

Айтқулова Акбота Маратовнаның «6D060700-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған «Қазақтардың этникалық топтарындағы бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының молекулярлық-генетикалық предикторлары» диссертациялық жұмысының

АНДАТПАСЫ

Диссертациялық жұмыстың сипаттамасы

Диссертациялық жұмыс гендердің аллельдік полиморфизмдерінің бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының қаупімен байланысын зерттеуге арналған.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Инсульт өлім-жітімнің екінші негізгі себебі болып табылады. Геморрагиялық инсульттің бір түрі - бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуы (БСҚ). БСҚның негізгі себебі мидың қантамырларының қабырғасындағы аневризма (МА) болып табылатын патологиялық өзгерістері. Оның жарылуы бассүйек ішіне қан құйылуына келтіреді. Зерттеулерге сәйкес, әлем халқының 2-5% -ы МА тасымалдаушылары болып табылады. Жарылған аневризмасы бар науқастардың 30% -ы жедел қан кету кезеңінде қайтыс болады, 50%-ы бірінші айда қайтыс болады. Уақытылы хирургиялық ем болмаған кезде, алғашқы қан кетуден кейін тірі қалған науқастарда бас сүйек ішілік қан кетулердің даму қаупі бар және өлім қаупі жоғары. Аневризманы қалыптастыру процесі симптомсыз болғандықтан, МА-ны уақтылы анықтау негізгі медициналық проблема болып табылады. Көбінесе аневризмалар скрининг кезінде кездейсоқ анықталады немесе дереу жарылған кезінде. Бүгінгі күні МА диагностикасы тек аспаптық әдістермен жүзеге асырылады, соның ішінде магнитті-резонанстық ангиография, компьютерлік томография және церебральды селективті ангиография. Алайда, тиімділігіне қарамастан, әдістер инвазивті және бірқатар шектеулерге ие.

Соңғы жылдары аневризма хирургиясында айтарлықтай жетістіктерге қол жеткізілді. МА-ны уақтылы анықтау, хирургиялық араласу және қарқынды терапия бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуы қаупін 50% дейін төмендетуі мүмкін. Алайда, ми қантамырларының аневризманың пайда болу және жарылу тетіктері әлі күнге дейін толық зерттелмеген. Бассүйек ішіне қан құйылуына себебі болған жарылған МА патофизиологиясы бойынша көптеген зерттеулер жарылыстың алдында церебральды тамыр қабырғасының құрылымының өзгеруіне әкелетін көптеген күрделі процестердің болғанын көрсетті. Бұл процестер эндотелийдің қызметі, қабыну және қабынуға қарсы реакцияның пайда болуы, гемодинамикалық қысымның қан тамырларына әсері және басқа да бірқатар эндогендік және экзогендік факторлардың бұзылуына байланысты болып табылады. Ми қантамырларының аневризмасы мөлшері мен орналасуы БСҚ қаупінде маңызды рөл атқарды. Әр түрлі популяцияларда жүргізілген зерттеулер артериялық гипертензияға (АГ) шалыққан науқастарда бассүйек ішіне

субарахноидті қан құйылуы қаупі гипертониясы жоқ науқастарға қарағанда жоғары болғанын көрсетті. Сонымен қатар, зерттеулер басқа факторлардың БСК пайда болуына темекі шегу, алкогольді тұтыну, жынысы мен жасы да әсер ететіндігін көрсетті.

БСК қаупіндегі тұқымқуалаушылықтың маңызды рөлі әртүрлі популяциялардағы зерттеулерде дәлелденген. Анамнезінде бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуына шалдыққан науқастардың туыстарында БСК болуы қаупі 7-10 есеге арттырды. Сонымен қатар, тұқымқуалаушылық БСК науқастар спорадикалық түріне шалдыққан науқастармен салыстырғанда жасрақ кезде дертке шалдығады. Осыған байланысты аневризманың жыртылуы мен БСК қаупін анықтайтын процестерді реттейтін генетикалық факторлар зерттелуде [24-35]. Геномдық қауымдастықтың талдауы (GWAS) және экзом реттілігін талдау арқылы аурудың дамуының молекулалық механизмдеріне қатысуы мүмкін 200-ден астам маңызды полиморфты локустарды анықтады. Дегенмен, барлық полиморфты локустар этникалық топтар арасындағы генетикалық айырмашылықтарға байланысты репликация зерттеулерінде БСК -пен байланысты қолдамайды. Сондықтан қазақ этникалық тобындағы БСК қаупімен генетикалық варианттардың байланысына репликативті зерттеу жүргізу қажет.

Зерттеу объектісі

377 бақылау тобы мен 319 ми қантамыр аневризмамен пациенттерден алынған қаннан бөлінген ДНҚ үлгілері.

Зерттеу мәні бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының қаупімен байланысын генетикалық маркерлері.

Зерттеудің мақсаты және міндеттері

Зерттеу мақсаты қазақтардың этникалық тобындағы полиморфты генетикалық маркерлердің бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының қаупімен байланысын зерттеу болып табылады.

Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылды :

1. Бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының қаупімен байланысты гендердің маңызды полиморфизмдері бойынша қазақ этносының дүние жүзі популяцияларынан генетикалық ұқсастығын немесе айырмашылығын анықтау.

2. Қазақтардың этникалық тобындағы зерттелінетін полиморфты генетикалық маркерлердің бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының спорадикалық түрі қаупімен байланысын анықтау.

3. Қазақтардың этникалық тобындағы зерттелінетін полиморфты генетикалық маркерлердің бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының тұқым қуалайтын түрі қаупімен байланысын жаңа буынның бірізділігі қолдану арқылы анықтау.

4. Қазақтардың этникалық тобындағы клиникалық көрсеткіштерімен және бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының бейімділік негізгі молекулалық-генетикалық маркерлерінің байланысын анықтау.

Зерттеу әдістері

Генетикалық нұсқаларын зерттеуге молекулалық-биологиялық және статистикалық талдау әдістері қолданылды.

Зерттеу жұмысының ғылыми жаңалығы

- Алғаш рет қазақтардың этникалық тобындағы бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының спорадикалық және тұқым қуалайтын түрлеріне қауіп төндіретін молекулалық-генетикалық маркерлер анықталды.

- Алғаш рет с.202-4463 C>T (rs175646) *JDP2* және с.2092 G>A (rs1800255) *COL3A1* генетикалық нұсқалары қазақтардың этникалық бассүйек ішіне тобындағы субарахноидті қан құйылуының спорадикалық түрлерінің пайда болу қаупін тудыратындығы анықталды.

- Алғаш рет қазақтардың этникалық тобындағы бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының тұқым қуалайтын түрі қаупімен байланысты генетикалық нұсқалары анықталды.

- Алғашқы рет экзомдық секвенирлеу және Open Array генотиптілеу қолдану арқылы бассүйек ішіне субарахноидты қан құйылуының қаупін ерте анықтайтын молекулалық-генетикалық маркерлік мақсатты панелі жасалды.

- Алғаш рет генетикалық және клиникалық факторлардың БСҚ қаупін тудыратын байланысы табылды. Артериялық гипертензия және науқастын жасы қазақтардың этникалық тобындағы субарахноидты қан құйылуының спорадикалық түрлерінің тәуелсіз қауіп факторлары болып табылатыны анықталды.

Жұмыстың теориялық маңыздылығы

Зерттеу барысында алынған нәтижелер бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының спорадикалық және тұқым қуалайтын түрлері патофизиологиясының молекулалық негіздері туралы білімді кеңейтуге көмектеседі және этникалық ерекшелік ретінде маңызды факторды ескере отырып, БСҚ диагностикасы мен емінің терапиялық тәсілдерін дербестендірілген медицинада қолдануға болады.

Сонымен қатар алынған нәтижелер пәнаралық сипатта болып табылады. Биологиялық және медициналық мамандықтар студенттерінің оқу үрдісінде кең қолдана отырып, туыстас ғылымдардың мамандары үшін құнды ақпарат береді. Диссертациялық жұмыс аясында Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігімен бекітілген жалпы медицина және медициналық генетика мамандықтарының студенттеріне, зерттеушілер мен дәрігерлерге арналған Оқу әдістемелік құрал шығарылды (№31 / 17.10.2017 ж., ISBN 978-601-305-248-9).

Практикалық маңыздылығы

Диссертациялық жұмыстың нәтижелері бойынша Қазақстан Республикасының өнертабысына патент алынды №33654/29.05.2019 «Қазақ популяциясындағы интракраниалдық аневризмаларының даму қаупін диагностикалау тәсілі». Зерттеу барысында анықталған молекулярлық-генетикалық маркерлер негізінде этникалық ерекшелікті ескере отырып, бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының қаупін анықтайтын диагностикалық панель құрылды. Практикалық медицинада генетикалық

тестілеуді қолдану бассүйек ішіне субарахноидті қан құйылуының қауіп жоғары пациенттерді анықтауға және ауруды ерте анықтау және емдеуді уақытында жүргізуге мүмкіндік береді.

Қорғауға ұсынылатын негізгі мәлімет

1. Қазақ этникалық тобының субарахноидальды қан құйылуымен астасқан гендердің аллельді нұсқаларының кездесу жиілігінде айырмашылықтары бар. Генетикалық қашықтықтарды кластерлік талдау бойынша латын-американдық, еуропалық және азиялық популяциялар арасында аралық орын алады.

2. *JDP2* генінің с.202-4463 C>T (rs175646) және *COL3A1* генінің с.2092 G>A (rs1800255) полиморфты нұсқалары қазақ этникалық тобында БСҚ спорадикалық жағдайларының қауіпін негіздейтін әлеуетті генетикалық маркерлер болып табылады.

3. *ALCAM* генінің с.1382 G>A генетикалық нұсқауы қазақтардың этникалық тобындағы БСҚ тұқым қуалайтын түрлерінің қатарын негіздейтін әлеуетті кандидат ген болып табылады.

4. Артериялық гипертензия және науқастың жасы сияқты клиникалық факторлар қазақтардың этникалық тобында БСҚ қауіпін тудырады.

Диссертациялық жұмыстың ғылыми – зерттеу бағдарламалармен байланысы

Диссертациялық жұмыс №4751/ГФ4 «Қазақ популяциясындағы бас ми қан тамырларының аневризмді даму қауіпіндегі қабыну алды цитокиндер гендері полиморфизмдерінің рөлі» (ГР 0115РК00539, 2015-2017 ж.). ГФ4 «Толық экзом секвенирлеу негізінде тұқым қуалайтын субарахноидты қан құйылуының дамытуға қатысатын кандидат гендерді зерттеу» (АР08955996, 2020-2021).

Жұмыстың апробациясы

Диссертацияның зерттеу нәтижелері мен негізгі мәліметтері халықаралық және республикалық конференцияларда ұсынылды:

- А.Р. Жебрак академигінің 115 жылдығына арналған III Халықаралық ғылыми конференция «Генетика және 21 ғасыр биотехнологиясы: мәселелер, жетістіктер, перспективалар», (Минск, Республика Беларусь, 2016);

- IX «Молекулярная диагностика 2017» бүкілресейлік ғылыми-практикалық конференция (Москва, Российская Федерация, 2017);

- XVI World Congress of Neurosurgery, WFNS 2017 (Istanbul, Turkey, 2017);

- «Фараби Әлемі» Халықаралық ғылыми студенттер және жас ғалымдар конференциясы (Алматы, Қазақстан, 2018);

- XXV «Ломоносов» Халықаралық ғылыми студенттер, аспиранттар және жас ғалымдар конференциясы (Москва, Российская Федерация, 2018);

- Халықаралық симпозиум «Астана Биотех 2018» (Астана, Қазақстан, 2018);

- International Symposium of Human Phenomics (Shanghai, China, 2018).

Зерттеу тақырыбы бойынша жарияланымда

Зерттеу мәліметтері бойынша 16 жұмыс, оның ішінде 2 мақала Web of Knowledge (Thomson Reuters, АҚШ) және Scopus (Elsevier, Нидерланды) сияқты индекстелген ақпараттық ресурстарда алыс шетел журналдарында жарияланған болса, 5 мақала Қазақстан Республикасының БҒМ БҒСБК ұсынылған тізіміне кіретін журналдарында, 2 тезис алыс шетел конференция материалдарында, 3 тезис жақын шетел конференция материалдарында, 2 тезис Қазақстан Республикасының халықаралық конференция материалдарында, 1 Қазақстан Республикасының өнертабысына патент, 1 Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігімен ұсынған Оқу әдістемелік құрал.

Диссертациялық жұмыстың көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыстың көлемі 122 бетті құрайды. Жұмыс кіріспе, әдеби шолу, зерттеу нысандары мен әдістері, зерттеу нәтижелері мен талқылау, қорытынды, 262 атаулар мен 13 қосымшаларды құрайтын пайдаланған қайнар көздері тізімінен тұрады. Диссертациялық жұмыс 22 кесте және 20 сурет құрайды.