

Ахметова Венера Турсыновнаның
6D110100 «Медицина» мамандығы бойынша «Қалқанша безінің
аутоиммунды аурулары бар науқастарда эпитоптарының
антитиреопероксидаза аутоантиденелерінің гетерогенділігін зерттеуді
жетілдіру» тақырыбына философия докторы (PhD) дәрежесін ізденуге
ұсынылған диссертациялық жұмысына
АННОТАЦИЯ

Зерттеу жұмысының өзектілігі.

Қалқанша безінің аутоиммунды аурулары, ағзаға тән ең көп таралған аутоиммунды аурулардың бірі. Атап айтқанда, халықтың шамамен 1% - да өмір бойы диффузды уытты жемсау дамуы мүмкін, ал ересек әйелдердің ~15% - на аутоиммунды тиреоидит диагнозы қойылады (Caturegli P. et al., 2007, Hollowell JG et al., 2002). Бұл патологияларда аутоиммунды қиылысу пайда болады, олар осы ағзаның бірнеше ауруларына тән клиникалық, биохимиялық және серологиялық көріністердің жиынтығымен сипатталады, бұл симптомдар қиылысу синдромы немесе "overlap-syndrome" деп аталады

(Генделека Г.Ф., 2014, JM Anaya et al., 2016, Edit Biro et al., 2006)

Қиылысу синдром термині бір науқаста екі түрлі аутоиммунды аурудың белгілері бар екенін білдіреді. Диффузды уытты жемсау мен аутоиммунды тиреоидит арасындағы тепе-теңдікті анықтайтын факторлар белгісіз.

Қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының дамуында маңызы бар негізгі антигендер тироглобулин (ТГ), тиреопероксидазаға антиденелер (ТПО-ға АД) және тиреотропты гормонның рецепторына антиденелер (ТТГ-ға АД) болып табылады.

Қалқанша безінің аутоиммунды аурулары бар науқастардың қан сарысуындағы ТПО антиденелері мен ТТГ рецепторларына антиденелер ферменттің әртүрлі аймақтарына бағытталған. Қалқанша безінің пероксидазасына моноклоналды антиденелердің көмегімен қалқанша безінің пероксидаза молекуласының белгілі бір аймақтарына эпитоптық ерекшелік зерттелді.

Қалқанша безінің әртүрлі бұзылулары бар науқастарда эпитоптардың гетерогенділігінің себептерін анықтау, қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының дамуының патофизиологиялық механизмдерін нақтылай алады. Бүгінгі таңда сызықтық және конформациялық эпитоптар қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының дамуы үшін өте маңызды екені белгілі. Көптеген зерттелген шетелдік жұмыстарда, әр түрлі адамдарда эпитоптардың әр түрлі екенін және сонымен бірге қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының таралуы артып келе жатқанын көрсетіп, қосымша зерттеуді қажет етеді. Арнайы эпитоптарды зерттеудің қажеттілігін растаудың клиникалық маңызы бар, өйткені ол қалқанша

безінің пероксидазасына моноклоналды антиденелерді қолдану арқылы емдік мүмкіндіктерді ұсына алады (А.В. Зубков және басқалар, 2011, SM McLachlan et al., 2017).

Соңғы жылдары қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының механизмін зерттеуде айтарлықтай прогресс болды. Т - және В-жасушалық эпителиоциттер, *in silico* , *in vitro* , *in vivo* және клиникалық эксперименттерде анықтау бойынша зерттеулер көрсетілді (h Inaba et al., 2006, HJ Lee et al., 2015).

Қазіргі уақытта қалқанша безінің аутоиммунды аурулары бар науқастарда антитиреопероксидаза аутоантиденелерінің эпителиоциттерінің гетерогенділігін зерттеу қолайсыз экология және йод тапшылығы жағдайында жүргізілмеген. Жүргізілген зерттеулер мен жүргізілген мета-талдау негізінде диффузды уытты жемсау және аутоиммунды тиреоидиттің патогенезі мен емделуінің негізгі жаңа мысалдары ұсынылды. Сондай-ақ диффузды уытты жемсау, аутоиммунды тиреоидит және қиылысу синдромы арасында салыстырмалы диагностика жүргізу және осы негізде эпителиоциттердің гетерогенділігін, иммунологиялық жүйелерді ескере отырып қалқанша безінің аутоиммунды ауруларын диагностикалау және емдеу алгоритмін әзірлеу қажет.

Қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының дамуында цитокиндер де маңызды рөл атқарады. Қалқанша безінің аутоиммунды ауруларындағы цитокиндердің рөлін түсіну үшін аутоиммунды реакцияны тудыратын иммунологиялық, ақыр соңында байланысты патологияға әкелетін механизмдерді түсіну маңызды. Цитокиндер лимфоциттер және лимфоциттер емес жасушалардың өсуін, қозғалғыштығын және дифференциациясын реттеу арқылы қабыну және иммунитет реакцияларын модуляциялайды. Қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының этиологиясын зерттеуге интерлейкин-10 (ИЛ-10) және ісік некроз факторы - α (TNF- α) ерекше қызығушылық тудырады (Balaji V. Ganesh et al., 2011, Moore et al., 2001). Қалқанша безінің әртүрлі аутоиммунды ауруларында моноклоналды антидене эпителиоциттерінің гетерогенділігінің болжамдық маңыздылығын бағалауға негізделген диагностикалық алгоритмі, қалқанша безінің аутоиммунды аурулары бар науқастарға диагностикалық және емдік араласуды айтарлықтай оңтайландыруға мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты: Тиреоидты пероксидазасына моноклоналды антиденелерді пайдалана отырып, ҚБАА бар науқастарда эпителиоциттерінің гетерогенділігін антитиреопероксидазды аутоантиденелері зерттеу арқылы, қалқанша безінің аутоиммунды ауруларын анықтау мен емдеудің тиімді белгілерін дайындау.

Зерттеу тапсырмалары:

1. ШҚ,СҚО,ОҚО,БҚО бойынша қалқанша безінің аутоиммунды ауруларына эпидемиологиялық бағалау жүргізу.
2. Қалқанша безінің аутоиммунды аурулары бар науқастарда қалқанша безінің пероксидазасына моноклоналды антиденелерді қолдана отырып, анти тиреопероксидаза аутоантиденелерінің эпитоптарының гетерогенділігін бағалау.
- 3.Қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының пайда болуында цитокин – ИЛ-10, ИФ- α рөлін анықтау.
- 4.Моноклоналды антиденелерді қолдана отырып, қалқанша безінің аутоиммунды ауруларын анықтау және емдеу алгоритмін дайындау.

Зерттеу дизайны:

Көлденең зерттеуге диффузды уытты жемсау, аутоиммунды тиреоидит және қиылысу-синдром (overlap-syndrome) диагнозы бар 398 науқас кірді. Науқастар зерттеуге 2016 жылдың 1 қаңтары мен 2019 жылдың 31 желтоқсаны аралығында енгізілді.

Зерттеуге қатысушылар амбулаторлы жағдайда эндокринологта бақылауда болған науқастар тізімінен енгізілді. Зерттеуге қосу туралы шешім қабылданғанға дейін әр науқасқа эндокринология саласындағы екі сарапшы кеңес берді. Бұл кеңес диагнозды тексеруді, объективті клиникалық тексеруді, қалқанша безінің жұмысын тексеруді және қалқанша безінің ультрадыбыстық зерттеуін қамтыды, қажет болған жағдайда қалқанша безінің жұқа инелі биопсиясы, содан кейін қатерлі ісіктерді болдырмау үшін цитологиялық зерттеуі жүргізілді. Дәл сол зерттеушілер оның жағдайын бақылау үшін әр науқасты алты ай сайын тексеріп отырды.

Қалқанша безінің функционалды жағдайы зерттелді: Тиреотропты гормон (ТТГ), бос тироксин (бТ4), тиреопероксидазаға антиденелер (ТПО-ға АД), тиреотропты гормонның рецепторларына антиденелер (ТТГрАД), және ультрадыбыстық зерттеуге барлық науқастарға қастысқанға дейін және зерттеу кезеңінде әрбір келесі сапармен жүргізілді.

Қалқанша безінің аутоиммунды ауруларындағы эпитоптар және тиреопероксидазаның моноклоналды антиденелермен байланысу константалары эндокриндік аурулардың иммунологиялық диагностикасы "И. И. Мечников атындағы екпелер мен сарысулар ғылыми-зерттеу институты" ФМБҒМ, Мәскеу, Ресей Федерациясы зертханасында зерттелді Біз ТПО үшін 8 МкАД қолдандық, оның бесеуі жергілікті ТПО-мен, ал қалғандары денатуратталған ТПО-мен жауап берді.

Зерттеуге қосу белгілері:

- Емханаларда қалқанша безінің аутоиммунды аурулары бар эндокринологтың диспансерлік есебіндегі науқастар;

- АИТ кезінде тиреопероксидазаға антиденелердің 200 ХБ/мл және одан жоғары көрсеткіштерінің жоғарылауы;

- Зерттеуге қатысуға ақпараттандырылған келісімнің болуы.

Зерттеуге қоспау белгілері:

- Жоғарғы тыныс жолдарының қабыну аурулары және басқа қабыну аурулары.

- Қалқанша безінің қатерлі ісіктері.

- Зерттеуге қатысуға ақпараттандырылған келісімнің болмауы немесе кез келген кезеңге қатысудан бас тарту.

Зерттеуге 398 зерттелуші кірді, науқастардың басым көпшілігі әйел адамдар болды, солай АИТ тобында (93,3 %) және ДУЖ тобында (70,7%) әйелдер болды. Науқастардың орташа жасы өте ұқсас болды, АИТ науқастары үшін 47,77 жас және ДУЖ науқастары үшін 45,75 жас болды.

Барлық статистикалық сынақтар SPSS 20 статистикалық бағдарламалық жасақтамасында жүргізілді.

Сандық айнымалылар асимметриялық үлестіру жағдайында 25-ші – 75-ші процентильді медиана түрінде және мәліметтер үлестірімі қалыптыға жақын болған кезде орташа \pm стандартты ауытқу ретінде ұсынылды. Сапалы деректер абсолютті сандар мен пайыздар түрінде ұсынылды. Сандық айнымалыларды салыстыру үшін Манн-Уитни U критерийі қолданылды, ал сапалы айнымалыларды салыстыру үшін χ^2 Пирсон критерийі қолданылды. Байқалған айырмашылықтардың маңыздылық деңгейі $p < 0,05$ ретінде ұсынылды.

Зерттеу материалдары мен әдістері:

1.Зерттеу жүргізу үшін қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының зертханалық және аспаптық расталған диагнозы бар зерттелушілердің қан сарысуларының үлгілері таңдалды.

2.Қалқанша безінің аутоиммунды аурулары кезіндегі эпителиоциттер және тироидты пероксидазаның моноклоналды антиденелермен және аутоантиденелермен байланысу тұрақтыларын зерттеу "И. И. Мечников атындағы екепелер мен сарысулар ғылыми-зерттеу институты", Мәскеу, Ресей Федерациясы зертханасында зерттелді.

3.Қатты фазалы ИФА көмегімен интерлейкин – ИЛ-10, ИФ- α анықтау;

4.Қалқанша безінің ультрадыбыстық зерттеуі, және қалқанша безінің жұқа инелі биопсиясы, содан кейін Папаниколау бойынша цитологиялық зерттеуі;

5.Гормоналды зерттеу – Тиротропты гормон, бос тироксин (бос Т4), Тиреоидты пероксидазаға АД, ТТГ рецепторларына антиденелер.

Ғылыми жаңалығы:

1.Қазақстанда қалқанша безінің аутоиммунды аурулары бар науқастарда ТПО антиденелерімен танылатын эпителиоциттердің гетерогенділігі алғаш рет

зерттелді, қиылысу синдромы (overlap-syndrome) кезіндегі әлемдік тиреоидологияда біз ТПО АД-не эпитоптарының гетерогенділігі туралы бірде-бір зерттеу таба алмадық. Бұл зерттеуді қиылысу синдромындағы (overlap-syndrome) эпитоптардың ерекшелігі туралы түсінік алудың алғашқы әрекеті ретінде қарастыруға болады.

2.Қиылысу синдромында (overlap-syndrome) МКАД 82 байланысының айқын тежелуін диффузды уыттық зобтың қолайлы ағымының әлеуетті маркерлерінің бірі ретінде қарастыруға болатыны дәлелденді.

3.ИФ-α жоғарылауы қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының клиникалық ағымының ауырлығын болжаушы ретінде қарастырылуы мүмкін екендігі анықталды.

Қалқанша безінің гипо-және гиперфункциясы, қалқанша безінің функционалды күйі бар науқастар арасында ИЛ - 10 деңгейінде статикалық маңызды айырмашылықтар, статистикалық маңызды және корреляциялық байланыс табылған жоқ.

4.Моноклоналды антиденелерді қолдана отырып, қалқанша безінің аутоиммунды ауруларын анықтау және емдеу алгоритмі жасалды.

Қорғауға ұсынылған негізгі тұжырымдар:

1.Қазақстанның әртүрлі өңірлерінде: Шығыс Қазақстанда, Солтүстік Қазақстан облысында, Оңтүстік Қазақстан облысында, Батыс Қазақстан облысында қалқанша безінің аутоиммунды ауруларымен сырқаттанушылықтың өсу үрдісі анықталды.

2.Қиылысу синдромында МКАД 82 байланысының айқын тежелуін диффузды уытты жемсаудың қолайлы ағымының әлеуетті маркерлерінің бірі ретінде қарастыруға болады. Аутоиммунды тиреоидитпен ауыратын науқастардың қан сарысуындағы МКАД 63 байланысының тежелуі диффузды уытты жемсаумен ауыратын науқастардың сарысуына қарағанда анағұрлым маңызды.

3.ИФ-α деңгейінің жоғарылауы қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының клиникалық ағымының ауырлығын болжаушы ретінде қарастырылуы мүмкін.

4.Қалқанша безінің гипо-және гиперфункциясы, қалқанша безінің функционалды күйі науқастар арасында ИЛ - 10 деңгейінде статикалық маңызды айырмашылықтар, статистикалық маңызды және корреляциялық байланыс табылған жоқ.

5. Моноклоналды антиденелерді қолдана отырып, қалқанша безінің аутоиммунды ауруларын анықтау және емдеу алгоритмі жасалды.

Тәжірибелік маңыздылығы

1.МКАД 82 диагностикалық биомаркерін қолдана отырып, қиылысу синдромды анықтау (overlap-syndrome).

2.Моноклоналды антиденелерді қолдана отырып, қалқанша безінің аутоиммунды ауруларын анықтау және емдеу алгоритмі ұсынылады.

Автордың жеке үлесі

Автор диссертация тақырыбы бойынша ғылыми әдебиеттерді, сондай-ақ аймақтық емханалардың статистикасын дербес талдады.

Диссертант "И. И. Мечников атындағы екпелер мен сарысулар ғылыми-зерттеу институты" ФМБҒМ эндокриндік ауруларды иммунологиялық диагностикалау зертханасында, МкАТ конъюгаттарын қолдана отырып, ИФА әдісімен аутоантиденелердің гетерогенділігін зерттеді.

Диссертация ИФА әдісімен ТПО-ға аутоантиденелердің ерекшелігін зерттеді, нәтижелерді жинақтады, алынған мәліметтерге статистикалық өңдеу жүргізді. Диссертацияның барлық бөлімдері зерттеудің мақсаттары, міндеттері мен материалды жинау және өңдеу, диссертацияның негізгі ережелерін әзірлеу, қорытындылар, қорытындылар мен тәжірибелік ұсыныстарды автор тұжырымдап жазды.

Қортынды:

1. Жүргізілген скрининг деректері бойынша 2016-2020 жылдардағы сырқаттанушылық көрсеткіштерін талдау Шығыс Қазақстан бойынша қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының жалпы өсімі 46,8%, Оңтүстік Қазақстан облысы 44,1%, Солтүстік Қазақстан облысы 45,5%, Батыс Қазақстан облысы 43,61% екенін анықтады. Қалқанша безінің аутоиммунды аурулары орташа жасы $47,18 \pm 14,99$ жастағы адамдарда жиі кездеседі. Науқастардың басым көпшілігі әйелдер болды, солай АИТ тобында (93,3 %) және ДУЖ тобында (70,7%).

2. Қиылысу синдромында (overlap-syndrome) МкАД 82 байланысының айқын тежелуін диффузды уытты жемсау қолайлы ағымының әлеуетті маркерлерінің бірі ретінде қарастыруға болады. Аутоиммунды тиреоидитпен ауыратын науқастардың қан сарысуындағы аутоантиденелер диффузды уытты жемсаумен ауыратын науқастардың қан сарысуындағыларға қарағанда МкАД 63 байланысын едәуір тежеді. Бұл айырмашылық МкАД 63 АИТ үшін перспективалы қосымша биомаркер екенін көрсетеді.

3. Статистикалық талдау көрсеткендей, ИЛ-10 науқастардың 19,4% - қалыптыдан жоғары, 80,5% - да қалыпты. Статистикалық тұрғыдан алғанда, аутоиммунды тиреоидит диагнозы қойылған науқастарда ИЛ-10 көрсеткіштері жоғары. χ^2 Пирсон критерийін қолданғаннан кейін қалқанша безінің гипо - және гиперфункциясы бар науқастар, қалқанша безінің функционалды күйі және тұрғылықты жері арасындағы, ИФ - α деңгейіндегі статикалық маңызды айырмашылықтар, статистикалық маңызды және корреляциялық байланыс табылған жоқ. Бірақ сонымен қатар жалпы топта ИФ- α науқастардың 48,9% - жоғарылаған, 50,3% - қалыпты көрсеткіштер.

4. Моноклоналды антиденелерді қолдана отырып, қалқанша безінің аутоиммунды ауруларын анықтау және емдеу алгоритмі жасалды. Ұсынылған алгоритм патогенетикалық негізінде қиылысу синдромды (overlap-syndrome) уақтылы анықтауға және емдеуге мүмкіндік береді,

мұнда диффузды уытты жемсау кезінде МкАД 82 айқын тежелуін анықталғанда гипопаратиреоз, тетания, ауыр гипотиреоз, дауыс сіңірінің парезі сияқты асқынулардың дамуы болмауы үшін агрессивті терапия қажет емес дегенді білдіреді. МкАД 82-нің айқын тежелуін анықтау қиылысу синдром диагнозын ерте кезеңдерде қою үшін қосымша диагностикалық құрал ретінде пайдалунаға болады, бұл қалқанша безінің аутоиммунды ауруларының асқыну жиілігін төмендетуі мүмкін.

Тәжірибелік ұсыныстар:

1. Қалқанша безінің аутоиммунды аурулары бар науқастарда антитиреопероксидаза аутоантиденелерінің эпитоптарының гетерогенділігін зерттеу МкАД 82 диагностикалық биомаркерін қолдана отырып, қиылысу синдромын (overlap-syndrome) анықтау үшін тәжірибелік медицинада қолдануға ұсынылады.
2. Моноклоналды антиденелерді қолдана отырып, қалқанша безінің аутоиммунды ауруларын анықтау және емдеу алгоритмі ұсынылды.

Жарияланымдар туралы мәліметтер:

Диссертация тақырыбы бойынша 10 ғылыми мақала басып шығарылды:

1 ғылыми мақала Scopus «Journal of Clinical & Translational Endocrinology» 27 том, 2022 Наурыз, 100293) базасындағы 1 мақала, Elsevier Inc.. 3-ҚР БҒМ;

3 ғылыми мақала Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда ("Астана медициналық журналы" журналында 2 мақала және "ҚазҰМУ Хабаршысы" журналында 1 мақала);

6 мақала Халықаралық конференция жинақтарында

Диссертация тақырыбы бойынша апробация:

Зерттеу материалдары төменгі конференцияларды келтірілді және талқыланды:

"Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Conference International forum: problems and scientific solutions" Мельбурн, Австралия 2020ж;

"Proceedings of the 2 nd international scientific and practical conference Global and regional aspects of sustainable development " Копенгаген, Денмарк 26-28.02. 2021 ж;

12-th International Congress on Autoimmunity, Афины, Греция, 28 Мамыр -1 Маусым, 2021, A study on the immune system traits in the pathogenesis of Graves disease and autoimmune thyroiditis, № 1842;

13-th International Congress on Autoimmunity, Афины, Греция, 10-13 Мамыр, 2022 , Heterogeneity of antibody-reactive epitopes to thyroid peroxidase in patients with autoimmune diseases and overlap syndrome #372 Topic: AS45 #372 Topic: AS45, Thiroid autoimmunity;

"VolgaMedScience" халықаралық қатысуымен жас ғалымдар мен студенттердің VIII бүкілресейлік ғылыми-тәжірибелік конференциясында, Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің "ПЗМУ" ФМБОО ЖБ, 2022 жылғы 17-18 наурызда Нижний Новгород қаласында жариялануымен баяндалды; Жапонияның Токио қаласында өткен халықаралық конференция. Scientific advances and innovative approaches Proceedings of the I International Scientific and Practical Conference 01-02 желтоқсан 2022;

"Қазіргі әлемдегі ғылым және білім: ххі ғасырдың сын-тегеуріндері" атты XIII Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда тезисін жариялаумен қатысу Қазақстан Республикасы, Астана қ. 27-31 мамыр 2023 жыл;

Халықаралық маңызы бар республикалық деңгейдегі 3 конференцияға тезисті жариялауға қатысу:

2020 жылғы 25 қыркүйекте "Міндетті әлеуметтік медициналық сақтандыру – денсаулық сақтау жүйесінің тиімділігін арттыру" халықаралық қатысуымен Семей қаласының Республикалық ғылыми-практикалық конференциясы;

Семей қаласының "Эндокринологиялық аурулар: анықтау мен емдеудегі заманауи тәсілдер" халықаралық қатысуымен республикалық ғылыми-тәжірибелік конференция, Қазақстан Республикасы 2019 жылғы 14 қараша; Қазақстан Республикасы ҰЖҒА корреспондент-мүшесі, профессор А. З. Дюсуповтың және қауымдастырылған профессор Б. Б. Дюсупованың 70 жылдығына арналған "Ғылым және денсаулық" атты жас ғалымдар конференциясында.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертация 88 бетте баяндалған, кіріспеден, өз зерттеулерінің 3 бөлімінен, қорытындыдан, қорытындылардан және тәжірибелік ұсыныстардан, отандық, орыс және шетел әдебиеттердің 219 атауын қамтитын библиографиялық тізімнен тұрады, 7 кестеден, 13 суреттен тұрады.