

**"МАРАТ ОСПАНОВА АТЫНДАҒЫ БАТЫС ҚАЗАҚСТАН
МЕДИЦИНАЛЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ"
КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМ**

**PhD Докторлық диссертация
АННОТАЦИЯСЫ**

**Тақырыбы: «Қазақ популяциясындағы бір жасқа дейінгі балалардағы
сүйек метаболизмінің клиникалық және генетикалық маркерлері»**

Оқу бағдарламасы 8D10102 «Медицина»

ТАӘ: Ким И.С.

Жүргізілу уақыты: 2020-2023жж.

Ғылыми консультант:
«№1 балалар аурулары неонатологиямен» кафедрасының жетекшісі
Марат Оспанов атындағы БҚМУ м. ғ. д., профессор
Жұмалина А. К.
Шет мемлекеттегі консультант: Anna Mania
Кароля Марцинковский атындағы
медициналық университет Ass.Prof. MD, PhD. Познань қ Польша

Ақтөбе, 2024

АННОТАЦИЯ

Ким И.С. 8D10102 "Медицина" мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған "Қазақ популяциясындағы бір жасқа дейінгі балалардағы сүйек метаболизмінің клиникалық және генетикалық маркерлері" тақырыбында.

Ғылыми жетекшісі: д.м.н., профессор Жумалина А.К.

Шетелдік кеңесші: MD, PhD, Ass.профессор, Анна Мания.

Зерттеудің өзектілігі:

Қазіргі уақытта сүйек массасының төмендеу проблемасы медициналық-элеуметтік өзекті болып саналады, сондықтан әртүрлі бағыттағы зерттеушілер тарапынан үлкен назар бөлініп отыр.

Остеопороз сүйек массасының төмендеуімен және сүйек құрылымының бұзылуымен, олардың сынғыштығының жоғарылауымен және сыну қаупінің артуымен сипатталады. Сүйек массасының төмендеп, сүйек архитектурасының бұзылмауы, "остеопения" деп танылады [1-3].

Сүйек тінінің жағдайы-баланың функционалдық жағдайымен жалпы денсаулық деңгейін көрсететін көрсеткіш [4]. Жалпы, адамның сүйек массасының динамикасы балалық шақта ұлғайып, 20 жаста өз максималды деңгейіне жетіп, содан соң тұрақтанады да, 35 жастан кейін біртіндеп төмендеп, нәтижесінде остеопороз дамуына әкеледі [4].

Остеопороздың таралу жиілігі жоғары болып келеді, мысалы, АҚШ-та шамамен 10 миллион адам остеопорозға шалдыққан және 18 миллион адам сүйек массасының төмендеуімен зардап шегетіні анықталған [5]. Балалар денсаулығы орталығының (Мәскеу) мәліметтері бойынша, 7-15 жас аралығындағы 1000 балаға жүргізілген денситометрия зерттелгендердің 40% - да сүйек тығыздығының төмендегенін көрсетті [6]. Батыс Қазақстанда жүргізілген зерттеуде остеопения 12-17 жас аралығындағы 396 сау баланың 70 %-ында анықталды [7,8].

Балалардың дамуында биологиялық процестердің жоғары белсенділігі сүйек тінінің сызықтық өсуі мен дифференциациясы аясында қаңқа сүйектерінің өсуінің жеделдетілген жоғары қарқынымен жүретін маңызды кезеңдерге бөлінеді. Критикалық кезеңдерге өмірдің бірінші жылы, 5-7 жас және жасөспірімдік кезең жатады [9]. Осыған байланысты сүйек метаболизмінің жас ерекшеліктерін бағалау өте маңызды, әсіресе өсудің маңызды кезеңдерінде, атап айтқанда өмірдің алғашқы жылында [9,10].

Сүйек метаболизмінің бұзылуының даму қаупін модуляциялаудағы генетикалық факторлардың рөлі талқылануда. Көптеген жүргізілген зерттеулер сүйек массасының шыңы мен оның жоғалу жылдамдығы генетикалық тұрғыдан 60-80% анықталғанын көрсетті [11,12]. Әдебиеттерге сүйенсек, генетикалық факторлар, қан сарысуындағы 25 (ОН) D деңгейіне де әсер етеді [13,14]. Генотиптің қан сарысуындағы 25(ОН)D деңгейінің өзгеруіне қосқан үлесі 23-43% - дан 77-80% - ға дейін [15]. Негізгі кандидат гендер ретінде мутациялар 25(ОН)D деңгейіне әсер ететін гендер анықталды. Оларға

мыналар жатады: CYP2R1, CYP27B1, GC фВР, CYP24A1, VDR және DHCR7/NADSYN1 [16]. Сондай-ақ, RANKL гені метаболизм процестері бұзылған науқастар үшін биомаркер екендігі туралы дәлелдер анықталған [17].

Остеопениялық жағдайлардағы генетикалық факторлардың рөлі көптеген зерттеулерде дәлелденді. Дегенмен, жасына және этникалық тегіне байланысты сүйектердің өсуі мен дамуын бақылайтын нақты гендердің үлесі туралы сұрақтар жеткілікті.

Қазақ популяциясының балаларында мұндай зерттеулер жүргізілмегенін ескере отырып, VDR (rs2228570, rs1544410) және RANKL (rs9594759, rs9594738) генінің полиморфизмдері бойынша молекулалық-генетикалық тестілеу үшін генотиптер мен аллельдер жиіліктерінің таралуын зерттеу, сондай-ақ молекулалық-генетикалық маркерлер мен сүйек метаболизмінің көрсеткіштері арасындағы байланысты талдау перспективті диагностикалық алгоритмдер болып көрінеді.

Зерттеу мақсаты: VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759) гендерінің полиморфизмін және олардың қазақ популяциясындағы бір жасқа дейінгі балалардағы сүйек метаболизміне қосқан үлесін зерттеу

Зерттеу міндеттері:

1. Қазақ популяциясындағы бір жасқа дейінгі балалардағы сүйек метаболизмінің көрсеткіштерін (остеокальцин, D, Ca, P дәрумені, кальцитонин, ПТГ, дезоксипиридинолин) зерттеу.
2. Қазақ популяциясындағы бір жасқа дейінгі балаларда VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759) гендерінің аллельді нұсқаларының жиілігін анықтау.
3. VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759) гендерінің аллельді полиморфизмі мен қазақ популяциясындағы бір жасқа дейінгі балалардағы сүйек метаболизмінің көрсеткіштері арасындағы байланысты бағалау.
4. Қазақ популяциясында бір жасқа дейінгі балаларда сүйек метаболизмінің бұзылуын донозологиялық диагностикалау алгоритмін әзірлеу.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

1. Алғаш рет Ақтөбе қаласында қазақ халқының бір жасқа дейінгі балаларының D дәруменімен қамтамасыз етілу деңгейі анықталды. Нәрестелерде максималды ауырлықтағы D витаминінің жетіспеушілігінің жоғары жиілігі көрсетілген.
2. Алғаш рет қазақ халқының бір жасқа дейінгі балаларындағы VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759) гендерінің әртүрлі аллельдік нұсқаларының жиілігі зерттелді.
3. Алғаш рет қазақ халқының бір жасқа дейінгі балаларындағы VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759) гендерінің полиморфизмдерінің және сүйек метаболизмінің көрсеткіштерінің өзара байланысы дәлелденді.
4. Алғаш рет қазақ халқының бір жасқа дейінгі балаларындағы сүйек алмасуының бұзылуын нозологиялық зерттеуге дейінгі алгоритмі жасалды.

Теориялық және практикалық маңыздылығы:

1. Жүргізілген зерттеу нәтижелері қазақ популяциясында өмірінің бірінші жылындағы балалардағы сүйек метаболизмінің бұзылуының клиникаға дейінгі диагностикасының маркерлері ретінде сарысулық D дәрумені мен остеокальцинді сандық анықтауды ұсынуға мүмкіндік береді.

2. Гендік полиморфизмдердің генотипін сүйек метаболизмінің бұзылу қаупін болжау үшін тәжірибелік медицинада қолдану ұсынылады.

3. Бір жасқа дейінгі қазақ популяциясындағы балаларында сүйек метаболизмінің бұзылуын донозологиялық диагностикалау алгоритмін қолдану ұсынылды. Жүргізілген зерттеу нәтижелері практикалық денсаулық сақтауға енгізілді. "Бір жасқа дейінгі балалардағы сүйек метаболизмінің бұзылуын донозологиялық диагностикалау алгоритмін" енгізу актілері бар: (10.10.2023 ж. №7 Ақтөбе облысы ДСБ ММ ШЖҚ "№2 қалалық емхана" МКК; 10.10.2023 ж. №8 ТТик ЖШС)

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер

1. Әртүрлі жас топтарында жалпы кальций ($p < 0,001$), фосфор ($P < 0,01$), кальцитонин ($p < 0,001$), остеокальцин ($p < 0,01$) және D дәрумені ($p < 0,001$) сияқты сүйек метаболизмі көрсеткіштерінің деңгейінде сенімді айырмашылықтар анықталды.

2. Қазақ популяциясының бір жасқа дейінгі балаларында VDR генінің полиморфты нұсқасының GG rs1544410 генотипінің жиілігі 59% құрайтыны анықталды. RANKL генінің полиморфизмінің CC rs9594759 генотипінің жиілігі 43% аралығында өзгереді. Қазақ популяциясының бір жасқа дейінгі балаларында сүйек метаболизмінің бұзылуының даму қаупінің жоғарылауының мүмкін маркері VDR генінің полиморфизмінің GG ($p < 0,05$) rs1544410 генотипінің болуы болып анықталды.

3. Қазақ популяциясының бір жасқа дейінгі балаларында D дәрумені мен фосфор деңгейінің төмендеуі бар VDR генінің полиморфты нұсқасының GG ($p < 0,05$) rs1544410 генотипі тасымалдаушысы сенімді орташа байланысы болып анықталды. Rankl генінің полиморфизмінің CT rs9594759 генотипінің болуы мен сол топтағы балалардағы кальцитонин концентрациясы арасында статистикалық маңызды орташа корреляция анықталды.

Жұмысты апробациялау

Диссертацияның негізгі позициялары Марат Оспанов атындағы БҚМУ ғылыми проблемалық комиссиясының кеңейтілген отырысында ұсынылды.

Жүргізілген зерттеу нәтижелері баяндалды:

1. Дүниежүзілік остеопорозға қарсы күрес күніне орай Қазақстанның, жақын және алыс шетелдердің медициналық білім беру ұйымдары арасында "Замануи медицина: жаңа тәсіл және өзекті зерттеулер" Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы, Ақтөбе қ., 20.10.2021 ж.

Баяндама: "Қазақ популяциясының ерте жастағы балаларында D гиповитаминозының даму қаупімен байланысты гендердің полиморфизмі".

2. Саратов облысының Денсаулық сақтау министрлігі және В. И. Разумовский атындағы ММУ-дегі ФГБОУ ақпараттық жобасы аясында халықаралық қатысумен IV аймақаралық ғылыми-практикалық конференция. Ресей мин. "Актуальные проблемы современной педиатрии", Саратов қ., 23.10.2021 ж.

Баяндама: "Генетический полиморфизм недостаточности витамина D у детей казахской популяции".

3. Каспий маңы мемлекеттерінің "Актуальные вопросы современной медицины" VII Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы, Астрахань қ., 24-25.11.2022 ж. Баяндама: "Маркеры нарушений костного метаболизма у детей казахской популяции".

4. Марат Оспанов атындағы БҚМУ-нің қатысуымен Халықаралық клиникалық конференция "Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей до года", Ақтөбе қ., 31.01.2023 ж. Баяндама: "Статус витамина D у детей до года при различных видах вскармливания".

5. 1-ші Халықаралық форум "Asfen. Форум, Жаңа буын-2023", Алматы қ., 05.06.2023ж. Баяндама: "Диагностическая значимость остеокальцина в качестве маркера нарушений костного метаболизма у детей до года казахской популяции".

6. XVI Халықаралық ғылыми - практикалық конференция. Атчабарова Б .А. "Экология. Радиация. Здоровье", "Семей медицина университеті" КЕАҚ 70 жылдығына арналған, Семей қ., 28-29 тамыз 2023 ж. Баяндама: "Уровень витамина D и частота аллельных вариантов гена RANKL у детей до года в казахской популяции".

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар

17 ғылыми жұмыс жарияланды:

Scopus ақпараттық базасында индекстелген басылымдардағы 3 мақала.

- The Importance of Determining the Level of Bone Metabolism Markers and Vitamin D in the First Year of Life in the Kazakh Population// Akmaral Zhumalina, Balash Tusupkaliev, Anna Mania, Irina Kim, Mairamkul Zharlykasimova //J Pediatr Pharmacol Ther 2024 Vol. 29 No. 4, p. 410-416
- Features of d-vitamin status in young children in the Kazakh population// Akmaral Zhumalina, Irina Kim, Balash Tusupkaliev, Mairamkul Zharlykasimova, Botagoz Zhekeyeva// Polski Merkuriusz Lekarski, volume LII, issue 2, march -april 2024, с. 161-170
- Vitamin D level and indicators of bone tissue metabolism in kazakh infants //Zhumalina, A.K., Kim, I.S., Delyagin, W.M.//Russian Family Doctor, 2023,

27(3), 23–29 беттер.

3 Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті (КОКСНВО) ұсынған журналдардағы мақалалар:

- Vitamin D receptor gene polymorphism among children//Zhumalina A., Tusupkaliev B., Kim I., Zharlykasinoва M.//Астана медициналық журналы №4(106), 2020, с.97-106
- The frequency of allelic variants of the VDR gene and the level vitamin D in children under one year old in the Kazakh population//Zhumalina A., Tusupkaliev B., Kim I., Sakhanova S., Zharlykasinoва M.//Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan, 2023 Volume 20, Issue 1, С.61-64
- Частота аллельных вариантов гена Rank1 и риски нарушений костного метаболизма у детей до года в казахской популяции//А.К. Жумалина, С.К. Саханова, И.С. Ким, Б. Тусупкалиев, М.Б. Жарлыкасинова//«Клиническая медицина и фармакология» №6 (251), 2023, с 55-59

1 патент № 6968 14.10.2022 "Способ доклинической диагностики недостаточности витамина D у детей до года" Жумалина Ақмарал Канашевна (KZ), Түсіпқалиев Балаш (KZ), Ким Ирина Сергеевна (KZ), Анна Марта Мания (PL), Жарлыкасинова Майрамкуль Буркутбайқызы (KZ)

1 әдістемелік ұсыныс "Витамин D и костный метаболизм у детей до года"//ISBN 9788-601-80845-8-4 / / А.К. Жумалина, Б. Т. Түсіпқалиев, И. С. Ким, М. Б. Жарлыкасинова

Халықаралық ғылыми-практикалық конференциялар жинақтарында - 3 тезис

2 авторлық куәлік:

* 22.09.2021ж № 20379 "Vitamin D receptor gene polymorphism among children" Жумалина А.К., Түсіпқалиев Б.Т., Ким И.С., Жарлыкасинова М. Б.

* 07.09.2022 ж. № 28675 "Витамин D и костный метаболизм у детей до года" Жумалина А.К., Түсіпқалиев Б.Т., Ким И.С., Жарлыкасинова М. Б

4 енгізу актісі:

Тәжірибелік денсаулық сақтау ұйымдарына:

● Ақтөбе облысы ДСБ ММ ШЖҚ "№2 қалалық емхана" МКК 10.10.2023 ж. №7 "Алгоритм донозологической диагностики нарушений костного метаболизма у детей до года"

● "Алгоритм донозологической диагностики нарушений костного метаболизма у детей до года" ТТК ЖШС-де 10.10.2023 ж. №8

Оқу процессіне:

● Жумалина А.К., Түсіпқалиев Б.Т., Ким И.С. 25.10.2021 ж. №178 "Использование показателя витамина D сыворотки крови в оценке уровня нарушения метаболизма у новорожденных"

● "Полиморфизм генов костного метаболизма у детей до года" Жумалина А.К., Түсіпқалиев Б.Т., Замэ Ю.А., Ким И.С. 06.03.2023 ж. №295.

Автордың жеке үлесі

Автор диссертация тақырыбына қатысты ғылыми дереккөздерге мұқият талдау жүргізді. Жүргізілген зерттеу жұмысының барлық бөліктерін, соның ішінде мақсаттарын, міндеттерін, зерттеу бағдарламасын, статистикалық деректерді өңдеуді, алынған нәтижелерді түсіндіруді, қорытындылар мен тәжірибелік ұсыныстарды автор өзі орындады.

Зерттеу материалдары мен әдістері:

Жұмыста Дүниежүзілік медициналық қауымдастықтың Хельсинки декларациясының принциптері сақталды (World Medical Association of Helsinki, 1964, 2013 жылдың қазан айында 64-ші ВМА Бас Ассамблеясында жаңартылды, Форталеа, Бразилия). Диссертациялық зерттеу Ақтөбе қаласы Марат Оспанов атындағы БҚМУ жанындағы жергілікті Этика комитетінің 04.12.2020 ж. сараптамасынан өтті, № 10 хаттама. Зерттеу хаттамасы тіркелді ClinicalTrials.gov, ол ұлттық денсаулық сақтау институттарындағы АҚШ Ұлттық медицина кітапханасының (NLM) қарамағында және клиникалық зерттеулердің ең үлкен дерекқоры болып табылады. Сәйкестендіру нөмірі: NCT05375331.

Зерттеудің мақсаты мен міндеттеріне сәйкес Ақтөбе қаласында туған қазақ халқының 1 жасқа дейінгі 250 баласы зерттелді. Үлгі көлемін есептеу "EpiInfo" бағдарламасын ескере отырып жасалды:

$(N-13500, p = 16\% \quad n = 208 + 20\% (42) = 250$ балалар.

N-Ақтөбе қаласы бойынша балалардың жалпы туу көрсеткіші;

p-пайда болу жиілігі

n-алынуы тиіс балалар саны + 20% шығын (үлгі өлшемі).

Жұмыстың негізі 250 баланы кешенді Клиникалық-зертханалық тексеруден алынған нәтижелерді талдау болды. Зерттеуге енгізілген пациенттердің ата-аналары немесе заңды өкілдері ғылыми мақсатта дербес деректерді өңдеуге рұқсатпен ақпараттандырылған келісімге қол қойды.

Балаларды іріктеу Ақтөбе қаласында ықтималды іріктеу әдісі арқылы жүзеге асырылды. Барлығы тексерілді: ер балалар - 94 (37,6%); қыз балалар - 156 (62,4%).

Барлық зерттелген балалар 3 жас тобына бөлінді: 1-ші топ - 0-ден 28 күнге дейінгі балалар (жаңа туған нәрестелер); 2 –ші топ - 1 айдан 6 айға дейін, 3- ші топ - 6 айдан 12 айға дейін.

Зерттелген балалардың жас топтарын қалыптастыру D витаминінің экзогендік қабылдау ерекшеліктерін ескере отырып жүргізілді. Атап айтқанда, 1- топта баладағы D витаминінің құрамы анасындағы осы көрсеткішке тікелей тәуелді деп болжанды. 2- топтағы D дәруменінің сандық құрамы экзогендік қабылдауларға байланысты емес, өйткені осы жас тобындағы балалар қосымша тамақ өнімдерін алмайды. 3-топта өмірдің бірінші жылындағы балаларды тамақтандыруды оңтайландырудың Ұлттық бағдарламасына сәйкес қосымша тағам өнімдерімен бірге D дәруменін қосымша қабылдау көзделеді.

Ғылыми зерттеу аясында зерттелген балалар тобы осы топқа енгізу және енгізу критерийлеріне сәйкес құрылды.

Енгізу критерийлері: қазақ популяциясының бір жасқа дейінгі (0-12 ай)" іс жүзінде дені сау " балалар; органикалық патологиясы және генетикалық синдромдары жоқ балалар; зерттеу кезінде жағдайы қанағаттанарлық; тексеру жүргізу үшін балалардан қан алу мүмкіндігі бар; ата-аналары немесе заңды өкілдері қол қойған ақпараттандырылған келісімі болуы.

Қазақ популяциясына жататындығын анықтау сауалнаманы толтыра отырып, үш ұрпақтағы шежірені бағалау әдісімен жүргізілді.

Енгізу критерийлері: тірек-қимыл аппаратының тұқым қуалайтын аурулары; ауыр созылмалы соматикалық аурулар; басқа ауруларға байланысты мүгедектік; Д витаминін емдік дозада қабылдау фактісі; ата-аналардың немесе заңды өкілдердің зерттеуге қатысудан бас тартуы; шала туылған балалар; жасы 1 жастан асқан балалар

Зерттеу дизайны: сипаттамалық бір сәттік көлденең зерттеу

I кезең. Клиникалық-анамнестикалық зерттеу: ата-аналардың сауалнамасы; балалардың анамнестикалық деректерін талдау; баланың денсаулық жағдайын бағалау

II кезең. Сүйек метаболизмін бағалау. Қанды биохимиялық зерттеу: кальций, фосфор, паратгормон, остеокальцин, D дәрумені, кальцитонин.

Зәрді зерттеу: дезоксипиридинолин.

III кезең. Генетикалық маркерлерді зерттеу: VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs 9594738, rs9594759).

IV кезең. Балалардағы сүйек метаболизмінің бұзылуын донозологиялық диагностикалау алгоритмін жасау.

Клиникалық-анамнестикалық тексеру:

Тексеріліп жатқан балалардың барлық ата-аналары жүргізіліп жатқан зерттеуге ерікті түрде келісім берді. Қойылған мақсаттар мен міндеттерді ескере отырып, әрбір балаға зерттеу жүргізу кезінде толтырылатын жеке тіркеу картасы әзірленді. Тексеру сауалнама деректерін жинаудан басталды (ана мен баланың туған күні, баланың жынысы, тұрғылықты мекен-жайы, баланы одан әрі бақылау үшін байланыс ақпараты). Аналарға сауалнама жасын, ананың созылмалы аурулары мен жаман әдеттерінің болуын, жүктілік кезінде дәрі-дәрмектерді қабылдауды, жүктілік пен босану санын, нақты жүктілік және босану туралы мәліметтерді, D дәрумені мен кальций препараттарымен қосымша дотация болуын қамтитын жеке тіркеу картасы бойынша жүргізілді. Баланың клиникалық-анамнестикалық деректері: туу кезіндегі салмақ бой көрсеткіштері, өмірдің бірінші жылында тамақтандыру сипаты, қосымша тағамдарды енгізу кезеңділігі, рахиттің алдын алу туралы деректерден тұрды. Физикалық дамуды бағалау: баланың дене салмағын, бой ұзындығын өлшеу және ДДҰ әзірлеген центильді шкалаларды қолдана отырып, даму қалыпты көрсеткіштермен салыстырмалы талдау болды.

Балаларды зертханалық тексеру:

Жұмыс барысында сүйек метаболизмінің жай-күйін бағалау үшін балаларға кальций, фосфор, ПТГ, остеокальцин, D дәрумені, кальцитонин анықтау үшін қан сарысуында биохимиялық зерттеу және зәрдегі дезоксипиридинолин деңгейін бағалау жүргізілді.

2020 жылы пациенттердің зертханалық зерттеулері "Инвиво" клиникалық-диагностикалық зертханасында орындалды: Әбілқайыр хан даңғылы, 62 үй, кор. 3 Ақтөбе қаласы. Зерттеу "Қазақ популяциясындағы жаңа туған нәрестелер мен жас балалардағы D дәрумені статусының клиникалық және генетикалық маркерлері" ЖОО ішілік жобасы шеңберінде жүргізілді. бұйрық №13/2-18-124 26.02.2020 ж.

2021 жылы зертханалық зерттеулер Маресьев көшесі, 87 мекенжайындағы "Әйгерім" клиникасының Сұлулық және денсаулық орталығында "Қазақ популяциясы балаларындағы сүйек метаболизмінің клиникалық және генетикалық маркерлері" ЖОО ішілік жобасы шеңберінде жүргізілді, 24.05.2021 ж. № 13/2-18-303н/қ бұйрығы. Қан алу емдеу мекемесінің процедуралық бөлмесінде жүргізілді, биохимиялық талдау үшін тамырдан қан алу жалпы қабылданған ережелерін сақтай отыра жүзеге асты.

Зерттеу барысында сүйек метаболизміне биохимиялық зерттеулер жүргізілді:

- Кальцийдің сарысу концентрациясы 2021 жылғы ВА 400 биохимиялық автоматты анализаторында колориметриялық фотометриялық әдіспен анықталды. Анықтамалық мәндер-2,2-2,7 ммоль / л.

- Фосфордың сарысу концентрациясы 2021 жылғы ВА 400 биохимиялық автоматты анализаторында аммоний молибдатын қолдану арқылы колориметриялық әдіспен бағаланды. 12 жасқа дейінгі балалардағы фосфордың анықтамалық мәні 1,45-2,16 ммоль / л құрайды.

- Siemens Immulite 2000 Хрі 2013 жыл анализаторында иммунохроматографиялық әдіспен остеокальцин деңгейі анықталды. Остеокальциннің референсті мәні 2,8-41 нг / мл құрайды.

- 25(ОН)D сарысулық құрамы 2022 Iflash/анализаторында иммунохемилюминесцентті әдісті қолдану арқылы жүзеге асырылды. D витаминімен қамтамасыз ету 2011 жылы «Institute of Medicine» АҚШ белгілеген критерийлерге сәйкес бағаланды. Концентрациясы 25 (ОН)D (21 нг/мл) - тапшылық; (21-30 нг/мл) – жеткіліксіздік; (>30-75 нг/мл) – адекватты концентрация.

- Immulite 2000 Хрі.2013 жыл анализаторындағы иммунохроматографиялық әдіспен кальцитониннің сарысулық құрамы анықталды. Референсті мәні: 50 нг/л-ден аз [18].

- Паратгормон концентрациясы (ПТГ) Immulite 2000 Хрі. 2013ж. анализаторында иммунохроматографиялық әдісті қолдану арқылы жүзеге асты. Референсті мәні 15-65 пг / мл[18].

- Immulite 2000 Хрі 2013 жыл анализаторындағы иммунохроматографиялық әдіспен дезоксипиридинолин концентрациясы анықталды. Референсті мәні:

13,7-41,0 нмоль/ммоль [18].

-VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (RS 9594738, rs9594759) полиморфизмін генотиптеу флуоресцентті детекция әдісімен, олигонуклотидті зондты жойылу негізінде олигонуклотидтердің синтетикалық аналогын пайдалана отырып, "ТестГен" ООО (Ресей) коммерциялық реактивтер жиынтығы, ДТ-Прайм амплификаторында (ДНК технологиясы, Ресей) нақты уақыт режимінде ПТР әдісімен жүргізілді [19,20].

Статистикалық зерттеу әдістері:

Зерттеу барысында алынған деректер "Microsoft Excel 2016" бағдарламасының бірыңғай кестесіне біріктірілді, оған жеке тіркеу карталарынан мәліметтер және зертханалық зерттеулердің нәтижелері енгізілді. Сандық айнымалылардың таралу сипаты Шапиро-Уилк критерийі арқылы бағаланды. Қалыпты үлестірімдегі сандық айнымалыларды сипаттау үшін мәтінде $M \pm SD$ түрінде берілген көрсеткіштердің орташа арифметикалық мәндері есептелді, мұндағы M – орташа арифметикалық, SD – стандартты ауытқу. Қалыпты үлестіру болмаған кезде медиана мен квантильаралық диапазон қолданылды; сапалық айнымалылар абсолютті жиіліктер мен пайыздар түрінде ұсынылды. Бірнеше тәуелсіз жағдайда Сандық айнымалылар топтары бойынша айырмашылықтар Манн-Уитнидің U -критерийі; Краскел-Уоллистің (Крускал-Уалис) дәрежелік дисперсиялық талдауы және медианалық тест арқылы бағаланды. Сапалық айнымалыларды талдау үшін Пирсонның хи-квадрат критерийі қолданылды, байланыс өлшемі Cramer V критерийі арқылы бағаланды, мүмкіндік қатынасы есептелді (МК) және 95% сенімділік интервалы (СИ) есептелді. Талдаудың барлық түрлерінде $p < 0,05$ деңгейі статистикалық маңызды болып қабылданды. Деректерді статистикалық өңдеу ген сарапшы бағдарламасы бойынша генетикалық есептеулер үшін калькуляторда жүргізілді (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). сүйек метаболизмінің бұзылуының қаупін зерттеу үшін бірнеше факторлардың жиынтығында "шешім ағашы" әдісі қолданылды (күру әдісі: бірнеше деңгейдегі түйіндердегі айнымалыларды қолдануға мүмкіндік беретін толық chaid). Қолданылатын бағдарлама – StatSoft, Inc компаниясының IBMSPSS "STATISTICA 10.0" және SPSS 25.

Зерттеудің негізгі нәтижелері.

Зерттелетін топтардың балаларындағы пренатальды және постнатальды витаминді-минералды профилактиканың тарихы мен жағдайын талдау аналардың 80,4% -де денсаулық жағдайындағы ауытқуларды анықтады. Аналардың патологиясының құрылымында жүктіліктің 1 жартысының гестозы 42,4% және 46,8% сәйкесінше анемия басым болды. Екінші орында - жұқпалы-қабыну аурулары (37,6%). Пренатальды профилактика 29,6% жағдайда витаминді-минералды кешендермен және кальций препараттарымен жүргізілген. Антенатальды профилактика алмаған әйелдердің жоғары пайызы - 55,6% ($N = 139$) оның клиникалық хаттамаларда болмауына байланысты. Балаларға D дәруменімен босанғаннан кейінгі профилактика 40,4% ($n=101$)

жағдайда жүргізілді. Физикалық дамуы: балалардың 69,2% -да жасына сәйкес келді; 19,6% - да даму деңгейі жоғары, 11,2% - ы паспорттық жастан төмен болып анықталды. Физикалық даму үйлесімді болып - 75,6%, ал, дисгармониялық — 24,4% - да анықталды.

Біздің зерттеу нәтижелері бойынша сүйек метаболизмінің көрсеткіштері (кальций, фосфор, кальцитонин, остеокальцин) референсті мәндерде төмендегідей топқа бөлінді. Краскел-Уоллис әдісі бойынша көрсеткіштерді салыстыру кезінде кальций бойынша 1 –ші және 2-ші , сондай - ақ 2 –ші және 3 –ші жас топтары арасында, ал, фосфор бойынша 1-ші және 2-ші топтар арасында ($p < 0,01$), кальцитонин бойынша 2-ші және 3-ші топтар арасында ($p < 0,01$), , остеокальцин 1-ші және 2-ші топта ($p < 0,01$) және 1-ші және 3-ші топтар арасында ($p < 0,01$) салыстырмалы статистикалық айырмашылықтар анықталды.

250 балада D дәрумені деңгейінің мазмұны анықталды және алынған нәтижелерге талдау жүргізілді, бұл жағдайлардың 78% (N=195) (95% CI:72,9-83,1) D дәруменінің жеткіліксіздігі немесе тапшылығы анықталды. Біздің зерттеуімізде D дәруменінің орташа деңгейі $24,23 \pm 1,6$ нг/мл болып белгіленді. D дәруменімен қамтамасыз етудің ең жақсы көрсеткіштері 6-12 айлық балаларда байқалды ($29,22 \pm 1,9$ нг/мл); ал, ең төменгі көрсеткіштер - жаңа туған кезеңдегі балаларда ($14,23 \pm 2,8$ нг/мл).

Зерттеу сүйек метаболизмі параметрлері мен D дәрумені деңгейлері арасындағы байланысты орнату үшін дәрежелік корреляция коэффициентін пайдаланып талдау жүргізді. Зерттеу нәтижелері D дәрумені мен кальций концентрациясы ($r=0,22$) арасындағы "әлсіз оң байланысты", остеокальцин мен D дәрумені ($r=0,261$) арасындағы "әлсіз оң байланысты", ал паратгормон деңгейі мен D дәрумені ($r=-0,185$) арасында "әлсіз теріс байланыс" кальцитонин деңгейі мен D дәрумені ($r=-0,175$) арасындағы "әлсіз теріс байланысты" көрсетті.

Сүйек метаболизмінің күнделікті көрсеткіштері мен D дәрумені деңгейі арасындағы анықталған байланыстарға сәйкес, біз D дәрумені деңгейінің сүйек метаболизмінің көрсеткіштеріне әсер ету мүмкіндігін ұсынатын нөлдік гипотезаны ұсындық. Манн-Уитнидің параметрлік емес әдісін қолдана отырып, сүйек метаболизмінің көрсеткіштері (Ca, P, кальцитонин, остеокальцин) мен D витаминінің деңгейі арасында салыстырмалы талдау жүргізілді. Остеокальцин ($p \leq 0,01$), фосфор (P $\leq 0,01$), кальций ($p \leq 0,01$) және PTH ($p \leq 0,01$) көрсеткіштері бойынша D дәрумені деңгейі төмендеген балалар тобында сенімді статистикалық айырмашылықтар алынды, бұл D витаминінің сүйек жүйесіндегі метаболикалық процестерге әсерін растайды. Кальцитониннің, сондай-ақ дезоксипиридинолиннің (статистикалық сенімсіз) төмендеу фактісі анықталды. D витаминінің минералды метаболизмге әсерімен қатар, оның сүйек түзілу процестеріне әсері де расталады. Остеокальцин құрамы D дәрумені деңгейінің өзгеруіне жауап беретін статистикалық маңызды сезімтал индикатор екендігі анықталды, осылайша алынған нәтижелер D дәрумені

деңгейінің минералды метаболизмге де, сүйек түзілуіне де әсер ететіндігін көрсетеді.

Екінші кезең қазақ популяциясындағы бір жасқа дейінгі балаларда VDR, rank1 генінің аллельді нұсқаларының жиіліктерінің таралуын зерттеу болды. VDR rs2228570 генінің генотиптері мен полиморфизм аллельдерінің таралу жиілігі: TT-0,26, TC-0,28, CC-0,46, Аллель жиілігі T-0,51, C-0,68. Қазақ популяциясында бір жасқа дейінгі балаларында CC генотипі (46%) және VDR rs2228570 генінің C аллелі (68%) басым болды. Әдеби дереккөздерге сәйкес, бұл полиморфизм балалардағы сүйек минералды тығыздығына әсер ететіні белгілі және көбінесе нәсіліне және ұлтына байланысты өзгереді, бұл зерттеу нәтижелерімен расталады.

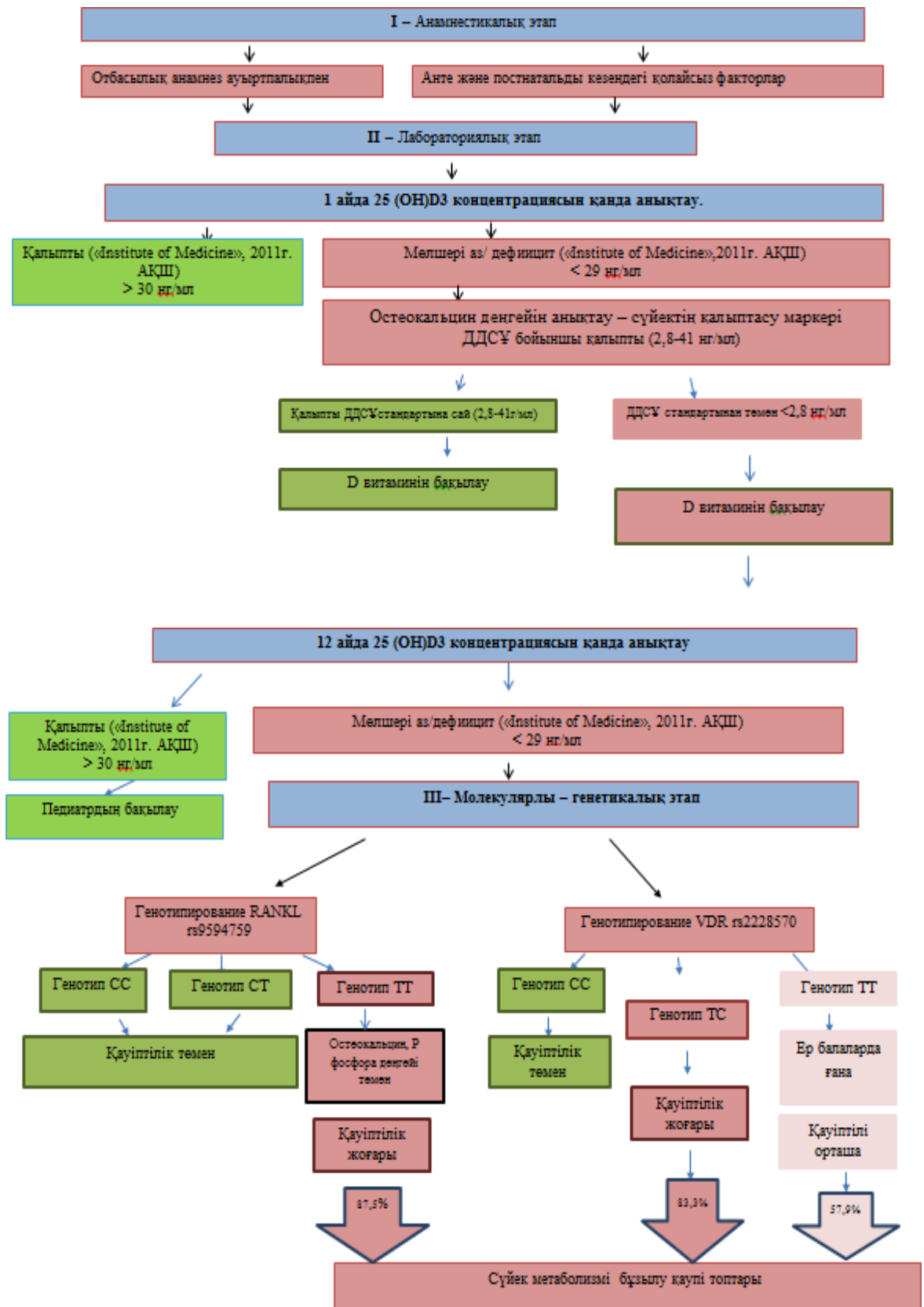
VDR rs1544410 генінің генотиптері мен полиморфизм аллельдерінің таралу жиілігі: GG-0,59, GA-0,38, AA-0,03, G-0,77, a-0,23 Аллель жиілігі. Қазақ популяциясының балаларындағы GG генотипі GA және AA генотиптерімен салыстырғанда 59% жағдайда кездескені анықталды, соған сәйкес G аллелінің жиілігі A аллеліне қарағанда жиі кездеседі. Алынған нәтижелер р GG генотипі сүйектің төмен минералды тығыздығының бұзылу қаупін, GA — аралық тәуекелді, AA — жоғары тәуекелді төмендетуге жауапты екенін көрсететін әдебиет деректеріне қайшы келмейді.

Қазақ популяциясы 1 жасқа дейінгі жылына балаларда одан әрі тексеру барысында rs9594738 және rs9594759 полиморфизмдерінің rank1 генінің генотиптері мен аллельдерінің таралу жиілігі анықталып, мынадай нәтижелер алынды: CC-0,52, CT-0,18, TT-0,3, аллелдер жиілігі CC-0,72, T-0,55 rs9594738 және CC-0,43, CC-0,31, TT-0,26 аллелдер жиілігі C-0,66, T-0,34. Қазақ популяциясында 1 жасқа дейінгі балаларында CC генотипі (52%) RANKL rs9594738 генінің C аллелі (72%) басым болды. Rs9594759 полиморфизмінде CC генотипі (43%) және C аллелі (66%) бірдей қатынаста болды. Зерттеу нәтижелері әдеби деректермен салыстырылды, rank1 генінің rs 9594738 және rs 9594759 полиморфизмі сүйек минералды тығыздығының өзгеруіне сезімталдықты арттыратыны белгілі.

Жүргізілген жұмыста әрі қарай D дәрумені, жалпы кальций, фосфор, қалқанша маңы гормоны, кальцитонин, остеокальцин, дезоксипиридинолин деңгейлері арасындағы байланыстар және VDR және RANKL гендерінің генотиптерінің жиілік таралуы Пирсон Хи-квадрат сынағы мен ассоциация өлшемі арқылы зерттелді. CramerV сынағы арқылы бағаланды. Қазақстандық популяциядағы бір жасқа дейінгі балалардағы D дәруменінің мөлшері мен фосфор деңгейінің төмендеуімен VDRrs1544410 генінің GG генотипін тасымалдау ($p < 0,05$) арасында статистикалық маңызды байланыс анықталды. RANKL rs9594759 генінің CT генотипінің болуы мен қазақстандық популяциядағы бір жасқа дейінгі балалардағы кальцитонин концентрациясы арасында статистикалық маңызды байланыс анықталды (Крамер V бойынша қатынас күші – 0,167).

Зерттеу міндеттерінің бірі балалардағы сүйек метаболизмінің бұзылуын

донозологиялық диагностикалау үшін алгоритм жасау болды.



Қорытындылар:

1. Әр түрлі жас топтарында жалпы кальций ($p < 0,001$), фосфор ($P < 0,01$), кальцитонин ($p < 0,001$), остеокальцин ($p < 0,01$) және D дәрумені ($p < 0,001$) сияқты сүйек метаболизмі көрсеткіштерінің деңгейінде сенімді айырмашылықтар анықталды.

2. Қазақ популяциясының бір жасқа дейінгі балаларында VDR генінің полиморфты нұсқасының GG rs1544410 генотипінің жиілігі 59% - құрайтыны анықталды. RANKL генінің полиморфизмінің CC rs9594759 генотипінің жиілігі 43% аралығында өзгереді. Қазақ популяциясының бір жасқа дейінгі балаларында сүйек метаболизмінің бұзылуының даму қаупінің жоғарылауының мүмкін маркері VDR генінің полиморфизмінің GG ($p < 0,05$) rs1544410 генотипінің болуы болып табылды.

3. Қазақ популяциясының бір жасқа дейінгі балаларында D дәрумені мен фосфор деңгейінің төмендеуі бар VDR генінің полиморфты нұсқасының GG ($p < 0,05$) rs1544410 генотипі тасымалдаушысының сенімді орташа байланысы анықталды. Rankl генінің полиморфизмінің CT rs9594759 генотипінің болуы мен сол топтағы балалардағы кальцитонин концентрациясы арасында статистикалық маңызды орташа корреляция анықталды.