

6D110100-«Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
дәрежесін ізденуге ұсынылған Аралбаева Әсел Досымханқызының
«Қазақстан Республикасында Паркинсон ауруының клиникалық және
генетикалық ерекшеліктері» диссертациялық жұмысының
АННОТАЦИЯСЫ

Тақырыптың өзектілігі. Паркинсон ауруы (ПА) бүкіл әлемдегі өзекті медициналық және әлеуметтік-маңызды проблема болып табылады. Бұл ПА-ның анағұрлым кең тараған нейродегенеративті идиопатикалық неврологиялық ауру болуына байланысты, ол Альцгеймер ауруына ғана жол беріп, екінші орын алады [Kowal S.L., Dall T.M., Chakrabarti R. et al. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States // *Mov Disord.* – 2013. – Vol. 28. – P. 311-318, Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – P. 384-386].

ДДСҰ-ның соңғы деректеріне сәйкес (2016), саны бойынша жаһандық ауру жылына 100 000 халыққа 9,7-ден 13,8-ге дейін өзгереді, ал таралуы 100 000 халыққа 65,6-дан 187-ге дейінгі шаманы құрайды [Kowal S.L., Dall T.M., Chakrabarti R. et al. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States // *Mov Disord.* – 2013. – Vol. 28. – p.313; Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – p.385].

АҚШ-та 2010 жылы ПА-ға арналған экономикалық шығындар 14,4 млрд. АҚШ долларына бағаланды, бұл ретте 2030 жылы медициналық шығыстардың ғана 1,7 есеге көбеюі жобалануда [Kowal S.L., Dall T.M., Chakrabarti R. et al. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States // *Mov Disord.* – 2013. – Vol. 28. – p.311; Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – p.384].

Dorsey E.R. et al. (2007) әлемде ПА-мен ауыратын адамдар саны 2030 жылға шамамен 9 миллион адам құрайтынын болжап отыр [Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – p.384], және таралу ерекшелігі генетикалық бейімділігіне ғана емес, сыртқы орта факторларына, этникалық ерекшеліктеріне байланысты болатынын болжайды.

Осы ауру алып келетін әлеуметтік, экономикалық және эмоционалдық ауыртпалыққа қарамастан, оның өршуін ескертетін, немесе зақымданған нерв жүйелерінің қалпына келуін қамтамасыз ететін емдеу әдістері әлі жоқ. Білімнің жетіспеушілігі, сөзсіз, бүкіл әлемде анағұрлым тиімді емдеу әдістерін әзірлеу бойынша осы уақытқа дейін табысқа қол жеткізбеуіне ықпал етті [Cheng H.C., Ulane C.M., Burke R.E. Clinical Progression in Parkinson's Disease and the Neurobiology of Axons // *Annals of Neurology.* – 2010. – Vol. 67(6). – P. 715-725].

ПА-ның дамуы және өршуі бас миының дофаминергиялық нейрондарының (ДА) азғындауына байланысты. Қара субстанция құрамында дофамин пигментті нейрондарының өршіп азғындауы аурудың үздіксіз өршуі үдерісіне қосылатын постуралды бұзушылықтармен үйлесе отырып, брадикинезияның, бұлшықет ебейсіздігінің және тремордың моторлы белгілерінің дамуына әкеліп соғады [Tagliaferro P., Kareva T., Oo T.F. et al. An early axonopathy in a hLRRK2(R1441G) transgenic model of Parkinson disease // *Neurobiol Dis.* – 2015. – Vol. 82. – P. 359-371].

Әдебиетте аурудың алғашқы моторлы белгілерінің пайда болу сәтіне қара субстанциядағы дофаминергиялық нейрондардың жоғалуын (шамамен орташа 40%) түрлі бағалаулар келтіріледі, олардың ұзақтығы көптеген факторларға байланысты [Burke R.E. O'Malley K. Axon Degeneration in Parkinson's Disease // *Exp Neurol.* – 2013. – Vol. 246. – P. 72-83, Pfeiffer R.F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2016. – Vol. 22, Suppl 1. – P. S119-S122].

Hirsch E.C. et al. (2013) пікірі бойынша Паркинсон сырқаты кезінде жасушалардың қырылуы патогенді оқиғалардың көп факторына каскадынан туындайды, олар аксондар мен олардың терминалиялары ПА кезінде зақымдану бойынша алғашқы соққыны өздеріне қабылдайды деп болжайды, нақ жалғасып жатқан аксондар дегенерациясы аурудың клиникалық өршуінің анықтаушы факторы болып табылады [Hirsch E.C., Jenner P., Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28. – P. 24-30]. Tagliaferro P., Burke R. (2016) аксондар ерте сатыда тартылады және ПА патогенезі тек нейрондардың жоғалуы ғана емес көбінесе осы механизммен түсіндірілетінін болжайды. ПА-ның патофизиологиялық моделін қалыптастыру, атап айтқанда, аксондарды ерте тарту негізінен тәжірибелік жұмыстарға негізделген [Tagliaferro P., Burke R. Retrograde Axonal Degeneration in Parkinson Disease // *Journal of Parkinson's Disease.* – 2016. – Vol. 6, Issue 1. – P. 1-15].

Алғашқы клиникалық моторлы экстрапирамидты белгілерге дейін, клиникаға дейінгі моторлы емес фазаның бар екені дәлелденген, ол орташа 20 жылға дейін созылады, бұл ПА-ның ерте сатыларында компенсаторлы механизмдердің бар болуын көрсетеді. ПА кезінде моторлы емес симптомдардың (МЕБ) болуы туралы құлақдар болудың өсуімен осы моторлы емес ерекшеліктер өте маңызды, ал кейде естің бүлінуін емдеуде және диагностикалауда басым рөл атқарады деген түсінік пайда болады. Бұған қарамастан, ПА-ның моторлы емес белгілерін ресми қарауға және емдеуге ниет білдірмеу сақталуда, бұл пациенттердің өмір сапасының нашарлауына әкеп соғады [Pfeiffer R.F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2016. – Vol. 22, Suppl 1. – p.120; Hirsch E.C., Jenner P., Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28. – p.25; Tagliaferro P., Burke R. Retrograde Axonal Degeneration in Parkinson Disease // *Journal of Parkinson's Disease.* – 2016. – Vol. 6, Issue 1.–p.11]. ПА кезінде МЕБ-дің осы нейродегенеративті қозғаушы бүлінуді дамытуда маңызды рөлі бар. Кейбір авторлардың пікірі бойынша моторлы емес белгілерді анықтау аурудың өршуін баяулату немесе тоқтату үшін неғұрлым тиімді стратегияларды әзірлеуге мүмкіндік береді [Mehndiratta M., Garg R.K., Pandey S.J. Nonmotor symptom complex of Parkinson's disease - an under-recognized entity // *Assoc Physicians India.*

– 2011. – Vol. 59, Issue 313. – P. 302-308]. МЕБ-тер кейде диагноз қойғанға дейін бар болады және аурудың өршуіне қарай сөзсіз пайда болады. Әдебиет деректері бойынша ПА- мен ауыратын пациенттерде ауру бойына бірден бірнешеге дейін моторлы емес белгілер диагностикаланады [Mehndiratta M., Garg R.K., Pandey S.J. Nonmotor symptom complex of Parkinson's disease - an under-recognized entity // Assoc Physicians India. – 2011. – Vol. 59, Issue 313. – p.303]. Бұл белгілердің көбі ПА диагнозын қойғанға дейін бірнеше ай немесе жыл бұрын пайда болады. Тез таралуына және сырқат ауырпашылығының әсеріне қарамастан, олар жиі-жиі пациенттер тарапынан шағымдардың болмауы немесе дәрігерге жеткіліксіз сауалнама жүргізу сияқты осындай факторлар себебінен диагностикаланбай қалады.

Бірқатар зерттеушілер дофаминергиялық емес (НДФ) және моторлы емес белгілер өршіген ПА-ның клиникалық сипатында жиі басымдыққа ие болады және ауыр мүгедектікке ықпал етеді, өмір сапасының нашарлауына әкеп соғады және өмір ұзақтығын қысқартады деген қорытындыға келді [Leggio L., Vivarelli S. et al. microRNAs in Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18(12). – P. 2698-12698-30, Sauerbier A., Jitkrisadukul O., Titova N. et al. Non-Motor Symptoms Assessed by Non-Motor Symptoms Questionnaire and Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's Disease in Selected Asian Populations // Neuroepidemiology. – 2017. – Vo. 49. – P. 1-17]. Емдеу қол жетімді болатын дофаминергиялық ауру белгілерінен айырмашылығы, моторлы емес белгілер көбінесе нашар танылады және уақытылы емделмейді.

Біз PubMed көмегімен әдебиетке шолу жүргіздік. ПА кезінде МЕБ-ді көптеген зерттеулерге қарамастан, көру қабілетінің бұзылу проблемасы жеткіліксіз зерделенген. Бұл зерттеулерде бағаланған жиі кездесетін белгілер негізінен мыналарға қатысты болды: шаршау, назар аудару, көңіл-күй, апатия, ұйқының бұзылуы, іштің қатуы, жадының және никтурияның нашарлауы. Кейбір авторлар МЕБ-тен туындайтын фенотиптік әртектілік ПА-ның батыс популяцияларымен салыстырғанда азиялық пациенттерде болады және бағаланған МЕБ-те айырмашылықтар болуы мүмкін [Braak H., Del Tredici K., Bratzke H et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) // J Neurol. – 2002. – Vol. 249, Suppl 3. – P. 1-5].

Бекітілген сауалнамаларды және бағалау шәкілдерін пайдалану арқылы, азия елдерінде тұратын ПА-мен ауыратын пациенттерге сілтеме жасайтын және МЕБ-ті бағалайтын мақалаларды және қазіргі уақытта қолжетімді жарияланымдарды іздеу көп емес, Қазақстанда мұндай жұмыстар жоқ.

Сырқатты түрлендіретін ойдағыдай емдеуді іздестірудің алға жылжуына қарай, моториканы басқару тұрғысынан ауруларға мұны қалай қолдануға болатынын қарау дұрыс болады, дисфункциялардың басталуын кейінге қалдыру және тіпті болдырмау мақсатында қозғаушы функциялардың бұзылуы дамығанға дейін [Sauerbier A., Jitkrisadukul O., Titova N. et al. Non-Motor Symptoms Assessed by Non-Motor Symptoms Questionnaire and Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's Disease in Selected Asian Populations // Neuroepidemiology. – 2017. – Vo. 49. – p.9; Braak H., Del Tredici K., Bratzke H et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic

Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) // J Neurol. – 2002. – Vol. 249, Suppl 3.–p.2].

Паркинсон сырқатын емдеудің қазіргі уақытта қолжетімді әдістері корнетивтік функцияларды төмендетуді және вегетативті жетіспеушілікті қоса алғанда, сырқаттың көптеген қалжырататын моторлы емес көріністерін жоймайды [Braak H., Del Tredici K., Bratzke H et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) // J Neurol. – 2002. – Vol. 249, Suppl 3.–p.3].

Осылайша, ПА үшін, ересектерде басталатын көптеген басқа нейродегенеративті бүлінулер үшін терапияға қатты қажеттілік пайда болады, ол өршіп жатқан дегенеративті үдерістің бетін қайтарады.

Сондықтан соңғы жылдары МЕБ-ге, соның ішінде көру қабілетінің бұзылуларына ПА-ның ерте премоторлы маркері ретінде қызығушылық айтарлықтай өсті.

Зерттеу кезінде ПА-ға байланысты моторлы емес көзбен шолу симптомдары мен белгілері көбінесе назардан тыс қалады, олар күнделікті функцияға және өмір сапасына теріс әсер етуі мүмкін. Көру қабілетінің бұзылуы ПА-мен ауыратын пациенттерде таралған, бірақ оларға зерттеулерде де, сондай-ақ клиникалық практикада да аз назар аударылады, бұл өмір сапасының төмендеуіне және мүгедектікке әкеп соғады. Көру қабілеті бұзылуының кең спектрі пациенттердің көзбен шолатын кері байланыстан оңтайлы пайда алу қабілетіне қауіп төндіреді. Әсіресе, ПА-мен ауыратын пациенттердің өзінің қозғаушы дефицитін өз қозғалыстарын көзбен шолып бағдарлау арқылы өтейтін жағдайы маңызды. Құлақтар болудың артуы және ПА кезінде көру қабілеті проблемаларын ертеден тану жеке емдеу әдістерін уақтылы тағайындаға мүмкіндік береді, бұл пациенттердің қауіпсіздігін арттыруға, көбірек тәуелсіз болуға және үздік өмір сапасына әкеп соғады. ПА-мен ауыратын пациенттің өмір сапасы үшін қолайсыз моторлы емес көріністердің бірі болып табылатын көзбен көру дисфункциясы бүгінгі таңда жеткіліксіз зерделенді [Braak H., Del Tredici K., Bratzke H et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) // J Neurol. – 2002. – Vol. 249, Suppl 3. –p.4].

Көптеген елдерде ПА кезінде МЕБ бағалау енді тиісті клиникалық практика стандарттарының бөлігі болып табылады. Бірақ бұл мәселелер Медициналық қызметтер сапасы жөніндегі біріктірілген комиссия мақұлдаған Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің Паркинсон ауруын диагностикалау және емдеудің өзекті клиникалық хаттамасында жоқ, 2016 жылғы «29» қарашадағы №16 Хаттама. Көзбен шолынатын моторлы емес көріністерді, көзбен және кеңістіктік қабылдауды, мүмкін болатын ерте түзету және ПА-мен ауыратын пациенттердің өмір сапасын жақсарту үшін когнитивтік бүлінулерді диагностикалаудың алгоритмдері жоқ. МЕБ туралы дәрігерлердің хабардар болуы төмен болып қалуда және ПА әлі де едәуір дәрежеде моторлы синдром ретінде ғана қарастырылады.

Осылайша, ПА-ның алғашқы сатысында МЕБ-ні анықтау, дегенерация үдерісін кідіртуге немесе жалғасып жатқан үдерісті шектеуге бағытталған қауіп тобына арналған болашақтағы нейропротективті емдеу әдістерін әзірлеу үшін

қол жеткізілуге тиіс маңызды мақсат болып табылады. Көзбен шолынатын кеңістіктік бағалау әдістерін жетілдіру – ерте диагностикалау дәлдігін және емдеу мониторингісін арттырудың болашағы зор.

Бұдан бөлек, қазіргі уақытта аурудың дамуын болжауға, аурудың өршу қарқынын анықтауға, жүргізілетін терапия тиімділігін бағалауға қабілетті ПА биомаркерлерін белсенді іздеу жүргізіліп жатқанын атап өту керек.

Соңғы екі онжылдық ішінде жиналған ПА-ның негізін қалаушы генетика туралы заманауи білім ПА патогенезіне қатысатын әртүрлі биологиялық жолдар туралы көптеген ақпарат санын зерттеушілерге ұсынды [Nuytemans K., Theuns J., Cruts M. et al. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update // *Human Mutation*. – 2010. – Vol. 31, №7. – P. 763-780].

ПА-мен байланысты аурудың бес генінде ДНК-нің 500-ден астам әртүрлі нұсқалары анықталған; α -синуклеин (SNCA), паркин (PARK2), болжамды PTEN-ықпалдандырылған киназа 1 (PINK1), DJ-1 (PARK7) және лейцинге қайталамалы бай киназа (LRRK2). Бұл генетикалық нұсқалар шамамен 82% жай мутацияны және көшірмелер санының шамамен 18% вариацияларын қамтиды. Болжамды патогенді мутациялардың биологиялық маңыздылығы анық. Бақыланатын генетикалық нұсқалардың функционалдық маңыздылығын кейіннен зерделеу арқылы, Паркинсон ауруы бар пациенттерге жан-жақты генетикалық скрининг жасау қажеттілігі бар болып тұр [Nuytemans K., Theuns J., Cruts M. et al. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update // *Human Mutation*. – 2010. – Vol. 31, №7. – p.765].

Жеке жасуша ретінде де, жалпы тұтас ағза ретінде де жұмыс жасауында, ұзындығы 19-25 нуклеотидтер және өлшемі 6-9 нанометр болатын кіші РНК, miRNA (RNA inhibiting RNA) кластың рөлін белсенді зерделеу жүргізілуде [Филатова Е.В., Алиева А.Х., Шадрин М.И. и др. Микро-РНК: Паркинсон ауруы патогенезіндегі ықтимал рөлі // *Биохимия*. – 2012. – Т. 77, №8. – Б. 981-988]. Қазіргі уақытта нейродегенеративті ауруларды фармакологиялық емдеу әдістері шектелген, бірақ ғалымдар, молекулярлық-арнайы емдеу әдістерін қоса алғанда, көп үміт күттіретін жаңа емдеу әдістерін әзірлеу қарсаңында тұр [Arshad A.R., Sulaiman S.A., Saperi A.A. et al. MicroRNAs and Target Genes As Biomarkers for the Diagnosis of Early Onset of Parkinson Disease // *Front. Mol. Neurosci.* – 2017. – Vol. 10. – P. 352-1-352-20]. Нейронды жүйелердің тұтастығын анықтай алатын когнитивті нейробиология шеңберінде әзірленген әдістер клиникалық пайдалану үшін бейімделе алады. ПА дамуында тікелей немесе жанама қатысуы мүмкін бірқатар miRNA анықталды. Бұл гендердің экспрессиясы әртүрлі miRNA-мен реттеле алатындығы және патологияның дамуына әсер ете алатындығы көрсетілді [Arshad A.R., Sulaiman S.A., Saperi A.A. et al. MicroRNAs and Target Genes As Biomarkers for the Diagnosis of Early Onset of Parkinson Disease // *Front. Mol. Neurosci.* – 2017. – Vol. 10. – P. 352-1-352-20- p.352]. Осыған орай, Паркинсон ауруын зерттеудегі ерекше қызығушылық ауру сатыларының маркерлерін анықтау болып табылады. Мұндай зерттеулер Орталық Азияда және Қазақстанда жүргізілген жоқ.

Зерттеу мақсаты: Қазақстан Республикасында Паркинсон ауруының клиника-генетикалық ерекшеліктерін зерделеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Нейропсихологиялық тесттер және көзбен шолу кеңістіктік бағалау әдістерін қолдану арқылы, моторлы емес белгілердің, соның ішінде ПА-мен ауыратын пациенттердің көзбен шолу және когнитивті белгілерінің сипаттамаларын зерделеу.
2. ПА-ның ауру барысына көзбен шолу және когнитивтік моторлы емес белгілердің әсер етуін анықтау, сондай-ақ жасына, жынысына, басталу уақытына, аурудың сатысы мен ұзақтығына, сондай-ақ зерттелетін топтарда моторлы бұзушылықтарға байланысты корреляцияны анықтау.
3. ПА кезінде miRNA байланысу сайттарының miRNA нысана гендерімен кездесу жиілігі арасындағы өзара байланыстың болуын анықтау.
4. ПА дамуына қатысатын кандидат-гендердің базаларын және miRNA-ның кандидат-гендер экспрессиясына әсерін анықтау үшін miRNA базасын құру.

Ғылыми жаңалығы:

1. Нейропсихологиялық тесттер және көзбен шолу кеңістіктік бағалау әдістерін қолдану арқылы, алғашқы рет моторлы емес белгілердің, соның ішінде ПА-мен ауыратын қазақстандық пациенттердің көзбен шолу және когнитивтік белгілерінің сипаттамасы зерделенді.
2. ПА-мен ауыратын аурулардың анағұрлым анық ерте және кеш білінетін моторлы емес көзбен шолынатын бұзушылықтары анықталды, Паркинсон сырқаты бар аурулардың көзбен шолу және когнитивті моторлы емес белгілерінің жаспен, дебют уақытымен, ауру сатысымен және ұзақтығымен, сондай-ақ моторлы және басқа да моторлы емес бұзушылықтармен өзара байланысы анықталды.
3. ПА дамуына қатысатын кандидат-гендердің базасы және олардың аурудың дамуына қатысатын кандидат-гендер экспрессиясына әсерін анықтау үшін miRNA базасы құрылды.
4. Алғашқы рет miRNA мен Паркинсон ауруын диагностикалау үшін маркерлер ретінде ұсынылатын нысана гендерінің байланысы анықталды.
5. Алғашқы рет miRNA ерекшеліктері анықталды, олар ПА кандидатты гендерінің экспрессиясына әсер етуі мүмкін, бұны miRNA-ның ПА кезіндегі mRNA-мен өзара байланысын барабар көрсететін биомаркерлер әзірлеу кезінде ескеру керек.

Қорғауға ұсынылған негізгі тұжырымдар:

1. ПА пациенттері арасында моторлы емес дисфункциялардың көп таралуы (96,2%) анықталды, бұл ретте 87,8%-да моторлы емес көзбен шолу белгілерінің ең болмағанда біреуі анықталған, олардың 18,3%-да белгілер ПА диагнозын анықтағанға дейін бірнеше ай және жыл бұрын ерте сатысында білінген.
2. Көзбен шолынатын моторлы емес белгілер аурудың кез келген сатысында байқалады, олардың өршу қарқыны моторлы белгілерден дербестігімен ерекшеленеді. Оқу кезіндегі қиналу, көздің әлсіздігі мен шаршағандығы,

бейненің бұлдырлығы сияқты белгілерді ерте сатыдағы, тіпті аурудың моторлы сатысына дейінгі коиникалық маркер ретінді қарастыруға болады.

3. Ауру өршіген кезде моторлы емес көзбен шолу белгілері когнитивті бұлынулармен, пациенттер ахуалының ауырлығын анықтайтын маңызды факторлармен жиі үйлестіріледі. Ауру ұзақтығының статистикалық маңызды корреляциясы (5 жыл және одан көп) көз галлюцинациясы ($p < 0,01$), түс қабылдаудың бұзылуы ($p < 0,05$), Шваб Ингланд шәкілі бойынша белсенділігі бар пациенттерде байқалды. Анықталған көзбен шолынатын моторлы емес белгілер ПА ауруының акинетика-ригидті нысаны, қауіпті бұзушылықтары бар ауруларда басым.
4. miRNA-ның әртүрлі базаларынан miRNA ПА кандидатты гендерінің mRNA-мен байланыса алады. miRNA мен Паркинсон ауруын диагностикалау үшін маркерлер болып қызмет ете алатын нысана гендерінің байланысы анықталды.
5. miRNA мен нысана гендерінің өзара байланысының сандық сипаттамалары анықталды, олар ПА-ның кандидатты гендерінің экспрессиясына бәсекелік әсер ете алады, бұны miRNA-ның ПА кезіндегі miRNA-мен өзара байланысын барабар көрсететін биомаркерлер әзірлеу кезінде ескеру керек.

Жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы:

1. Аңдатпалы топтық зерттеу моторлы емес белгілерді, соның ішінде пациенттердің көзбен шолу және когнитивті белгілерін, ауру нәтижесін анықтайтын болжамды факторлар ретінде анықтауға мүмкіндік берді, бұл ПА-ның диагностикалануын және емделуін оңтайландыру мақсатында пайдаланыла алады.
2. ПА ауруларында анағұрлым анық ерте және кеш моторлы емес көзбен шолу бұзушылықтар анықталды.
3. Біз әзірлеген «Паркинсон ауруын ерте диагностикалау әдісі» (11.12.2020 ж. №5656 пайдалы үлгісіне арналған патент) клиникалық практикада қолдану үшін ұсынылады. Ол ПА-ның ерте сатыларында моторлы және моторлы емес бұзушылықтар диагностикасын жақсартуға мүмкіндік береді.
4. ПА дамуына қатысатын кандидат-гендердің базалары және олардың ПА дамуына қатысатын кандидат-гендер экспрессиясына әсерін анықтау үшін miRNA базасы құрылды, оларды болашақта ПА-ны диагностикалау мен емдеудің молекулярлық-зертханалық әдістерін әзірлеу үшін пайдалануға болады.

Жұмыс апробациясы:

1. «Neuroscience» «Қазақстан Ұлттық Неврологтар Қауымдастығының Көктемгі Мектебі» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында (Алматы, 2018 – 27-28 сәуір);
2. «Neurology Update in Kazakhstan» 3-ші халықаралық білім форумында (Алматы, 2019 – 4-5 сәуір);
3. «Neurology Update in Kazakhstan 2021» халықаралық білім форумында (Алматы, 2021 – 23-34 сәуір);

4. Parkinson and Movement Disorders Society: Therapeutic Milestones in Parkinson's Disease халықаралық конференциясында (Venice, 2020 – 18-20 наурыз);
5. Астананың 20 жылдығына арналған «XXI ҒАСЫРДАҒЫ ҒЫЛЫМ МЕН БІЛІМ» 2-ші халықаралық ғылыми-тәжірбиелік интернет-конференциясында (30-31 қазан, 2018);
6. Халықаралық паркинсонизм және сабақтас аурулар қауымдастығының дүниежүзілік онлайн-конгрессінде (IAPRD XXV World Congress on PRD 7–10 маусым, 2020 ж.).
7. «Неврологияның заманауи аспектілері: проблемалар мен шешімдер» І-ші ресей-қазақстандық неврологиялық форумында, 12-13 ақпан 2021 жыл.

Жарияланымдар:

1 мақала - Scopus ақпараттық базасында индекстелген баспада:

1. Evolutionary changes in the interaction of miRNA with mRNA of candidate genes for Parkinson's disease. *Frontiers in Genetics*. March 2021. Vol.12 Article 647288. Scopus Cite Score 2020 – 2,7. IF – 3,258.

3 мақала – ҚР-ның білім және ғылым саласындағы бақылауды қамтамасыз ету комитеті ұсынған баспаларда:

1. Паркинсон ауруы бар пациенттердегі моторлы және моторлы емес көріністер. ҚазҰМУ жаршысы. -2019.- №1- С. 201-204. ISSN 2524-0684 (Print). ISSN 2524-0692 (Online). РИНЦ дәйексөз жасау индексі 2019 ж. – 403.
2. Паркинсон ауруы. ҚазҰМУ жаршысы. -2019.- №1- С. 199-201. ISSN 2524-0684 (Print). ISSN 2524-0692 (Online). РИНЦ дәйексөз жасау индексі 2019 ж. – 403.
3. Паркинсон ауруы кезіндегі моторлы белгілердің ауырлығын анықтау. ҚазҰМУ жаршысы. 2019.- №4-С. 138-140. ISSN 2524-0684 (Print). ISSN 2524-0692 (Online). РИНЦ дәйексөз жасау индексі 2019 ж. – 403.

8 тезистер – шетелдік халықаралық конференциялардың топтамаларында (соның ішінде шетелдік – 5):

1. Association of miRNA and target genes of Parkinson's disease. *Biological Markers in fundamental and clinical medicine. collection of abstracts*. 2018.- VOL. 2. -№ 2. - P. 9 -11. ISSN 2570-5911 (print), ISSN 2570-5903 (on-line). DOI: 10.29156
2. The microRNA in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related disorders, Volume79|supplement 1|e79, IAPRD XXV World Congress on PRD october 2020.* : <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.06.287>.
3. Determination of non-motor symptoms in Parkinson's disease. 26th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. The role of long-term clinical studies in defining DMTs' profile. (15 - 17 November, 2018). - Baveno, Italy. (26th Annual Meeting Mobile Application).
4. Dementia in Parkinson's disease. 34 World Congress of Internal Medicine. (18-21 October, 2018) - Cape Town, South Africa. Abstract book. - 2018.-P.119.
5. Determining the stage of Parkinson's disease on the scale of Hoehn and Yahr. *Movement Disorders, Volume7|IssueS2|March2020, Abstracts of the ES SUMMIT: Therapeutic Milestones in Parkinsons Disease. Venice, Italy. March 18-20,2020 №85*

6. Determining cognitive function in Parkinson's disease using a Mini Mental Examination (MMSE). 27th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. The role of B-lymphocytes in Multiple Sclerosis (21/11/2019-23/11/2019). - Baveno, Italy. (27th Annual Meeting Mobile Application).
7. Паркинсон ауруы кезіндегі деменция. Астананың 20 жылдығына арналған «XXI ҒАСЫРДАҒЫ ҒЫЛЫМ МЕН БІЛІМ» II-ші халықаралық ғылыми-практикалық интернет-конференциясында (30-31 қазан, 2018): «XXI ҒАСЫРДАҒЫ ҒЫЛЫМ МЕН БІЛІМ» II-ші халықаралық ғылыми-практикалық интернет-конференциясының материалдары - 2018.-С.-37-39.
8. Non-Motor Visual Disorders In Kazakhtan Patients With Parkinson's Disease Journal of Interdisciplinary Approaches to Medicine, Volume 2 | issue 1 | ISSN 2709-2968 eISSN 2709-2976 December 2021.

Зерттеу объектілері: бұл Қазақстанның ірі қалаларының бірі Алматы қаласының түрлі емханаларында бақылаудағы амбулаторлық пациенттерді аңдатпалы зерттеу. Зерттеудің бірінші сатысында тұтас іріктеп алу әдісімен 01.11.2018 жылдан бастап 31.01.2020 жылға дейін кезең-кезеңмен Қазақстанның ірі қалаларының бірі Алматы қаласының 11 емханасынан жіберілген 595 амбулаторлық пациентке анализ жүргізілді. Барлық пациенттер немесе олардың заңды өкілдері біздің зерттеуімізге қатысуға жазбаша ақпараттық келісім берді. Зерттеуді «Ұлттық Медициналық Университет» АҚ-ның Этикалық комитеті мақұлдады, 28.09.2018 ж. №9 (73) хаттама.

ПА диагнозы клиникалық тексеру және қосымша зерттеу әдістерінің деректері нәтижелеріндегі халықаралық ауруларды жіктеуге (ХАЖ-10, ДДҰ 1992 ж.) сәйкес, жалпы қабылданған критерийлер негізінде белгіленді. Жұмыс барысында Parkinson's Disease Society Brain Bank – халықаралық неврологиялық бірлестіктің диагностикалық критерийлері басшылыққа алынды.

Барлық пациенттерге емхана офтальмологтары және қажеттілік болған кезде көз ауруларының ҚазҒЗИ дәрігерлері консультациялар берді. Шынайы нәтижелер алу үшін айтарлықтай офтальмологиялық аурулары бар пациенттер зерттеуден алынып тасталды. Әрі қарай, алып тастау әдісімен зерттеу үшін 106 пациент іріктеліп алынды.

Барлығы MDS-UPDRS көмегімен ПА бар 106 пациенттен топ қалыптастырылды (64 әйел және 42 еркек). 61,9% сұралған респонденттер азиялық нәсіл өкілдері болып табылады, ал 38,4% еуропалық нәсіл өкілдері болып табылады. Салыстыру тобы ұлтына қарамастан, Алматы қаласы емханаларының деректер базасынан алынған, тиісті жастағы және жыныстағы 55 неврологиялық тұрғыдан сау зерттелушіден құрылды. Салыстыру тобын ескере отырып, зерттелушілердің жалпы саны 161 адам құрды. Әлеуметтік-демографиялық және клиникалық сипаттамалар зерделенді.

Пациенттерге сауалнама жүргізілді, онда түрлі МС және НМС туралы сұрақтар қойылды, бұл ретте біріздендірілген ПА ауырлығын бағалау межелігі (UPDRS), Хен-Яра қозғауыш естің бүліну межелігі қолданылды. Нейропсихологиялық әдістер – көру-кеңістіктік бүлінуді және когнитивтік мәртебені бағалау үшін арналған.

миРНК-ның ПА кандидатты гендерінің мРНК-сімен іс-әрекет жасауын зерттеу. Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-дың супер компьютеріндегі MirTarget бағдарламасының көмегімен миРНК-ның және олардың нысана гендерін анықтау.

Зерттеу хаттамасын С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ оқшау этикалық комитеті мақұлдады.

Жұмыс Алматы қаласының №4 қалалық емханасының базасында орындалды (03.09.2018 ж. шарт).

Қорытындылар:

1. ПА пациенттерінің арасында моторлы емес дисфункциялардың жоғары дәрежеде таралуы анықталуда (96,2%), бұл ретте 87,7%-нда моторлы емес көру белгілерінің жоқ дегенде біреуі анықталды, олардың ішінде 18,3%-нда белгілер анықталған ПА диагнозына дейін ерте кезеңде, бірнеше ай және жыл бұрын білінген. Көру және когнитивті моторлы емес белгілер аурудың кез келген сатысында анықталады, олардың шырқау қарқындары моторлы белгілерден дербестігімен ерекшеленеді. ПА бар аурулардағы ерте көру МЕБ оқу кезіндегі қиындықтармен, әлсіздікпеу және көздің шаршауымен, бейненің бұлдырлығымен сипатталады.
2. Зерттеу нәтижелері гипосмия, гиперсаливация, ұйқы проблемалары, никтурия, іштің қатуы және гипергидроз сияқты МЕБ аурудың ерте сатысында болатынын көрсетті, ал аурулардың 11,3%-нда алдында моторлы белгілер көрініс берген. ПА кезінде МЕБ диагностикасы ПА пациенттері осы белгілердің сондай немесе өзге белгілерін көбінесе түсінбеуі фактісімен қиындауы.
3. 39,6% пациенттерде ПА-ның кейінгі сатыларында 2.5 - 4 кіші топтарындағы Хен-Яру бойынша ауруларда моторлы емес белгілер моторлы тербелістерге қарағанда, неғұрлым маңызды және мүгедектікке айналдырғыш ретінде басым болды және пациенттер мен қызмет көрсетуші үшін бірқатар қиындықтар туғызды.
4. Ауру ұзақтығының (5 жыл және одан артық) статистикалық маңызы бар корреляциясы көру галлюцинациялары ($p < 0,01$), түсті қабылдаудың бұзылуы ($p < 0,05$) бар пациенттерде байқалды, олар Шваб Ингланд шәкілі бойынша пациенттердің белсенділігіне теріс әсер етеді және ауру нәтижесін анықтайды. Көру дисфункциясы когнитивтік бұзылулармен үндесед. Анықталған көзбен көрудің моторлы емес белгілері ПА ауруының акинетик-ригидті нысаны бар сырқат адамдарда басым болады, бұл еркектерде және әйелдерде бірдей дәрежеде.
5. Біздің зерттеуімізде көру моторлы емес бұзылуларды бағалауда және когнитивті бұзылуларды анықтау үшін тестілерді орындау кезінде еркектер мен әйелдер арасында айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ (Йеркстің MMSE MoCa NMSQ сынамалары, сағаттар тесті, Поппельрейтер тесті).
6. miRNA нысанасы болып табылатын ПА ген-кандидаттары анықталды. ПА-ның mRNA ген-кандидаттарының miRNA-мен өзара іс-әрекет жасауының сандық сипаттамалары анықталды. miRNA-ны жабылатын нуклеотидті реттілікпен кластерлерге байланыстыру сайттарын ұйымдастыру анықталды. Мұндай байланыстыру сайттарын ұйымдастыру mRNA ұзындығын қысқартады және

5'UTR, CDS и 3'UTR-да кластерлермен өзара іс-әрекет жасау кезінде miRNA арасындағы бәсекелестікке әкеледі. Бір miRNA-ға арналған байланыстыру полисайттары және бір mRNA-дағы екі немесе одан артық miRNA-ларға арналған көптеген сайттар сәйкестендірілді.

7. miRNA мен гендердің дара қауымдастықтарынан бөлек, бір геннің және осы геннің mRNA-сымен байланысатын бірнеше miRNA қауымдастықтары табылды; бір miRNA-ның бірнеше гендердің mRNA-сымен байланысқан қауымдастығы; бірнеше гендердің mRNA-сымен байланысқан бірнеше miRNA қауымдастықтары табылды. ПА ген-кандидаттары бар, 130 кДж/моль астам еркін энергия іс-әрекет жасауы бар miRNA қауымдастықтары ПА диагностикасының маркерлерін әзірлеу үшін ұсынылады.

Тәжірбиелік ұсынымдар:

1. ПА-мен ауыратын пациенттерге ПА-ның моторлы емес көріністерімен байланысты көру дисфункцияларын ерте бастан анықтау үшін, NMSQ, сондай-ақ Visual Impairment in Parkinson's Disease сауалнамасы бойынша мұқият мониторинг өткізу керек.
2. ПА-мен ауыратын сырқат адамдарға толыққанды көмек көрсетуді ұйымдастыру үшін қалалық, облыстық емханалар жанында мамандандырылған кабинеттер ашу керек (шашыраңқы склероз, жүйке жүйесінің демиелиенсіздендіру және аутоиммунды ауруларына арналған мамандандырылған кабинеттер мысалы бойынша).
3. MMSE, MoCa тест шәкілдер бойынша когнитивтік бұзылулардың міндетті мониторингісін жүргізу, сондай-ақ дабылды бұзылуларды анықтау.
4. miRNA мен олардың ген-нысаналары арасындағы қауымдастықты ПА диагностикасының биомаркерлері ретінде пайдалану орынды болады.
5. ПА диагностикасының тексерілген биомаркерлері Паркинсон ауруы кезінде терапевтік құралдарды әзірлеу үшін негіз бола алады.
6. Паркинсон ауруын диагностикалау мен емдеудің клиникалық хаттамасын моторлы емес белгілерді ескере отырып қайта қарау мәселесін ұсыну.

Енгізу туралы мәліметтер:

1. Паркинсон ауруы бар пациенттердегі моторлы және моторлы емес белгілерді бағалау үшін халықаралық қозғалыстардың бұзылу қоғамының Паркинсон ауруын бағалаудың біріздендірілген бағалау шәкілін пайдалану (MDS-UPDRS) Алматы қаласының №4 ҚЕ жұмысына ендірілді (А қосымшасы).
2. Клиникалық практикада Паркинсон ауруы бар пациенттердегі Mini-Mental State Examination когнитивтік функциялардың және психикалық мәртебенің жай-күйін бағалау шәкілін пайдалану (психикалық мәртебені бағалаудың қысқа шәкілі) Алматы қаласының №4 ҚЕ жұмысына ендірілді. (В қосымшасы).
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік өнеркәсіптік үлгілер тіркелімінде тіркелген, «Паркинсон ауруын ерте бастан диагностикалау әдісі» Пайдалы модельге мемлекеттік тіркеу куәлігі алынды, 11.12.2020 ж., №5656 патент (С қосымшасы).

4. Диссертациялық зерттеу нәтижелері әл-Фараби атындағы ҚазҰУ ЖММ оқу үдерісінде пайдаланылады.

Диссертанттың жеке қосқан үлесі

Диссертант ПА-мен ауыратын пациенттерді диагностикалауға және жүргізу тактикасы мен емдеуін анықтауға тікелей қатысты. Диссертациялық жұмыс шеңберінде барлық зерттеулер, деректерге түсінік берумен және динамикасын бақылаумен, автордың тікелей қатысуы арқылы жүргізілді. Бұдан бөлек, автор тиісті шәкілдерді қолдану арқылы неврологиялық мәртебенің бағалануын жүргізді. Автор өз бетімен осы проблема бойынша әдебиеттік іздестіруді, деректер базасын жинауды, материалдың алғашқы өңделуін, алынған нәтижелердің түсіндірілуін іске асырды. Диссертант молекулярлық-генетикалық зерттеулер жүргізуге, статистикалық талдауға қатысты. Диссертацияны автор негізгі қағидаларды, ғылыми жаңалықты, қорытындылар мен ұсынымдарды қалыптастыра отырып, өзі жазып шықты.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертацияның көлемі негізгі бетті, мазмұнын, нормативтік сілтемелерді, анықтауларды, белгілеулер мен қысқартуларды, кіріспе бөлімін, негізгі бөлімді, қорытынды бөлімді, қорытындыларды, практикалық ұсынымдарды пайдаланылған әдебиет көздерінің тізімін қоса алғанда, машинамен басылған мәтіннің 127 бетін құрайды. Диссертацияның соңындағы қосымшалар - 27 бетте.

Ғылыми жұмыс 42 суретпен, 13 кестемен, 14 қосымшамен безендірілген. Диссертацияны жазу кезінде пайдаланылған әдебиет туралы мәліметтер орыс және ағылшын тілдеріндегі 273 көзді қамтиды.