

6D110100 – медицина мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін ізденуге ұсынылған Абильбаева Арайлым Асылхановнаның «Туберкулездің ерте иммунодиагностикасында қолдану үшін *M.tuberculosis* диагностикалық маңызы бар антигендік компоненттерін анықтау» диссертациялық жұмысының

АННОТАЦИЯСЫ

Диссертациялық жұмыс тақырыбының өзектілігі

Туберкулез (ТБ) ғаламшар тұрғындарының денсаулығының тұрақты жаһандық мәселесі болып табылады. Кең ауқымда жүргізіліп жатқан екпеге, заманауи дәрілік препараттардың қолданылуына, туберкулезді бақылаудағы ұлттық және ұлтаралық бағдарламалардың жүзеге асып жатқандығына қарамастан жыл сайын әлемде 10 млн-ға жуық туберкулезбен науқас адамдар мен 1,5 млн шамасында өлім көрсеткіші тіркеліп отыр (Global tuberculosis report// WHO, 2019).

Қазақстанда туберкулезбен күрес ерекше өзектілігі мен әлеуметтік маңыздылығына байланысты басым бағыт болып табылады. Елімізде туберкулезге қарсы бағдарламалар жасалуда, туберкулезбен науқасты емдеу мен оңалту, сонымен қатар аурудың алдын алу үшін көп мөлшерде қаржы бөлініп отыр («Қазақстан Республикасында халықты туберкулезден қорғау шаралары туралы» Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2007 жылғы 21 желтоқсандағы N 1263 Қаулысы; 2016-2020 жж. арналған «Денсаулық» атты денсаулық сақтауды дамытудың мемлекеттік бағдарламасы; ҚР ДСМ 23.09.2020 жылғы №ҚРДСМ-108/2020 бұйрығы). Еліміздің медициналық мекемелерінің диагностикалық мүмкіндіктері кеңейген. Туберкулезді анықтаудың әр түрлі әдістері қолданылады. Оларға бактериологиялық, рентгенологиялық, молекулярлық-генетикалық, сонымен қатар иммунологиялық - туберкулиндік терілік сынама (ТТС), квантиферондық тест (IGRA), TB-SPOT жатады.

Бірақ жүргізіліп отырған іс-шараларға қарамастан Қазақстан Республикасында туберкулездің таралуы жоғары екені байқалады (Оценка Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) заболеваемости туберкулезом по странам, 2019). Осы мәселені шешудің бірден-бір жолы қазіргі уақытта қолданылып жүрген диагностика әдістерін жетілдіру және туберкулездің ерте диагностикасының жаңа әдістерін енгізу болып табылады. Себебі қолданыстағы диагностикалық әдістер арсеналы туберкулездің әр түрлі формаларының диагностикасы үшін жеткілікті тиімді емес.

Жоғарыда айтылған әдістердің артықшылықтары да, кемшіліктері де бар. Бактериологиялық, рентгенологиялық және молекулярлық-генетикалық әдістер туберкулездің ерте, латентті, өкпеден тыс түрлерінің диагностикасында қолданысы шектеулі. Иммунологиялық әдістердің де біршама қиындықтары бар. Оларға жалған-оң реакциялар (ТТС, TB-SPOT), латентті туберкулезді анықтауда сезімталдығының төмендігі (ТКП),

инфицирленген адамдарда белсенді туберкулездің даму қаупін болжай алмауы (IGRA) жатады (Khairunisa Suleiman, 2017). Осыған байланысты жоғарыда айтылған кемшіліктер болмайтын диагностикалық тәсілдерді жасау қажеттілігі бар.

Туберкулездың ерте диагностикасын жетілдіру саласында заманауи ғылыми зерттеулердің келешегі зор бағыттарының бірі микобактериалды антигендер негізіндегі тиімді тест-жүйелерін жасау болып табылады. Бұл мәселені шешу үшін әлемнің барлық жерінде туберкулез дамуының әр түрлі сатысында ауруды анықтауға, дифференциалды диагностикумен жүргізуге және ауру емінің тиімділігін бақылауға мүмкіндік беретін *M.tuberculosis*-тің әр түрлі антигендерінің диагностикалық тиімділігі зерттеліп отыр.

Барлығымызға мәлім, *M.tuberculosis*-тің өте көп антигендері бар. Олардың ішінде секреторлық, құрылымдық, фазоспецификалық сияқты түрлері ажыратылады. Туберкулездің иммунодиагностикасында диагностикалық маңызы жоғары антигендерге ESAT6 (Rv3875), CFP10 (Rv3874), TB7.7 (Rv2654c), AlaDH (Rv0512), Ag85, LAM жатады (Luo W., Qu Z.-L., 2015; Lalvani A., 2001; Bahk Y.Y., 2004; Chiara D.B., 2018; Kumar G., 2008; Broger T., 2019). Бұл антигендерді иммунодоминантты антигендер деп те атайды.

Қазіргі таңда туберкулездің ерте диагностикасы үшін *M.tuberculosis*-тің сезімталдығы мен арнайылығы жоғары иммунодоминантты антигендерін қолдануға негізделген диагностикумдарды жасау қажеттілігі бар екені айқын. Бұдан басқа, осы диагностикумдар әр түрлі географиялық ортада, генетикалық фон, иммунды жауап қайтару және әлеуметтік орта бойынша ерекшеленетін әр түрлі популяцияларда апробацияланғаны өте маңызды.

Зерттеу мақсаты:

Тиімді диагностикумдарды жасау үшін *M.tuberculosis* иммунодоминантты антигендері мен олардың комбинациясының диагностикалық әлеуетін салыстырмалы талдау

Зерттеу міндеттері:

1. *M. tuberculosis*-тің Rv3875, Rv3874, Rv2654c секреторлық антигендер кешені, Rv0512 антигені және олардың комбинациясымен ынталандыру кезінде патогенетикалық маңызы бар цитокиндердің арнайы өндірілуін зерттеу

2. *M. tuberculosis*-тің Rv3875, Rv3874, Rv2654c секреторлық антигендер кешені, Rv0512 антигені және олардың үйлесуінің диагностикалық тиімділігін арнайы антиденелер өнімі бойынша зерттеу

3. *M. tuberculosis*-тің Rv3875, Rv3874, Rv2654c, Rv0512 антигендерімен ынталандыру барысында цитокиндер мен антиденелердің антигенспецификалық өндірілу тиімділігіне иммунды жауап қайтару түрлерінің әсерін бағалау

4. *M. tuberculosis*-тің Rv3875, Rv3874, Rv2654c, Rv0512 антигендерімен ынталандыру барысында цитокиндер мен арнайы антиденелердің антигенспецификалық өндірілуіне әр түрлі факторлардың (гендерлік,

конституционалдық, өмір сүру салты, қосымша аурулары) әсеріне талдау жасау

Зерттеу объектісі: 18-60 жас аралығындағы 280 адамның қан үлгісі алынды. Аурудың клиникалық белгілері бар және бактериологиялық, молекулярлық-генетикалық сараптамаларының негізінде диагнозы расталған 131 туберкулезбен науқас адамдар және клиникалық белгілері жоқ, флюорография суретінде патология белгілері анықталмаған (ҚР ДСМ 10 қараша 2009 жылғы №680 бұйрығы (02.08.2012 ж. өзгертулермен)) 149 қан доноры, яғни шартты дені сау адамдар зерттеуге қатысты.

Зерттеу пәні: арнайы антиденелер және *M.tuberculosis*-пен сенсбилизацияланған Т-жасушалармен өндірілген цитокиндер

Зерттеу әдістері: антигенспецификалық ынталандыру және одан кейінгі ИФТ талдауы, иммунохроматографиялық талдау және статистикалық әдістер.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

Экспериментте *M.tuberculosis*-тің синтетикалық антигендері мен олардың жаңа комбинациясының диагностикалық әлеуеті иммундыкомпетентті жасушалармен өндірілетін ИЛ-2 мен ИФН- γ арнайы өнімі бойынша бағаланды.

Бұдан басқа біздің жұмысымызда иммунохроматографиялық әдіспен *M.tuberculosis* антигендерінің Rv3875, Rv3874, Rv2654c мен Rv0512 диагностикалық тиімділігі арнайы антиденелердің синтезі бойынша бағаланды.

M.tuberculosis-тің Rv3875, Rv3874, Rv2654c және Rv0512 антигендерімен ынталандыру кезінде ИЛ-2 антигенспецификалық өндірілуін бағалаудың диагностикалық тиімділігі көрсетілді.

Rv3875, Rv3874, Rv2654c мен Rv0512 антигендерінің бұрын қолданылмаған комбинациясының туберкулез жұқпасын анықтаудағы диагностикалық тиімділігі жоғары екені анықталды.

Қорғауға шығарылатын негізгі қағидалар:

1. *M. tuberculosis*-тің Rv3875, Rv3874, Rv2654c иммунодоминантты антигендер кешенінің диагностикалық әлеуеті Rv0512 антигеніне қарағанда жоғары. Сондай-ақ максималды диагностикалық тиімділікті жоғарыда аталған барлық антигендерді үйлестіріп қолдану туберкулез жұқпасы кезіндегі патогенетикалық маңызы бар цитокиндер мен антиденелердің арнайы өндірілуіне негізделген тесттерде көрініс тапты.

2. *M. tuberculosis*-тің Rv3875, Rv3874, Rv2654c мен Rv0512 антигендерімен ынталандыру жағдайында ИЛ-2 антигенспецификалық өндірілуін бағалау әдісі ИФН- γ қолданатын ұқсас әдіс және арнайы антиденелер өндірілуін бағалайтын иммунохроматографиялық әдіспен салыстырғанда жоғары диагностикалық тиімділік көрсетті.

Алынған нәтижелердің тәжірибелік маңызы:

Зерттеу нәтижесінде *M.tuberculosis* синтетикалық антигендерінің оңтайлы жиынтығы, сонымен қатар белсенді туберкулездің ерте

иммунодиагностикасы үшін анықтау әдістерінің оңтайлы нұсқалары ұсынылды.

Зерттеу нәтижелерін иммунобиотехнологияда туберкулез диагностикасына арналған тест-жүйелерін жасауда қолдануға болады. Сонымен қатар «Жалпы медицина» мамандығының студенттері, магистранттар, резиденттер, PhD-докторанттарға арналған оқу үдерісінде, медициналық қызметкерлердің біліктілігін жоғарылату курсына пайдалануға болады.

Мақсатты тұтынушы – иммунобиотехнологтар, фтизиатрлар, ЖТД, клиникалық иммунологтар, молекулярлы биологтар.

Ғылыми жұмыстың нәтижелері халықаралық конференцияларда баяндалды. Зерттеу нәтижелері бойынша мақалалар мен тезистер ҚР Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған журналдарда, сонымен бірге Clarivate Analytics пен Scopus базасына кіретін журналда (IF – 3.2) басылып шықты.

Докторанттың жеке қосқан үлесі:

Диссертациялық жұмыста көрсетілген зерттеу нәтижелері мен анықталған ғылыми жаңалықтар докторанттың өз еңбегімен алынды. Автор жұмыс тақырыбы бойынша 199 шетелдік және отандық әдебиеттерді сараптады. Жұмыстың авторы биологиялық материалды жинауға тікелей қатысты. Зерттеу материалы негізінде мәліметтер базасын жасады. Сонымен қатар барлық иммунологиялық зерттеу әдістерін докторант өзі жүргізді. Алынған нәтижелерді талдап, статистикалық өңдеуді жүзеге асырды.

Диссертациялық жұмыстың апробациясы:

Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері баяндалды:

1. «Новые концепции механизмов воспаления, аутоиммунного ответа и опухоли» атты VII Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында, 6-8 маусым 2019ж., Қазан қаласы, Татарстан Республикасы (ауызша баяндама)

2. Біріккен иммунологиялық форумда «Цитокины в диагностике, патогенезе и лечении заболеваний человека» атты Ресей цитокиндік қауымдастығының VIII конференциясында, 24-29 маусым 2019ж., Новосибирск қаласы, Ресей Федерациясы, (ауызша баяндама)

3. Қазақстан Республикасы иммунологтарының II съезі «Актуальные вопросы клинической иммунологии» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда, 4-6 қазан 2019ж., Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан Республикасы, (ауызша баяндама)

4. Академик Мұрат Әбенұлы Айтхожинның туғанына 80 жыл толуына байланысты «Молекулалық биология, биотехнология, биохимия саласындағы іргелі зерттеулер мен инновациялар» атты Жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясында, 28-29 қараша 2019ж., Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы (ауызша баяндама)

5. КЕАҚ «С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» кеңейтілген кафедрааралық мәжілісінде (Хаттама №1, 04.06.2021ж.)

Диссертациялық жұмыс бойынша жарияланған мақалалар:

Диссертациялық жұмыс нәтижелері бойынша 7 ғылыми жұмыс жарияланды. Оның ішінде:

- Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics) пен Scopus мәліметтер базасына кіретін халықаралық журналдардағы мақалалар – 1
- ҚР Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған журналдардағы мақалалар – 4
- Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциялардағы тезистер - 2

Диссертациялық жұмыстың көлемі мен құрылымы:

Диссертациялық жұмыс компьютерлік мәтінмен терілген (шрифт – Times New Roman, – 14 пт) 125 беттен тұрады. Ол кіріспеден; 4 бөлімнен: әдебиетке шолу, зерттеу материалдары мен әдістерін сипаттау, зерттеудің өз нәтижелері, талқылау; қорытындыдан; әдебиеттер тізімінен, қосымшалардан тұрады. Қолданылған әдебиеттер тізімін 205 отандық және шетелдік авторлардың ғылыми жұмыстары құрайды. Бұл жұмыс 54 сурет және 22 кестемен көркемделген.