

**Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университети**

**Ош мамлекеттик университети**

Д 14.20.608 диссертациялык кеңеш

Кол жазмалар укугунда  
**УДК 615.036.6**

**Ахметова Аида Алдановна**

**КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫН ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА D  
ВИТАМИН РЕЦЕПТОРУНУН ГЕН ПОЛИМОРФИЗМИНИН  
ЖЫШТЫГЫ**

14.03.06 – фармакология жана клиникалык фармакология

Медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын  
изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын  
**авторефераты**

**Бишкек - 2022**

Диссертация И. М. Сеченов атындагы биринчи Москва мамлекеттик медициналык университетинин Федералдык мамлекеттик автономиялык жогорку окуу жайынын клиникалык фармакология жана ички оорулардын пропедевтикасы кафедрасында аткарылган.

**Илимий жетекчиси:** **Кукес Владимир Григорьевич**  
медицина илимдеринин доктору, профессор,  
РИАнын академиги, Россия Федерациясынын  
саламаттык сактоо Министирлигине караштуу  
И.М. Сеченов атындагы биринчи Москва  
мамлекеттик медициналык университетинин  
клиникалык фармакологиясы кафедрасынын  
профессору

**Расмий оппоненттери:** **Зиганшина Лилия Евгеньевна**  
медицина илимдеринин доктору, профессор,  
Россия Кокрейнинин директору, Казан  
мамлекеттик медициналык университетинин  
федералдык мамлекеттик бюджеттик жогорку окуу  
жайынын фармакология кафедрасынын профессору

**Мусаева Дильфуза Махмудовна**  
медицина илимдеринин кандидаты, доцент.  
Абу Али ибн Сино атындагы Бухара мамлекеттик  
медицина институтунун фармакология жана  
клиникалык фармакология кафедрасынын башчысы

**Жетектөөчү уюм:** Казакстан Республикасынын коммерциялык эмес акционердик коомунун «Семей медициналык университети» (071400, Казакстан Республикасы, Чыгыш-Казакстан областы, Семей ш., Абай Кунанбаев көчөсү, 103).

Диссертациялык ишти коргоо 2022-жылдын 11-мартында саат 13<sup>00</sup> медицина илимдердин докторлук (кандидаттык) окумуштуулук даражасын коргоо боюнча Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университети жана Ош мамлекеттик университетине караштуу Д 14.20.608 диссертациялык кеңешинин жыйынында өткөрүлөт, дареги: 720000, Бишкек ш., Киев көчөсү, 44 Диссертацияны онлайн коргоодогу видеоконференциянын жеткиликтүү идентификатору <https://vc1.vak.kg/b/142-slq-yyq-dbn>

Диссертациялык иш менен (720000, Бишкек ш., Киев көчөсү, 44) Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин, Ош мамлекеттик университетинин (723500, Ош, Ленин көч., 331) китепканаларынан жана <http://vak.kg> сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2022-ж. «\_\_\_\_\_» февралында таратылган

Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы,  
медицина илимдеринин кандидаты, доцент

Т. С. Сабилова

## ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

**Диссертациянын темасынын актуалдуулугу.** Кургак учук бүткүл дүйнө жүзү боюнча саламаттыкты сактоонун негизги көйгөйү жана оорунун жана өлүмдүн негизги себеби бойдон калууда. Бүткүл дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюмунун эсеби боюнча, дүйнөдө жыл сайын өпкөнүн кургак учук инфекциясынын 9-10 миллион жаңы учуру катталат. Оорунун көбөйүшү биринчи кезекте калктын олуттуу бөлүгүнүн социалдык-экономикалык деңгээлинин начарлашына, медициналык тейлөөнүн сапатынын начарлашына, ошондой эле калктын миграциясына, адамдардын шартталган туруктуу жашаган жеринин белгисиздигине байланыштуу [World Health Organization 2020].

Д витамини жугуштуу оорулар менен күрөшүүдө маанилүү ролду ойнойт жана кургак учукту дарылоодо натыйжа берүүчү каражат болушу мүмкүн. Д витамининин жетишсиздигинен тийгизген терс таасирин далилдеген көптөгөн изилдөөлөр бар, мындан тышкары кальций-фосфор алмашуунун жөнгө салуучу классикалык функциясынан башка, Д витаминин жетишсиздигинин сөөктөн тышкары көрүнүштөрү активдүү изилденүүдө [Wu H., 2018; Junaaid K., 2019; Ganmaa D., 2020].

Ушул убакка чейин Д витамининин организмдеги кальций жана фосфор алмашуунун негизги гормондук жөнгө салуучусу болуп саналып келген, бирок акыркы жылдары анын көптөгөн башка биологиялык процесстердеги, анын ичинде иммундук системанын функцияларын жөнгө салуудагы ролу жөнүндө ынанымдуу далилдер табылып, чогултулган. Д витамининин препараттарын респиратордук синцитиалдык вирус (RSV) жана А (H1N1) гриппинин вирусу менен шартталган дем алуу жолдорунун инфекцияларынын (грипп, пневмония, КУ), өнөкөт бронхиттин алдын алуу, ашыкча сезгенүүнү басуу үчүн колдонуу перспективалары каралат.

Д витамини бактериялык инфекцияга жооп катары сезгенүүгө каршы цитокиндердин деңгээлин жөнгө салат, кальцитриол алынган иммунитеттин активдүүлүгүн төмөндөтөт жана тубаса активдүүлүктү күчөтөт. Сезгенүүнүн очогунда жайгашкан клеткаларда коргоочу мүнөзгө ээ болгон активдүү Д витамини метаболиттеринин концентрациясынын жергиликтүү көбөйүшү далилденген. Мына ошондуктан адам организмде Д витаминин алмашуунун механизмдерин сандык аныктоого жана түшүнүүгө кызыгуу күчөп баратат. Д витамин рецепторунун (VDR) генинин полиморфизминин таралышы расалык жана этникалык айырмачылыктар бар. Бир популяцияда кээ бир аллельдик варианттар басымдуулук кылат, башка популяцияда башкалары. VDR талапкер ген катары биздин көңүлүбүздү бурду, анткени бул генин бир катар полиморфизмдери  $D_3$  витамининин рецептордук таасирлерине таасир этет. [Huang S. J., 2016; Jaimni V., 2021].

Казакстан Республикасында Д витаминни генинин полиморфизмин изилдөө гендин полиморфизмин окуй элек, гендин Полимиморфизмди кабыл алгандыгы үчүн Д витамини, популярдуу калктын популяциясы актуалдуу болуп саналат. Жогорудагы аспектилер бул изилдөөнү жүзөгө ашыруу үчүн, анын максатын жана милдетин алдын-ала аныктоого түрткү берген.

**Ири илимий программалар, мекемелердин негизги илимий-изилдөө иштери, ошондой эле илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлгөн илимий-изилдөө иштери менен диссертациянын байланышы.** Диссертациялык иш демилгелүү болуп саналат

**Изилдөөнүн максаты:** Казакстан Республикасындагы ген VDR полиморфизм бирикмесин издөө. Кургак учук инфекциясынын патогендик таасиринин оорчулугунун прогнозунун таасирине баа берүү, ошондой эле клиникалык натыйжаны жакшыртуу боюнча өпкө кургак учук менен ооруган бейтаптарды дарылоо курсуна Д витаминин кошуунун натыйжалуулугун текшерүү.

#### **Изилдөөнүн милдеттери**

1. Д витамин рецепторунун ген полиморфизминин Казакстан Республикасынын түпкү калкына таралыш жыштыгынын аныктоо.

2. Д витамининин гендеринин жыштыктарын жана генотибинин жыштыктарын талдоо.

3. Гитаминдин локиттеринин жыштыгын жан Д витаминдин генинин жыштыгын бөлүштүрүүнүн өзгөрүлмөлүүлүгүнө баа берүү, Казакстан Республикасынын түпкү элин инфекциянын патогендик таасиринин катмарлануусунун протегендик натыйжалуулугун жогорулатуу.

4. Д витамининин, Казакстан Республикасынын түпкү элинин арасында өпкө КУ менен дарылоо схемасына дуушар болгон сокку урпактардын таасирин көзөмөлдөгөн эки жолу көрбөй туруп көзөмөлдөнгөн.

**Алынган натыйжалардын илимий жаңылыктары.** Генетикалык тестирлөөнүн жыйынтыгы боюнча биринчи жолу Казакстан Республикасынын жергиликтүү калкынын арасында Д витамининин рецепторун коддоочу VDR генинин *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* жана *Cdx2* полиморфтук маркерлеринин генотипинин бөлүштүрүлүшү аныкталып, изилденди. *ApaI* генотиптери менен кургак учук оорусунун ортосунда байланыш табылган. VDR генинде *ApaI* (rs7975232) (A) аллелинин болушу кургак учуктун пайда болуу коркунучун олуттуу түрдө азайтары аныкталган.

Генетикалык анализдин натыйжалары *FokI* ( $\chi^2=34,7$ ;  $P<0,001$ ) жана *BsmI* ( $\chi^2=11,32$ ;  $P<0,004$ ) генотиптеринин жыштыгы боюнча казак жана орус популяцияларынын ортосунда олуттуу айырмачылыктарды аныктады.

C/C *FokI* (rs10735810) жана C/C *ApaI* (rs7975232) генотиптери бар адамдар кургак учук менен ооругандардын тобунда өпкө тканынын бир

бөлүгүнөн ашык зыяны менен статистикалык жактан кыйла кеңири таралган, бул өпкө тканынын *C* аллелинин салымын болжолдойт. *VDR* генинин *FokI* (rs10735810) жана *ApaI* полиморфизмдери (rs7975232) өпкө туберкулезинде жабыркаган аймактын көбөйүшү байкалат.

Казакстан Республикасында биринчи жолу *D* витаминин стандарттуу дары-дармек менен дарылоо режимине киргизүү КУ дарылоонун натыйжасына олуттуу таасир этпегени аныкталган. Бул рандомизацияланган клиникалык изилдөөнүн далилдери кургак учуктун жашыруун инфекциясынын алдын алуу үчүн иммундук күч берүүчү агент катары анын эффективдүүлүгүн баалоо үчүн *D* витамининин жогорку, балким күнүмдүк дозаларын изилдөөчү кийинки сыноолордун зарылдыгын негиздейт..

**Алынган натыйжалардын практикалык мааниси.** Генетикалык тестирлөөнүн натыйжалары Казакстан Республикасынын жергиликтүү калкынын арасында витамин *D* рецепторлорун коддоочу *VDR* генинин полиморфтук маркерлеринин генотиптеринин таралышын изилдөөгө мүмкүндүк берди. Иштин натыйжалары кургак учукка жакындыгынын генетикалык негиздерин жалпы түшүнүүгө өбөлгө түзөт. Биринчи жолу өпкө КУ менен ооруган бейтаптардагы изилденүүчү ДНК локустарынын аллельдеринин жана генотиптеринин жыштыгынын статистикалык баасы алынды.

Изилдөө КУ инфекциясына каршы табигый иммунитеттин активдүүлүгүн жана адамдын организмдеги патологиялык активдүүлүктүн *M.tuberculosis* даражасын төмөндөтүүчү фактор катары, генетикалык факторлорду, витамин *D* рецептордук генинин полиморфизмдерин баалоого мүмкүндүк берди. Казакстан Республикасынын калкы арасында КУ дарылоодо *D* витаминин терапиялык максатта колдонуу. Диссертант алган илимий жыйынтыктар Казак улуттук медицина университетинин клиникалык фармакология кафедрасында ишке ашырылууда. С.Д. Асфендияров.

Бул багыттагы мындан аркы изилдөөлөр өлкөнүн ичиндеги ар кандай географиялык аймактарда КУ менен ооругандардын санын аныктоочу тобокелдик факторлорунун ортосунда себеп-салдарлык байланыштарды түзүүгө жана кургак учукка каршы күрөшүүнүн натыйжалуу стратегияларын негиздөөгө мүмкүндүк берет. Учурдагы эпидемиологиялык көзөмөл системасына персоналдаштырылган медицинага негизделген ыкмаларды киргизүү эпидемияга каршы күрөшүүнүн рационалдуу жолдорун жана чараларды аныктоого, алдын алуу жана дарылоо иш-чараларынын натыйжалуулугун жогорулатууга мүмкүндүк берет.

Илимий натыйжалар С.Д. Асфендияров атындагы Казак улуттук медицина университетинин клиникалык фармакология кафедрасында ишке ашырылууда (2020-жылдын 11-ноябрындагы аткаруу актысы).

### **Коргоо үчүн берилген диссертациянын негизги жоболору**

1. Өпкө кургак учугу менен ооруган бейтаптардагы D витамининин рецепторлорун коддоочу *VDR* генинин *FokI* полиморфтук маркеринин белгилүү генотипинин жана Казакстан Республикасынын түпкүлүктүү калкынын дени сак адамдардын ортосунда байланыш бар.
2. Өпкөнүн кургак учуктун көбүрөөк массалык жана катуу жабыркашы *C/C FokI* (rs10735810) жана *C/C ApaI* (rs7975232) генотиптери бар реципиенттерде кездешет.
3. Казакстан Республикасынын түпкү калкынын арасында өпкө КУ менен ооруган бейтаптарды дарылоо режимине изилденген дозаларда D витаминин киргизүү холекальциферолдун алгачкы жетишсиздиги бар пациенттерде да, ансыз да кургак учукту дарылоонун жыйынтыгына олуттуу таасирин тийгизген эмес.

**Изденүүчүнүн жеке салымы:** изилдөөнүн планын, максаттарын жана милдеттерин иштеп чыгууга катышуу, диссертациялык иштин негизги этаптарын ишке ашыруу: изилдөө темасы боюнча илимий адабияттардагы маалыматтарды талдоо жана жалпылоо, фактылык материалдарды чогултуу жана иштетүү, талдоо, жалпылоо, интерпретациялоо, өз изилдөөлөрүнүн маалыматтары жыйнактоо, макалаларды жазуу жана диссертациялык ишти жыйынтыктоо.

**Диссертациянын жыйынтыгын апробациялоо.** Диссертациянын негизги жоболору «Жекелештирилген медицина методологиясын өнүктүрүүдөгү клиникалык фармакология» (Москва, 2017-жылдын 14-апрели) аттуу эл аралык конференциясында баяндалган жана талкууланган. Иш фармакотерапиянын натыйжалуулугун жана коопсуздугун жогорулатууга багытталган келечектүү долбоор үчүн диплом менен сыйланды.

**Диссертациянын жыйынтыктарынын басылмаларда чагылдырылышынын толуктугу.** Диссертациянын негизги жоболору диссертациянын негизги илимий жыйынтыктарын жарыялоо үчүн сунушталган рецензияланган илимий мезгилдүү басылмалардын тизмесине кирген ата мекендик жана чет элдик басылмаларда жарыяланган 9 илимий макалада чагылдырылган. Бардык басылмалар диссертациялык иштин темасына туура келет.

**Диссертациянын структурасы жана көлөмү.** Диссертация 157 беттен турган машинкага басылган тексттин бетинде баяндалат жана кириш сөздөн, адабияттарга обзордон, «Материалдар жана изилдөө методдору» бөлүмүнөн, жеке изилдөөлөрдүн натыйжаларын чагылдырган бөлүмдөн, корутундулардан, практикалык сунуштардан, адабияттар тизмесинен, анын ичинде 24 орус тилиндеги адабий булактардан, англис тилинде 122 адабий булактардан жана тиркемелерден турат. Иш 3 формула, 33 таблица жана 15 цифра менен иллюстрацияланган.

## ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

**Биринчи бөлүмдө** (Литературага сереп салуу) иммундук система организмде *M. tuberculosis* болушуна тез жооп бергенине карабастан, бул патоген макрофагдардан коргоого, ошондой эле аларда көбөйүүгө көмөктөшүүчү бир катар механизмдерге ээ экенин көрсөтөт. Витамин D *M. tuberculosis* иммундук жооп кайтарууда маанилүү роль ойнойт, фаголизосомалардын пайда болушун да, микробго каршы пептид LL-37 өндүрүшүн да стимулдайт, ал тикелей бактериологиялык иммунорегативдүү натыйжа берет. Жеткиликтүү адабият маалыматтары ар кандай VDR полиморфизминин ортосундагы мамиле жөнүндө биргелешип корутунду болууга мүмкүндүк бербейт жана кургак учукка кабылып, дарылоого жооп берет. Ошого карабастан, бул маалыматтар бир топ кызыгуу, анткени алар тобокелдик топторун аныктоого, ошондой эле дарылоонун жаңы ыкмаларын өнүктүрүүгө өз салымын кошо алышы мүмкүн. Кошумча изилдөөлөр VDR гениндеги полиморфизмдердин ортосундагы байланышты аныктоо үчүн жетиштүү статистикалык күч менен жүргүзүлүшү керек жана кургак учукка кабылышы мүмкүн. Бул изилдөөлөрдө ар кандай этностордук топтордун арасында бир аз өсүмдүктөр, затаболизм жана алардын ар биринин таасири менен ооруган башка гендерге таасир эткен башка гендер. Заманбап изилдөөлөрдө алынган ачылыштардын түшүнүктүүлүгү ушул калктагы D витамининин абалын жакшыраак баалоо керектигин баса белгилейт.

**Экинчи глава** (материалдар жана изилдөө ыкмалары).

*2.1. Изилдөө топторун түзүү. Генетикалык текшерүүдөн өткөндөрдүн жалпы саны 200 адам, орточо жашы  $36,7 \pm 13,2$  жашты түздү.*

**Изилдөө объектилери.** Изилдөө үчүн эки топ түзүлгөн. Генетикалык сурамжылоонун жалпы саны 200 адам, орто жаш  $36,7 \pm 13,2$  жашты түзгөн. Негизги топко 106 бейтап, анын тарыхында өпкө кургак учук оорусу бар. *Критерийлерди иштетүү:* Казакстан Республикасында жашаган түпкү тургундар, жашы - 18 жаштан жогору жана андан жогору, гендер - эркектер менен аялдар, оору - өпкө кургак учугу. Контролдук топко 94 адам кирген, алар өпкө кургак учугу менен оорубаган дени сак адамдар болгон. *Киргизүү критерийлери:* КР аймагында жашаган жергиликтүү калк, жашы - 18 жаштан жогору жана жынысы - эркектер жана аялдар. *Четтетүү критерийлери:* КР түпкү калкы катары эсептелинбеген жашоочулар болуп саналат.

Кокусунан жасалган кош сокурлар менен башкарылуучу изилдөөдө 24 пациент катышты. Алардын ичинен 14 иликтөөчү дары-дармектерди алып, 10 орунду ээледі. Изилдөөгө киришинин критерийлеринин критерийлери кургак учук жөнүндө диагноз коюу (микроскопия, маданият, маданият эмес), ошондой эле Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюмунун клиникалык критерийлери, ошондой эле аймактагы жашаган жери Казакстан Республикасынын аймагы.

Биохалердин ичинен биоэтикалык стандарттарга ылайык жүргүзүлгөн биоетрдик стандарттарга ылайык жүргүзүлүп, изилдөөгө катышууга катышууга макулдук берүү менен жүргүзүлдү. Изилдөө Жергиликтүү И.М. Сеченов атындагы Москва мамлекеттик Медициналык Университетинин Этика боюнча комитети тарабынан 15.07.2015 жылы бекитилген (протокол №07-15).

Генетикалык изилдөөлөр ПЧР-ПДРФ (полимеразия чынжырынын реакциясы, андан кийин чектөөнүн фирморфизмин изилдөө) менен *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*, *Cdx2* жана аллель-спецификалык ПЧР ыкмасын колдонуу аркылуу жүргүзүлдү. Вена канынын топтолушу Алматы шаарынын (Казакстан) «Инфекцияларга каршы препараттар илимий борборунда» жүргүзүлдү. Клиникалык материалдардын генетикалык анализи Россиянын Саламаттыкты сактоо министрлигинин илимий борборунун Илимий борборунун "Венус канынын тосмосу ишке ашырылды. Россиянын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Медициналык колдонуудагы каражаттардын экспертиза жүргүзүү илимий борборунун Клиникалык фармакология борборунун Жекелештирилген медицина жана клиникалык фармакогентика бөлүмүндө жүргүзүлгөн.

**Изилдөө предмети:** D витамининин рецепторлорун коддоочу *VDR* генинин *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* жана *Cdx2* полиморфтук маркерлеринин генотипинин Казакстан Республикасынын жергиликтүү калкынын популяциясында бөлүштүрүлүшү; кургак учукка каршы курама химиотерапиянын эффективдүүлүгүнө D витаминин кабыл алуунун таасири.

**Холекальциферол** – Cholecalciferol - оозеки эритме, май, 0,5 мг / мл. 10 мл дарыны күрөң-кызгылт сары түстөгү жарыктан коргоочу айнек идиште 1 мл эритме (40 тамчы) камтыйт: Холекальциферол - 0,500 мг (витамин D<sub>3</sub> 20 000 МЕ туура келет). Өндүрүүчү: Merck KGaA, Дармштадт, Германия.

**Плацебо** - 10 мл холекальциферолсуз өсүмдүк майы, бир бөтөлкөдөгү күрөң кызгылт сары жарыктан коргоочу айнек.

Холекальциферол жана плацебо оозеки кабыл алынган. Изилдөөгө киргизилген бейтаптар 100 000 МЕ холекальциферол же плацебо кабыл алынган дароо изилдөөгө киргенден кийин, андан кийин 5 ай жана 8 ай изилдөөгө киргенден кийин болот. Ошондуктан, дарылоо аяктаган бейтаптар жалпысынан 300 000 МЕ холекальциферол же үч доза плацебо алышкан.

**2.2. Методы исследования полиморфизмов гена *VDR*.** Генетикалык изилдөө *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*, *Cdx2* чектөөлөрүн жана аллельге мүнөздүү ПТР ыкмасын (*Cdx2*) колдонуу менен PCR-RFLP (полимераздык чынжыр реакциясы, андан кийин чектөө фрагментинин узундугу полиморфизмин изилдөө) аркылуу жүргүзүлгөн. Кан алуу Кургак учук проблемалары боюнча улуттук борбордо (Алматы, Казакстан Республикасы) жүргүзүлгөн. Иликтөө учурунда Казакстандын ар кайсы аймактарынан келген бейтаптар медициналык



мекемеде дарыланып жатышкан. Кан алуудан кийин кандын уюп калышын болтурбоо үчүн үлгүлөр реагент менен кылдат аралаштырылды. Кан үлгүлөрү - 200С температурада тондурулуп, Алматыдан (Казакстан) Москвага (Россия) муз пакеттери салынган атайын жабылган идиште жеткирилген. Клиникалык материалды талдоо Россия Федерациясынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Дары-дармек каражаттарын экспертизалоо илимий борборунун клиникалык фармакология борборунун персоналдаштырылган медицина жана клиникалык фармакогенетика бөлүмүндө жүргүзүлдү.

*2.3. Изилдөө ыкмалары:* фармакогенетикалык, биохимиялык, клиникалык, иммунологиялык, микробиологиялык жана статистикалык.

*Изилдөөнүн купуялуулугу.* Изилдөөнүн катышуучуларынын аты-жөнү дарыгерге жана изилдөөчү медайымга гана белгилүү болгон. Медициналык документтерде маалыматтарды каттоодо коддор колдонулган. Жеке идентификациялык маалыматтар жашыруун сакталат жана КР мыйзамдарында белгиленген чектерде гана ачыкка чыгарылышы мүмкүн. Бул изилдөөлөр толугу менен жашыруун болгон.

Изилдөөнү текшерүү үчүн аудиторлорго, этикалык комиссиянын жана ыйгарым укуктуу органдардын өкүлдөрүнө документтер менен таанышуу мүмкүнчүлүгү берилген, мында маалыматтардын купуялуулугу жана изилдөөнүн катышуучуларынын анонимдүүлүгү бузулган эмес. Изилдөөнүн жыйынтыгы жарыяланганда анонимдүүлүк сакталган.

*2.4. Натыйжаларды статистикалык иштетүү* «INSTAT» статистикалык программалык пакетин жана Microsoft Office Word 2007 (Microsoft Excel 2007) тиркеме пакетин колдонуу менен Intel Pentium 4 процессоруна негизделген персоналдык компьютерде жүргүзүлдү.

Натыйжаларды статистикалык иштетүү да Graph Pad In Stat 3.10 программасын (<https://www.graphpad.com>) жана «Ген-эксперт» программасын колдонуу менен жүргүзүлдү.

Аллель жана генотип жыштыктары  $\chi^2$  тестинин жардамы менен салыштырылган жана үлгүлөрдүн Харди-Вайнберг мыйзамына шайкештиги текшерилген.

**Үчүнчү бөлүмдө** (Өздүк изилдөөлөрдүн натыйжалары) 12-хромосомада (q13–14 сегментинде) жайгашкан жана 60 миң базалык жуптан түзүлгөн *VDR* генин изилдөө боюнча генетикалык изилдөөлөрдүн жыйынтыктарынын анализин берет. Биздин изилдөөбүздө биз *VDR* ген полиморфизмдери менен кургак учуктун ыктымалдыгынын ортосунда кандай байланыш бар экенин жана кургак учуктун коркунучу менен айрым аллельдердин же бүт гаплотиптердин болушунун ортосунда байланыш бар-жогун аныктоого аракет кылдык. Изилдөөлөр 5 полиморфизм боюнча жүргүзүлдү - *VDR* генинин *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* жана *Cdx2*.

### 3.1. *FokI* генинин полиморфизмине ылайык генотиптердин бөлүштүрүлүшү (rs10735810)

Аллел *C* 71,7% жыштыгы менен негизги топто кездешет, контролдоо тобунда - 69,1%. Аллель *T* негизги топто пайда болот жыштыгы 28,3%, контролдоо тобунда - 30,9%. Негизги топто (куркак учук менен) 60 (56,6%), 32 (30,2%) жана 14 (13,2%) генотиптер, көзөмөл тобунда (дени сак) 44 (46,8%), 36 (44,7%) жана *C/C*, *C/T* жана *T/T* үчүн тиешелүүлүгүнө жараша 8 (8,5%) генотип. Анализ бул эки топтун ортосундагы генотиптерди бөлүштүрүүдө олуттуу айырмачылыктарды ачып берген жок ( $\chi^2_{\text{Эмп}} = 4.747, p > 0,05$ ).

*FokI* полиморфизминин генотипине жараша белок активдүүлүгүндө айырма бар экендигине карабастан, биздин изилдөөбүз бул полиморфизмдин куркак учуктун пайда болуу ыктымалдуулугуна таасирин тапкан жок. *FokI* полиморфизминин *T* генотипинин болушуна байланыштуу белоктун активдүүлүгүнүн жогорулашы организмдин куркак учукка туруктуулугун жогорулатуу үчүн жетишсиз болушу мүмкүн. *VDR* ген полиморфизминин *FokI* генотиптеринин жыштыгын ар түрдүү улуттагы өпкө куркак учугу менен ооруган бейтаптар арасында бөлүштүрүүнү талдоо (1 табл.) казактар менен орустардын ортосундагы олуттуу айырмачылыктарды ачып берди ( $\chi^2=34,7$ ;  $P<0,001$ ) жана орустар менен башкырлардын ортосунда ( $\chi^2=15,97$ ;  $P<0,0001$ ) (табл. 3.8). Орус улутундагы пациенттерде *VDR C/T* аллелинин жыштыгы башкыр улутундагы пациенттерге (35,3%,  $P<0,01$ ) караганда көбүрөөк кездешкен (71,1%).

3.8-таблица – *VDR* ген полиморфизминин *FokI* генотиптеринин жыштыгын ар түрдүү улуттагы өпкө куркак учугу менен ооругандардын салыштыруу анализи

№	Пациенттер топтору өпкө куркак учугу	$\chi^2$ (P)		
		Орус	Татарлары	Башкырлар
1.	Казак тектүү пациенттер	<b>34,7 (0,001)</b>	12,6 (0,002)	2,5 (0,28)
2.	Орус тектүү бейтаптар	-	4,39 (0,12)	<b>15,97 (0,000)</b>
3.	Татар тектүү бейтаптар	-	-	5,80 (0,05)

### 3.2. *BsmI* ген полиморфизмине ылайык генотиптердин бөлүштүрүлүшү (rs1544410)

Аллел *A* 16% жыштыгы менен негизги топто кездешет, контролдоо тобунда - 20,2%. Allele *G* 84% жыштыгы менен негизги топто кездешет, контролдоо тобунда - 79,8%. Негизги топто (куркак учук менен) 4 (3,8%), 26 (24,5%) жана 76 (71,7%) генотиптер, көзөмөл тобунда (дени сак) 6 (6,4%), 26

(27,7%) жана *A/A*, *G/A* жана *G/G* үчүн 62 (65,9%) генотип, тиешелүүлүгүнө жараша. Талдоо бул эки топтун ортосунда генотиптердин бөлүштүрүлүшү боюнча олуттуу айырмачылыктарды көрсөткөн эмес ( $\chi^2_{\text{Эмп}} = 0.676, p > 0,05$ ).

Бул маалыматтар *G/G* генотипинин D витамининин көбүрөөк өндүрүлүшүнө жооптуу экенин көрсөтүп турат, бул сөөк тканында кальцийдин көбөйүшүнө алып келет, бул сыныктардын азайышын жана сөөктүн минералдык тыгыздыгынын жогорулашын түшүндүрөт. Бирок, биздин изилдөөбүздө кургак учуктун генотипинин болушуна жараша статистикалык маанилүү айырмачылыктар табылган жок.

3.13-таблица – *VDR* генинин *BsmI* полиморфтук локусунун генотиптик жыштыктары боюнча калктын гетерогендүүлүгүн талдоо

№	Пациенттер топтору өпкө кургак учугу	$\chi^2$ (P)			
		Орустар	Ирандыктар	Африкалык	Европалыктар
1.	Казактар	14,13 (0,001)	65,98 (0,001)	2,97 (0,22)	88,7 (0,001)
2.	Орустар	-	10,44 (0,006)	9,01 (0,01)	34,5 (0,001)
3.	Ирандыктар	-	-	78,1 (0,001)	15,7 (0,001)
4.	Африкалык (Гвинея, Гамбия)	-	-	-	96,3 (0,001)

*VDR* генинин полиморфизминин *BsmI* генотиптеринин жыштыгын бөлүштүрүүнүн талдоо кургак учук менен ооруган ар кандай улуттагы пациенттердин ортосунда казактар менен орустардын ( $\chi^2 = 11,32; P < 0,004$ ) жана африкалыктардан башка этникалык топтордун ортосунда олуттуу айырмачылыктар аныкталган (2 табл.).

### 3.3. *ApaI* ген полиморфизмине ылайык генотиптердин бөлүштүрүлүшү (rs7975232)

Аллел *A* 29,2% жыштыгы менен негизги топто кездешет, контролдоо тобунда - 41,5%. Аллел *C* 70,8% жыштыгы менен негизги топто кездешет, контролдоо тобунда - 58,5%. Негизги топто (кургак учук менен) 10 (9,4%), 42 (39,6%) жана 54 (51%) генотиптер, контролдоочу топто (дени сак) 12 (12,8%), 54 (57,4%) жана *A/A*, *C/A* жана *C/C* үчүн 28 (29,8%) генотип, тиешелүүлүгүнө жараша. 3-таблицада келтирилген маалыматтар *A* аллелинин таралышы менен кургак учукка көбүрөөк туруктуулуктун ортосунда олуттуу байланышты көрсөтөт. Демек, *VDR* генинде *ApaI* (rs7975232) аллелинин (*A*) болушу КУ пайда болуу коркунучун олуттуу түрдө азайтат. Талдоо бул эки топтун ортосунда генотиптердин бөлүштүрүлүшүндө олуттуу айырмачылыктарды аныктады. ( $\chi^2_{\text{Эмп}} = 9.24, p = 0,01$ ).

3.16-таблица – Өпкө кургак учугу менен ооруган жана дени сак адамдарда *ApaI*

генинин (rs7975232) полиморфизмине ылайык генотиптердин бөлүштүрүлүшү

Генотип	Сыноолордун саны (n = 200)		$\chi^2$	P
	Негизги топ (n = 106)	Контролдук топ (n = 94)		
A/A	10	12	9,24	0,01*
C/A	42	54		
C/C	54	28		
M $\pm$ $\delta$	35,33 $\pm$ 22,74	31,33 $\pm$ 21,20		

#### 3.4. *TaqI* ген полиморфизмине ылайык генотиптердин бөлүштүрүлүшү (rs731236)

Аллел C 13,2% жыштыгы менен негизги топто кездешет, контролдоо тобунда - 18,1%. T-аллели негизги топто кездешет жыштыгы 86,8%, контролдоо тобунда - 81,9%. Негизги топто (кургак учук менен) 2 (1,9%), 24 (22,6%) жана 80 (75,5%) генотиптер, көзөмөл тобунда (дени сак) 6 (6,4%), 22 (23,4%) жана тиешелүүлүгүнө жараша C/C, C/T жана T/T үчүн 66 (70,2%) генотиптери. Талдоо бул эки топтун ортосунда генотиптердин бөлүштүрүлүшү боюнча олуттуу айырмачылыктарды көрсөткөн эмес ( $\chi^2_{\text{эмп}} = 0.417$ ,  $p > 0,05$ ). Изилдөө *TaqI* генотипинин жана кургак учук оорусунун ортосунда эч кандай байланышты тапкан жок. Ошондой эле, ар кандай этникалык бейтаптарды бири-бири менен салыштырганда талданган полиморфтук локустун генотиптик жыштыктарынын жайгашкан жеринде эч кандай айырмачылыктар табылган жок.

#### 3.5. *Cdx2* ген полиморфизмине ылайык генотиптердин бөлүштүрүлүшү (rs11568820)

Аллел G 80,2% жыштыгы менен негизги топто кездешет, контролдоо тобунда - 78,7%. Аллель A негизги топто кездешет, жыштыгы 19,8%, контролдоо тобунда - 21,3%. Негизги топто (кургак учук менен) 72 (67,9%), 26 (24,5%) жана 8 (7,6%) генотиптер, контролдоочу топто (дени сак) 62 (66%), 24 (25,5%) жана G/G, G/A жана A/A үчүн 8 (8,5%) генотип. Талдоо бул эки топтун ортосунда генотиптердин бөлүштүрүлүшү боюнча олуттуу айырмачылыктарды көрсөткөн эмес ( $\chi^2_{\text{эмп}} = 0,107$ ,  $p > 0,05$ ).

Биздин изилдөөбүздө *Cdx2* полиморфизминин генотиптери менен дененин кургак учукка туруктуулугунун ортосунда эч кандай байланыш табылган жок, бирок бул организмдеги кальцийдин деңгээли бул полиморфизм үчүн роль ойногонуна байланыштуу болушу мүмкүн жана *Cdx2* таасирин андан ары изилдөө зарыл. Денедегі кальцийдин деңгээлине жараша кургак учукка туруктуулук боюнча полиморфизм генотиптери.

Биздин изилдөөбүздө *TaqI* генотиптери менен кургак учук оорусунун ортосунда эч кандай байланыш табылган жок, бирок *ApaI* генотиптери менен кургак учук оорусунун ортосунда байланыш табылган. *VDR* генинде *ApaI* (rs7975232) аллелинин (A) болушу кургак учуктун пайда болуу коркунучун олуттуу түрдө азайтары аныкталган. Мунун мүмкүн болгон түшүндүрмөсү *BsmI*, *ApaI* жана *TaqI* полиморфизмдери *VDR* генинин 3'-регулятордук аймагында локализациялангандыгына байланыштуу болушу мүмкүн, бул аларды бир гаплотипке бөлүп алууга мүмкүндүк берет. *VDR* генинин 3'UTR аймагы экспрессияны жөнгө салууда, биринчи кезекте мРНКнын туруктуулугун жөнгө салуу менен байланыштуу. Демек, кургак учукка туруктуулукка жекече полиморфизмдер эмес, гаплотиптер, анын ичинде бардык үч полиморфизм таасир этиши мүмкүн. Ошентип, *GAT* жана *ACC* сыяктуу гаплотиптерди талдоо жана сүрөттөлгөн үч полиморфизмден обочолонгон ар кандай гаплотиптер менен топтордогу оорунун көрсөткүчүн салыштыруу кызыктуу көрүнөт.

Генетикалык анализдин натыйжалары өпкө кургак учугу менен ооруган бейтаптар арасында *VDR* ген полиморфизминин *FokI* ( $\chi^2=34,7$ ;  $P<0,001$ ) жана *BsmI* ( $\chi^2=11,32$ ;  $P<0,004$ ) генотиптеринин жыштыгында казак жана орус популяцияларынын ортосунда олуттуу айырмачылыктарды аныктады. Бул изилденүүчү гендердин аллельдик жыштыктарында белгилүү бир популяциялык айырмачылыктардын болушу менен шартталышы мүмкүн, анткени ар бир этностун калыптануу жана өнүгүү тарыхы узакка созулган.

Талдоодон алынган генотиптердин витамининин түзүлүшүнүн түзүлүшүнө таасир этиши мүмкүн деп болжолдоп, дудуктардын дюжеторунун түзүмүнө таасир этиши мүмкүн, бул макрофагдарды активдештирүү жана кургак учуктун өсүшүн микобактериясынын өсүшүн активдештире алат деп айтууга болот.

Андан ары кургак учукта жеңил кыйратуучу көлөмү менен ар түрдүү полиморфизмдердин ассоциацияларын издөө жүргүзүлгөн. Өпкөнүн экинчи кургак учугу менен пациентти изилденип алуу жабыркоо көлөмүнө жараша эки топко бөлүнгөн. Биринчи топту кургак учук процесси чектелген (бирден ашык эмес) оорулуулар түзгөн. Экинчи топ оорунун таралган түрү менен ооруган бейтаптардан турган (зааранын көлөмү бир бөлүктөн ашык). 4-таблицадан көрүнүп тургандай, кургак учук менен ооруган бейтаптардын тобунда өпкө ткандарынын көлөмү бир фракциядан ашкан, кургак учук менен ооругандардын үлгүсүнө караганда, өпкө тканынын бөлүкчөсүнөн азыраак жабыркашы менен ооругандардын үлгүсүнө караганда, жеке адамдар менен *C/C FokI* (rs10735810) жана *C/C ApaI* генотиптери катталган.(rs7975232).

3.30-таблица – Өпкө кыртышынын бузулушунун ар кандай көлөмү менен кургак учук менен ооруган бейтаптардын топторунда аллель жыштыгы жана алардын ортосундагы салыштыруу

Полиморфизм	Генотип	Сыноолордун саны (n = 106)		$\chi^2$	P
		Бир үлүш же азыраак (n = 68)	Эки жана андан көп (n = 38)		
<i>FokI</i> (rs10735810)	C/C	0,5294	0,6316	8,358	p<0,05
	C/T	0,2941	0,3158		
	T/T	0,1765	0,0526		
<i>BsmI</i> (rs1544410)	A/A	0,0588	0,0000	1,322	p>0,05
	G/A	0,2647	0,2105		
	G/G	0,6765	0,7895		
<i>ApaI</i> (rs7975232)	A/A	0,1471	0,0000	8,458	p<0,05
	C/A	0,4118	0,3684		
	C/C	0,4412	0,6316		
<i>TaqI</i> (rs731236)	C/C	0,0294	0,0000	3,29	p>0,05
	C/T	0,2647	0,1579		
	T/T	0,7059	0,8421		
Cdx-2 (rs11568820)	G/G	0,6471	0,7368	2,256	p>0,05
	G/A	0,2647	0,2105		
	A/A	0,0882	0,0526		

Ошентип, өпкө кургак учугунда жабыркаган аймактын көбөйүшүнө VDR генинин *FokI* (rs10735810) жана *ApaI* (rs7975232) полиморфизмдеринин C аллелинин кошкон салымы жөнүндө сөз кылууга болот. VDR генинин *FokI* (rs10735810) полиморфизми кургак учук менен байланышты көрсөтпөсө да, анын "мутанттык" аллели оорунун жүрүшүнө терс таасирин тийгизип, өпкө тканынын бузулушун шарттап, жабыркоонун масштабын жогорулаткан.

**3.6. Казакстан Республикасындагы демографиялык байкоонун сайтында өпкө кургак учук менен ооруган бейтаптарды рандомизацияланган, кош сокур, плацебо-контролдуу изилдөөнүн жыйынтыгы.** 24 бейтап клиникалык сыноого катышуу үчүн тандалып алынган: 14 пациент 1-топко кирди жана изилдөөгө киргизилгенден кийин дароо изилденген препараттын биринчи дозасын алышты - 100 000 МЕ холекальциферол, экинчи топко изилдөөгө киргизилгенден кийин дароо плацебо алган 10 пациент кирген.

Базалык мүнөздөмөлөр, анын ичинде орточо жаш, дене массасынын индекси, өпкө КУ түрү, CD41 Т-лимфоцитинин (CD4) баштапкы деңгээли, D витамининин базалык концентрациясы, D витамини менен плацебо менен ооруган бейтаптардын КУ оордук даражасынын упайлары олуттуу айырмаланган эмес. Окууну таштоо үчүн баштапкы мүнөздөмөлөр өзүнчө талданган жана толук байкоо жүргүзгөндөн олуттуу айырмаланган эмес.

**Жагымсыз окуялар.** Изилдөөнүн жүрүшүндө кийлигишүүлөрдүн коопсуздугу көзөмөлдөндү. Симптомдор негизги тарыхты алуунун бир бөлүгү катары киргизилген, анткени терс таасирлер (ТТ) көбүнчө изилдөөгө кирген пациенттер тарабынан билдирилген, бул учурда 24 пациенттин бсы изилдөө препаратын алганга чейин симптомдордун бирин билдиришкен. Бул бул жагымсыз таасирлери кургак учукка каршы терапия менен байланыштуу экенин билдирет.

Кургак учуктан башкасы үчүн комбинацияланган терапия режимине D витаминин кошуунун коопсуздугуна мониторинг жүргүзүүдө мүмкүн болгон гиперкальциемия менен байланышкан жагымсыз таасирлерге өзгөчө көңүл бурулган: жүрөк айлануу, кусуу, ашыкча чаңкоо, анорексия, бөйрөктөгү таштын симптомдору жана баш аламандык. 2 ай өткөндөн кийин, 2 гана бейтаптар ашыкча чаңкоо терс таасирин билдирди: 14 дон 1 (7,1%) витамин D тобунда ТТ билдирди жана 10 дон 1 (1%) плацебо тобунда ( $P = 0,31$ ).

Биз 12 пациентте 2 айдан кийин жана 8 ай дарылоодон кийин 12 пациентте кандагы кальцийдин концентрациясын өлчөдүк. Эгерде 2 айдан кийин алынган контролдук үлгүлөрдөгү кальций концентрациясынын биринчи аралык анализинен кийин гиперкальциемия аныкталбаса, 1-топтогу пациенттер 5 жана 8 айдан кийин D витамининин үзгүлтүксүз дозаларын алышкан.

2 ай дарылоодон кийин, алгачкы 12 пациентте альбуминге туураланган кан плазмасындагы кальций витамин D тобу үчүн 2,05 ммоль/л (95% ИА [ишеним аралыгы], 1,98-2,12) жана 2,09 (95% ИА, 2,01-2,17) плацебо тобу үчүн болгон.

1-топтогу бир пациентте альбумин менен дарыланган кан плазмасындагы кальцийдин контролдук диапозону ашты (2,93 ммоль/л) жана 2-топтогу эки пациентте (плацебо), альбумин менен дарыланган кан плазмасындагы кальцийдин көрсөткүчтөрү 2,92-3,02 ммоль/л болду.

8 айдан кийин альбумин менен дарыланган плазмадагы кальцийдин орточо мааниси бир аз жогору болгон (2,17 каршы 2,19 ммоль/л), бирок гиперкальциемия белгилери байкалган эмес.

**Баштапкы натыйжа.** КУ упайларынын масштабынын жана оорунун клиникалык жакшыруу убактысынын өзгөрүшү (катуу классынын төмөндөөсү) эки топто тең бирдей болгон.

Какырыктын үлгүлөрү бардык пациенттерден эки жумада бир жолу алынды, бирок какырыкты конвертациялоо ылдамдыгы 16 мазогу оң пациенттердин арасында айырмаланган эмес.

Бейтаптардын дене салмагы жана CD4 санынын өзгөрүшү да талданган. Дарылоонун 8 айында дене салмагынын орточо өсүшү витамин D тобунда 5,9 кг же 11,1% жана плацебо тобунда 5,7 кг же 11,8% түздү ( $P = 0,9$ ). Витамин D алган 14 бейтаптын 8 (57%) салмактын өсүшү 10% ашкан. Плацебо тобунда бейтаптардын 50% (10 дон 5) дене салмагынын 10% дан ашыгын алган ( $P = 0,48$ ).

8 ай кийинки CD4 медианалык саны изилдөө киришине караганда жогору болгон, бирок эки дарылоо тобунун ортосунда олуттуу айырмаланган эмес. Витамин D тобунда 9 пациентте CD4 орточо саны 592 клетка/мл (95% ИА, 513–671) жана плацебо тобунда 9 пациентте CD4 орточо саны 635 клетка/мл (95% ИА, 556–714).

8 ай байкоо боюнча эки топтогу жупташкан CD4 саны 13 бейтаптарда жеткиликтүү болгон. D витамини менен дарыланган 7 пациенттин арасында CD4 саны 50 клетка/мл (95% ИА, 257-158) жана плацебо тобунда 6 клетка/мл (95% ИА, 2109 орточо өскөн 95 ке чейин).

12 айлык байкоо мезгилинде бардык себептерден 2 өлүм катталган, витамин D тобунда 14 кишинин 1 (7,1%) жана плацебо тобунда 10 дун 1 (10%).

#### **Стратификацияланган анализ: D витамининин жетишсиздиги.**

D витаминин киргизүүнүн фармакологиялык таасири витамин D жетишсиздиги менен ооруган пациенттерде гана байкалышы мүмкүн болгондуктан, биз бул эки топко витамин D менен ооруган бейтаптарды комплекстүү терапия режимине киргизүүнүн натыйжаларын алдын ала талдоо эмес, аналитикалык түрдө өз-өзүнчө бааладык..

Дарылоонун башталышында бейтаптардагы кургак учук боюнча шкала боюнча орточо көрсөткүчтөр кан сары суусунун курамындагы D витамининин деңгээлине жараша айырмаланып турганы, бирок анчалык деле чоң болбогону аныкталган. Ошентип, өпкө кургак учугу менен ооруган 18 бейтапта D витамининин нормалдуу деңгээли менен өпкө кургак учук шкаласы боюнча орточо балл 6,5 (95% ИА, 6,2-6,8) өпкө кургак учугу менен ооруган 5 бейтапка салыштырмалуу VDI (D витамининин жетишсиздиги) болгон. ) өпкө кургак учук шкаласы боюнча орточо балл 6,8 (95% ИА, 6,5-7,1) жана өпкө кургак учук менен ооруган 2 бейтапта VDI менен - 7,1 (95% ИА, 6,3-7,9)



Дарылоонун аягында өпкө кургак учук шкаласы упайлары дарылоонун башталышында бейтаптардагы D витамининин деңгээлине жараша олуттуу айырмачылыктарды көрсөткөн. Ошентип, өпкө кургак учугу менен ооруган 17 бейтаптын 11 бейтаптын дарылоонун башында нормалдуу D витамини бар, 8-айдагы өпкө кургак учук шкаласы боюнча орточо балл 0,7 (95% ИА, 0,5-) түздү. 0,9), ал эми 5 бейтапта баштапкы VDI - 1,3 (95% ИА, 1,0 -1,6). Ошол эле учурда, баштапкы VDI менен ооруган бейтаптарда өпкө кургак учук шкаласы дарылоонун 8-айындагыга караганда бир аз төмөн болгон: D витаминин алган 5 пациенттин арасында орточо балл 1,1 (95% ИА, 0,8-1,4) болгон. 1,4 (95% ИА, 1,0-1,9) плацебо менен дарыланган 4 бейтаптардын арасында ( $P = 0,21$ ).

*Витамин D абалы дарылоонун 2 жана 8 айларында.* Витамин D абалы кийинки 2 жана 8 ай бааланган. Изилдөөлөр пациент изилдөөгө киргизилген D витамининин биринчи дозасын алгандан 2 ай өткөндөн кийин жана экинчи дозадан 3 айдан кийин жүргүзүлгөн.

2 ай байкоо жүргүзүүдөн кийин талдоо үчүн 17 үлгү, ал эми 8-айда - 12 үлгү бар. Эки учурда тең D витамининин метаболизминин аралык продуктусу болгон 25(OH)D<sub>3</sub> кан плазмасынын концентрациясынын көбөйүшү жупташкан үлгүлөрдү кошкондо жана 2 жана 8 айдан кийин 12 пациентте аныкталган.

D витамини менен дарыланган пациенттердин тобунда 25(OH)D<sub>3</sub> концентрациясы 2 айдан кийин 78 нмоль/л (95% ИА, 75-81) 103 нмоль/л (95% ИА, 99-108) чейин жогорулаган, ал эми байкоонун 8-айынын акырына карата бул көрсөткүч иш жүзүндө өзгөргөн жок жана 102 (95% ИА, 94-102) түздү.

25(OH)D<sub>3</sub> көбөйүшү да плацебо тобунда болгон: 2 айдан кийин 25 (OH) D<sub>3</sub> орточо концентрациясы 105 нмоль/л чейин көбөйгөн (95% ИА, 99-110). Бирок, байкоонун 8-айынын аягында бул көрсөткүч D витаминин алган бейтаптар тобуна караганда бир аз азайып, 95 нмоль/л (95% ИА, 89-102) түзгөн.

VDD (жетишсиздиги жок) / VDI (жетишсиздиги менен) менен ооругандардын санынын изилдөөгө киргизилгенге чейин, 2 жана 8 айлык байкоодон кийин катышы эксперименталдык топ менен плацебо тобунун ортосунда олуттуу айырмачылыктарга ээ болгон эмес.

Бул плацебо тобунда, кан сывороткасы витамин D деңгээлинин жогорулашы азыраак байкалган. Эксперименталдык топтун пациенттеринде байкоо мезгилинин аягында кандын сывороткасында D витамининин концентрациясынын жогорулашы белгиленген. Негизги витамин D жетишсиздиги менен ооругандардын арасында: 25 (OH) D<sub>3</sub> концентрациясы 75 нмоль/лден аз пациенттерде 60 нмоль/л (95% ИА, 57-63) 102 нмоль/л чейин жогорулаган (95% ИА, 93- 110), ал эми плацебо тобунда ал 60 нмоль/л (95% ИА, 57-63) 95 нмоль/л (95% ИА, 85-106) чейин жеткен.

Берилген маалыматтардан көрүнүп тургандай, алынган маалыматтар D витамининин баштапкы жетишсиздиги бар пациенттерде жана витамин D

жетишсиздиги жок пациенттерде өпкөнүн КУ дарылоонун схемасына изилденген дозада D витаминин киргизүүдөн олуттуу дифференциалдык эффекттерди көрсөткөн эмес.

Ошентип, биздин изилдөөбүздүн клиникалык акыркы чекиттерин (өлүм, КУ шкаласынын баллдарынын өзгөрүшү, оорунун оордук классынын төмөндөшү) жана «суррогат» көрсөткүчтөрүн (дене салмагы, какырыкты конвертациялоо көрсөткүчтөрү, 25 (ОН) D<sub>3</sub> кан сары суусунун деңгээли талдоонун негизинде, CD4 лимфоциттеринин саны) D витамини менен дарыланган пациенттердин тобу менен плацебо тобунун ортосунда статистикалык маанилүү айырмачылыктар болгон эмес.

Бирок, бул кичинекей рандомизацияланган клиникалык изилдөөнүн жыйынтыктарын баалоодо, рандомизацияланган клиникалык изилдөөгө киргизилген бейтаптар жалпы калктын потенциалдуу айырмачылыктарына ээ болушу мүмкүн экенин эске алуу керек. Мындан тышкары, D витаминин өлчөө кымбат болгондуктан жана атайын лабораториялык жабдууларды талап кылгандыктан, өпкө КУ менен ооруган бардык бейтаптарда D витаминин өлчөө ресурстары жетишсиз болгон шарттарда күнүмдүк болушу күмөн. Биздин максат пульмонология жана фармацевтика тармагынын ресурстарында өпкө кургак учугу менен ооруган бейтаптар үчүн витамин D башкаруунун пайдалуу экендигин аныктоо үчүн ушундай шарттарда D витамининин терапиялык потенциалын текшерүү болгон.

Жогоруда көрсөтүлгөндөй, бул изилдөөдө колдонулган витамин D дозалары, аны кабыл алган бейтаптарда D витамининин деңгээлине узак мөөнөттүү таасир тийгизген эмес. Биздин учурда эффекттин жоктугу изилдөө препаратын кабыл алуу үчүн субоптимальдуу дозаны же субоптимальдуу интервалды колдонууга байланыштуу болушу мүмкүн деп эсептейбиз.

D витамининин деңгээли дарылоо жана плацебо топторунда 2 айлык байкоодо жогору болгондугу кызык жана күтүүсүз болду. D витамининин бир жогорку дозасынын жарым ажыроо мезгили 2 айды түзөт жана үлгүлөр мурда талдоо үчүн жеткиликтүү болбогондуктан, айырмачылык КУ режимине D витаминин кошкондон кийин дароо байкалышы мүмкүн. Бейтаптардын көп бөлүгү медициналык кийлигишүүгө чейин нормалдуу витамин D деңгээли болгон, ал эми көрсөтүлгөн доза белгисиздик менен ооруган бейтаптар үчүн да оптималдуу эмес болсо, 2 айдан кийин топтордун ортосунда эч кандай айырма болбойт. КУ стандарттуу дарылоодо D витаминин кайталап өлчөө боюнча биздин изилдөөгө чейин эч кандай маалымат жок, ошондуктан 2 айдан кийин витамин D деңгээлинин жогорулашы нормалдуу көрүнүш болушу мүмкүн. Муну КУ менен ооруган бейтаптар дарылоонун интенсивдүү фазасында оорунун ордун толтуруу үчүн үй-бүлөнүн тамактануусунан көбүрөөк үлүш алышы менен да түшүндүрүүгө болот. Биздин тажрыйбабызда өпкө КУ менен

ооругандар этке жана жумурткага бай диетада болушкан, бул өз алдынча тамак-аштан D витаминин алууну көбөйтөт.

Кошумчалай кетсек, D витамининин деңгээлинин жогорулашы күн радиациясынын витамин D табигый синтезине тийгизген таасири менен байланыштуу болушу мүмкүн. Бирок бул маселе биздин изилдөөбүздүн предмети болгон эмес. Ошол эле учурда, микобактерияларды ээлебей калган макрофагдар тарабынан гидроксилделбеген D витамининен 25(OH)D<sub>3</sub> активдүү синтези плацебо менен ооруган бейтаптарда кан плазмасындагы D витамининин концентрациясын жогорулатуунун кошумча механизми болушу мүмкүн деген маалыматтар бар.

### КОРУТУНДУ:

1. Казакстан калкында витамин D рецептордук генинин полиморфизминин пайда болуу жыштыгы: *FokI* боюнча: кургак учук менен ооругандар: C/C –0,566, C/T –0,302, T/T –0,132; дени сак адамдардын тобунда: C/C –0,468, C/T –0,447, T/T –0,085. *BsmI* боюнча кургак учук менен ооругандар: A/A – 0,038, A/G –0,245, G/G –0,717; дени сак адамдардын тобунда: A/A – 0,064, A/G –0,277, G/G –0,660. *ApaI* боюнча кургак учук менен ооругандар: A/A –0,038, C/A –0,245, C/C –0,717; дени сак адамдардын тобунда: A/A –в 0,064, C/A –0,277, C/C –0,660. *TaqI* боюнча кургак учук менен ооругандар: C/C –0,019, C/T –0,226, T/T –0,755; дени сак адамдардын тобунда: C/C – 0,064, C/T –0,234, T/T –0,702. *Cdx2* боюнча кургак учук менен ооругандар: G/G –0,679, G/A –0,245, A/A – 0,075; дени сак адамдардын тобунда: G/G –0,660, G/A –0,255, A/A –0,085.

2. Өпкө КУ менен ооруган бейтаптардын топторунун жана дени сак адамдардын ортосундагы витамин D рецепторунун генинин полиморфизмдерин салыштыруу *ApaI* (rs7975232) полиморфизминде статистикалык маанилүү айырмачылыктарды аныктады. Демек, *VDR* генинде *ApaI* (rs7975232) (A) аллелинин болушу КУ пайда болуу коркунучун олуттуу түрдө азайтат. Талдоо бул эки топтун ортосундагы генотиптердин бөлүштүрүлүшүндө олуттуу айырмачылыктарды көрсөттү.

3. Ар бир полиморфизм үчүн D витамининин рецепторунун генинин полиморфтук локустарынын аллель жыштыктары жана генотиптери эсептелген: *FokI* боюнча: Аллел C 71,7% жыштыгы менен негизги топто кездешет, контролдоо тобунда - 69,1%. T-аллели негизги топто кездешет жыштыгы 28,3%, контролдоо тобунда - 30,9%. *BsmI* боюнча: негизги топтогу аллель A - жыштык 16%, контролдоо тобунда - 20,2%. Негизги топто G аллели 84% жыштыгы менен кездешет, контролдоо тобунда - 79,8%. негизги топто *ApaI* үчүн A аллели 29,2% жыштыгы менен кездешет, контролдоо тобунда - 41,5%. Негизги топто, аллель C 70,8% жыштыгы менен кездешет, контролдоо

тобунда – 58,5%. негизги топто *TaqI* үчүн *C* аллели 13,2% жыштыгы менен кездешет, контролдоо тобунда - 18,1%. Негизги топто, аллель *T* 86,8% жыштыгы менен кездешет, контролдоо тобунда – 18,1%. негизги топто *Cdx2* үчүн *G* аллели 80,2% жыштыгы менен кездешет, контролдоо тобунда - 78,7%. Негизги топто, аллель *A* 19,8% жыштыгы менен кездешет, контролдоо тобунда - 21,3%.

4. Д витамининин рецепторлорунун генинин полиморфтук локустарынын аллельдеринин жана генотиптеринин жыштыгынын өзгөрүлмөлүүлүгүнүн Казакстан Республикасынын резиденттеринде КУ инфекциясынын агымынын күчөшүнө тийгизген таасирин баалоонун жыйынтыгы боюнча, *C/C FokI* генотиптери (rs10735810) жана *C/C ApaI* (rs7975232) бар реципиенттерде өпкөнүн КУ массалык жана катуу жабыркаганы аныкталган. Ошентип, өпкө кургак учугунда жабыркаган аймактын көбөйүшүнө *VDR* генинин *FokI* (rs10735810) жана *ApaI* (rs7975232) полиморфизмдеринин *C* аллелинин салымы жөнүндө айтууга болот.

5. Казакстан Республикасынын жергиликтүү тургундарынын арасында өпкө кургак учугу менен ооругандарды дарылоо схемасына Трев витаминин кошуунун таасирин рандомизацияланган эки сокур плацебо-контролдонуучу изилдөөнүн жыйынтыгы боюнча, ушул изилдөөдө колдонулган треп витамининин дозалары баштапкы холекальциферол жетишсиздиги бар жана ансыз кургак учукту дарылоонун натыйжасына олуттуу таасир тийгизбегендиги аныкталды.

## ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР:

Адамдын патологиясына молекулярдык генетикалык факторлордун таасирин изилдөө заманбап жекелештирилген медицинанын негизи болуп саналат, анткени ал бир катар оорулардын өнүгүшүн, алардын жүрүшүнүн мүнөзүн жана мүмкүн болуучу кыйынчылыктардын коркунучун алдын-ала айтууга мүмкүндүк берет.

Алынган натыйжаларды эске алуу менен биз *ApaI*, *FokI*, *TaqI*, *BsmI*, *Cdx2* полиморфизмдеринин ассоциациясын аныктоого багытталган генетикалык анализ жүргүзүү аркылуу Казакстан Республикасынын резиденттеринде өпкө КУ диагностикалоо жана дарылоо режимин тандоо процессин толуктоону сунуштайбыз. витамин D рецепторунун генинин, атап айтканда *C/C FokI* (rs10735810) жана *C/C ApaI* (rs7975232) генотиптеринин болушу. Бул кургак учукту дарылоонун эң эффективдүү схемасын так тандоого гана эмес, ошондой эле КУ тарыхы бар адамдардын жалпы массасынан, тагыраак айтканда, *M. Tuberculosis* патогендик эффектинин прогресси жана активдүүлүгү байкалган бейтаптарды аныктоого мүмкүндүк берет. мүмкүн болушунча тез жана агрессивдүү болот, бул аларды дарылоого өзгөчө мамилени талап кылат.

Өпкө КУ дарылоодо холекальциферолдун оң терапиялык эффекти бир катар изилдөөчүлөр тарабынан белгиленгенине карабастан, чектелген плацебо-контролдук РКИ натыйжалары витамин D изилденген жалпы дозасын колдонуунун клиникалык эффективдүүлүгүн көрсөткөн эмес. (300 000 МЕ) өпкө КУ менен ооругандарды дарылоонун 12 айлык курсунун ичинде, бул кургак учук менен ооруган бейтаптарда D витаминин дарылоонун дозаларын жана узактыгын өзгөртүүнү андан ары изилдөөнү талап кылат.

## **ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ**

1. **Ахметова, А. А.** Частота полиморфизм гена рецептора витамина [Текст] / А. А. Ахметова, М. М. Мухамедова // Врач-Аспирант – 2014. – № 6.1(67). – С. 135-142. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23164576>
2. **Ахметова, А. А.** Суицидальное поведение как побочный эффект фармакотерапии циклосерином у больных туберкулезом [Электронный ресурс] / М. М. Мухамедова, А. А. Ахметова // Modern Research of Social problems. – 2015. – № 4 – С. 511-523. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/suitsidalnoe-povedenie-kak-pobochnyy-effekt-farmakoterapii-tsikloserinom-u-bolnyh-tuberkulezom/viewer>
3. **Ахметова, А. А.** Рецептор витамина D (VDR) в аспекте клинической фармакологии [Текст] / А. А. Ахметова // Врач-Аспирант – 2015. – № 5.2(72). – С. 229-236. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25443687>
4. **Ахметова, А. А.** Изучение полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) у казахского населения [Текст] / А. А. Ахметова // Врач-Аспирант – 2015. – № 1(74). – С. 55-61. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25443752>
5. **Ахметова, А. А.** Ассоциация полиморфизма гена VDR с заболеваемостью туберкулезом у казахов [Text] / А. А. Ахметова // Журнал прикладной фармакологии и персонализированной фармакотерапии Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия – 2017. – № 1-2. – С. 7-9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36650033>
6. **Ахметова, А. А.** Влияние йодсодержащих препаратов на показатели функции щитовидной железы при туберкулезе [Текст] / М. В. Ланкина, Г. К. Ахметова, Д. Д. Жиенбаева и др. // Материалы к международной конференции по клинической фармакологии и фармакотерапии – 2014. – С. 108-111.
7. **Ахметова, А. А.** Полиморфизм FOKI, TAQI, BSMI, APAI и CDX2 рецептора витамина Д (VDR) с восприимчивостью к туберкулезу легких: сравнительный анализ [Текст] / А. А. Ахметова // Вестник КГМА имени И. К. Ахунбаева. – 2018. – № 4. – С. 17-23. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36650033>
8. **Ахметова, А. А.** Лечение витамином D при заболевании туберкулеза легких [Текст] / А. А. Ахметова / Инновации. Наука. Образование – 2021 - № 25. – С. 1320-1324. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44677951>

9. **Ахметова А. А.** Оценка влияния генетических факторов на тяжесть течения туберкулезной инфекции [Текст] / А. А. Ахметова // Инновации. Наука. Образование – 2017. – № 26. – С. 1798-1804. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44749268>

**Ахметова Аида Алдановнанын «Казакстан Республикасынын популяциясында D витамин рецепторунун ген полиморфизминин жыштыгы» деген темасындагы 14.03.06 - фармакология жана клиникалык фармакология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациялык ишинин**

### **РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги сөздөр:** Казакстан Республикасы, кургак учук микобактериясы, өпкө кургак учугу, D витамини, витамин D кабылдагычы ген, полиморфизм, *VDR*, *BsmI*, *ApaI*, *FokI*, *TaqI*, *Cdx2*.

**Изилдөөнүн объектиси:** генотиптештирүү боюнча изилдөөгө 200 ыктыярчы катышкан, Кош сокур плацебо-контролдонуучу изилдөөгө - Ку менен 24 бейтап.

**Изилдөөнүн предмети:** бөлүштүрүү генотипа полиморфных маркеро *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* жана *Cdx2* гена *VDR*; таасири кабыл D витамининин натыйжалуулугу комбинирленген химиотерапии ПТП.

**Изилдөөнүн максаты:** Казакстан Республикасындагы ген *VDR* полиморфизм бирикмеси издөө. Кургак учук инфекциясынын патогендик таасиринин оорчулугунун прогнозунун таасирине баа берүү, ошондой эле клиникалык натыйжага жакшыртуу боюнча өпкө кургак учук менен ооруган бейтаптарды дарылоо курсуна D витамин кошуунун натыйжалуулугун текшерүү.

**Изилдөө ыкмалары:** фармакогенетикалык, биохимиялык, клиникалык, иммунологиялык, микробиологиялык жана статистикалык.

**Алынган жыйынтыктары жана алардын илимий жаңылыгы.** Генетикалык тестирлөөнүн натыйжасы боюнча биринчи жолу Казакстан Республикасынын түпкү тургундарынын популяциясында D витамин рецепторун басуучу *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* жана *Cdx2* ген *VDR* генотибин бөлүштүрүүнү иликтенген. *ApaI* генотиптери жана кургак учук ооруларынын ортосунда байланыш аныкталган. (A) ген *VDR* генындагы *ApaI* аллендин (rs7975232) болушу байкалаарлык кургак учуктун өнүгүү коркунучун төмөндөтөт.

Өпкө КУ менен ооруган бейтаптарды медикаментоздук терапиянын стандартты к схемасына витамин D кошуунун таасирин изилдөөнүн

натыйжалары 12 айлык дарылоо курсунун алкагында витамин D (300 000 ME) изилденген суммалык дозасын колдонуунун клиникалык натыйжалуулугун аныктаган эмес.

**Колдонуу даражасы жана колдонуу чөйрөсү.** Жүргүзүлгөн изилдөө витаминдин D рецепторун тазалаган *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* жана *Cdx2* ген генотиптеринин бөлүштүрүлүшүнө жараша КР жашоочуларынын организмдеги кургак учук инфекциясына жана анын патологиялык активдүүлүгүнө карата организмдин иммундук жоопынын төмөндөө факторунун бар экендигин баалоого мүмкүндүк берди.

**Колдонулуучу тармактар:** клиникалык фармакология, фтизиатрия.

## РЕЗЮМЕ

диссертации Ахметовой Аиды Алдановны на тему: **Частота полиморфизма гена рецептора витамина D в популяции Республики Казахстан» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология и клиническая фармакология**

**Ключевые слова:** Республика Казахстан, микобактерия туберкулеза, туберкулез легких, витамин D, ген рецептора витамина D, полиморфизм, *VDR*, *BsmI*, *ApaI*, *FokI*, *TaqI*, *Cdx2*.

**Объект исследования:** в исследовании по генотипированию участвовали 200 добровольцев, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании - 24 пациента с ТБ.

**Предмет исследования:** распределение генотипа полиморфных маркеров *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *Cdx2* гена *VDR*; влияние приема витамина D на эффективность комбинированной химиотерапии ПТП.

**Цель исследования:** поиск ассоциации полиморфизма гена *VDR* в Республике Казахстан. Оценка влияния генетических факторов на прогрессию тяжести течения патогенного воздействия туберкулезной инфекции, а также проверка эффективности добавления витамина D в курс лечения пациентов с туберкулезом легких по отношению улучшения клинического результата.

**Методы исследования:** фармакогенетические, биохимические, клинические, иммунологические, микробиологические и статистические.

**Полученные результаты и их новизна.** Впервые по результатам генетического тестирования изучено распределение генотипа полиморфных маркеров *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *Cdx2* гена *VDR*, кодирующего рецептора витамина D, в популяции коренных жителей Республики Казахстан. Была выявлена связь между генотипами *ApaI* и уровнем заболеваемости туберкулезом. Установлено, что присутствие аллеля *ApaI* (rs7975232) (A) в гене *VDR* значительно снижает риск развития туберкулеза.

Результаты исследования влияния включения витамина D в стандартную схему медикаментозной терапии у пациентов с ТБ легких не выявили клинической эффективности применения изучаемой суммарной дозы витамина D (300 000 МЕ) в рамках 12-ти месячного курса лечения.

**Степень использования и область применения.** Проведенное исследование позволило оценить наличие фактора снижения иммунного ответа организма относительно туберкулезной инфекции и степени ее патологической активности в организме, у жителей РК, в зависимости от распределения генотипа полиморфных маркеров *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *Cdx2* гена *VDR*, кодирующего рецептора витамина D.

**Область применения:** клиническая фармакология, фтизиатрия.

### ABSTRACT

**of the dissertation of Akhmetova Aida Aldanovna on the topic: The frequency of polymorphism of the vitamin D receptor gene in the population of the Republic of Kazakhstan "for the degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.03.06 - pharmacology and clinical pharmacology**

**Keywords:** Republic of Kazakhstan, *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonary tuberculosis, vitamin D, vitamin D receptor gene, polymorphism, *VDR*, *BsmI*, *ApaI*, *FokI*, *TaqI*, *Cdx2*.

**Study object:** 200 volunteers participated in random double-blind placebo-controlled trial, and 24 patients with TB.

**Purpose of the study:** to search for the association of *ApaI*, *FokI*, *TaqI*, *BsmI*, *Cdx2* polymorphisms of the gene to the vitamin D receptor. Evaluation of the impact of genetic factors on the progression of the severity of the pathogenic effects of tuberculosis infection, as well as testing the effectiveness of vitamin D supplementation in treatment of patient with pulmonary tuberculosis regarding health outcome improvement.

**Research methods:** genetic, biochemical, clinical, content analysis, statistical.

**Obtained results and their novelty.** For the first time, the distribution of the genotype of polymorphic markers *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* and *Cdx2* of the *VDR* gene encoding the vitamin D receptor in the population of indigenous people of the Republic of Kazakhstan was studied based on the results of genetic testing. A link was found between *ApaI* genotypes and the incidence of tuberculosis. It was concluded that the presence of the *ApaI* (rs7975232) (A) allele in the *VDR* gene significantly reduces the risk of tuberculosis.

The results of the study of the effect of the inclusion of vitamin D in the standard drug therapy for patients with pulmonary TB did not reveal the clinical



effectiveness of the studied total dose of vitamin D (300,000 IU) within the 12-month course of treatment.

**Utilization and domain of usage.** The study made it possible to assess the presence of a factor reducing the immune response of the body relative to tuberculosis infection and the degree of its pathological activity in the body, in the among of the Republic of Kazakhstan residents, depending on the spreading of the genotype of polymorphic markers *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* and *Cdx2* of the VDR gene encoding the vitamin D receptor.

**Domain of usage:** clinical pharmacology, phthisiology.

**«Соф басмасы» ЖЧКсында басылган**  
720020, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92.  
Тиражы - 50 нуска.

