АННОТАЦИЯ

к диссертационной работе на соискание ученой степени доктора философии PhD
по образовательной программе 8D10101 – Общественное здравоохранение

Кайырлыкызы Айым

на тему **«Факторы риска болезни Альцгеймера в Казахстане»**

Общая характеристика диссертационного исследования. Настоящая диссертация представляет собой комплексное многодоменное исследование факторов риска и новых биомаркеров болезни Альцгеймера (БА) в казахстанской популяции. Исследование выполнено по дизайну «случай–контроль» и включает 177 пациентов с клинически диагностированной БА и 241 когнитивно здорового участника контрольной группы, сопоставимого по возрасту, из Астаны и Алматы - двух крупнейших городов Казахстана. В работе впервые интегрированы социально-демографический, поведенческий, генетический, биохимический, эпигенетический, иммунно-воспалительный, нутриционный и микробиомный подходы для характеристики многофакторной архитектуры риска БА в центральноазиатской популяции.

Актуальность темы исследования. Болезнь Альцгеймера является ведущей причиной деменции во всём мире и составляет 60–70 % всех случаев деменции. Согласно исследованию Global Burden of Disease 2021, число людей, живущих с деменцией, достигло 57,4 млн в мире и, по прогнозам, превысит 152 млн к 2050 году, причём наиболее быстрый рост ожидается в странах с низким и средним уровнем дохода. Казахстан с населением более 20 млн человек и неуклонно растущей за последние два десятилетия продолжительностью жизни сталкивается с ускоряющимся демографическим переходом. Доля населения в возрасте 65 лет и старше увеличивается, однако в стране отсутствуют систематические эпидемиологические данные о БА и её детерминантах.

Комиссия журнала Lancet по профилактике, лечению и уходу при деменции (2024) выделила 14 потенциально модифицируемых факторов риска, на которые в совокупности приходится около 45% случаев деменции в мире. Однако эти оценки получены преимущественно на популяциях Северной Америки, Западной Европы и Восточной Азии. Центральноазиатские популяции, характеризующиеся смешанным генетическим происхождением, традиционным рационом с высоким содержанием мяса и молочных продуктов, особыми моделями образования и грамотности, сформированными советским и постсоветским периодами, а также уникальными средовыми воздействиями, практически отсутствуют в мировой литературе по эпидемиологии деменции. Немногочисленные имеющиеся исследования из региона ограничиваются небольшими скрининговыми обследованиями когнитивных функций и не охватывают весь спектр генетических, метаболических, нутриционных и микробиом-ассоциированных факторов риска.

Понимание популяционно-специфических детерминант БА в Казахстане необходимо по нескольким причинам: во-первых, чтобы определить, применимы ли в местном контексте установленные факторы риска, выявленные в западных популяциях, или же преобладают новые, специфичные для региона факторы; во-вторых, чтобы создать доказательную базу для национальной политики профилактики деменции; и в-третьих, чтобы внести вклад во всё ещё ограниченные мировые данные о факторах риска БА в этнически и географически разнообразных популяциях. Настоящая диссертация отвечает этим потребностям, представляя первую комплексную многодоменную характеристику факторов риска БА в центральноазиатской популяции.

Цель и задачи исследования. Целью настоящего исследования являлось изучение факторов риска и новых биомаркеров БА в казахстанской популяции с применением комплексного многодоменного подхода «случай–контроль».

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1) Сравнить социально-демографические, психосоциальные, клинические и поведенческие факторы у пациентов с БА и здоровых лиц контрольной группы и выявить независимые предикторы БА с помощью иерархического многомерного логистического регрессионного моделирования.
2) Оценить генетические факторы, ассоциированные с БА в казахской популяции, включая распределение генотипов аполипопротеина Е и пилотное полногеномное исследование ассоциаций.
3) Оценить биохимические биомаркеры и метаболические профили, ассоциированные с БА, включая метаболизм глюкозы, липидный профиль и показатели функции печени.
4) Оценить профили цитокинов крови у пациентов с болезнью Альцгеймера и когнитивно здоровых лиц контрольной группы.
5) Изучить уровни адипонектина, метилирование промотора гена адипонектина и экспрессию рецепторов адипонектина в связи с БА.
6) Оценить характер питания и нутриционные факторы риска, ассоциированные с БА, на основе данных опросника частоты потребления пищи.
7) Охарактеризовать состав микробиома кишечника и полости рта у пациентов с БА и лиц контрольной группы и выявить микробные таксоны и метаболические пути, ассоциированные с когнитивным статусом.

Объект исследования. Лица в возрасте 55 лет и старше с клинически диагностированной БА и сопоставимые по возрасту когнитивно здоровые лица контрольной группы, проживающие в Астане и Алматы, Республика Казахстан.

Предмет исследования. Социально-демографические, психосоциальные, поведенческие, генетические, метаболические, иммунно-воспалительные, нутриционные и микробиом-ассоциированные факторы риска, а также новые молекулярные и биохимические биомаркеры, ассоциированные с БА в казахстанской популяции.

Методы исследования: Исследование выполнено по дизайну «случай–контроль» с комплексным многодоменным сбором данных. Оценка когнитивных функций проводилась с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Теста рисования часов (CDT). Социально-демографические и поведенческие данные собирались с помощью структурированного опросника, социальная интеграция оценивалась по индексу социальных связей Беркмана–Сайма. Потребление пищи оценивалось с помощью валидированного опросника частоты потребления пищи, обработанного в программе нутриентного анализа FETA; характер питания оценивался по шкале диеты MIND и методом анализа главных компонент. Для генотипирования APOE применялись методы на основе ПЦР; пилотное полногеномное генотипирование проводилось на SNP-микрочипах Illumina с биоинформатическим анализом с помощью PLINK и BCFtools. Биохимический профиль включал глюкозу натощак, инсулин, липидную панель, маркеры функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин), С-реактивный белок и адипонектин (ИФА). Метилирование промотора ADIPOQ определялось методом метилспецифичной ПЦР. Экспрессия рецепторов адипонектина (AdipoR1, AdipoR2) в мононуклеарных клетках периферической крови измерялась методом ИФА. Концентрации 41 цитокина, хемокина и фактора роста в плазме определялись с помощью мультиплексного иммуноанализа на магнитных микросферах (панель Milliplex MAP Human Cytokine/Chemokine). Состав микробиома кишечника и полости рта характеризовался секвенированием гена 16S рРНК с биоинформатическим анализом с помощью QIIME2, DESeq2 и LEfSe. Статистический анализ включал описательную статистику, U-критерий Манна–Уитни, критерий хи-квадрат, иерархическую многомерную логистическую регрессию, анализ главных компонент с варимакс-вращением и корреляционный анализ Спирмена.

Научная новизна диссертации. Настоящая диссертация вносит ряд новых вкладов в данную область. Впервые в Центральной Азии проведено комплексное многодоменное исследование «случай–контроль» с одновременным анализом социально-

демографических, психосоциальных, генетических, биохимических, эпигенетических, нутриционных и микробиомных факторов риска БА в рамках единой когорты. Функциональная неграмотность, а не формальный уровень образования, была определена как наиболее сильный независимый предиктор БА, что меняет подход к операционализации образовательных переменных в исследованиях деменции в странах с низким и средним уровнем дохода. Впервые в центральноазиатской популяции продемонстрирована выраженная региональная (Астана и Алматы) и гендерная гетерогенность ассоциации APOE ε4 с БА: аллель ε4 повышал риск значимо у женщин, но не у мужчин, и в Астане, но не в Алматы. Проведено первое в Центральной Азии пилотное полногеномное исследование ассоциаций, выявившее перспективные сигналы в биологически правдоподобных генах-кандидатах (ADARB2, MAST4, ADAM23, LINC01122). Полученные методом анализа главных компонент культурально-специфичные модели питания существенно превзошли разработанную в западных странах шкалу диеты MIND в различении пациентов с БА и лиц контрольной группы, что подчёркивает необходимость культурально адаптированных инструментов оценки питания. Повышенный уровень адипонектина в сыворотке был определён как наиболее мощный биохимический дискриминатор БА; описана новая ассоциация повышенного метилирования промотора ADIPOQ в позиции CpG −74 нт с БА. Впервые в данной популяции охарактеризована преимущественно провоспалительная системная цитокиновая сигнатура, при этом IL-1α и IL-17A оставались значимо повышенными при БА после поправки на множественные сравнения. Впервые у пациентов с БА из Центральной Азии охарактеризован состав микробиома как кишечника, так и полости рта, что выявило популяционно-специфические микробные сигнатуры и региональную вариабельность в пределах одной этнической группы.

Теоретическая и практическая значимость работы. С теоретической точки зрения настоящая диссертация углубляет понимание архитектуры факторов риска БА в ранее не изучавшейся центральноазиатской популяции. Установление того, что функциональная неграмотность превосходит формальное образование как предиктор БА, способствует уточнению гипотезы когнитивного резерва и имеет значение для концептуализации образовательных переменных в мировой эпидемиологии деменции. Демонстрация региональной и гендерной гетерогенности генетических ассоциаций подчёркивает важность контекстно-чувствительных подходов в генетической эпидемиологии. Превосходство локально выявленных моделей питания над западными индексами подчёркивает ограничения применения культурально неадаптированных инструментов оценки в разнообразных популяциях.

С практической точки зрения полученные результаты обеспечивают популяционно-специфическую доказательную базу для разработки целенаправленных стратегий профилактики деменции в Казахстане. Выявление неграмотности, депрессии, социальной изоляции, низкой физической активности и характера питания в качестве ведущих модифицируемых факторов риска напрямую определяет дизайн многодоменных профилактических программ. Профиль метаболических биомаркеров (адипонектин, глюкоза, АЛТ и триглицериды) предоставляет кандидатные маркеры для ранней стратификации риска в клинических условиях. Результаты по микробиому открывают новые направления профилактики посредством коррекции питания и пробиотических вмешательств. Полученные данные непосредственно значимы для реализации национальной политики здравоохранения Казахстана и Глобального плана действий ВОЗ по борьбе с деменцией на 2017–2025 годы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1) Иерархический логистический регрессионный анализ выявил функциональную неграмотность, депрессию, социальную изоляцию и сельское место рождения как независимые предикторы БА. Функциональная неграмотность была наиболее сильным предиктором, причём величина её эффекта существенно превышала описанную для

низкого уровня формального образования в западных когортах, что подтверждает накопленное на протяжении жизни социально-образовательное неблагополучие представляет собой доминирующее модифицируемое бремя риска в данной популяции.
2) Аллель APOE ε4 подтверждён как значимый генетический фактор риска БА с выраженным дозовым эффектом у гомозигот ε4/ε4. Ассоциация продемонстрировала выраженную региональную и гендерную гетерогенность: будучи значимой в Астане и среди женщин, она отсутствовала в Алматы и среди мужчин, что указывает на формирование популяционного влияния этого генетического варианта средовым и демографическим контекстом.Пилотное полногеномное исследование ассоциаций выявило перспективные новые локусы, предоставив одни из первых полногеномных данных для центральноазиатской популяции и заложив основу для будущих работ по генетической эпидемиологии в регионе.
3) У пациентов с БА выявлен своеобразный метаболический профиль, характеризующийся нарушением печёночного и липидного метаболизма, который отличается от преимущественно сердечно-сосудистых паттернов, типичных для западных когорт. Независимость этих биохимических изменений от генотипа APOE ε4 свидетельствует о том, что метаболическая дисфункция представляет собой патофизиологическую ось, имеющую значение для общественного здравоохранения, которая действует отдельно от генетической предрасположенности и может поддаваться популяционным вмешательствам через программы управления кардиометаболическим риском.
4) Адипонектин сыворотки оказался наиболее сильным самостоятельным биохимическим дискриминатором статуса БА в данной когорте. Эпигенетическая и транскрипционная дисрегуляция сигнального пути адипонектина наблюдалась наряду с положительной корреляцией между уровнем адипонектина и когнитивными показателями в группе БА, что указывает на компенсаторный нейропротективный ответ. Эти результаты позиционируют адипонектин как кандидатный популяционный биомаркер для стратификации риска БА, хотя для установления его прогностической ценности в контексте скрининга общественного здравоохранения необходимы лонгитюдные данные.
5) Мультиплексное профилирование цитокинов выявило преимущественно провоспалительную системную иммунную сигнатуру у пациентов с БА, при этом IL-1α и IL-17A сохраняли значимость после поправки на множественные сравнения. Характер совместной активации врождённого и адаптивного иммунитета, механистически согласующийся с наблюдаемой дисрегуляцией адипонектина, подтверждает хроническое системное воспаление низкой степени как измеримую и потенциально модифицируемую черту БА в данной популяции. С точки зрения общественного здравоохранения воспалительная нагрузка может служить биологическим медиатором, связывающим известные вышестоящие факторы риска, такие как нездоровое питание, низкая физическая активность и социальная изоляция, с нижестоящей нейродегенерацией.
6) Анализ питания с применением трёх взаимодополняющих подходов продемонстрировал широкий нутриционный дефицит у пациентов с БА, концентрирующийся в нейропротективных нутриентах и полезных жирных кислотах. Единообразная неспособность шкалы диеты MIND различать группы в пределах всей когорты отражает фундаментальное несоответствие между разработанными в западных странах инструментами оценки питания и центральноазиатской пищевой средой, что имеет прямые методологические последствия для нутриционной эпидемиологии в регионе. Выявленные методом анализа главных компонент модели питания оказались более контекстно адекватными и более дискриминативными, определив низкое потребление овощей и высокое потребление красного мяса как самостоятельно значимые факторы риска, сохранявшиеся после генетической корректировки.
7) Выявлены значимые композиционные изменения как в кишечном, так и в ротовом отделах микробиома у пациентов с БА, включая обеднение полезных комменсальных

таксонов и обогащение провоспалительными организмами. Предварительные корреляции между микробными метаболическими путями и клиническими параметрами указывают на механистические связи между дисбиозом и когнитивными нарушениями. В совокупности с результатами по питанию эти данные выдвигают ось «кишечник–мозг» как формирующееся и недостаточно изученное направление исследований профилактики деменции в Центральной Азии, заслуживающее специального проспективного изучения.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в рамках грантового финансирования Министерства науки и высшего образования (AP14871338, AP09259730) и в рамках гранта Программы совместных исследований Назарбаев Университета (№ 091019CRP2112).

Апробация работы. Основные результаты диссертации были представлены и обсуждены на следующих международных конференциях: Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2020 (онлайн), AAIC 2021 (онлайн), AAIC 2022 (онлайн), AAIC 2023 (Амстердам, Нидерланды), International Brain Research Organization World Congress 2023 (Гранада, Испания), 36th Global Conference of Alzheimer's Disease International 2024 (Краков, Польша) и AAIC 2025 (Торонто, Канада).

Публикации. Основные результаты исследования по теме диссертации опубликованы в 16 научных работах. В их число входят пять статей в международном рецензируемом журнале, индексируемом в базах данных Scopus и Web of Science и имеющем импакт-фактор; десять тезисов в журналах, входящих в материалы международных конференций; и одна статья в журнале, рекомендованном КОКСНВО МНВО РК.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста. Она состоит из списка обозначений и сокращений, введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, выводов и списка литературы, включающего 244 источников. Работа содержит 21 таблицу и 21 рисунок.