«МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ ҚАРАҒАНДЫ» КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМ

# АННОТАЦИЯ

диссертациялық жұмыстың дәрежесін алу үшін философия мамандығы бойынша: 6D110100 "Медицина"

# Тақырыбы: «Коронарлық артериялардың рестенозы кезіндегі PON1, CYP2C19 гендері полиморфизмінің ассоциациясы»

**Орындаушы:** Бодаубай Роза

# 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., қауымдастырылған профессор, Назарбаев Университеті, ЖМ "National Laboratory Astana" Геномдық және дербес медицина зертханасының жетекшісі, Нұр-сұлтан.қ., Қазақстан.

**Айвазян Александр Артемович -** м.ғ.д., доцент, "Мхитара Гераци" атындағы Ереван мемлекеттік медицина университетінің "Мурацан" университеттік аурухана кешенінің терапия клиникасының жетекшісі. Армения.

# Қарағанды 2022 жыл

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі:**

Соңғы жылдарда жүрек-қантамыр жүйесінің аурулары (ЖҚТЖ) әлем бойынша тұрғындар өлімінің себептерінің ішінде жетекші орынды иеленуде. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметіне сәйкес, 2015 жылы жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) 8,76 миллион өлімнің себебі ретінде тіркелген .

ДДСҰ-ның болжамы бойынша 2030 жылы 23,6 млн адам ЖҚТЖ ауруларынан қайтыс болады, соның ішінде өлім көрсеткішінің бірден бір себебі жүректің ишемиялық ауруы және инсульт болып табылады.

ЖИА-ның себебінен еңбекке жарамды тұрғындардың мүгедектенуі және өлім көрсеткішінің ұлғаюы коронарлық атеросклерозды ерте анықтау және алдын-алудың өзектілігін көрсетеді. Қазақстанда да, барлық әлем елдеріндегідей жүрек-қантамыр патологиясы бойынша аурушаңдықтың деңгейі өсуде, бұл бір жағынан аурушаңдықты анықтаудың жақсаруымен және скринингтік тексерілу сапасының жоғарлауын көрсетсе, басқа жағынан – медициналық қызмет сапасының және қолжетімділігінің төмен болуымен байланысты. Қазақстанда шамамен екі миллионға жуық ЖҚТЖ ауруымен зардап шегетіндер тіркелген. Бұл дегеніміз экономикалық белсенді тұрғындардың 12% құрайды. ДДСҰ мәліметі бойынша 2017 жылы Қазақстанда ЖИА-нан өлім көрсеткіші 100 000 тұрғынға шаққанда 182,60 құраған.

Бұл аталған жағдайлар ЖИА ауруын емдеудің инновациялық емдеу тәсілдерін өңдеуге жаңа бағыттың пайда болуына әкелді. Нәтижесінде коронарлы баллонды ангиопластиканы енгізу іске асырылып, алғаш рет 1977 жылы клиникалық тәжірбиеде қолдана бастады және де стенттеу әдістемесін ойлап табуға негіз болды. Алайда, коронарлы ангиопластиканың және стенттеудің негізгі мәселесінің бірі рестеноздың дамуы және оның 15-57% жағдайда анықталуы болды. Рестеноздың дамуы негізінен стент имплантациясынан кейінгі алғашқы үш ай ішінде дамиды деп есептелінеді, бұл жағдайда үшінші және төртінші айлар арасындағы айырмашылық 3% аспайды.

Қазіргі таңда, стенттеуден кейінгі рестеноз даму қаупінің жоғарлауында генетикалық факторлардың ролі туралы болжам белсенді түрде зерттелуде. Оларды ішінде, бүгінгі таңда гемостаз жүйесінің, қабыну жүйесінің, ренин-ангиотензин жүйесінің және азот оксидінің эндотелиальды синтаза жүйесінің гендерінің полиморфизмінің ролі.

Қазіргі таңда ТаКА дан кейінгі коронарлық артериялардың рестеноздануының дамуының гендік-предикторларын анықтауға бағытталған ірі масштабты бірқатар зерттеу бағдарламалары белгілі: GENDER (Genetic Determinants of Restenosis), CAPARES (Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study), RESEARCH, ISAR-STEREO-2 (Strut thickness effect on restenosis outcome).

Олардың ішінде ас танымал болған GENDER жобасы, бұл 1998 жылы Голландиялық кардиологиялық профессор Jukema J.W. бастамасымен ашылған рестенозбен ассоцирленген, гендер полиморфизмінің әртүрлі клиникалық маңыздылығын бағалауға арналған ірі масштабты зерттеу жобасы. Зерттеу жұмысы Нидерландияның әртүрлі кардиологиялық институттарының (Лейден қ. Лейден университетеінің Медициналық орталығы, Амстердам қаласының Академиялық медициналық орталығы, Мастрихт университеттік ауруханасы және Гронинген университетінің медициналық орталығы) қолдауымен рестеноз туралы клиникалық және ангиографиялық зерттеу мәліметтерінінің нәтижелерін қосты. Зерттеуге коронарлық артериясына стенттеу жасалған 3104 науқас қатысты. 9 айлық зерттеу барысында 346 науқаста коронарлық артериясының рестенозы диагностикаланған. Зерттеу соңында 295 жағдай рестенозбен болса, 556,099 бір нуклеотидті полиморфизмге(SNP) зерттелген, 571 науқас бақылау тобына енгізілген[19].

Қазақстан Республикасында осы мәселеге қатысты жеке қарастырылған бірен-саран зерттеулер ғана бар. Вистерничан О.А (2014ж) магистрлік диссертациясында коронарлық артерияларды стенттеуден кейінгі рестеноз дамыған науқастарда THBD генінің полиморфизмі және FGB (rs1800790) генінің полиморфизмін анықталуы, қазақ ұлтты ер адамдарда рестеноз дамуының мүмкін болатын генетикалық предикторы ретінде қарастырылған.

Кульмырзаева Н.К. (2016ж) өз зерттеуінде, ЖКС-мен науқастарда CYP2C19 генінің G681A полиморфты маркері бойынша \*2(GA және AA) аллельдерінің кездесу жиілігі Ақтөбе өңірінде тұратын қазақ ұлтының арасында 27% және 2% құраса, \*3 (GA және AA) аллельдерінің кездесу жиілігі – 9% және 1% құрады.

Соңғы жылдары көптеген зерттеулер өмірге қауіп төндіретін, ауыр асқынуларға әкелетін, атеросклероздың үдеуін туындататын және тамыр қабырғаларында белсенді жүрілетін зертханалық маркерлеріне аса мән берілуде. Осындай перспективті зерттеулерге жататын, алайда аз зерттелген зертханалық маркерлерге неоангиогенез маркерлері жатады. Жүректің ишемиялық ауруы кезіндегі неоангиогенез өз алдына қорғаныс реакциясымен, гемодинамикалық бұзылыспен және жергілікті тамыр қабырғасындағы қабынулық үрдістермен сипатталады.

Осы диссертациялық зерттеу жұмысында коронарлық артериялардың рестенозы дамуы қаупінде PON1, CYP2C19 ген полиморфизмінің ассоциациясы зерттелінді. Бұдан басқа, коронарлық артериялардың рестенозы дамуы қаупінде PON1, CYP2C19 ген полиморфизмінің ассоциациясы созылмалы ЖИА-мен науқастарда, стент жасалған ЖИА-мен науқастар, стент қойылғаннан кейін рестеноз дамыған ЖИА-мен науқастарды сау тұлғалармен салыстырмалы зерттеу жүргізілді.

# Зерттеу мақсаты:

Қазақ популяциясында коронарлық артериялардың рестенозы дамуы қаупіндегі PON1, CYP2C19 гендер полиморфизмінің ассоциациясын бағалау.

# Зерттеу тапсырмасы:

* Коронарлық артерияларда рестеноз даму қаупімен тамырлардың өсу факторларының (PDGF- АА, FGFs) ) өзара байланысына талдау жүргізу;
* Коронарлық артериялардың рестенозы кезінде биотрансформациялық ферменттерді кодтаушы гендердің полиморфизмін PON1 L55M (rs854560), PON1 Q192R (rs662) және CYP2C19 (CYP2C19\*2 - rs4244285, CYP2C19\*3 - rs4986893 және CYP2C19\*17 - rs12248560)

бағалау;

* Тұқымқуалаушылықтың түріне байланысты генетикалық полиморфизмнің кездесу жиілігіне талдау жүргізу;
* ЖИА-ның қауіп факторы, коронарографияның сандық көрсеткіштері және гендердің полиморфизмі арасындағы корреляциялық байланысты анықтау.

# Ғылыми жаңалық:

**-** Жедел атеротромбоздық оқиғалар мен ЖИА кезінде коронарлық артерияларды стенттеуден кейін рестеноз және тамыр-қабыну белсенділігінің дамуының диагностикалық белгілері анықталды.

* Алғаш рет коронарлық артериялардың рестенозының даму қаупі бар PON1, CYP2C19 гендерінің полиморфизмінің ассоциациясы анықталды.
* Алғаш рет PON1, CYP2C19 гендерінің полиморфизмінің ассоциациясы және тамырлық өсу факторларының клиникалық-генетикалық көрсеткіштерін кешенді бағалау негізінде рестеноздың даму предикторлары анықталды.

# Зерттеудің тәжірбиелік маңыздылығы:

-Коронарлық артериялардың рестенозы кезінде тамырлы өсу факторлары (PDGF-АА, FGFs) мәнінің артуы оларды миокард тұрақсыздануының маркерлері ретінде ұсынуға мүмкіндік береді.

* Ерте генетикалық тестілеу ЖИА-ның тұрақсыз түрінің даму қаупі және коронарлық артерия рестенозының даму қаупі бар пациенттер тобын анықтауға мүмкіндік береді.
* Гендердің полиморфизмі мен қауіп факторларының жиынтығы арасындағы корреляциялық байланысты орнату ерте молекулалық-генетикалық диагностиканың көрсеткіштерін анықтайтын критерийлерді құруға ықпал етеді.
* Зерттеу нәтижелері Қарағанды қаласының "№1 көпсалалы аурухана" КМК кардиологиялық бөлімшесінің клиникалық жұмысына, КеАҚ "ҚМУ" Ішкі аурулар кафедрасының практикалық жұмысына енгізілді.

Диссертациялық жұмыс ҚР БҒМ BR05236771-OT-18 "бірқатар маңызды ауруларды басқарудың дербестендірілген тәсілі"бағдарламалық-мақсатты қаржыландыру шеңберінде орындалды.

# Қорғауға шығарылатын диссертацияның негізгі ережелері:

1. Бұрын анықталған стент ішінде рестенозы бар пациенттерде зертханалық талдауларда өзгерістер болады, оларда созылмалы қабыну көрсеткіштері жоғары, әйел пациенттерде жүректің ишемиялық ауруының созылмалы түрлеріне жататын диагнозбен стент ішінде рестеноз жиі кездеседі.
2. Тромбоциттік өсу факторының жай – күйі және PON1, CYP2C19 полиморфизмдерін тасымалдау-тері арқылы коронарлық араласудан кейін пациенттерде қолайсыз нәтижелердің дамуын болжаушылар.
3. Тұрақты стенокардиясы бар пациенттерде коронарлық артерияларды стенттегеннен кейін 12 айдан кейін коронарлық атеросклероздың өршуі араласудан кейін 12 айдан кейін қанда ТТЛП концентрациясымен байланысты. Қандағы ТТЛП құрамы 1,8 ммоль/л төмен пациенттер стенттеуден кейін 12 айдан кейін қанда ТТЛП құрамы жоғары пациенттермен салыстырғанда коронарлық атеросклероздың өршуін айтарлықтай сирек көрсетеді.
4. Коронарлық артерияларды стенттегеннен кейін пациенттерде генетикалық полиморфизмдерді анықтау стентті орнатқаннан кейін рестеноздың даму қаупінің перспективалық болжаушылары ретінде ұсынылады.

# Практикаға енгізу

Диссертация материалдары бойынша авторлық құқық объектісіне құқықтарды тіркеу туралы KZ № 13260 2 куәлік алынды. Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік. 2020 жылғы 17 қарашада "кардиологиялық пациенттерде Қос антиагрегантты терапия аясында асқыну қаупін бағалау сауалнамасы" авторлары Р. Бодаубай, Д.Ж. Тайжанова, О. А. Вистерничан, А. Б. Калимбетова (А Қосымшасы).

KZ №13249. Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік. 2020 жылғы 16 қараша "жүрекше фибрилляциясы кезіндегі қауіп факторларын бағалау сауалнамасы" Тайжанова Д.Ж. Базарова Н.К., Бодаубай Р., Калимбетова а. б. (б қосымшасы).

Қарағанды облысының "№1 көпбейінді аурухана" КМК кардиологиялық бөлімшелерінің тәжірибелік қызметіне ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу актілері бар (В, Г қосымшасы).

# Жұмысты апробациялау

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері мен нәтижелері халықаралық конференцияларда баяндалып, талқыланды: Қазақстан Республикасы кардиологтарының XI конгресі. 2019 жылғы 5-7 маусым, Алматы қаласы. Қазақстан; International Conference Modern Molecular- Биоchemical Markers in Clinical and Experimental Medicine-2019, 07-09 November 2019, Prague, Czech Republic; ESC Heart & Stroke 2020.Barcelona, 24-25 January 2020; Қазан қаласындағы Ресей ұлттық кардиологиялық конгресі, 29 қыркүйек-1 қазан 2020; Ресей ұлттық кардиологтарының Санкт-Петербург конгресі, 21-23 қазан 2020 жыл; Ресей Ұлттық кардиология конгресі, Санкт-Петербург, 21-23 қазан, 2020 жыл.

# Жарияланымдар

Диссертация материалдары бойынша 28 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған – 3 жұмыс, нөлдік Impact Factor жоқ және Scopus деректер базасына кіретін басылымдарда 4 жұмыс жарияланды, оның ішінде

3 мақала (1 мақала жарияланымда қабылданды), 1 тезис ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитетінде жарияланды. Журнал деректер базасы Clarivates Analytics. 2 авторлық құқық туралы куәлік.

**Зерттеу материалдары мен әдістері Зерттеу дизайны:** кездейсоқ- бақылау

Бұл зерттеу кездейсоқ-бақылау бағытындағы зерттеу жұмысы болып табылады Зерттеу жұмысы жартылай КеАҚ “ҚМУ” ғылыми-зерттеу жұмысының аясында жүргізілген регистрациялық нөмері BR05236771-OT-18 «Бірқатар маңызды ауруларды басқарудың персонифицирленген тәсілі» бағдарламалы-жүйелі қаржыландыру бойынша орындалды.

КеАҚ «Қарағанды Медицина Университет»-нің Биоэтика Комитетінің 06.02.2019 жылғы №12 отырысындағы шешімі бойынша зерттеу жұмысы этикалық тұрғыдан мақұлданды. Хаттама

№12, берілген саны – 19.

Науқастарды тексеру Қарағанды қаласының емханаларында және №1 Қалалық ауруханасының базасында жүргізілсе, молекулярлы-генетикалық зерттеулер КеАҚ “ҚМУ” ұжымдық қолдану зертханасының базасында (PON1 Q192R (rs662) және CYP2C19 (CYP2C19\*2 - rs4244285, CYP2C19\*3 - rs4986893 және CYP2C19\*17 - rs12248560)), Назарбаев

Университеті, Нұр-сұлтан қ, «National Laboratory Astana» ЖМ, геномды және персонализирленген медицина зертханасында (PON1 L54M (rs854560)) жүргізілді.

Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу STATISTICA 8 және IBM SPSS Statistics 20 бағдарламаларын қолдану арқылы жүргізілді. Үлестірудің қалыптылығын тексеру кезінде сипаттамалық статистика әдістері, сандық диаграммалар, гистограммалар және Лиллиефорс пен Шапиро-Уилк критерийіне түзетілген Колмогоров-Смирнов өлшемдері қолданылды.

Есептелген критерийлердің статистикалық маңыздылығының мәндері 0,01 (p>0,01) асып кеткен жағдайда, нақты бөлу ресми түрде қалыптыдан өзгеше болып саналмады. Орташа тенденциялар орташа және стандартты ауытқумен сипатталды. Қалыптыдан өзгеше үлестірімі бар деректер үшін топтардағы айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы бояу- Уоллес критерийі және Манн-Уитни критерийі арқылы анықталды. Айырмашылықтар p <0,01 кезінде статистикалық маңызды болып саналды. Сапалы деректерді талдау Йетс түзетуімен X2 Пирсон көмегімен жүргізілді. Корреляциялық талдау жүргізу үшін Спирманның дәрежелік корреляция әдісі қолданылды.

# Қорытындылар:

1. Тамырлы өсу факторының деңгейі - PDGF-АА коронарлық артериялардың рестенозымен емделушілерде артты: I – топта 5188,6 [3676,1: 6701,1], II – топта - 6665,7 [4577,9:8753,5], III - топта - 3951,0 [2768,4: 5133,5]. Коронарлық артерия рестенозы мен стент имплантациясынан кейін PDGF –АА деңгейінің жоғарылауы арасындағы әлсіз тікелей корреляциялық байланыс анықталды (r=0,43, р=0,001).
2. Гендер полиморфизмін жынысы бойынша бағалау әйелдер арасында негізінен мынадай полиморфизмдер анықталатынын көрсетті: PON1 Q192R (rs662) - 95%, PON1 L54M (rs854560)

* 81%, CYP2C19\*3 - 81%. Гендер полиморфизмінің ерлер арасында таралу жиілігі әйелдерге қарағанда жиі кездеседі: PON1 l54M (rs854560) - 95%, PON1 Q192R (rs662) - 97%, CYP2C19\*3

- 88%, CYP2C19\*2 - 88%, CYP2C19\*17 - 69%.

1. Коронарлық артерия рестенозының даму қаупінде генетикалық полиморфизмнің мұрагерліктің үш моделі (доминантты, рецессивті және лог-аддитивті) анықталды:

* генотип бойынша доминантты модель T/C-C / C (rs12248560) OR 95% ДИ - 0.52 [0.24-1.12], p ≤ 0.09;

-лог - генотип бойынша аддитивті модель үш генотиппен (rs12248560) OR 95% ДИ-0.54 [0.29- 0.99], p ≤ 0.03;

* A/A генотипі бойынша рецессивті модель (rs4986893) OR 95% ДИ - 0.31 [0.08-1.14], P ≤ 0.05;
* генотип бойынша рецессивті модель G/G-A / G (rs4244285) OR 95% ДИ - 0.32 [0.09-1.15], P

≤ 0.05;

* генотип бойынша басым модель C/T-C / C (rs662) OR 95% ДИ - 0.45 [0.17-1.2] p ≤ 0.09;

1. Корреляциялық талдау жүректің ишемиялық ауруының қауіп факторлары мен коронарлық артериялардың рестенозын дамыту қаупін арттыратын генетикалық полиморфизмдер арасындағы келесі қатынастарды анықтады:

* CYP2C19\*2, PON1 (Q192R) полиморфты гендерімен тікелей корреляциялық байланыс (r=1,153; r=0,973).
* кері байланыс қауіп факторларымен және CYP2C19 \* 17: темекі шегу r=-0,2, ішімдік r=-0,14, ЖИА-ға бейімділік r=-0,14;
* CYP2C19 \* 3 генінің полиморфты түрі бар коронарлық артерия рестенозымен тікелей күшті байланыс (r=2.774);
* зертханалық көрсеткіштерді бағалау кезінде липидограмма, қанның ұю көрсеткіштері және генетикалық полиморфизм арасында әлсіз кері байланыс анықталды: ТТЛП мен PON1(L55M) r=0,13; тромбоциттер-r=0,11; фибриноген - r=-0,12; ПВ - r=0,15; МНО - r=0,11.

тәуекел факторлары арасында PON1(Q192R); әлсіз кері байланыс -r=-0,14; ПТИ-r=0,12; ПВ- r=-0,13;

* CYP2C19\*17 және LDL арасында - r=0,14; CYP2C19\*3 және триглицеридтер арасында - r=0,14; ПТИ -r=0,17; CYP2C19 \* 2 және ПТИ - r=0,12-әлсіз оң корреляциялық байланыс.