

«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ

**ФИЛОСОФИЯ ДОКТОРЫ (PHD) ДӘРЕЖЕСІН АЛУ ҮШІН
ДИССЕРТАЦИЯЛЫҚ ЖҰМЫСЫНЫҢ
АННОТАЦИЯСЫ**

**Қазақ популяциясындағы созылмалы вирустық гепатитке бейімділіктегі
TLR3 генінің полиморфизмі**

6D110100—«Медицина» мамандығы

Нурланова Гулжанат Нурлановна

Ғылыми кеңесші
м. ғ. к., доцент Жумағалиева Г. Д.
Шетелдік ғылыми кеңесші
м. ғ. д., проф. Козлов И. Г. (Ресей)

Қазақстан Республикасы
Ақтөбе, 2024

Зерттеудің өзектілігі.

КІРІСПЕ

Вирустық гепатиттер түрлі аурулардан болатын өлім-жітімнің негізгі себептерінің ішінде жетінші орында тұр. Соңғы бағалауларға сәйкес, әлем халқының шамамен 7%-ы В гепатиті вирусының созылмалы тасымалдаушылары болып табылады, ал С гепатиті әлем халқының шамамен 3%-ын қамтиды, бұл сандық мәнде шамамен 185 миллион адамды құрайды. 2009 жылы Қазақстанда вирустық гепатиттердің ең жоғары деңгейі тіркелді, соның ішінде С гепатиті 2%-дан астамын (100 мың адамға 0,83), ал В гепатиті шамамен 9%-ды (100 мың адамға 3,21) құрады.

Бауыр циррозы және гепатоцеллюлярлық карцинома сияқты ауыр зардаптардың даму қаупі ерекше алаңдаушылық тудырады. Созылмалы В, С және В+D гепатиттерінің фонында пайда болатын вирустық бауыр циррозы барлық СРУ жағдайларының айтарлықтай үлесін алады. АҚШ-та С вирустық гепатиті процессордың негізгі себебі болды, бұл жағдайлардың 26% құрайды. Ресейде алкогольмен байланысты емес бауыр цирроздарының ішінде В және С вирустық гепатиттері 73,3% құрайды, оның ішінде С гепатиті 58,2% құрайды%

Туа біткен иммундық жүйе патогендерді тану және оларды бейтараптандыру үшін бірінші қорғаныс шебі ретінде маңызды рөл атқарады. Алайда, осы жүйенің инфекциялық микроорганизмдерді тану қабілетінің кідірісі органдардың дисфункциясы, жүйелік жауаптардың жеткіліксіздігі, тіндердің қатты зақымдануы, өмірге қауіп төндіретін инфекциялар және тіпті өлім сияқты ауыр салдарға әкелуі мүмкін. Сондықтан туа біткен иммунитеттің негізінде жатқан генетикалық механизмдерді түсіну ХХІ ғасырдың басында адам геномын анықтау жөніндегі жаһандық жоба аяқталғаннан кейін (Organization 2017) мүмкін болды, бұл ғылымға нуклеотидтік полиморфизмдер мен аурулардың арасындағы байланысты зерттеуде жаңа көкжиектер ашты.

Гендегі полиморфизм, яғни SNP (бірнуклеотидті полиморфизм), популяциялық генетикада маңызды рөл атқарады, әртүрлі этникалық және нәсілдік топтар арасындағы инфекцияларға сезімталдықтағы айырмашылықтарды түсіндіреді. Туа біткен инфекциялық ауруларға төзімділікке қатысы бар гендердегі бірнуклеотидті полиморфизмдер белгілі бір инфекцияларға бейімділікті немесе төзімділікті анықтауға арналған маркерлер бола алады, бұл инфекциялық ауруларды емдеу және алдын алуда жеке тәсілдерді әзірлеуге жаңа мүмкіндіктер ашады.

Адам мен вирустың өзара әрекеттесуі макроорганизм рецепторлары, соның ішінде патогендерді анықтауда және иммундық жүйені белсендіруде іргелі рөл атқаратын Toll тәрізді рецепторлар арқылы жүреді, бұл туа біткен және бейімделгіш иммундық жауаптардың маңызды буынына айналады. TLR3 вирусқа қарсы иммундық жауапта жетекші рөл атқарады және вирустардың қос тізбекті РНҚ-сын тани отырып, бауыр ауруларының патофизиологиясында да маңызды орын алады. Жасушаішілік TLR3 вирустық қос тізбекті РНҚ (dsrna) таниды және интерферон 1 және қабыну цитокиндерін өндіру арқылы вирусқа қарсы иммундық реакцияларды белсендіреді.

TLR3-тің бұл қабілеті терапияда TLR агонистерін қолданудың жаңа перспективаларын ұсына отырып, вирустық инфекциялар мен онымен байланысты ауруларды емдеудің жаңа әдістерін әзірлеудегі қосымша зерттеулердің маңыздылығын көрсетеді. Халықтың 1%-дан астамында кездесетін SNPS ген промоторының белсенділігіне әсер етіп, аминқышқылдарының өзгеруін тудыруы мүмкін, бұл зерттеулер Toll тәрізді рецептор 3 (TLR3) белгілі бір генотиптері бар созылмалы HCV инфекциясы бар емделушілерде сау адамдармен салыстырғанда экспрессия деңгейі айтарлықтай жоғары екенін көрсетті.

Зерттеу мақсаты: Қазақ популяциясында созылмалы В және С вирустық гепатиттеріне бейімділікте TLR3 (rs5743305, rs5743312, rs1879026, Rs3775291) гендерінің полиморфизмін, олардың аурудың клиникалық-зертханалық ағымындағы ассоциациясын, вирусқа қарсы терапияның тиімділігін зерттеу және фиброздың төмендеуін болжау.

Зерттеу міндеттері:

1. Қазақ популяциясында TLR3 генінің rs5743305, rs5743312, rs1879026, rs3775291 полиморфизмдерінің, В және С созылмалы вирустық гепатиттерімен ассоциацияланған генотиптерінің таралу жиіліктеріне талдау жүргізу;

2. Қазақ популяциясында В және С созылмалы вирустық гепатиттері кезінде TLR3 гендерінің rs5743305, rs5743312, rs1879026, rs3775291 полиморфизмдерін клиникалық-лабораториялық көрсеткіштермен салыстырып зерттеу;

3. Қазақ популяциясында В және С созылмалы вирустық гепатиттерінің антивирустық терапиясының нәтижелерін болжауда, фиброз деңгейінің төмендеуін болжауда TLR3 гендерінің полиморфизмдерінің үлесін бағалау.

Ғылыми жаңалық

1. Қазақ этникалық тобында В және С созылмалы вирустық гепатиттерімен ассоциацияланған TLR3 генінің rs5743305, TLR3 rs5743312, TLR3 rs1879026, TLR3 rs3775291 полиморфизмдерінің генотиптерінің таралу жиіліктеріне алғаш рет талдау жүргізілді. Қазақтарда С гепатитінің дамуына байланысты маркер ретінде TLR3 генінің rs5743312 полиморфизмінің ТТ генотипі болуы мүмкін.

2. Қазақ этникалық тобында В және С созылмалы вирустық гепатиттері кезінде TLR3 генінің rs5743305, TLR3 rs5743312, TLR3 rs1879026, TLR3 rs3775291 полиморфизмдері мен клиникалық-лабораториялық көрсеткіштер арасындағы байланыс алғаш рет анықталды. В гепатиті кезінде бауырлық белгілердің регрессі СТ/ТТ генотипі, астено-вегетативтік белгілердің СС rs5743312 TLR3 генотипі және СТ/ТТ rs3775291 TLR3 генотипі болғанда байқалды; С гепатиті кезінде - СА/АА rs1879026 TLR3 генотипі байқалды.

3. В гепатиті кезінде алғаш рет TLR3 rs3775291 полиморфизмінің ТТ генотипі, TLR3 rs1879026 СТ генотипі және TLR3 rs5743312 ТТ генотипінің әсері анықталды; С гепатиті кезінде TLR3 rs3775291 ТТ генотипі, TLR3 rs5743312 СТ/ТТ генотипі, TLR3 rs5743305 СС және ТТ генотиптері антивирустық терапия нәтижесінде фиброз деңгейінің төмендеуіне әсер етеді.

4. Генотиптеу нәтижелеріне негізделі отырып, созылмалы вирустық гепатиттері бар науқастардың классификация ағашы жасалды: В гепатиті кезінде фиброз деңгейінің ең үлкен регрессі TLR3 rs3775291 ТТ полиморфизміне сәйкес

анықталды, ал ең аз регресі - TLR3 rs5743305 CC генотипінде байқалды; С гепатиті кезінде ең үлкен регресс - TLR3 rs3775291 TT генотипінде, ал ең азы - TLR3 rs5743305 TA генотипінде болды. Бұл терапияны жекешелендірілген тәсілмен жүргізу мақсатында фиброз деңгейінің төмендеуін болжауға мүмкіндік береді.

Теориялық және тәжірибелік маңыздылығы

Қазақ этникалық тобында В және С СВГ-мен байланысты TLR3 rs5743305, rs5743312, rs1879026, rs3775291 гендер генотиптерінің жиіліктерінің анықталған таралуы аурудың генетикалық аспектісінің ерекшеліктері туралы мәліметтерді толықтырады және нақты пациентте аурудың барысын болжауға көмектеседі;

Емдеуді бастамас бұрын қазақ этникалық тобында В және С СВГ бар пациенттерде TLR3 rs5743305, rs5743312, rs1879026, rs3775291 гендерінің полиморфизмдеріне генетикалық тестілеу жүргізу бауыр фиброзының даму қаупі жоғары пациенттерді сәйкестендіруге және олардың генетикалық бейініне сәйкес емдеу және мониторинг стратегиясын бейімдеуге мүмкіндік береді;

Қазақ этникалық тобындағы TLR3 rs5743305, rs5743312, rs1879026, rs3775291 генотиптеу нәтижелерін клиникалық фармакологияның, гастроэнтерологияның, инфекциялық аурулардың клиникалық практикасына интеграциялау асқынулардың жеке тәуекелін ескере отырып, В және С СВГ ағымын дербестендірілген мониторингтеуді және басқаруды дамытуға ықпал ететін болады.

Қорғауға шығарылатын ережелер

Қазақ этникалық тобында TLR3 генінің rs5743312 полиморфизмінің TT генотипі С созылмалы вирустық гепатитінің дамуына байланысты маркер бола алатыны анықталды.

СВГ В кезінде бауыр симптомның регрессиясы СТ/ТТ TLR3 rs5743312 генотипі және СТ/ТТ TLR3 rs3775291 генотипі, ал астено-вегетативті синдром СС TLR3 rs5743312 генотипі болған кезде байқалады. СВГ С кезінде ұқсас регрессия TLR3 rs1879026 полиморфизмінің СА/АА генотипімен байланысты болды. TLR3 генінің rs1879026 полиморфизмінің СА/АА генотиптері бар СВГ С бар емделушілерде биохимиялық көрсеткіштердің жақсарғаны байқалды.

В гепатиті кезінде фиброз деңгейінің ең үлкен регресі TLR3 rs3775291 полиморфизмінің TT генотипінде байқалса, ең төменгісі TLR3 rs5743305 полиморфизмінің СС генотипінде болды. С гепатитінде фиброздың ең үлкен регресі TLR3 rs3775291 TT генотипінде, ал ең аз регресі TLR3 rs5743305 TA генотипінде байқалды.

Жұмысты апробациялау. Жүргізілген зерттеу нәтижелері:

1. “IX Халықаралық жыл сайынғы ғылыми-тәжірибелік конференциясының жинағы; Медицинадағы өзекті мәселелер” 2020 жылғы 6-8 мамыр, Баку, Әзірбайжан. "Ақтөбе облысында созылмалы вирустық гепатиттерді емдеу тәжірибесі" Нурланова Г.Н. ISBN: 978-81-942709-5-9; DOI: 10.21467/abstracts.97

2. XXIV Халықаралық жас зерттеушілердің медициналық-биологиялық конференциясы "Негізгі ғылым және клиникалық медицина - адам және оның денсаулығы" 2021 жылғы 24 сәуір, Санкт-Петербург мемлекеттік университеті. Тезис тақырыбы: «Созылмалы С вирустық гепатиті бар және біріктірілген вирусқа қарсы терапия алатын науқастардағы анемия. » ISBN 978-5-6045762-2-9

3. IV Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция "Қазіргі кезеңдегі жұқпалы аурулар: мәселелер және шешу жолдары" 2024 жылғы 19 сәуір, Уфа қаласы. Тақырыбы: «Созылмалы С вирустық гепатитінде TLR3 генінің полиморфизмінің рөлі. »

4. III Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция "Қазақстан Республикасы мен Орталық Азиядағы төтенше жағдайлардағы өзекті инфекциялар" 2024 жылғы 20-21 маусым, Түркістан, Қазақстан. Тақырыбы: «Созылмалы вирустық гепатиттерге бейімділіктегі TLR3 генінің полиморфизмі.»

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар. Диссертация тақырыбы бойынша 5 ғылыми баспа жұмысы жарияланды, оның ішінде 1-ші мақала Scopus ақпараттық базасында индекстелген басылымда – «Asian Pacific Journal of Cancer Prevention» (2023 жылы 36-перцентиль); 2-ші мақала «Research Journal Pharmacy and Technology» (2024 жылы 50 перцентиль); 4 мақала – Қазақстан Республикасы Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда; 3 тезис – халықаралық конференциялар жинақтарында (оның ішінде 3 шетелдік конференцияларда).

Диссертациялық зерттеу қаржыландырылатын ғылыми жобалар шеңберінде жүргізілді: Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті қаржыландыратын «Батыс Қазақстандағы қазақ популяциясындағы вирустық инфекциялық гепатиттерге бейімділіктің генетикалық факторлары және науқастардың вирусқа қарсы терапия кезіндегі цитокиндік профилі» атты ғылыми-техникалық жоба.

Автордың жеке үлесі

Осы зерттеу аясында автор зерттелетін мәселені жан-жақты талдау үшін мақсат пен міндеттерді әзірледі. Деректерді жинау және интерпретациялау тікелей автордың өзі тарапынан жүзеге асырылды. Статистикалық өңдеу процесіне автор елеулі жеке үлес қосып, нәтижесінде қорытындылардың объективтілігі мен сенімділігіне қол жеткізілді. Сондай-ақ ғылыми негізделген тұжырымдар жасалып, тәжірибелік ұсыныстар әзірленді, бұл зерттеу саласының әрі қарай дамуына ықпал етеді. Алынған деректерді талдау, нәтижелерді интерпретациялау және жарияланымдар түрінде қорытындылау жүргізіліп, бұл зерттеудің теориялық және тәжірибелік маңыздылығына елеулі үлес қосты.

ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

Жұмыс КЕАҚ "Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті" жұқпалы аурулар және балалар инфекциясы кафедрасында жүргізілді. Науқастарды клиникалық-зертханалық тексеру Ақтөбе және Атырау қалаларының гепатологиялық орталықтарында жүргізілді. Жұмыстың генетикалық бөлігі Ақтөбе қаласының Марат Оспанов атындағы БҚМУ ғылыми-практикалық орталығының базасында, Марьесев көшесі, 74 орындалды.

Зерттеуге Ақтөбе және Атырау қалаларының гепатологиялық орталықтарында амбулаториялық емделуде болған, олар ақпараттандырылған келісімге қол қойған жағдайда "созылмалы В және С вирустық гепатиті" верификацияланған диагнозы бар барлық пациенттер енгізілді. Зерттеуге жынысы бойынша енгізуге шектеулер болған жоқ. Ерлер мен әйелдердің мақсатты тең қатысуы болған жоқ. Зерттеуге 18

бен 60 жас аралығындағы адамдар кірді. Диагноз гепатологиялық орталықтарда тексеріліп, тексерілгендер мен науқастарды жеке есепке алу карталарында тіркелді (№30-1/Нысандар). Потенциалды үміткерлерге зерттеуге қатысу ұсынылды, содан кейін қосу және алып тастау критерийлеріне сәйкестігін тексергеннен кейін зерттеуге қатысуға ақпараттандырылған келісімге қол қойылды.

Науқастарды зерттеуге қосу критерийлері

Қосу критерийлері: клиникалық хаттамаларға (СВГ В – тенофовир, СВГ С-даклатасвир+софосбувир) сәйкес этникалық қазақтарға жататын және вирусқа қарсы ем алған ілеспе патологиясы жоқ "В немесе С созылмалы вирустық гепатиті" диагнозы расталған 18 жастан 60 жасқа дейінгі пациенттер.

Қазақ ұлтына жататындығы сауалнама жүргізу және респонденттің туу туралы куәлігі мен жеке куәлігінің деректерімен үш ұрпақта салыстыру арқылы белгіленді. Бұл сауалнама пациенттің өзі және оның ата-анасы, ата-әжелері, ата-әжелері мен ата-әжелері сияқты ұлты мен Туған жерін қоса алғанда, үшінші ұрпаққа дейінгі пациент пен оның тегі туралы демографиялық ақпаратты жинауға арналған сауалнама болды.

Науқастарды зерттеуден шығару критерийлері

- ХВГ бар науқастар В, С, D жүкті, бала емізетін аналар;
- туберкулез, психоневрологиялық, наркологиялық диспансерлерде, ЖИТС-орталығында диспансерлік есепте тұрған В, С, D ХВГ бар пациенттер;
- бауыр циррозын, ГЦК қоспағанда, ішкі ағзалардың созылмалы декомпенсацияланған аурулары бар В, С, D ХВГ бар пациенттер;
- Зерттеуден үш ұрпағы бар адамдар, сондай-ақ қазақ емес ұлт өкілдерімен қан байланысы бар туыстары алынып тасталды

Гепатологиялық орталықтарда пациенттермен АЖ алғаннан кейін: ақпарат жинау, пациенттердің жай-күйін бағалау, қатысушылардың сауалнамаларды толтыруы (ұлты бойынша, этникалық қазақтарға жататындығы, А, Б қосымшасы) жүргізілді. Клиникалық, зертханалық және аспаптық зерттеулердің нәтижелері, жүргізілген емдеу және ұсынымдар туралы ақпарат пациенттердің медициналық карталарынан жазылды (№30-1 / Нысандар).

2.1 Бірінші міндетті орындалу методологиясы

TLR3 rs5743305, rs5743312, rs1879026, rs3775291 гендік генотип жиіліктерінің таралуын зерттеу.

Бұл зерттеудің дизайны - жағдай бақылау.

Бұл міндетті орындау үшін Ақтөбе және Атырау қалаларының гепатологиялық орталықтарында диспансерлік есепте тұрған "В және С созылмалы вирустық гепатиттері" диагнозы қойылған ұлты қазақ пациенттер іріктелді.

Созылмалы В және С вирустық гепатиті диагнозы қойылған ұлты қазақ науқастар диагнозы белгіленген және расталған Ақтөбе және Атырау облыстарының гепатологиялық орталықтарында есепте тұрды. Патогенді тексеру және емдеу клиникалық хаттамаларға сәйкес жүргізілді.

Үздіксіз дәйекті іріктеу қолданылды. Әдеби мәліметтерге сәйкес, созылмалы вирустық В гепатитінің таралуы 7%, ал созылмалы вирустық С гепатитінің таралуы

14,7% құрайды. Осы деректерге сүйене отырып, зерттеуге созылмалы В вирустық гепатиті бар 120 пациентті және созылмалы С вирустық гепатиті бар 232 пациентті қосу жоспарланды.

Бөлінген уақыт кезеңінде 01.03.2020 жылдан бастап 31.08.2021 жылға дейін гепатологиялық орталықтарда 187 пациент вирусқа қарсы ем жүргізді және В (тенофовир) және С (Даклатасвир+софосбувир) созылмалы вирустық гепатит диагнозымен (Атырау 86, Ақтөбе 101).

Оның ішінде 16 адам зерттеуге қатысудан бас тартты, 10 адам алып тастау критерийлері бойынша зерттеуге кірмеді. Осылайша, зерттеуге созылмалы В вирустық гепатиті бар 59 пациент және созылмалы С вирустық гепатиті бар 102 пациент (барлығы 161 пациент) қатысты. Барлық қатысушыларда созылмалы вирустық гепатит диагнозы расталды және қосу критерийлеріне сәйкес келді.

Бақылау тобы жынысы мен жасына сәйкес келетін адамдардан тұрды. Бақылау тобын қабылдау генетикалық тексеруден өтуге ниет білдірген ұлты қазақ адамдар арасында кездейсоқ әдіспен жүргізілді.

Бақылау тобына қосу критерийлері:

- Созылмалы В және С вирустық гепатиттерінің анамнезінде болмауы ИФА (HBsAg, анти-HCV) және ПТР (В вирусының ДНҚ және С вирусының РНҚ) әдісімен қанды зерттеу арқылы расталды;

- Қазақ ұлтына жататындығы сауалнама жүргізу және респонденттің туу туралы куәлігі мен жеке куәлігінің деректерімен үш ұрпақта салыстыру арқылы белгіленді.

Сауалнама пациенттің өзі және оның ата-анасы, ата-әжелері, ата-әжелері, ата-әжелері мен ата-әжелері сияқты ұлты мен Туған жерін қоса алғанда, үшінші ұрпаққа дейінгі пациент пен оның тегі туралы демографиялық ақпаратты жинауға арналған сауалнама болды. Сауалнама келесі бөлімдерді қамтыды: 1. Пациенттің деректері: пациенттің коды, күні, аты-жөні, ЖСН, тұрғылықты жері, туған күні, ұлты. 2. Зерттелушінің 3 ұрпағындағы ата-аналар туралы ақпарат: ұлты және туған жері. Сондай-ақ, сауалнамада зерттеуге қатысушының, зерттеушінің және толтыру күнінің қолтаңбасы бар өрістер болды. Бұл сауалнама этникалық факторды зерттеу мақсатында пациенттің шежіресін талдау үшін пайдаланылды.

Бақылау тобына адамдарды қабылдау үшін барлығы 136 адам қаралды. Бақылау тобына кіру критерийлері бойынша барлығы 130 адам кірді.

TLR3 гендерінің полиморфизмін анықтау: гепатоцентрлерде В және С СВГ бар науқастарда, бақылау тобының сау адамдарында веноздық қан алу жүргізілді және ГПО зертханасына жеткізілді.

2.3 Екінші және үшінші міндеттерді орындалу методологиясы

Қазақ этникалық тобында фиброз дәрежесінің төмендеуін болжау үшін клиникалық-зертханалық көрсеткіштермен салыстыру, сондай-ақ TLR3 гендерінің полиморфизмдерінің В және С СВГ ВҚЕ нәтижесімен ассоциациясын бағалау.

Зерттеу дизайны бойлық сипаттама болып табылады. Науқастарды талдаудың барлық нәтижелері зерттелгендер мен В және С вирустық гепатиттері бар науқастарды жеке есепке алу картасының деректерінен ЖТК-на енгізілді (№30-1/У нысандары). Осы тапсырманы орындау үшін объективті тексеру, зертханалық және

аспаптық деректер ВҚЕ алғанға дейін және мониторингтің 24 аптасынан кейін талданды.

Зерттеу әдістері В және С СВГ диагностикасы мен емдеудің клиникалық хаттамалары негізінде жасалды.

Зерттеуге емдеуге дейінгі және басталғаннан кейінгі 24 аптадағы деректерді жинау кірді, келесі көрсеткіштер бағаланды: эпидемиологиялық тарих, объективті деректер, биохимиялық қан анализі, ферментті иммуносорбенттік талдау, полимеразды тізбекті реакция, эластометрия, молекулалық-генетикалық талдау.

Зерттеудің жалпы ұзақтығы-1 жыл: пациенттерді қабылдау 2020 жылдың 1 наурызынан 2020 жылдың 31 тамызына дейін (алты ай ішінде) жүргізілді, содан кейін пациенттер алты ай бойы бақылауда болды (ВҚЕ 24 аптасында).

2.4 Гендік полиморфизмдерді анықтау

Барлық зерттелушілерде молекулалық-генетикалық талдау жүргізу үшін веноздық қан алынды. Генотиптеу Ақтөбе қаласының Марат Оспанов атындағы БҚМУ ғылыми-практикалық орталығының базасында орындалды, Маресьев көшесі, 74.

Зерттеушілердің перифериялық қанынан геномдық ДНҚ-ны оқшаулау үшін "ТестГен" ЖШҚ (Ресей) шығарған "ДНҚ-қан-М-100" реагенттерінің жиынтығы қолданылды. Бұл жиынтықтың жұмыс принципі нуклеин қышқылдарының магниттік бөлшектердің бетімен қайтымды байланысуына негізделген. Бұл әдіс ДНҚ-ның жоғары тазалығы мен концентрациясын қамтамасыз етеді, бұл кейінгі генотиптеу үшін маңызды. ДНҚ секрециясының қадамдары қан жасушаларының лизисін, ДНҚ-ны магниттік бөлшектермен байланыстыруды, ДНҚ-ны жуудың және элюцияның бірнеше кезеңдерін қамтиды.

TLR3 (rs5743305, rs5743312, rs5743311, rs1879026, rs3775291) гендерінің полиморфизмдерін генотиптеу ДТ-прайм күшейткішінде (ДНҚ технологиясы, Ресей) нақты уақыт режимінде полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен жүргізілді. Ол үшін "ТестГен" ЖШҚ (Ресей) компаниясының коммерциялық реактивтер жиынтығы пайдаланылды. Нақты уақыттағы ПТР жойылатын олигонуклеотидтік зондтарды пайдалана отырып, флуоресцентті детекцияны қолдануға негізделген. Әрбір зондта молекуланың қарама-қарсы ұштарында орналасқан флюорофор мен сөндіргіш бар. Бастапқы күйінде зонд флуоресценция шығармайды, өйткені сөндіргіш флюорофор шығаратын жарықты сіңіреді.

ДНҚ күшейту үш негізгі фазаны қамтиды:

1. Денатурация-қоспаны жоғары температураға дейін қыздыру (шамамен 95°C), онда қос тізбекті ДНҚ екі Бір тізбекті молекула түзу үшін бір-бірімен таралады.

2. Праймерлерді күйдіру-температура 55-65°C дейін төмендегенде, мақсатты ДНҚ бөлімдерін толықтыратын праймерлер осы бөлімдермен байланысады.

3. Ұзарту-температура 72°C дейін көтерілгенде, Тақ-полимераза ПРАЙМЕРДЕН бастап жаңа ДНҚ тізбегін аяқтайды.

Генотиптеу үшін сигналдық зондтар қолданылды, олардың белгілері (FAM және HEX) әр полиморфизм аллеліне тән болды. Күшейту кезінде Тақ полимеразасы фторофорды сөндіргіштен бөліп, зондты бұзады, нәтижесінде

флуоресцентті сигнал шығады. Флуоресценцияның қарқындылығы күшейтілген өнімнің мөлшеріне тікелей байланысты және үлгіде мутацияның болуын немесе болмауын анықтауға мүмкіндік береді.

Күшейту аяқталғаннан кейін ампликон мен зондтың температуралық балқуы (мелтинг қисығы) жүргізіледі, бұл генотиптеу дәлдігін растауға мүмкіндік береді. Бұл кезең температураның біртіндеп жоғарылауынан және ампликон мен Зонд дуплекстері диссоциацияланған кезде флуоресценцияның өзгеруін бақылаудан тұрады. Осы мәліметтерге сүйене отырып, күшейткіштің бағдарламалық жасақтамасы әртүрлі полиморфизм аллельдерін дәл анықтауға мүмкіндік беретін флуоресценцияның температураға тәуелділігін сызады.

Деректерді статистикалық өңдеу әдістері

Статистикалық талдау және алынған деректерді визуализациялау R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) статистикалық есептеулер ортасында жүргізілді.

Қазақ популяциясындағы В және С созылмалы вирустық гепатиті (ХВГ) науқастарында және бақылау тобында TLR3 генінің rs5743305, rs5743312, rs1879026, rs3775291 полиморфизмдерінің генотиптері мен аллельдерінің таралуын зерттеу үшін "кейс-бақылау" (case-control) статистикалық параметрлерінің бірқатары есептелді. Бұл есептеулер SNP-ті қолданатын Gen-Expert калькуляторының көмегімен <http://84.201.145.131/> сайтында жүргізілді.

Полиморфизмдердің (TLR3 rs5743305, rs5743312, rs1879026, rs3775291) клиникалық-лабораториялық көрсеткіштермен байланысын зерттеу үшін В және С созылмалы вирустық гепатиті кезінде үш және одан көп топтарды салыстыру жүргізілді. Сандық айнымалыларға қатысты топтарды салыстыру үшін Краскел-Уоллис тесті қолданылды, ал екі топты салыстыру үшін Манн-Уитни тесті қолданылды. Сандық айнымалылардың динамикасын зерттеу үшін Фридман тесті қолданылды. Сандық көрсеткіштердің динамикасы бойынша топтар арасындағы айырмашылықтарды бағалау үшін бақылау кезеңі мен топтастырушы айнымалының өзара әрекеттесуін қамтитын сызықтық аралас модельдер қолданылды. Оң жақты асимметриясы бар тәуелді айнымалылар In-трансформациядан кейін модельдерге енгізілді.

Топтарды сапалық айнымалылар бойынша салыстыру үшін Пирсонның χ^2 тесті және Фишердің дәл тесті (сәйкестік кестесіндегі күтілетін бақылаулар саны <5 болған жағдайда) қолданылды. Бинарлық көрсеткіштердің динамикасын талдау үшін логистикалық байланыс функциясы бар жалпыланған сызықтық аралас модельдер қолданылды, ал бинарлық көрсеткіштердің динамикасы бойынша топтар арасындағы айырмашылықтарды талдау үшін бақылау кезеңі мен топтастырушы айнымалының өзара әрекеттесуін қамтитын жалпыланған сызықтық аралас модельдер қолданылды.

Айырмашылықтар $p < 0,05$ болған жағдайда статистикалық тұрғыдан маңызды деп есептелді. Прогностикалық модельдер ретінде CART классификация ағаштары қолданылды, ал болжам сапасының метрикалары ретінде: AUC, болжамдық дәлдік, сезімталдық, спецификалық, оң және теріс нәтижелердің болжамдық құндылығы 95% сенімділік интервалы (95% CI) арқылы бағаланды.

ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Зерттеуге 291 кәмелетке толған қазақ ұлтының өкілдері қатысты. Зерттеу қатысушыларының жасы 18 бен 60 жас аралығында болды. Негізгі топқа 161 науқас енгізілді, оның ішінде 59-ы В созылмалы вирустық гепатиті және 102-сі С созылмалы вирустық гепатиті диагнозымен. Бақылау тобына 130 дені сау адам кірді.

TLR3 rs5743305, rs5743312, rs1879026, rs3775291 гендерінің генотиптерінің таралу жиіліктерін талдау нәтижелері:

TLR3 rs5743312 полиморфизмінде С созылмалы вирустық гепатиті бар науқастарда ТТ генотипі жиі кездескен. ТТ генотипіне ие болу ықтималдығы бақылау тобымен салыстырғанда 3,1 есе жоғары болды ($p < 0,05$). Гомозиготты СС генотипіне ие болу мүмкіндігі бақылау тобымен салыстырғанда 1,4 есе жоғары болды ($p < 0,05$). В гепатиті кезінде де ТТ генотипі жиі кездескен, бірақ статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталмады.

TLR3 rs5743305 полиморфизмінде В және С созылмалы вирустық гепатиттері бар науқастарда ТТ генотипі жиі кездескен (55-62%). ТТ генотипіне ие болу ықтималдығы бақылау тобымен салыстырғанда сәйкесінше 1,26-1,73 есе жоғары болды.

С гепатитімен ауыратын науқастарда TLR3 rs3775291 генінің полиморфизмінде СТ генотипі (47%) және Т аллелі (33%) жиі кездескен, және СТ генотипіне ие болу мүмкіндігі 1,42 есе жоғары болған. Сол сияқты, В созылмалы вирустық гепатитімен ауыратын науқастарда TLR3 rs3775291 генінің гетерозиготты СТ генотипі (40%) және С аллелі (74%) жиі тіркелген.

С гепатитімен ауыратын науқастарда TLR3 rs1879026 полиморфизмінде гомозиготты СС генотипі (62%) және С аллелі (79%) жиі кездескен. Бұл ретте, СС генотипіне ие болу мүмкіндігі бақылау тобымен салыстырғанда 1,24 есе жоғары болған (95% CI = 0,73–2,10). В гепатитімен ауыратын науқастарда гомозиготты СС генотипі (69%) және С аллелі (85%) тіркелген, және СС генотипіне ие болу мүмкіндігі бақылау тобымен салыстырғанда 1,67 есе жоғары болған.

TLR3 rs5743305, rs5743312, rs5743311, rs1879026, rs3775291 генінің полиморфты нұсқаларының В және С созылмалы вирустық гепатиті бар науқастар тобында жиілігін талдау көрсеткендей, В және С гепатиттері қазақ популяциясында TLR3 rs5743305 генінің полиморфизмімен ассоциациялануы мүмкін, бірақ статистикалық тұрғыдан маңызды емес. Тек С гепатиті кезінде TLR3 rs5743312 генінің ТТ генотипі бақылау тобымен салыстырғанда 3,1 есе жиі ($p < 0,05$), ал гомозиготты СС генотипі 1,4 есе жиі кездескен ($p < 0,05$). Алынған нәтижелерге сүйене отырып, бұл генотиптер С созылмалы вирустық гепатитінің дамуымен байланысты болуы мүмкін деген қорытынды жасауға болады.

TLR3 гендерінің полиморфизмдерінің В және С созылмалы вирустық

гепатиттері кезіндегі клиникалық-зертханалық ағыммен байланысын талдау нәтижелері.

TLR3 rs5743312, rs5743305, rs3775291, rs1879026 гендерінің әртүрлі полиморфизмдеріндегі ВҚЕ процесінде В және С СВГ бауыр симптомдарының ауырлық динамикасы гетерогенді болды. Аурудың басында В СВГ-да, С СВГ-да да бауыр белгілері TLR3 rs5743305 генінің полиморфизмінің ТА/АА генотипінде симптомдардың 100% болуынан басқа, негізінен 73-85% шегінде барлық науқастарда тіркелді. СВГ в пациенттерінде 24 апталық бақылаудан кейін ВҚЕ әсері TLR3 rs1879026 полиморфизмінде СА/АА генотипі бар ең аз 11,1% шегінде TLR3 rs5743312 гендерінің полиморфизмінде СТ/ТТ генотипі бар 39,1% дейін байқалды. ВҚЕ 50-60,5% шегінде СВГ С пациенттерінде тиімдірек болды: TLR3 rs1879026 (60,5%) СА/АА полиморфизм генотипінде, TLR3 rs3775291 (58,8%) полиморфизмінің СТ/ТТ, TLR3 rs5743312 (55,6%) полиморфизмінің СС генотипінде.

Астено-вегетативті симптомдар ең клиникалық айқын СВГ В кезінде пайда болды TLR3 rs5743305 генінің полиморфизмінің ТА/АА генотипі (90,9%). ВҚЕ әсерінен олар бауыр белгілеріне қарағанда аз дәрежеде регрессияға ұшырады. СВГ-мен ауыратын науқастарда ВҚЕ ең аз әсері TLR3 rs5743312 (13%) гендерінің полиморфизмінің СТ/ТТ генотипі, ең үлкені – TLR3 rs5743312 (33,4%) гендерінің полиморфизмінің СС гомозиготалы генотипі, TLR3 rs3775291 (33,3%) полиморфизмінің СТ/ТТ генотипі анықталды. СВГ С кезінде ВҚЕ ең жақсы әсері TLR3 rs1879026 (44,8%) полиморфизмінде СА/АА генотипі бар емделушілерде байқалды, ал қалған жағдайларда бақылау динамикасында 30-41,6% аралығында астено-вегетативті симптомдардың регрессиясымен сипатталды.

СВГ В-да бауырдың зақымдануының бауырдан тыс белгілері пациенттердің 1/3–1,5 бөлігінде (16,5–38,9%), TLR3 rs5743305 (45,5%) генотипі ТА/АА полиморфизмі бар емделушілерде ғана байқалды. ВҚЕ әсерінен бауырдан тыс белгілердің регрессиясы шамалы болды: 2,7–9,1%. СВГ С кезінде бауырдан тыс белгілер клиникалық генотиптер мен полиморфизмдерге қарамастан жағдайлардың 13,3–22,4% шегінде анықталды. ВҚЕ клиникалық әсері байқау динамикасындағы симптомдарды 1,4% - ға (СС генотипі TLR3 rs5743312 гендерінің полиморфизмі) және 5,3% - ға (СА/АА TLR3 генінің rs1879026 полиморфизмі) тоқтатудан, өзгерістің болмауынан және керісінше, бауырдан тыс белгілері бар науқастар санының 2,3% -6,7% - ға ұлғаюынан екіұшты (СТ/ТТ) гендік полиморфизм болды TLR3 rs5743312). Демек, СВГС с кезіндегі ВҚЕ іс жүзінде бауырдан тыс белгілердің ауырлығына әсер еткен жоқ.

TLR3 rs5743312, rs5743305, rs3775291, rs1879026 ВҚЕ гендерінің полиморфизмін тасымалдауға байланысты СВГ В пациенттеріндегі вирустық жүктемені талдау TLR3 rs3775291 генінің полиморфизмін тасымалдауда төмен вирусымен байқалатындардың ең көп саны байқалғанын анықтады (СС-25%, СТ-8,3%, ТТ - 33,3%), ең аз саны-т TLR3 rs187026 генінің полиморфизмі (СС-26,8%). TLR3 генінің барлық полиморфизмдерінде жоғары және сызықтық диапазоннан жоғары вирустық жүктеме: ТТ генотипі – 100% TLR3 генінің полиморфизмі rs5743312, АА генотипі – 100% TLR3 генінің полиморфизмі rs5743305, ТА-89,5%

генотипі, СА/АА генотипі-100% полиморфизм TLR3 rs1879026. Сондай-ақ, TLR3 rs3775291 генінің полиморфизмінде СТ генотипі вирустық жүктеме 91,7% құрайды. Мүмкін, осы генотиптер мен TLR3 генінің полиморфизмдерін тасымалдаушылар инфекциялық процестің тез өршуіне және асқынулардың дамуына бейім.

СВГ В-мен салыстырғанда СВГ С-мен бірге қандағы вирустық жүктеменің баяу өсуі. Төмен вирусымен ауыратын науқастардың ең көп саны TLR3 rs3775291 генінің полиморфизм тасымалдаушыларында байқалды: ТТ - 50% генотипі, СС-40,9% генотипі, СТ-35,4% гетерозиготалы генотипі. TLR3 rs5743312 генінің полиморфизмін тасымалдаушыларда төмен вирусымен зерттелгендердің бірдей саны: СС-41,7%, СТ-34,8%, ТТ-28,6% және TLR3 rs5743305 генінің полиморфизмі: ТА-43,2%, ТТ-30,3%, АА-22,2%. TLR3 rs1879026 генінің полиморфизміндегі вирусымен төмен науқастардың ең аз саны: СА/АА 44,7%, СС-35,9%. TLR3 rs574305 генінің полиморфизмі бар жоғары вирустық жүктемесі бар науқастардың ең көп саны АА генотипі-77,8%; аз саны - TLR3 генінің полиморфизмі rs377291 ТТ генотипі (50%), TLR3 генінің полиморфизмі rs1879026 СА/АА генотипі (44,7%).

В және С СВГ кезіндегі ВКЕ зертханалық көрсеткіштерді түсіндіруде тиімді болды. Холестаз көрсеткіштерінің төмендеуі: СФ, ГГТП деңгейлерінің статистикалық маңызды төмендеуі СВГ В және С гепатиттерінде TLR3 rs3775291 полиморфизмінде (тиісінше $p=0,001$, $p < 0,001$), rs 1879026 (тиісінше $p=0,001$ және $< 0,001$), СВГ С бар науқастарда Т аллелі ($p < 0,001$) кезінде СС гомозиготалары анықталды. С гепатитімен ауыратын науқастар арасында Т аллелі ($p < 0,001$) бар ГГТП динамикасының статистикалық маңызды қауымдастығы атап өтілді. В және С СВГ бар пациенттерде генотипке қарамастан, АЛТ, АСТ бауыр-жасушалық ферменттерінің белсенділігінің төмендеуі байқалды. TLR3 генінің полиморфизмдерінде АЛТ деңгейінің статистикалық маңызды төмендеуі байқалды СС генотипі rs5743312 TLR3 ($p < 0,001$), ТТ генотипі rs5743305 ($p < 0,001$), TLR3 rs3775291 СС ($p < 0,001$). В және С гепатиттері бар науқастарда ТТ rs5743305 TLR3 генотипі (тиісінше $p < 0,001$ және 0,002), TLR3 генінің rs3775291 полиморфизмінде СС генотипі (тиісінше $p < 0,001$ және 0,001) бар науқастарда АСТ деңгейінің статистикалық маңызды төмендеуі.

TLR3 гендерінің полиморфизмдерінің ПВТ нәтижесінде ХВГ В және С науқастарында фиброз дәрежесінің төмендеуін болжаудағы әсері.

TLR3 генінің rs5743312 полиморфизміндегі СВГ С пациенттері арасында ТТ генотипі динамикадағы ең айқын өзгерістермен байланысты болды ($p < 0,001$): фиброзбен ауыратын науқастар санының 57,1% - дан 28,6% - ға дейін екі есе төмендеуі, ал СС/ст генотиптерінде аздап жақсару байқалды, бауыр циррозы 21,7% - дан 8,7% - ға дейін регрессияланды. СВГ В кезінде ВКЕ-ден кейінгі ең маңызды жақсару СС генотипі бар емделушілерде байқалды, мұнда фиброздың ең аз дәрежесіне ауысқан пациенттердің үлесі жағдайлардың 83,3% жетті. Ал ТТ генотипі бар науқастарда фиброздың регрессия көрсеткіштері 75% - ға дейін жақсарды, пациенттердің тек 25% - ы өзгеріссіз қалды. СТ генотипі бар емделушілерде ВКЕ-нің ең аз әсері байқалады, олар емдеуге ең төзімді болып шықты, өйткені цирроздың пайызы өзгерген жоқ және емдеуге дейін және одан

кейін 5.3% құрады.

Алынған TLR3 генінің rs5743305 полиморфизм деректерін зерттеу СВГ В-де TLR3 генінің rs5743305 полиморфизмінің AA генотипімен 100% бауыр фиброзы анықталды. Фиброздың төмендеуі ТТ гомозиготалары арасында байқалды ($p < 0,001$), фиброздың ең төменгі дәрежесіне ауысу 80,1% - ға дейін және цирроздың 21,6% - дан 13,5% - ға дейін төмендеуі. С гепатитімен ауыратын науқастар арасында циррозбен ауыратын науқастардың үлесі 8,1% - ға дейін айтарлықтай төмендеген ТА генотипі бар науқастар ең жақсы нәтиже көрсетті, жоғары дәрежелі фиброз ең төменгі дәрежеде тоқтатылды. AA генотипі бар науқастар жағдайдың оң жаққа жақсаруымен, цирроздың жойылуымен және емдеуге дейін және одан кейін фиброз дәрежесінің минималды өзгеруімен сипатталды.

Бауыр фиброзының ауырлығының айтарлықтай төмендеуі СС, СТ ($p < 0,001$) генотиптерін, сондай-ақ ТТ ($p=0,016$) генотипін тасымалдаушылармен сипатталды. Фиброз дәрежесінің төмендеуі түріндегі жағдайдың жақсаруы СТ генотипі және 75% СС генотипі бар науқастардың 83,3% - байқалды. TLR3 генінің rs3775291 полиморфизміндегі ТТ генотипінің иелері 33,3% - да фиброздың жойылуымен және пациенттердің 33,3% - 2-фиброздан 1-фиброзға ауысуымен сипатталды.

С гепатитімен ауыратын науқастар арасында фиброздың ауырлығының статистикалық маңызды төмендеуі СС және СТ ($p < 0,001$) генотиптері бар науқастарда байқалады. ТТ гомозиготаларында ВҚЕ динамикасында статистикалық маңызды өзгерістер болған жоқ ($p=0,114$), бұл вирусқа қарсы препараттарға (софосбувир+Даклатасвир) төзімділікті көрсетеді. С гепатитімен ауыратын науқастарды талдау СС генотипі үшін фиброзы жоқ пациенттердің пайызы емдеуден кейінгі жағдайлардың 47,7% - дан 59,1% - ға дейін, СТ генотипі пациенттердің 29,2% - дан 41,7% - ға дейін өскенін көрсетті, ал ТТ генотипі үшін бұл көрсеткіш жағдайлардың 60% деңгейінде тұрақты болып қалды.

TLR3 генінің rs1879026 полиморфизмінде в гепатитінде СА/АА генотипі бар емделушілерде фибротикалық өзгерістердің ең үлкен түзілуі байқалды және 89,9% дейін құрады. СС генотипі үшін фиброзсыз науқастардың жиілігінің терапия аяқталғаннан кейін 26,8% - дан 36,6% - ға дейін өсуі тіркелді. Бір қызығы, циррозбен ауыратын науқастардың пайызы 14,6% - дан 9,8% - ға дейін төмендеді. СА / АА генотипі бар адамдарда бауыр циррозы шамамен 2 есе азайды (38,9% - дан 16,7% - ға дейін), фиброзы жоқ науқастардың үлесі 11,1% - дан 22,2% - ға дейін өсті. ВҚЕ әсер еткен СС генотипі бар СВГ С бар науқастар тобында фиброзсыз науқастардың үлесі 42,2% – дан 51,6% - ға дейін, СА/АА генотипі 36,8% - дан 50% - ға дейін өсті.

Біз 24 апталық мониторинг нәтижелері бойынша фиброз дәрежесінің азаюын болжау үшін ХВГ В және С науқастарына арналған классификация ағашын әзірледік.

Фиброз дәрежесінің ең жоғары төмендеуі ХВГ В науқастарында 24 апта бақылаудан кейін TLR3 rs3775291 полиморфизмінің ТТ генотипі бар науқастарда байқалды (100% жақсару). Одан кейін rs1879026 полиморфизмі бар СТ генотипі (75% жақсару) және rs5743312 полиморфизмі бар ТТ генотипі (67,5% жақсару) тіркелді. Ең аз төмендеу rs5743305 полиморфизмінің СС генотипі бар науқастарда

(42,9% жақсару) және осы полиморфизмнің ТА/АА нұсқасы бар науқастарда (60% жақсару) байқалды.

ХВГ С кезінде TLR3 генінің rs3775291 полиморфизмінде ТТ генотипі фиброз дәрежесінің төмендеу ықтималдығының ең жоғары көрсеткішін көрсетеді (88,6% науқастарда фиброздың азаюы байқалды). Келесі тармақтарда, TLR3 генінің rs5743312 полиморфизмінде СТ және ТТ генотиптері бар науқастар 85,7% жақсару көрсетсе, ал СС және ТТ генотиптері 71% жақсару көрсеткен. Ең аз жақсару пайызы (46,2%) rs5743305 генотипінің ТА нұсқасы бар науқастарда байқалды.

ҚОРЫТЫНДЫ

Осылайша, біз жүргізген зерттеу нәтижелеріне негізделе отырып, мынадай қорытындылар жасауға болады:

1. Алғаш рет қазақ этникалық тобына жататын науқастар арасында созылмалы вирустық гепатиттер В және С-ге байланысты TLR3 гендерінің rs5743305, rs5743312, rs1879026, және rs3775291 генотиптерінің таралу жиілігі талданды. ВГС науқастарында TLR3 генінің rs5743312 полиморфизмі бойынша ТТ генотипінің жиілігі бақылау тобына қарағанда 3,1 есе ($p < 0,05$) жоғары болды, ал СС генотипі 1,4 есе ($p < 0,05$) артық байқалды. Қазақ этникалық тобы үшін СВГ С-нің дамуымен байланысты ықтимал маркер ретінде TLR3 генінің rs5743312 полиморфизмі бойынша ТТ генотипінің болуы анықталды ($p < 0,05$).

2. СВГ В-ның клиникалық белгілері TLR3 генінің rs5743305 ТА/АА генотипі бар науқастарда мынадай түрде анықталды: бауыр симптомдары 100%, астеновегетативті белгілер 90,9%, ал бауырдан тыс белгілер 45,5% құрады. СВГ В науқастарында бауыр симптомдарының регрессі TLR3 rs5743312-нің СТ/ТТ генотипі бар науқастарда 39,1% деңгейінде, астеновегетативті белгілер СС генотипінде 33,4% және TLR3 rs3775291-нің СТ/ТТ генотипінде 33,3% байқалды. Ал СВГ С науқастарында клиникалық белгілердің регрессі TLR3 rs1879026-ның СА/АА генотипі бар науқастарда айқын көрінді: бауыр белгілерінің регрессі 60,5%, астеновегетативті белгілер 44,8% құрады.

3. СВГ В және С науқастарында TLR3 генінің СС rs3775291 және rs1879026 генотипі бар пациенттерге жүргізілген вирусқа қарсы терапия СФ ($p < 0,001$) және ГГТІ ($p < 0,001$) деңгейлерінің төмендеуіне алып келді. АЛТ деңгейі СС rs5743312 генотипі бар науқастарда ($p < 0,001$), ТТ rs5743305 генотипі бар науқастарда ($p < 0,001$) және TLR3 генінің СС rs3775291 генотипі бар пациенттерде ($p < 0,001$) анықталды. АСТ деңгейі болса, ТТ rs5743305 генотипі ($p < 0,001$) және TLR3 генінің СС rs3775291 генотипі бар науқастарда ($p < 0,001$) төмендегені байқалды.

4. СВГ В науқастарында ТТ TLR3 rs3775291, СТ TLR3 rs1879026 және ТТ TLR3 rs5743312 генотиптері бар пациенттерде 24 апталық мониторинг нәтижесінде фиброз дәрежесі сәйкесінше 100%, 75% және 67,5%-ға төмендеді. СВГ С науқастарында болса, ТТ TLR3 rs3775291 және СТ/ТТ TLR3 rs5743312 генотиптері бар пациенттерде фиброз дәрежесі 88,6% және 85,7%-ға азайған, ал СС және ТТ

TLR3 rs5743305 генотиптері бар науқастарда фиброздың төмендеуі 71%-ды құрады.

5. Генотиптеуге негізделген нәтижелерге сүйене отырып, СВГ науқастарына арналған классификация ағашы әзірленді. Гепатит В кезінде фиброз дәрежесінің ең үлкен регрессі TLR3 rs3775291 полиморфизмінің TT генотипінде байқалса, ең төменгі регресс CC TLR3 rs5743305 генотипінде тіркелді. Ал гепатит С-да фиброздың ең үлкен төмендеуі TT TLR3 rs3775291 генотипінде, ең аз төмендеу болса TA TLR3 rs5743305 генотипінде анықталды. Бұл нәтижелер фиброз дәрежесінің төмендеуін болжау мен терапияның персонализированды тәсілін жүзеге асыруға мүмкіндік береді.

ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР

TLR3 гендерінің rs5743305, rs5743312, rs1879026 және rs3775291 генотиптерінің қазақ этникалық тобына тән СВГ В және С-мен байланысты жиілік таралуы, аурудың генетикалық аспектілерінің ерекшеліктерін ашып көрсетіп, нақты науқастың ауруының ағымын болжауға мүмкіндік береді;

СВГ В және С науқастарында қазақ этникалық тобына жататын TLR3 rs5743305, TLR3 rs5743312, TLR3 rs1879026, TLR3 rs3775291 гендерінің полиморфизмдеріне жүргізілген генетикалық тестілеу, емдеу басталмай тұрып, бауыр фиброзының даму қаупі жоғары науқастарды анықтауға мүмкіндік береді. Бұл өз кезегінде, науқастардың генетикалық профиліне сәйкес емдеу мен мониторинг стратегияларын тиімді бейімдеуге септігін тигізеді.

TLR3 rs5743305, rs5743312, rs1879026, rs3775291 генотиптеу нәтижелерін қазақ этникалық тобында клиникалық фармакология, гастроэнтерология және инфекциялық аурулар саласындағы практикалық жұмысқа енгізу СВГ В және С ағымын асқыну тәуекелдерін жеке ескере отырып, жекеленген мониторинг пен басқару жүйелерін дамытуға мүмкіндік береді.

Алынған ғылыми негізделген қорытындылар мен мәндер университетте оқу үдерісінде пайдаланылуы мүмкін.