

Кондыбаева Аида Мұратовнанын бD110100 – «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін «Қазақстандағы инсульттің клиникалық және патогенетикалық ерекшеліктері» тақырыбы бойынша диссертациялық жұмысына

АННОТАЦИЯ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі.

Инсульт-бұл денсаулық сақтаудың маңызды және жаһандық проблемаларының бірі, әлеуметтік-экономикалық маңызы зор, бұл әлемде ерте өлім мен мүгедектікке әкеледі. [World Health Organization. World Health Statistics 2014. (2014). 180 p.; Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013-2020. P 102].

2030 жылға қарай өлім-жітімнің шамамен 75% - ы инфекциялық емес аурулардың (НИЗ) үлесіне тиесілі болады. [World Health Organization. World Health Statistics 2014. (2014). 180 p.]. Саяси шешімдерді іс жүзінде іске асыру үшін негізгі басшылық құжат Дүниежүзілік денсаулық сақтау Ассамблеясы әзірлеген және қабылдаған “2013-2020” жылдарға арналған инфекциялық емес аурулардың алдын алу және бақылау жөніндегі жаһандық іс-қимыл жоспары болды, оның басты міндеті: халықаралық деңгейде келісілген мониторинг механизмдеріне сәйкес стандартталған ұлттық мақсаттар мен көрсеткіштерді белгілеу болып табылады [World Health Organization. World Health Statistics 2014. (2014). 180 p.; Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013-2020. P 102].

1990 жылдан бастап 2013 жылға дейін әлемнің 188 елінде жүргізілген Global Burden of Disease (GBD) зерттеулеріне сәйкес, инсульт алған адамдардың жалпы өлімі бүкіл әлемде, барлық жас топтарында өсті. Инсульт бүкіл әлемде өлімнің екінші себебі болды. 2013 жылы 25,7 миллионға жуық адам инсульт алып, оның ішінде 71% - ы ишемиялық инсультқа (ИИ) шалдыққан. [Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G.A., Norrving B, Shiu I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet Neurology. 2016;15:913–924.]. Осы дереккөзге сәйкес, өлім-жітім шамамен 6,5 миллион адамды құрады, бұл жағдайлардың 51% - дан астамында ИИ-тан өлім себебі болды.

Инсульт салдарынан еңбекке қабілеттілігінен айырылу оның барлық басқа себептерінен алда келеді, сондықтан инсульттан кейін науқастардың жартысынан көбі мүгедек болады. [Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G.A., Norrving B, Shiu I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet Neurology. 2016;15:913–924.; GBD 2015 Neurological Disorders Collaborators Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol. 16, 877–897 (2017).].

Соңғы онжылдықтарда дамыған елдерде инсульт жиілігі төмендеп келеді, бұл негізінен қан қысымын бақылауға және темекі шегуден бас тартуға байланысты. [Pearson T.A., Palaniappan L.P., Artinian N.T., Carnethon M.R., Criqui M.H., Daniels S.R., et al. American heart association guide for improving cardiovascular health at the community level, 2013 update: A scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers. Circulation. 2013;127:1730–1753]. Алайда, көптеген зерттеушілердің пікірінше, өлім-жітімнің төмендеуімен қатар халықтың қартаюы, 2012-2030 жылдар аралығында инсульттің 3,4 миллион адамға көбеюіне әкеледі. [Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G.A., Norrving B, Shiu I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet Neurology. 2016;15:913–924.; GBD 2015 Neurological Disorders

Collaborators Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 16, 877–897 (2017).].

Мидың қан тамырлары аурулары мемлекеттік экономикаға да үлкен зиян келтіреді. АҚШ-тың инсультті диагностикалау мен емдеудің болжамды құны 2010 жылы 73,7 млрд. долларды құрады, ал 2050 жылы ол 1,52 трлн. долларға дейін артады. [Ovbiagele B., Goldstein L.B., Higashida R.T., Howard V.J., Johnston S.C., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of stroke in the united states: A policy statement from the american heart association and american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2013;44:2361–2375.].

Біздің елде инсульт ауруы өлім-жітімнің негізгі себебі болып табылады, пациенттерге, медицина қызметкерлеріне және қоғамға үлкен қиындықтар мен күш салады. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің ресми статистикасына сәйкес жыл сайын біздің елімізде инсульттің 40 мыңнан астам жағдайы тіркеледі, оның ішінде 5 мың пациент инсульт басталғаннан алғашқы 7 күннің бірінде қайтыс болады, ал тағы 5 мың адам үйден шыққаннан кейін 30 күн ішінде қайтыс болады [Ақшулаков С.К., Адильбеков Е.Б., Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г. Организация и состояние инсультной службы Республики Казахстан по итогам 2016 года //Нейрохирургия и неврология Казахстана – 2018 - №1 (50)].

Осылайша, бүкіл әлемде және біздің елімізде жоғары өлімге, мүгедектікке, әлеуметтік салдарға және айтарлықтай материалдық шығындарға алып келетін аурулар саны бүкіл әлемде және біздің елімізде инсультті мемлекеттік деңгейдегі медициналық-әлеуметтік проблема ретінде анықтауға жеткілікті негіздер бар.

Ғылыми зерттеулерде инсульт дамуының көптеген қауіп факторларының рөлі зерттеледі, олар модифицирленбейтін: жасы, жынысы, нәсілі, сондай-ақ модифицирленетін қауіп факторлары: артериялық гипертензия (АГ), жүрекше фибрилляциясы (ЖФ), атеросклероз, жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА), созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (СЖЖ), қант диабеті (ҚД) және темекі шегу және т. б. [GBD 2015 Neurological Disorders Collaborators Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 16, 877–897 (2017); O’Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388:761–775].

Аурудың клиникалық көрінісінің ишемиялық инсульттан кейінгі алғашқы күндерде немесе апталарда өршуіне ерекше назар аудару керек, бұл өлімнің артуына әкелуі мүмкін. Мидың ісінуі немесе геморрагиялық трансформация сияқты неврологиялық асқынулар басқа асқынуларға қарағанда ертерек пайда болады бұлар қысқа мерзімді және ұзақ мерзімді салдары бар нәтижелерге әсер етуі мүмкін [O’Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388:761–775; Weimar C, Mieck T, Buchthal J et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005;62:393–7.].

Біздің ойымызша, әртүрлі механизмдер ИИ-тің кеш кезеңімен салыстырғанда жедел ерте фазасында неврологиялық нашарлау байқалады.

Инсульттің көптеген зерттеулеріне қарамастан, ИИ-пен ауруханаға түскен пациенттердің жедел даму кезеңінде, соның ішінде өлімге әкелетін клиникалық симптомдардың күшеюіне әкелетін факторлар әлі де болса жеткіліксіз зерттелген. Бұл асқынулардың кейбірін болдырмауға болады немесе мүмкін болмаса, оларды ертерек анықтау және дұрыс емдеу арқылы ИИ-тің теріс әсерін азайту тиімді болуы мүмкін. Осылайша инсультпен ауыратын науқастарды қауіпсіз және тиімді емдеу қамтамасыз етіледі.

Шет елдерде ИИ-тің өршуіне әкелетін болжамды факторларды бағалау бойынша қолда бар зерттеулер жүргізілді. Біздің елде мұндай аспект бойынша жұмыс жоқ. Практикалық медицина тұрғысынан біздің жағдайымызда инсульт іздейтін бірқатар маркерлердің болжамды мәнін анықтау үлкен қызығушылық тудырады, өйткені қазіргі жағдай неврологиялық симптомдардың ерте дамуын емдеудің және алдын-алудың жаңа стратегиялық тәсілдерін іздеуді талап етеді.

Ишемиялық инсульттің патогенезін зерттеу мидың ишемиялық зақымдануы патологиялық процестердің тізбегін тудыратынын көрсетті, оған глутаматтың эксайтоксикалық, тотығу стрессі, қабыну, апоптоз, қан-ми кедергісінің зақымдануы нәтижесінде жасушаішілік иондық гомеостаздың немесе некроздың дамуы жатады. [Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 272 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-4910-3].

Клиникалық сынақтарда инсультты емдеудің ықтимал фармакологиялық дамуы сәтсіз аяқталды. Рекомбинантты тіндік плазминоген активаторын (rtPA) көктамыр ішіне енгізу FDA (АҚШ) қан ағымын қалпына келтіретін және әдетте ишемиялық инсульттің алғашқы сағаттарында енгізілетін жалғыз емдеу әдісі болып табылады. Алайда, rtPA - да көптеген маңызды шектеулер бар, олардың бірі-уақыт факторы. Осы препаратты қолдану кезіндегі кейбір асқынулар пікірталас тақырыбы болып қала береді. RtPA-ны қолданумен байланысты қиындықтар симптоматикалық церебральды қан кету қаупін қамтиды. Қазіргі уақытта ишемиялық инсультпен ауыратын науқастардың тек 2% - дан 5%-ы қатаң іріктеу критерийлеріне байланысты rtPA емін алады. [Kleindorfer D, Kissela B, Schneider A, Woo D, Khoury J, Miller R, Alwell K, Gebel J, Szaflarski J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw C, Shukla R, Broderick JP. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke*. 2004;35:e27–29; Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP., Jr. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40(8):2945–2948].

Бүгінгі күні инсульттің өткір сатысынан кейін мида сақталатын көптеген патологиялық процестерді емдеудің бекітілген әдістері жоқ. Нейропротекция дәрежесіне қатысты зерттеушілердің пікірлері әртүрлі. Ауқымды көп орталықты зерттеулерде нейрондарды фармакологиялық қосылыстар арқылы постишемиялық зақымданудан қорғауға бағытталған инфаркт тінінің таралуын шектеудің перспективті стратегиясы нейропротекторлар қарапайым нейрокорғаныш әсерін көрсетті. Бүгінгі күні инсульттің өткір сатысынан кейін мида сақталатын көптеген патологиялық процестерді емдеудің бекітілген әдістері жоқ. Нейропротекция дәрежесіне қатысты зерттеушілердің пікірлері әртүрлі. Ауқымды көп орталықты зерттеулерде нейрондарды фармакологиялық қосылыстар арқылы постишемиялық зақымданудан қорғауға бағытталған инфаркт тінінің таралуын шектеудің перспективті стратегиясы нейропротекторлар нейроздың қарапайым әсерін көрсетті. [Lo E.H, Dalkara T, Moskowitz M.A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. -2003.Vol.4.-P.399–415.; Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. -2010.Vol.67.-P.181-198.; Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359:1317–1329.; Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after largevessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387:1723–1731]. Көптеген нейропротекторлық емдеу әдістері қолданылды, бұл жануарлардың модельдерінде үлкен перспективаларды көрсетті. Өкінішке орай, олардың барлығы дерлік адамдардың клиникалық зерттеулерінде нейропротекцияны қамтамасыз ете алмады.

Тромболизис пен ОНМК диагностикасына арналған шектеулі терапиялық терезені ескере отырып, ишемиялық инсульттің жедел кезеңінде нейропротекторлық терапияның әсерінің болмауы жаңа емдік тәсілдерді қажет етеді. Инсульттің пандемиясын тоқтату

және қалпына келтіру үшін инсульттің алдын-алу және емдеудің тиімді стратегиялары қажет, ал инсульттың ұйымдастырылған қызметтеріне жалпы қол жеткізу бірінші кезектегі міндет болуы керек.

Молекулалық зерттеулер саласындағы заманауи инновациялық бағыттар сигналдық ақуыздардың синтезін кодтайтын микроРНК-ге қысқалығын (микроРНК) экспрессия деңгейіндегі сандық өзгерістерді анықтауға мүмкіндік берді.

Молекулалық диагностикалық әдістердің осы бағытын дамыту және жетілдіру клиникалық үлгілерде микроРНК-ны тез анықтауға жаңа перспективалар ашты. МикроРНК-ның жүрек-тамыр жүйесінің компоненттеріне әртүрлі биологиялық әсері туралы жаңа мәліметтер пайда болды. МикроРНК ген экспрессиясының маңызды реттегіші болып табылады және бірқатар аурулардың, соның ішінде ЖҚА-ның басталуы мен өршуінде ерекше рөл атқарады.

Әдеби дереккөздерде микроРНК-ның клиникалық және субклиникалық коронарлық артерия ауруымен байланысы туралы қолда бар мәліметтер жинақталған, микроРНК-ны ересек адамдарда ЖИА-ны ерте анықтаудың потенциалды диагностикалық және болжамды биомаркері ретінде зерттеу қажеттілігі атап өтілген. [Щеглова Н.Е. МикроРНК и полиморфизм генов их биогенеза в патогенезе атеросклероза: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Щеглова Наталья Евгеньевна. - Казань, 2015.- 91 с.; Volvert M.L, Rogister F., Moonen G., Malgrange B., Nguyen L. MicroRNAs tune cerebral cortical neurogenesis. *Cell Death Differentiation*.- 2012.-Vol.19,N10.- P.1573–1581.].

Эксперименттік зерттеуде Gupta S. K. және басқалар. (2010) кеміргіштердегі ишемиялық инсульт кезінде микроРНК-ның реттеу қызметі бұзылғанын растайды. МикроРНК-ның инсульттегі рөлін, сондай-ақ цереброваскулярлық ауруларға қатысатын гендерді реттеу механизмдерін жақсы түсіну үшін қосымша зерттеулер қажет. [Gupta SK, Bang C, Thum T. Circulating microRNAs as biomarkers and potential paracrine mediators of cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:484–488].

Клиникалық зерттеулер сонымен қатар инсульт диагнозын жеңілдететін ықтимал биомаркерлер ретінде циркуляциялық микроРНК рөлін дәлелдеді. [Cheng YD, Al-Khoury L, Zivin JA. Neuroprotection for ischemic stroke: two decades of success and failure. *NeuroRx*. 2004;1:36–45; Selvamani A, Sathyan P, Miranda RC, Sohrabji F. An antagomir to microRNA Let7f promotes neuroprotection in an ischemic stroke model. *PLoS One*. 2012;7:e32662]. Ишемиялық инсульт кезінде мидың зақымдануының молекулалық механизмдері толық зерттелген жоқ.

Біздің елімізде ишемиялық инсульттің өткір кезеңіндегі зерттеулер аз, ал алынған мәліметтер көбінесе қайшылықты. Жоғарыда айтылғандардың бәрі нақты клиникалық және молекулалық-генетикалық зерттеулер үшін негіз болды.

Зерттеу мақсаты: инсульттің генетикалық маркерлерін (miRNA) талдауды қоса алғанда, жедел кезеңде ишемиялық инсульттің өршуінің аймақтық клиникалық ерекшеліктері мен патогенетикалық механизмдерін анықтау.

Зерттеу нысаны мен міндеттері: Жаппай іріктеу әдісімен 2017 жылғы 31 мамырдан бастап 2018 жылғы 31 наурызға дейінгі кезеңде ЖМҚБ-мен стационарға түскен барлық 979 науқасқа талдау жүргізілді.

Біз қабылдау бөлмесі деңгейіндегі іс-қимылдар алгоритміне және диагностикалық критерийлерге және қарқынды терапия блогы, ишемиялық инсультпен ауыратын науқастарды нейрореанимациялау бөлімшесі деңгейіндегі іс-қимылдар алгоритміне сәйкес егжей-тегжейлі Клиникалық, зертханалық және аспаптық тексеру жүргіздік.

Тексеру және емдеу ҚР ДСМ және ӘД бекітілген клиникалық хаттамасына (27.12.2014 ж., №18 Хаттама), сондай-ақ

Қазақстан Республикасында неврологиялық көмек көрсетуді ұйымдастыру стандарты (ҚР ДСМ және ӘД 2015 жылғы 19 қазандағы № 809 бұйрығы).

Егжей-тегжейлі клиникалық көріністі алу үшін алып тастау әдісімен 663 пациент ишемиялық инсультпен ауыратын науқастар тобы таңдалды. Пациенттердің орташа жасы ерлер үшін $62,5 \pm 5,6$ жас және әйелдер үшін $71,4 \pm 5,1$ жас болды.

Науқас стационарға келіп түскеннен кейін қатаң түрде клиникалық хаттама бойынша қысқа мерзімде (45 минут) ишемиялық инсульттің диагностикасы және дифференциалды диагностикасы жүргізілді.

Диагностикалық процесс қабылдау бөлімшесінде барынша ұйымдастырылды және мынадай элементтерден тұрды: шағымдар мен анамнез жинау, жалпы физикалық тексеру, қосымша бағалау шкаласы бар неврологиялық тексеру, шұғыл зертханалық (клиникалық, биохимиялық талдаулар, коагулограмма) тексерулер, электрокардиограмма (ЭКГ) және қажет болған жағдайда кеуде қуысын рентгенологиялық зерттеу, мамандардың консультациялары. Міндетті шұғыл зерттеулер: КТ немесе МРТ, транскраниальды дуплексті доплерді зерттеу.

Клиникалық хаттамаға сәйкес ауруханаға жатқызудың бірінші күні ішінде, қажет болған жағдайда – динамикада міндетті жоспарлы тексерулер жүргізілді.

Зерттеу мақсаттары:

1. Жедел кезеңде диагностика мен емдеуді оңтайландыру мақсатында қолданылуы мүмкін ишемиялық инсульттің әртүрлі патогенетикалық кіші түрлері кезіндегі нәтижені анықтайтын болжамды факторларды (Клиникалық, зертханалық, функционалдық нәтиже) зерттеу.
2. Патогенетикалық кіші типтерге байланысты ишемиялық инсульттан кейінгі пациенттерде IBM SPSS Statistics 23,0 статистикалық әдістерімен өмір сүру және өлім болжамын есептеңіз және салыстырыңыз.
3. Мирнқ-ның инсульттің дамуына қатысатын кандидат гендерінің экспрессиясына әсерін анықтау үшін инсульттің дамуына қатысатын кандидат гендерінің базаларын және мирнқ базаларын құру.
4. Мирнқ-ның инсульттің дамуына қатысатын үміткер гендердің mRNA-мен өзара әрекеттесуінің сандық сипаттамаларын зерттеу және ишемиялық инсульттің биомаркері ретінде miRNA қауымдастықтары мен кандидат гендерінің патофизиологиялық маңыздылығын негіздеу.

Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы:

1. Алғаш рет клиникалық және зертханалық сипаттамаларына, инсульттің қауіп факторларына, функционалдық нәтижесіне байланысты өткір кезеңде ишемиялық инсульттің әртүрлі патогенетикалық кіші типтері бар пациенттердің Ерте өмір сүруін зерттеу бойынша перспективалық когорттық зерттеу және Алматы қаласының мысалында Қазақстандағы гендерлік, жас көрсеткіштері бойынша нәтижелерді салыстыру жүргізілді.
2. Ерте өлімге әкелетін неврологиялық белгілердің даму факторлары анықталды. Ишемиялық инсульттің өткір кезеңіндегі функционалдық нәтижелерге баға берілді.
3. Науқастардың клиникалық және зертханалық сипаттамаларына, инсульт қаупінің факторларына, ишемиялық инсульттің функционалдық нәтижесі мен патогенетикалық кіші түрлеріне байланысты Ерте өмір сүруіне (24-72 сағат) бағалау жүргізілді. Жедел кезеңдегі ишемиялық инсульттің алғашқы нәтижелерінің болжамды факторларын бағалау үшін статистикалық әдістер алғаш рет қолданылды: атап айтқанда, өмір сүру есебі, Каплан Майер бойынша пациенттердің өмір сүру жылдарының орташа уақыты, дискриминантты талдау, Кокстың бірнеше регрессиясы, нейрондық желілерді талдау әдісі.
4. Ишемиялық инсультті диагностикалау үшін miRNA және гендердің нысаны маркер ретінде қызмет ете алатын ассоциациялары анықталды.
5. Анықталған miR-1181, miR-328-5p және miR-7110-3p, олар кандидаттық инсульт гендерінің экспрессиясына және балама гендердің экспрессиясына әсер етуі мүмкін ишемиялық инсульт кезінде miRNA-ның mRNA-мен әрекеттесуін көрсететін биомаркерлерді жасау кезінде ескеру қажет.

Қорғаныс ережелері:

Зерттеу нәтижелері бойынша біз мынаны анықтадық (мүмкін қалыптастырдық):

1. Ишемиялық инсульттің өткір кезеңіндегі неврологиялық жетіспеушіліктің дамуы нашар болжамды фактор болып табылады. Прогрессивті ағыммен ауыратын науқастарда қабылдау кезінде ШКГ, NIHSS және Рэнкин көрсеткіштері төмен болды. Жедел кезеңде үдемелі ағым (24-72 сағат) пациенттердің 36,8% - ында анықталды, пациенттердің 63,1% - ында клиникалық көрініс неғұрлым тұрақты немесе осы сағаттарда регрессивті болып қалды. Өліммен аяқталған топта ерте неврологиялық нашарлау науқастардың 87.5% - ында, қарама-қарсы топта 32.8% - да ($p < 0.001$) болды.

2. Жедел кезеңдегі прогрессияның ауырлататын қауіп факторлары қатар жүретін аурулар болып табылады: АГ, ФП, ЖИА, ӨСОА, СД2, СБП, сондай-ақ гипергликемия, белсендірілген ішінара тромбопластин уақытының қысқаруы, инфаркт ошағының диаметрі 5 см-ден астам. Жағымсыз нәтиже пациенттерді стационарға кеш жеткізумен байланысты, статистикалық маңызды көрсеткіштер науқастарды 4 сағаттан артық < 0.001 және керісінше 2 сағатқа дейін ерте жеткізумен қолайлы жеткізу кезінде байқалды.

3. Ишемиялық инсульттің өткір кезеңінде госпитальдық өлім-жітім қаупінің жоғары коэффициенті мыналарға байланысты: жұту функциясының бұзылуы, тыныс алу жиілігі минутына 28-ден астам, ШКГ бойынша сананың бұзылуы 4-9 балға дейін. Өлім қаупі nihss шкаласы бойынша 21-42 баллмен, 65 жастан асқан атеротромботикалық кіші типті пациенттер үшін (0,93) төмен Garden, 67 жастан асқан кардиоэмболиялық кіші типті пациенттер үшін (0,90), жоғары Garden. Дискриминантты талдау кезінде өлім деңгейі 6,7% құрайды. Әр түрлі этиологиясы бар пациенттердің ишемиялық инсульт параметрлерін дискриминантты талдау кардиоэмболиялық АИ бар науқастарда өлімнің таралуын анықтады.

4. Ишемиялық инсульттан кейін өмір сүруді болжау үшін статистикалық есептеудің ең жақсы әдісі-Каплан-Майер әдісі, бұл пациенттерді ИИ кіші түрлеріне сәйкес бағалауға мүмкіндік береді, сондықтан 40 жастан кейін атеротромботикалық инсульт үшін, 56 жастан кейін кардиоэмболия үшін өлім қаупі арта бастайды. "Нейрондық желілер" машиналық интеллектінің көмегімен болжамдау әдісі оқыту мысалында дұрыс жауаптардың 97,4% пайызымен әр түрлі этиологиялы ишемиялық инсультпен ауыратын науқастардың жалпы санынан өлімнің 9,5% көрсетті және жүрек компоненттерінің ИИ-ден кейінгі пациенттердің жағдайына әсерін анықтады.

Орташа өмір сүру уақыты пациенттің қабылдау жағдайына тікелей байланысты, Уилкоксонның айтуынша, NIHSS шкаласы үшін 0,531-ден 16-20 баллға дейін.

5. Мирнқ мен олардың мақсатты гендерінің өзара әрекеттесуінің сандық сипаттамалары мирнқ қауымдастығы мен кандидаттық гендерді қолдана отырып, инсультті диагностикалаудың молекулалық-зертханалық әдістерін жасауға негіз болады: CALM1, HTRA1, LDLR, MMP2, NOTCH3, SMARCA4, SORT1, ZDHHC22, ZFNX3.

Практикалық маңыздылығы:

1. Перспективалық когорттық зерттеу диагностика мен емдеуді оңтайландыру мақсатында пайдаланылуы мүмкін ишемиялық инсульттің әртүрлі патогенетикалық кіші түрлерінде нәтижені анықтайтын болжамды факторларды зерттеуге мүмкіндік береді.

2. Болжам модельдерін құруға қажетті ең дәл клиникалық және зертханалық болжаушылар анықталды.

3. Каплан-Майердің өмір сүруін болжау кезінде ең жақсы статистикалық есептеу әдісі бейімделді, бұл пациенттерді ишемиялық инсульттің кіші түрлеріне сәйкес бағалауға мүмкіндік берді. сонымен қатар математикалық модельдеудің жасанды нейрондық желілері.

4. Бейімделген алгоритм: "инсульттің жедел кезеңіндегі науқастарда жұту функциясын бағалау" (енгізу актісі 09.04.2018 ж.) практикалық денсаулық сақтауда қолдануға қолжетімді болып табылады, бұл ишемиялық инсульт кезінде жұту функциясы бұзылған науқастарды уақтылы диагностикалауға және жүргізу тактикасын анықтауға мүмкіндік береді.

5. Бейімделген алгоритм: "жүрекше фибрилляциясы кезінде кардиоэмболиялық инсульттің қайталама алдын алу әдістері" (енгізу актісі 09.04.2018 ж.) клиникалық практикада қолдану үшін тиімді болып табылады және кардиоэмболиялық инсульттің қайталама алдын алу мен болжамын жақсартуға мүмкіндік береді.

6. Біз әзірлеген "cognitellec тренажері" (18.09.2017 ж. №2692 өнеркәсіптік үлгіге Патент) клиникалық практикада қолдану үшін ұсынылады. Бұл ишемиялық инсульттан кейін моторлы мен танымдық функцияларды жақсартуға мүмкіндік береді.

7. Инсульттің дамуына қатысатын кандидат гендерінің базалары және Мирнқ базасы мирнқ-ның инсульттің дамуына қатысатын кандидат гендерінің экспрессиясына әсерін анықтау үшін құрылды, оларды болашақта ишемиялық инсультті диагностикалау мен емдеудің молекулалық-зертханалық әдістерін жасау үшін пайдалануға болады.

Докторанттың жеке үлесі.

Диссертация инсультпен ауыратын науқастарды емдеу және емдеу тактикасын анықтауға және анықтауға тікелей қатысты. Диссертациялық жұмыс аясында аурухана кезеңіндегі барлық зерттеулер деректерді интерпретациялаумен және динамикада бақылаумен тікелей автордың қатысуымен жүргізілді. Сонымен қатар, автор тиісті таразыларды қолдана отырып, неврологиялық жағдайды бағалады. Бұдан бөлек автор осы мәселе бойынша әдеби іздеуді, аурухана регистрін құру, материалды алғашқы өңдеу, алынған нәтижелерді түсіндіру арқылы мәліметтер базасын жинауды өз бетінше жүргізді.

Диссертант молекулалық-генетикалық зерттеулерге, статистикалық талдауға қатысты.

Диссертацияны автор өздігінен жазады, ИИ бар науқастарды диагностикалау және басқару алгоритмін құрастырып, қорытынды мен ұсыныстарды тұжырымдады.

Жұмысты апробациялау

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері "ҚазММУ".С. Ж. Асфендиярова атындағы НАО және ҚазҰУ Әл-Фараби атындағы Биология және биотехнология мәселелері ғылыми-зерттеу институтын "жүйке аурулары" кафедрасы қызметкерлерінің бірлескен отырысында баяндалды.

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері баяндалды және талқыланды:

1. «The 2nd European Stroke Organization Conference 2016» (Барселона, Испания, 10-12 мамыр, 2016 ж.)
2. «The 10th World Stroke Congress 2016» (Хайдарабад, Индия, 26-29 қазан, 2016 ж.)
3. Международный образовательный форум «Neurology Update in Kazakhstan 2017» (Алматы, Қазақстан, 28-30 наурыз, 2017ж.)
4. «Society of Vascular and Interventional Neurology 10th Annual Meeting» (Бостон, АҚШ, 8-11 қараша, 2017ж.)
5. Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция "Қазақстан ұлттық неврологтар қауымдастығының қатысумен өткізілетін көктемгі мектебі "Neuroscience» (Алматы, Қазақстан, 27-28 сәуір, 2018ж.)

Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша жарияланған жұмыстар:

3 мақала - Scopus ақпараттық базасында индекстелген басылымдар:

1. **A.M. Kondybayeva**, A.N. Akimniyazova, S.U. Kamenova, A.T. Ivashchenko. The characteristics of miRNA binding sites in mRNA of ZFH3 gene and its orthologs. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018; 22(4). ISSN 2500-0462(Print). ISSN 2500-3259 (Online). Scopus CiteScore 2018 - 0,45. <https://doi.org/10.18699/VJ18.380> с.438-444
2. **Aida Kondybayeva**, Aigul Akimniyazova, Saltanat Kamenova, Gulsum Duchshanova, Dana Aisina, Alla Goncharova, Anatoliy Ivashchenko. Prediction of miRNA interaction with mRNA of stroke candidate genes. Neurological Sciences. Springer International Publishing 2019; 41 ISSN 1590-1874 (Print). ISSN 1590-3478 (Online). Scopus CiteScore 2018 – 1,76 PMID: 31784845. IF – 2,484. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04158-x>

3. Abdoreza Ghoreishi, Shahram Arsang-Jang, Ziad Sabaa-Ayoun, †, § Nawaf Yassi, P.N. Sylaja, Yama Akbari, Afshin A. Divani, **Aida Kondybayeva** et all Stroke Care Trends During COVID-19 Pandemic in Zanjan Province, Iran. From the CASCADE Initiative: Statistical Analysis Plan and Preliminary Results. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases Elsevier. Vol. 29, No. 12 (December), 2020. ISSN 105-321 (Print). ISSN 1532-8511 (Online). ScopusCiteScore 2019 – 2,9. IF – 1,787
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105321>

5 мақала - ҚР Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдарда:

1. **Кондыбаева А.М.**, Шарапханова А.М., Оспанбекова Д.М., Каменова С.У., Абдикадинова Ж.Б., Харченко В.В. Инфаркт мозга вследствие тромбоза поперечного синуса. Medicine (Almaty). 2016; 11(173). с.50-54 [ISSN 1728-452X\(Print\).ISSN2518-1009\(Online\)](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105321).
http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2016/2016-11/M_11-16_050-054.pdf
 2. **А.М. Кондыбаева**, Г.А. Душанова, К.К. Кужибаева, Ж.Б. Дюсембаева, Г.А. Умутбаева. Особенности ишемического инсульта в различных возрастных группах госпитальных больных. Вестник КазНМУ 2018; 2. с.110-112 [ISSN 2524-0684 \(Print\). ISSN 2524-0692 \(Online\)](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105321). Индекс цитирования РИНЦ 2018г. – 403
 3. **А.М. Кондыбаева**, Г.А. Душанова, К.К. Кужибаева, Ж.Б. Дюсембаева, Г.А. Умутбаева. Роль транзиторно ишемической атаки в развитии ишемического инсульта. Вестник КазНМУ 2018; 2. с.113-115 [ISSN 2524-0684 \(Print\). ISSN 2524-0692 \(Online\)](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105321). Индекс цитирования РИНЦ 2018г. – 403
 4. **А.М. Кондыбаева**, С.У. Каменова, К.К. Кужибаева, Ж.Х. Желдыбаева, Ж.Б. Дюсембаева, Г.А. Умутбаева. Оценка функции глотания у больных в остром периоде инсульта. Вестник КазНМУ2018; 3. с.85-87 [ISSN 2524-0684 \(Print\). ISSN 2524-0692 \(Online\)](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105321). Индекс цитирования РИНЦ 2018г. - 403
 5. T. Ivashchenko, R. Ye. Niyazova, Sh. A. Atambayeva, A. Yu. Pyrkova, D. E. Aisina, O. Yu. Yurikova, **A. Kondybayeva**, A. Akimniyazova, D. Bayzhitova, A. A. Bolshoy. miRNA: achievements, misconceptions, perspectives. Известия НАН РК. Института биологии и биотехнологии. Серия Биологическая и Медицинская. 2018; 4(328). с.36-46 [ISSN 2224-5308 \(Print\). ISSN 2518-1629 \(Online\)](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105321)
- 5 тезис – шетелдік халықаралық конференциялар жинақтарында (оның ішінде шетелдік – 5 және Scopus-3 базасында индекстелетін).
1. **Kondybayeva**, S. Kamenova, K. Kuzhibayeva, M. Zhanuzakov, A. Sharaphanova. Stroke in Kazakhstan. European Stroke Journal, 2016, Vol.1(1). The 2-nd European Stroke Organisation Conference. с.59-60. [ISSN: 2396-9873 \(Print\). ISSN: 23969881 \(Online\)](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105321)
 2. **Kondybayeva**, S. Kamenova, M. Zhanuzakov. Dementia in patients with Ischemic stroke in Almaty. International Journal of Stroke 2016, Vol. 11(3S) Abstracts for the 10th World Stroke Congress, 2016. с.162. [ISSN: 17474930 \(Print\). ISSN: 17474949 \(Online\). DOI: 10.1177/1747493016670567](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105321)
 3. **Kondybayeva**, S. Kamenova, K. Kuzhibayeva, M. Zhanuzakov. Ischemic stroke in patients with overweight, obesity and comorbid disorders. International Journal of Stroke 2016, Vol. 11(3S) Abstracts for the 10th World Stroke Congress, 2016. с.251. [ISSN: 17474930 \(Print\). ISSN: 17474949 \(Online\). DOI: 10.1177/1747493016670567](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105321)
 4. **Kondybayeva**, A.Akimniyazova, G.Duchshanova, S. Kamenova, A.Ivashchenko. The characteristics of miRNA interaction mRNA of ZFH3 gene and orthologs. Сборник тезисов Международной конференции «Clinical Proteomics. Postgenome Medicine». 30 октября – 1 ноября 2017г. Москва, Россия. с.121-122. [ISBN: 978-5-89152-024-0](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105321)
 5. **Aida Kondybayeva**, Saltanat Kamenova, Murat Zhanuzakov. Cerebral infarction due to thrombosis transverse sinus. Interventional Neurology 2017, Vol.6, suppl.1. Society of

Vascular and Interventional Neurology. 10th Annual Meeting and 5th Annual Stroke Center Workshop, Boston, MA, November 2017: Abstracts. с.9. ISSN: 1664-9737 (Print). ISSN: 1664-5545 (Online). DOI: 10.1159/issn.1664-5545

Философия докторы (PhD) дәрежесін алуға арналған диссертацияның көлемі мен диссертация құрылымы.

Диссертациялық жұмыс машинада басылған 147 парақпен қамтылған.

Диссертацияның құрылымдық элементтері: кіріспеден, негізгі бөлімнен (әдебиетке шолу, материалдар мен әдістер, зерттеу нәтижелері, талқылау), қорытындыдан, практикалық ұсынымдар мен қосымшалардан тұрады.

Ғылыми жұмыс 25 сурет, 31 кесте, 3 қосымшамен суреттелген. Диссертация жазу кезінде пайдаланылған әдебиеттер туралы мәліметтер орыс және ағылшын тілдерінде 312 дереккөзден тұрады.