8D10101 – Қоғамдық денсаулық сақтау білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін жазған

Қайырлыққызы Айымның

«Қазақстандағы Альцгеймер ауруының қауіп факторлары» тақырыбындағы диссертациясына

АҢДАТПА

Жұмыстың жалпы сипаттамасы. Бұл диссертация қазақстандық популяцияда Альцгеймер ауруының (АА) қауіп факторлары мен жаңа биомаркерлерін кешенді, көпсалалы зерттеуге арналған. Зерттеу «жағдай–бақылау» дизайны бойынша орындалып, оған Қазақстанның екі ірі қаласы, Астана мен Алматыдан клиникалық тұрғыда АА диагнозы қойылған 177 науқас және жасы бойынша сәйкестендірілген, когнитивтік тұрғыда сау 241 бақылау тобының қатысушысы енгізілді. Жұмыста Орталық Азия популяциясында АА-ның көпфакторлы қауіп архитектурасын сипаттау үшін алғаш рет әлеуметтік-демографиялық, мінез-құлықтық, генетикалық, биохимиялық, эпигенетикалық, иммундық-қабынулық, тағамдық және микробиомдық тәсілдер біріктірілді.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Альцгеймер ауруы — дүние жүзінде деменцияның жетекші себебі болып табылады және барлық деменция жағдайларының 60–70 %-ын құрайды. Global Burden of Disease 2021 зерттеуіне сәйкес, деменциямен өмір сүретін адамдар саны әлемде 57,4 миллионға жетті және 2050 жылға қарай 152 миллионнан асады деп болжанады, бұл ретте ең жылдам өсу табысы төмен және орташа елдерде күтілуде. Халқы 20 миллионнан асатын және соңғы екі онжылдықта өмір сүру ұзақтығы тұрақты түрде артып келе жатқан Қазақстан жеделдеп келе жатқан демографиялық ауысумен бетпе-бет келіп отыр. 65 жас және одан үлкен халықтың үлесі артып келеді, алайда елде АА және оның детерминанттары туралы жүйелі эпидемиологиялық деректер жоқ.

Lancet журналының деменцияның алдын алу, емдеу және күтім жөніндегі комиссиясы (2024) жиынтығында әлемдегі деменция жағдайларының шамамен 45 %-ын құрайтын 14 ықтимал модификацияланатын қауіп факторын анықтады. Алайда бұл бағалаулар негізінен Солтүстік Америка, Батыс Еуропа және Шығыс Азия популяцияларынан алынған. Аралас генетикалық тегімен, ет пен сүт өнімдеріне бай дәстүрлі тағамдануымен, кеңестік және посткеңестік кезеңдер қалыптастырған білім мен сауаттылықтың ерекше үлгілерімен, сондай-ақ бірегей қоршаған орта әсерлерімен сипатталатын Орталық Азия популяциялары дүниежүзілік деменция эпидемиологиясы әдебиетінде іс жүзінде болмай келеді. Аймақтан қолда бар санаулы зерттеулер когнитивтік функцияларды шағын көлемде скринингтік тексерумен шектеледі және генетикалық, метаболикалық, тағамдық және микробиоммен байланысты қауіп факторларының толық спектрін қамтымайды.

Қазақстандағы АА-ның популяцияға тән детерминанттарын түсіну бірнеше себептерге байланысты қажет: біріншіден, батыс популяцияларында анықталған белгілі қауіп факторларының жергілікті жағдайда қолданылатынын немесе аймаққа тән жаңа факторлардың басым болатынын анықтау үшін; екіншіден, деменцияның алдын алудың ұлттық саясаты үшін дәлелдемелік база құру үшін; үшіншіден, этникалық және географиялық тұрғыда алуан түрлі популяциялардағы АА қауіп факторлары туралы әлі де шектеулі дүниежүзілік деректерге үлес қосу үшін. Бұл диссертация Орталық Азия популяциясында АА қауіп факторларының алғашқы кешенді, көпсалалы сипаттамасын ұсына отырып, осы қажеттіліктерге жауап береді.

Зерттеудің мақсаты мен міндеттері. Бұл зерттеудің мақсаты — кешенді, көпсалалы «жағдай–бақылау» тәсілі арқылы қазақстандық популяцияда Альцгеймер ауруының қауіп факторлары мен жаңа биомаркерлерін зерттеу.

Осы мақсатқа жету үшін келесі міндеттер қойылды:

1) АА бар науқастар мен сау бақылау тобының әлеуметтік-демографиялық, психоәлеуметтік, клиникалық және мінез-құлықтық факторларын салыстыру және иерархиялық көпөлшемді логистикалық регрессиялық модельдеу арқылы АА-ның тәуелсіз предикторларын анықтау.
2) Қазақ популяциясында АА байланысты генетикалық факторларды, оның ішінде аполипопротеин Е генотиптерінің таралуын және пилоттық толық геномдық ассоциациялық зерттеуді бағалау.
3) АА-мен байланысты биохимиялық биомаркерлер мен метаболикалық профильдерді, оның ішінде глюкоза алмасуын, липидтік профильді және бауыр қызметінің көрсеткіштерін бағалау.
4) Альцгеймер ауруы бар науқастар мен когнитивтік тұрғыда сау бақылау тобындағы қан цитокиндерінің профильдерін бағалау.
5) АА-ға қатысты адипонектин деңгейін, адипонектин генінің промоторының метилденуін және адипонектин рецепторларының экспрессиясын зерттеу.
6) Тағам жиілігі сауалнамасының деректері негізінде АА байланысты тағамдану үлгілері мен тағамдық қауіп факторларын бағалау.
7) АА бар науқастар мен бақылау тобындағы ішек және ауыз қуысы микробиомының құрамын сипаттау және когнитивтік статуспен байланысты микробтық таксондар мен метаболикалық жолдарды анықтау.

Зерттеу нысаны. Қазақстан Республикасының Астана және Алматы қалаларында тұратын, клиникалық тұрғыда АА диагнозы қойылған 55 жас және одан үлкен адамдар мен жасы бойынша сәйкестендірілген, когнитивтік тұрғыда сау бақылау тобы.

Зерттеу пәні. Қазақстандық популяцияда АА байланысты әлеуметтік-демографиялық, психоәлеуметтік, мінез-құлықтық, генетикалық, метаболикалық, иммундық-қабынулық, тағамдық және микробиоммен байланысты қауіп факторлары, сондай-ақ жаңа молекулалық және биохимиялық биомаркерлер.

Зерттеу әдістері: Зерттеу кешенді, көпсалалы деректерді жинаумен «жағдай–бақылау» дизайны бойынша орындалды. Когнитивтік функцияларды бағалау Психикалық жай-күйді бағалаудың қысқаша шкаласы (MMSE) және Сағат сызу тесті (CDT) арқылы жүргізілді. Әлеуметтік-демографиялық және мінез-құлықтық деректер құрылымдалған сауалнама арқылы жиналды, әлеуметтік интеграция Беркман–Сайм әлеуметтік байланыстар индексі бойынша бағаланды. Тағам қабылдау FETA нутриенттік талдау бағдарламасында өңделген, валидацияланған тағам жиілігі сауалнамасы арқылы бағаланды; тағамдану үлгілері MIND диета шкаласы және бас компоненттер талдауы әдісімен бағаланды. APOE генотиптеу үшін ПТР негізіндегі әдістер қолданылды; пилоттық толық геномдық генотиптеу Illumina SNP-микрочиптерінде жүргізіліп, биоинформатикалық талдау PLINK және BCFtools арқылы орындалды. Биохимиялық профиль аш қарынға глюкозаны, инсулинді, липидтік панельді, бауыр қызметінің маркерлерін (АЛТ, АСТ, билирубин), С-реактивті ақуызды және адипонектинді (ИФТ) қамтыды. ADIPOQ промоторының метилденуі метилспецификалық ПТР әдісімен анықталды. Перифериялық қан мононуклеарлы жасушаларындағы адипонектин рецепторларының (AdipoR1, AdipoR2) экспрессиясы ИФТ әдісімен өлшенді. Плазмадағы 41 цитокин, хемокин және өсу факторының концентрациясы магниттік микросфераларға негізделген мультиплекстік иммундық талдау (Milliplex MAP Human Cytokine/Chemokine панелі) арқылы анықталды. Ішек және ауыз қуысы микробиомының құрамы 16S рРНҚ генін секвенирлеу арқылы сипатталып, биоинформатикалық талдау QIIME2, DESeq2 және LEfSe арқылы жүргізілді. Статистикалық талдау сипаттамалық статистиканы, Манн–Уитни U-критерийін, хи-квадрат критерийін, иерархиялық көпөлшемді логистикалық регрессияны, варимакс айналдыруымен бас компоненттер талдауын және Спирмен корреляциялық талдауын қамтыды.

Диссертацияның ғылыми жаңалығы. Бұл диссертация осы салаға бірқатар жаңа үлес қосады. Орталық Азияда алғаш рет біртұтас когорта аясында АА-ның әлеуметтік-

демографиялық, психоәлеуметтік, генетикалық, биохимиялық, эпигенетикалық, тағамдық және микробиомдық қауіп факторларын бір мезгілде талдайтын кешенді, көпсалалы «жағдай–бақылау» зерттеуі жүргізілді. Формальды білім деңгейі емес, функционалдық сауатсыздық АА-ның ең күшті тәуелсіз предикторы ретінде анықталды, бұл табысы төмен және орташа елдердегі деменция зерттеулерінде білім беру айнымалыларын операционализациялау тәсілін қайта қарастыруға мүмкіндік береді. Орталық Азия популяциясында алғаш рет APOE ε4-тің АА-мен ассоциациясының айқын аймақтық (Астана мен Алматы) және гендерлік гетерогендігі көрсетілді: ε4 аллелі қауіпті әйелдерде едәуір арттырды, бірақ ерлерде емес, әрі Астанада, бірақ Алматыда емес. Орталық Азияда алғашқы пилоттық толық геномдық ассоциациялық зерттеу жүргізіліп, биологиялық тұрғыда сенімді үміткер-гендерде (ADARB2, MAST4, ADAM23, LINC01122) перспективалы сигналдар анықталды. Бас компоненттер талдауы арқылы алынған мәдени-ерекше тағамдану үлгілері АА бар науқастарды бақылау тобынан ажыратуда батыс елдерінде әзірленген MIND диета шкаласынан едәуір асып түсті, бұл мәдени тұрғыда бейімделген тағамдануды бағалау құралдарының қажеттілігін көрсетеді. Сарысудағы адипонектиннің жоғары деңгейі АА-ның ең қуатты биохимиялық дискриминаторы ретінде анықталды; ADIPOQ промоторының CpG −74 нт позициясындағы метилденуінің артуы мен АА арасындағы жаңа ассоциация сипатталды. Бұл популяцияда алғаш рет негізінен қабынуға бейім жүйелік цитокиндік сигнатура сипатталды, бұл ретте IL-1α және IL-17A көп салыстыруларға түзету енгізілгеннен кейін де АА кезінде едәуір жоғары болып қалды. Орталық Азиядан АА бар науқастарда ішек пен ауыз қуысы микробиомының құрамы алғаш рет сипатталып, популяцияға тән микробтық сигнатуралар мен бір этникалық топ ішіндегі аймақтық өзгергіштік анықталды.

Жұмыстың теориялық және практикалық маңызы. Теориялық тұрғыдан бұл диссертация бұрын зерттелмеген Орталық Азия популяциясында АА қауіп факторларының архитектурасын түсінуді тереңдетеді. Функционалдық сауатсыздықтың АА предикторы ретінде формальды білімнен басым түсетіні анықталуы когнитивтік резерв гипотезасын нақтылауға ықпал етеді және дүниежүзілік деменция эпидемиологиясында білім беру айнымалыларын тұжырымдау үшін маңызы бар. Генетикалық ассоциациялардың аймақтық және гендерлік гетерогендігінің көрсетілуі генетикалық эпидемиологияда контекстке сезімтал тәсілдердің маңыздылығын атап көрсетеді. Жергілікті анықталған тағамдану үлгілерінің батыс индекстерінен басым түсуі алуан түрлі популяцияларда мәдени тұрғыда бейімделмеген бағалау құралдарын қолданудың шектеулілігін көрсетеді.

Практикалық тұрғыдан алынған нәтижелер Қазақстанда деменцияның алдын алудың мақсатты стратегияларын әзірлеу үшін популяцияға тән дәлелдемелік база қамтамасыз етеді. Сауатсыздықты, депрессияны, әлеуметтік оқшауланууды, төмен физикалық белсенділікті және тағамдану үлгілерін жетекші модификацияланатын қауіп факторлары ретінде анықтау көпсалалы профилактикалық бағдарламалардың дизайнын тікелей айқындайды. Метаболикалық биомаркерлер профилі (адипонектин, глюкоза, АЛТ және триглицеридтер) клиникалық жағдайларда қауіпті ерте стратификациялау үшін үміткер маркерлерді ұсынады. Микробиом бойынша нәтижелер тағамдануды түзету және пробиотикалық араласулар арқылы алдын алудың жаңа бағыттарын ашады. Алынған деректер Қазақстанның ұлттық денсаулық сақтау саясатын және ДДҰ-ның 2017–2025 жылдарға арналған деменциямен күрес жөніндегі жаһандық іс-қимыл жоспарын іске асыру үшін тікелей маңызды.

Қорғауға шығарылатын негізгі тұжырымдар:

1) Иерархиялық логистикалық регрессиялық талдау функционалдық сауатсыздықты, депрессияны, әлеуметтік оқшауланууды және ауылдық туған жерді АА-ның тәуелсіз предикторлары ретінде анықтады. Функционалдық сауатсыздық ең күшті предиктор болды, әрі оның әсер ету шамасы батыс когорталарында төмен формальды білім үшін сипатталған шамадан едәуір асып түсті, бұл өмір бойы жинақталған әлеуметтік-білімдік

қолайсыздықтың осы популяцияда басым модификацияланатын қауіп жүгін құрайтынын растайды.

2) APOE ε4 аллелі АА-ның маңызды генетикалық қауіп факторы ретінде расталды, ε4/ε4 гомозиготаларында айқын дозалық әсер байқалды. Бұл байланыс айқын аймақтық және гендерлік гетерогендік көрсетті: Астанада және әйелдер арасында маңызды бола отырып, Алматыда және ерлер арасында болмады, бұл осы генетикалық нұсқаның популяциялық деңгейдегі әсерінің қоршаған орта мен демографиялық контекст арқылы қалыптасатынын көрсетеді. Пилоттық толық геномдық ассоциациялық зерттеу перспективалы жаңа локустарды анықтап, Орталық Азия популяциясы үшін алғашқы толық геномдық деректердің бірін ұсынды және аймақтағы болашақ генетикалық эпидемиология жұмыстарына негіз қалады.

3) АА бар науқастарда батыс когорталарына тән, негізінен жүрек-қантамырлық паттерндерден ерекшеленетін, бауырлық және липидтік метаболизмнің бұзылуымен сипатталатын өзіндік метаболикалық профиль анықталды. Бұл биохимиялық өзгерістердің APOE ε4 генотипінен тәуелсіздігі метаболикалық дисфункцияның генетикалық бейімділіктен бөлек әрекет ететін және кардиометаболикалық қауіпті басқару бағдарламалары арқылы популяциялық деңгейде араласуға бейім, қоғамдық денсаулық сақтау үшін маңызы бар патофизиологиялық осьті құрайтынын көрсетеді.

4) Сарысудағы адипонектин осы когортада АА статусының ең күшті жеке биохимиялық дискриминаторы болып шықты. Адипонектиннің сигналдық жолының эпигенетикалық және транскрипциялық дисрегуляциясы АА тобындағы адипонектин деңгейі мен когнитивтік көрсеткіштер арасындағы оң корреляциямен қатар байқалды, бұл компенсаторлық нейропротективтік жауапты болжайды. Бұл нәтижелер адипонектинді АА қауіпін стратификациялауға арналған үміткер популяциялық биомаркер ретінде орналастырады, алайда оның қоғамдық денсаулық сақтау скринингі контекстіндегі болжамдық құндылығын анықтау үшін лонгитюдтік деректер қажет.

5) Цитокиндерді мультиплекстік профильдеу АА бар науқастарда негізінен қабынуға бейім жүйелік иммундық сигнатураны анықтады, бұл ретте IL-1α және IL-17A көп салыстыруларға түзету енгізілгеннен кейін де маңыздылығын сақтады. Туа біткен және бейімделген иммунитеттің бірлескен активтенуінің сипаты, байқалған адипонектин дисрегуляциясымен механистикалық тұрғыда үйлесімді бола отырып, осы популяцияда созылмалы төмен дәрежелі жүйелік қабынуды АА-ның өлшенетін және ықтимал модификацияланатын белгісі ретінде растайды. Қоғамдық денсаулық сақтау тұрғысынан қабыну жүгі белгілі жоғары тұрған қауіп әсерлерін — нашар тағамдану, төмен физикалық белсенділік және әлеуметтік оқшаулану сияқты — төмен тұрған нейродегенерациямен байланыстыратын биологиялық медиатор қызметін атқаруы мүмкін.

6) Үш өзара толықтырушы тәсілді қолданған тағамдану талдауы АА бар науқастарда нейропротективтік нутриенттер мен пайдалы май қышқылдарында шоғырланған кең ауқымды тағамдық тапшылықты көрсетті. MIND диета шкаласының бүкіл когорта бойынша топтарды ажыратуға бірыңғай қабілетсіздігі батыс елдерінде әзірленген тағамдануды бағалау құралдары мен Орталық Азия тағам ортасы арасындағы түбегейлі сәйкессіздікті көрсетеді, бұл аймақтағы тағамдық эпидемиология үшін тікелей әдіснамалық салдарға ие. Бас компоненттер талдауы арқылы анықталған тағамдану үлгілері контекстке неғұрлым сәйкес және неғұрлым дискриминативті болып, көкөністерді аз тұтыну мен қызыл етті көп тұтынуды генетикалық түзетуден кейін де сақталған дербес маңызды қауіп әсерлері ретінде анықтады.

7) АА бар науқастардың ішек және ауыз қуысы микробиом бөлімдерінің екеуінде де, оның ішінде пайдалы комменсалды таксондардың азаюы мен қабынуға бейім организмдердің көбеюін қоса алғанда, маңызды композициялық өзгерістер анықталды. Микробтық метаболикалық жолдар мен клиникалық параметрлер арасындағы алдын ала корреляциялар дисбиоз бен когнитивтік бұзылыстар арасындағы механистикалық байланыстарды болжайды. Тағамдану нәтижелерімен бірге алғанда, бұл деректер «ішек–

ми» осін Орталық Азияда деменцияның алдын алу зерттеулерінің қалыптасып келе жатқан және жеткіліксіз зерттелген, арнайы проспективті зерттеуге лайық бағыты ретінде көрсетеді.

Жұмыстың ғылыми бағдарламалармен байланысы. Диссертациялық жұмыс Ғылым және жоғары білім министрлігінің гранттық қаржыландыруы (AP14871338, AP09259730) аясында және Назарбаев Университетінің Бірлескен зерттеу бағдарламасы гранты (№ 091019CRP2112) аясында орындалды.

Жұмыстың апробациясы. Диссертацияның негізгі нәтижелері келесі халықаралық конференцияларда ұсынылып, талқыланды: Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2020 (онлайн), AAIC 2021 (онлайн), AAIC 2022 (онлайн), AAIC 2023 (Амстердам, Нидерланды), International Brain Research Organization World Congress 2023 (Гранада, Испания), 36th Global Conference of Alzheimer's Disease International 2024 (Краков, Польша) және AAIC 2025 (Торонто, Канада).

Жарияланымдар. Диссертация тақырыбы бойынша зерттеудің негізгі нәтижелері 16 ғылыми жұмыста жарияланды. Оған Scopus және Web of Science дерекқорларында индекстелетін, импакт-факторы бар халықаралық рецензияланатын журналдағы бес мақала; халықаралық конференциялардың материалдарына енетін журналдардағы он тезис; және Қазақстан Республикасы Жоғары білім министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдағы бір мақала кіреді.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы. Диссертация машинамен терілген 125 бетте баяндалған. Ол белгілеулер мен қысқартулар тізімінен, кіріспеден, әдебиетке шолудан, материалдар мен әдістерден, нәтижелер мен талқылаудан, тұжырымдардан және 244 дереккөзден тұратын әдебиеттер тізімінен тұрады. Жұмыста 21 кесте және 21 сурет бар.