық араласудан кейінгі пациенттерде анықтау жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының даму қаупін болжауға мүмкіндік береді, бұл жауапты гендердің полиморфизмін анықтау үшін генетикалық тестілеу көрсеткіштерін анықтайды жүрек асқынуларының даму қаупі үшін.

2. Теріішілік коронарлық араласудан кейінгі алыс кезең кеш жүрек асқынуларымен байланысты rs2943634 генінің полиморфизмін анықтау үшін генетикалық тестілеу көрсеткіштерін анықтайды.

Теріішілік коронарлық араласудан кейін жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының даму қаупін болжау алгоритмі әзірленді (14.12.2022 ж. №31084 авторлық құқықпен қорғалған объектілерге куәлік).

**Теріішілік коронарлық араласудан (ТІКА) кейін жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының даму қаупін болжау алгоритмі**

Жаңа кардиоваскулярлық оқиғалар

Өмір салтын өзгерту (қауіп факторларын түзету)

Ерте жүрек-қан тамырлары оқиғаларының жоғары қаупі

rs2943634 гендік полиморфизм

Кеш жүрек-қан тамырлары асқынуларының жоғары қаупі

Науқастың өмір салтын өзгертуге және емдеуге бейімділігін бақылау

Бірінші қатардағы туыстардың генетикалық скринингі

rs2943634 полиморфизмді генетикалық тестілеу

 Жүрек-қан тамырлары оқиғаларының қауіп факторлары:

Егде жас

Артық дене салмағы

1-2 дәрежелі семіздік

Төмен тығыздықтағы липопротеидтердің жоғарылауы

Жүрек ырғағының бұзылуы

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі

ТІКА дан кейінгі жедел коронарлық синдромы бар науқас

иә

жоқ

rs2943634 гендік полиморфизм