

**И. К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК
МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ**

**Б. Н. ЕЛЬЦИН АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ-РОССИЯ СЛАВЯН
УНИВЕРСИТЕТИ**

ОИӨК КЫРГЫЗСТАН ЭЛ АРАЛЫК УНИВЕРСИТЕТИ

Д 14.18.585 диссертациялык кенеш

Кол жазма укугу менен
УДК 616-002-08:612.017.1:549.25/.8

БАЛАБЕКОВА МАРИНА КАЗЫБАЕВНА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫК СЕЗГЕНУУНУН ЖУРУШУНДОГУ
ОРГАНИЗМДИН РЕАКТИВДУУЛУГУНУН МЕТАЛЛ МЕНЕН
ШАРТТАЛГАН БУЗУЛУУСУНУН ТААСИРИ ЖАНА
АНЫ ОҢДОП ТҮЗӨӨ ЖОЛДОРУ**

14.03.03 – патологиялык физиология

Медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын
изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын
авторефераты

Бишкек – 2020

Иш И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын патологиялык физиология кафедрасында аткарылган.

Илимий консультант: **Тухватшин Рустам Романович**
медицина илимдеринин доктору, профессор,
И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын патологиялык физиология кафедрасынын башчысы

Расмий оппоненттер: **Атыканов Арыстанбек Орозалыевич**
медицина илимдеринин доктору, улук илимий кызматкер, Эл аралык Жогорку медицина мектебинин илимий-аналитикалык бөлүмүнүн башчысы

Айтбаев Кубаныч Авенович
медицина илимдеринин доктору, профессор,
акад. М. Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борборунун молекулярдык биология жана медицина изилдөө институтунун патологиялык физиология лабораториясынын башчысы

Калматов Романбек Калматович
медицина илимдеринин доктору, доцент,
Ош мамлекеттик университетинин фундаменталдык жана клиникалык фармакология кафедрасынын профессорунун милдетин аткаруучу

Жетектөөчү мекеме: Астана медициналык университети, патологиялык физиология кафедрасы (Казакстан Республикасы, 010000, Нур-Султан ш., Бейбитшилик көчөсү, 49/А).

Диссертацияны коргоо 26 январда 2021 жылы саат 14.00 медициналык илимдердин доктору (кандидаты) даражасын коргоо үчүн И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын, Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин жана ОИӨК Кыргызстан эл аралык университетине караштуу Д 14.18.585 диссертациялык кеңештин отурумунда, Бишкек ш., И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын конференц-залында өткөрүлөт. (720020, Бишкек ш., Ахунбаев көчөсү, 92), диссертацияны коргоо онлайн көрүүнүн zoom-webinar идентификаторы 872-990-8745, коду: kgma2020.

Диссертация менен И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын (720020, Бишкек ш., Ахунбаев көчөсү, 92), Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин (720000, Бишкек ш., Киев көчөсү, 44), ОИӨК Кыргызстан эл аралык университетинин (720001, Бишкек ш., Чуй проспектиси, 255) китепканаларында жана <http://kgma.kg> сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2020-жылдын 25-декабрында таркатылды.

**Диссертациялык кеңештин илимий катчысы,
медициналык илимдеринин кандидаты, доцент**

А. Б. Сайдылдаева

ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Диссертациянын темасынын актуалдуулугу. Изилдөөнүн актуалдуулугу дүйнөдөгү стратегиялык көйгөйлөрдүн бири болуп калган айлана-чөйрөнүн булганышынын өсүшүнө байланыштуу. Айлана-чөйрөнү булгаган негизги булактар - адамдардын антропогендик иш-аракеттеринин натыйжасында унаа каражаттарынан, тоо-кен жана кайра иштетүү өнөр жай ишканаларынан, кара металлургия ишканаларынан, нефтехимиядан, курулуш материалдарынан, боёктор жана лактардан чыккан газдар (Бакирова С.Ф., 2016; Жакен А., 2017; Бнятова Л.Г., 2018). Бул тармактар өлкөлөрдүн экономикасына чоң киреше алып келет, бирок калктын ден-соолугуна орду толгус зыян келтирет. Адам организмине антропогендик факторлордун айкалышкан, комплекстүү же айкалышкан таасири жөнүндө маалыматтын жоктугу (Жакен А., 2017; Айдосов А.А., Айдосов Г.А., Заурбеков Н.С., 2018; Васильянова Л.С., Г.А. Козбагарова, 2018) бул диссертациялык изилдөөнү жүргүзүүнүн негизи катары кызмат кылган, себеби экотоксиканттар менен интенсивдүү антропогендик жүктөм шартында адамдын ден-соолугуна мониторинг жүргүзүү алардын бириккен таасиринин патогенетикалык механизмдерин эске алуу менен гана мүмкүн болот. Ванадий жана хром - адамдар казып алуучу, өндүргөн жана жашаган жерлеринде эң көп кездешүүчү металлдар (Rani Ray Rina, 2016; Tsave O., Petanidis S., Kioseoglou E. et al, 2016; Shahid Muhammad, Shamshad Saliha, Rafiq Marina, 2017; Tytła Malwina, 2019; Treviño Samuel, Díaz Alfonso, Sánchez-Lara Eduardo et al, 2019).

Курчап турган чөйрөдөгү экологиялык кыйынчылыктардын шартында организмдин патогендик факторлордун таасирине туруштук берүүсүн жогорулатуу маселеси актуалдуу болуп саналат. Акыркы жылдары экотоксиканттардын иммундук системага тийгизген таасири өзгөчө мааниге ээ болду, анткени ал ден-соолукту сактоодо алдыңкы ролду ойнойт жана жагымсыз факторлордун таасирине өтө сезгичтиктин бири катары таанылат, атүгүл салыштырмалуу төмөн концентрацияда (Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Жумабекова Б.К. ж.б., 2016; Tsave O., Petanidis S., Kioseoglou E. et al, 2016; Treviño Samuel, Díaz Alfonso, Sánchez-Lara Eduardo et al, 2019). Адабий булактар дендеги оор металлдарга тийгенден кийин иммунитеттин айрым звенолору бузулгандыгы жөнүндө чачыранды маалыматтарды беришет. Жалпы көйгөйдүн маңызы - иммунорегулятордук активдүүлүктү металлдар менен үзгүлтүксүз модуляциялоо иммундук гомеостаздын бузулушуна алып келиши мүмкүн. Бул, айрыкча айлана-чөйрөнүн техногендик булганышы бар аймактарда иммундук жетишсиздиктин түзүлүшүнө шарт түзүшү мүмкүн (Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Жумабекова Б.К. ж.б., 2016; Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Утебаева Г.Ж. ж.б., 2017).

Калктын ден-соолугунун абалына мониторинг жүргүзүү көрсөткөндөй, бир катар оорулардын жайылышы айлана-чөйрөнүн булганышы менен тыгыз байланыштуу (Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Жумабекова Б.К. ж.б., 2016). Ар кандай өнөкөт жугуштуу эмес оорулардын декомпенсация жыштыгынын техногендик булгануу деңгээлине көз карандылыгы аныкталды. Ар кандай мүнөздөгү зыяндуу заттар макроорганизмдин жөнгө салуучу системаларынын реакциясын жараткандыктан, эң алгачкы реакциялар иммундук системадан келип чыгат, анын көрүнүштөрүнүн ар тараптуулугу (Kopf Manfred, Schneider Christoph, Nobs Samuel P., 2015; Dong Jie, Yu Xiaoqing, Porter Dale W. et al, 2016; Fatkhutdinova Liliya M., Khaliullin Timur O., Vasil'yeva Olga L., 2016; Bennett Jeanette M., Reeves Glenn, Billman George E., Sturmberg Joachim P., 2018). Тилекке каршы, айлана-чөйрөнүн антропогендик факторлорунун таасиринин татаал жана узак мөөнөттүү мүнөзү организмдин иммундук реактивдүүлүгүнүн өзгөрүшүнө өбөлгө түзүп, коргонуу механизмдеринин ашыкча күчүн шарттайт, бул айлана-чөйрөнүн тынымсыз өзгөрүлүп турган шарттарына адаптация процессин бузат. Өзгөртүлгөн реактивдүүлүктүн көп кырдуу көрүнүштөрү, бир жагынан, жашоо-тиричиликтин жагымсыз шарттарынын белгиси болсо, экинчи жагынан, алар жаңы патологиянын өнүгүү ыктымалдыгын, жугуштуу жана жугуштуу эмес генезистин учурдагы ооруларынын күчөшүн же өнөкөт болушун жогорулатат, бул биздин изилдөөбүз аныктоого багытталган. Сезгенүүнү организмдин иммунологиялык реактивдүүлүгүн баалоочу эң так критерий катары изилдөө сезгенүү процессинин дисрегуляция механизмдеринде металлдын таасири менен жасалган иммуносупрессиянын ролун туура түшүнүү үчүн өзгөчө кызыгууну туудурат (Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Жумабекова Б.К. ж.б., 2016).

Эмне менен байланыштуу, пайда болгон көйгөйлөрдү чечүү жолдорун издөө тандалган теманын актуалдуулугу жана иммундук системанын абалын толук чагылдырган жана иммунологиялык реактивдүүлүктү түзүүдө чечүүчү ролду ойногон көрсөткүчтөрдү изилдөө зарылдыгы менен шартталат. Ошол эле учурда, ванадий менен хромдун сезгенүү жараянынын жүрүшүнө жана жыйынтыгына биргелешип тийгизген таасири жөнүндөгү маселелер жетишсиз изилденген.

Диссертация темасынын артыкчылыктуу илимий багыттар, ири илимий программалар (долбоорлор), билим берүү жана илим мекемелери жүргүзгөн негизги изилдөө иштери менен байланышы. Казакстан Республикасынын Билим берүү жана илим министрлигинин "Экологиялык иммуносупрессия менен байланышкан асептикалык сезгенүүнүн агымынын молекулярдык жана биологиялык өзгөчөлүктөрү" илимий-техникалык долбоорунун ичинде (мамлекеттик каттоосу No 0115RK00600, 2015-2017 жж., илимий кеңешчи Балабекова М.К.) заманбап изилдөө методдорун колдонуп,

металлдын таасири менен жасалган иммуносупрессиядан улам пайда болгон сезгенүүдөгү көк боордун клеткалык популяциясын изилдөө боюнча иликтөөлөр жүргүзүлдү. Организмдин ар кандай органдарына жана тутумдарына оор металлдардын туздарынын тийгизген металлдык зыянын, патогенетикалык коррекциясын жана коргонуу-адаптивдик механизмдерин активдештирүү методдорун изилдөө И. К. Ахунбаев атындагы КММА патофизиология кафедрасында илимий изилдөө иштеринин алкагында жүргүзүлдү.

Изилдөөнүн максаты: патогенетикалык коррекциянын жаңы ыкмаларын иштеп чыгуу максатында ванадий менен хромдун биргелешкен таасирине кабылган жаныбарлардын асептикалык сезгенүүсүнүн жүрүшүн изилдөө.

Изилдөөнүн милдеттери:

1. Гематологиялык, иммунологиялык, микроскопиялык изилдөөлөрдүн жыйынтыгы боюнча сезгенүүнү жөндөөнүн иммунитет катышкан механизмдерин, ванадий- жана хромассоцияцияланган бузулууларынын баалоосун жүргүзүү.

2. His48+CD11b/c+, His48HighCD11b/c+, His48lowCD11b/c+, CD3+CD4+, CD3+CD4+IFN γ +, CD3+CD4+IL-4+, CD8+ фенотиптерине ээ болгон көк боордук субклеткалык популяцияларды сандык баалоонун жыйынтыктары боюнча, ванадий жана хромдун эксперименталдык жаныбарлардын асептикалык сезгенүүсүнө тийгизген таасирин баалоо.

3. Тажырыйба келемиштеринде эки жумалык ванадий- жана хромдун бирикмелерине болгон интоксикациянын фонундагы асептикалык сезгенүүдөн кийин, сөөктүн чучугу, тимус, көк боор жана чычыракай лимфа түйүндөрүндөгү структуралык өзгөрүүлөрдүн микроскопиялык баалоосун жүргүзүү.

4. Ванадий- жана хроминдуцирленген иммунодепрессиянын башкы механизмдерин чагылдыруучу, сезгенүүнүн манифестациясы менен ассоцияцияланган, маалымдуу иммунологиялык көрсөткүчтөрдү түзүү.

5. МХФ-2 жана рувиминдин жардамы менен патогенетикалык оңдоп түзөөдөн кийин, металлиндуцирленген иммунодепрессия менен ассоцияцияланган тажырыйба келемиштеринин канынын негизги иммунологиялык көрсөткүчтөрүнүн өзгөрүүсүнүн динамикасын баалоо.

6. МХФ-2 жана рувимин менен патогенетикалык оңдоп түзөөдөн кийин келемиштердин сезгенүүнүн чордонунда жана лимфооргандарындагы репаративдик өзгөрүүлөрдү баалоо.

7. Салыштыруу топторунда алардын айырмалоочу белгилерин белгилөөгө мүмкүндүк берүүчү МХФ-2 жана дары-дармектердин иммуномодуляциялык касиеттерин ачуу.

Алынган жыйынтыктардын илимий жаңылыгы. Бул диссертация, чындыгында, ванадий жана хроммен ууланууда иммундук системанын

иштөөнүн патогенетикалык мыйзам ченемдүүлүктөрүнө арналган алгачкы ар тараптуу илимий талдоо. Ванадий жана хром кошулмаларынан келип чыккан иммунологиялык реактивдүүлүк депрессиясы менен бузулбаган келемиштердеги жана жаныбарлардагы асептикалык сезгенүүнүн жүрүшү изилденген. Эксперименталдык келемиштердин организминин иммунологиялык реактивдүүлүгүнүн абалын мүнөздөөчү индикаторлорго комплекстүү баа берүү жүргүзүлүп, иммуногенездин борбордук жана перифериялык органдарын жана сезгенүү очогун (жилик чучугу, тимус, көк боор, мезентериалдык лимфа түйүндөрү, сезгенүү ткандары) изилдөө үчүн иммунологиялык, гематологиялык, морфологиялык, морфометриялык жана цитологиялык ыкмалар колдонулган.

Автор тарабынан жүргүзүлгөн изилдөөнүн илимий жаңылыгы аммонийдин метаванадаты менен калийдин дихроматынын бириккен таасири сезгенүүчү тканда пролиферациялык процесстерди басаңдатат, сезгенүүдөн кутулуу тимустагы талкалануучу өзгөрүүлөргө алып келет. Аммонийдин метаванадаты жана калийдин дихроматынын тийгизген таасири сезгенүүнүн курч фазасында сезгенүүнү чакырган IL-6 ордуна сезгенүүгө каршы IL-10 синтезделинишине алып келет жана стерилдүү сезгенген келемиштерде нейтрофилдердин таралуусуна тоскоолдук көрсөтөт. Аммонийдин метаванадаты жана калийдин дихроматы менен алдын ала иштетүү His48HighCD11b/c+ клеткаларынын системдик топтолуусун жокко чыгарат, IFN γ жана IL-4 CD4+ цитокиндеринин Т-лимфоциттердин катышуусу менен ишке ашкан продукциясын басаңдатат.

А. Б. Бектуров атындагы химия илимдер институту лабораториясында, ванадий жана хром менен чакырылган интоксикацияларда алынган, жаңы синтетикалык биологиялык активдүү зат - МХФ-2 иммуномодуляциялаган таасири жөнүндө жаңы маалыматтар алынган. Биринчи жолу МХФ-2 кандын эритроциттерин калыбына келтирип, антианемиялык эффективдүүлүгү бар экендиги жана нейтрофилдердин пролиферативдик активдүүлүгүн жогорулата тургандыгы далилденди. МХФ-2 нейтрофилдердин функционалдык активдүүлүгүн жогорулатат, эксперименттин баштапкы этаптарында IL-6 сезгенүүнү чакыруучу активдүүлүгүн ал эми кечи этаптарда IL-10 сезгенүүгө каршы активдүүлүгүн модуляциялайт жана дагы башка препараттарга салыштырмалуу эң мыкты мембранопротектордук касиеттерге ээ. МХФ-2 полиоксидонийге окшоп сөөк чучугунун жана тимустун активациясын чакырат, эксперименттин баштапкы этаптарында Th1 иммундук жоопту модуляциялайт.

Ванадий жана хром менен чакырылган иммунодепрессияда рувиминдин протективдик ролу жөнүндө жаңы маалыматтар далилденди. Рувимин эксперименттин баштапкы этаптарында IL-6 сезгенүүнү чакыруучу активдүүлүгүн ал эми кечки этаптарында TGF- β сезгенүүгө каршы

активдүүлүгүн модуляциялайт. Рувимин полиоксидоний жана МХФ-2 окшошуп тимусту жана сөөктүн чучугун активдүүлүгүн жогорулатат, Th1 пролиферативдик активдүүлүгүн жогорулатат жана келемиштердин көк боорунда MDSC топтолуусун жогорудагы препараттарга караганда эффективдүүрөк кармап турат.

Ванадий жана хром менен болгон эки жумалык интоксикациянын натыйжасында өрчүгөн иммунологиялык реактивдүүлүктүн депрессиясында чакырылган, асептикалык сезгенүүнү түзөтүү жолдо, биринчи ирет МХФ-2 жана рувимин колдонулду. Иммунологиялык реактивдүүлүктүн металлиндуцирленген депрессиясынын асептикалык сезгенүүсү менен келемиштерде изилденген препараттардын тандама иммуномодуляцияланган таасири жөнүндө жаңы маалыматтар алынды.

Алынган жыйынтыктардын практикалык мааниси. Биздин изилдөөлөр адамдын ден-соолугун жана патологиясын изилдөөдөгү экологиялык мамилени иштеп чыгууга белгилүү бир салымын кошот жана биз башка факторлордун маанилүүлүгүн баалоодон алыс болсок дагы, ден-соолук көрсөткүчтөрүн изилдөөнүн экологиялык принциби дагы деле болсо оорулардын патогенези жөнүндө түшүнүктү кеңейтүүгө кызмат кылат. Диссертациялык изилдөөнүн практикалык мааниси - фундаменталдык изилдөөлөрдүн жүрүшүндө алынган натыйжалар, айлана-чөйрөнүн жагымсыз шарттарына ыңгайлашуу процессинде иммундук системанын иштөөнүн патогенетикалык мыйзам жаатындагы илимий билимдерди байытып, иммундук статусту баалоого системалуу мамиле кылуу менен иммундук системанын чыңалуу концепциясын түзүүгө өбөлгө түзөт.

Диссертациядагы материалдар жана жалпылоолор тез арада артыкчылыктуу багыттын алкагында медициналык көйгөйдү изилдөөгө арналган колдонмо изилдөө жүргүзүүдө пайдалуу болушу мүмкүн.

Бул изилдөөнүн жыйынтыктары жаңы ата мекендик дары бренддерин иштеп чыгуу жана жайылтуу менен алектенген мамлекеттик жана коммерциялык түзүмдөр үчүн пайдалуу болушу мүмкүн.

Алынган изилдөөлөрдүн натыйжалары практикалык дарыгердин ванадий менен хромдун организмге уулуу таасиринин патогенетикалык механизмдери жөнүндө түшүнүгүн кеңейтет, туура коррекциялоо методун тандоо, ошондой эле экологиялык жактан таза иммунопатологияны жекелештирилген диагностикалоо, алдын алуу жана дарылоо боюнча принципалдуу жаңы ыкмаларды иштеп чыгат.

Диссертациянын материалдары медициналык жана биологиялык факультеттердеги окуу-методикалык процестерде, ошондой эле иммунологдор, терапевтер жана жалпы практикалык дарыгерлер үчүн жогорку окуу жайдан кийинки билим берүү курстарында колдонулушу мүмкүн.

Алынган жыйынтыктардын экономикалык мааниси.

Эксперименталдык изилдөөлөрдүн натыйжалары социалдык жана экономикалык таасир берет, анткени жаңы билимдерди алып келет жана сезгенүүдөгү молекулярдык-клеткалык өз ара аракеттенүү жөнүндө заманбап түшүнүккө олуттуу кошумча болот жана практикалык мааниге ээ болушу мүмкүн. Эксперименталдык түрдө көрсөтүлгөн кошулманын иммуномодулярдык активдүүлүгү (1- (2-этоксизтил) -4- (диметоксифофорил) -4-гидроксипиперидин) экологиялык иммуносупрессия менен байланыштуу инфекциялык жана инфекциялык эмес сезгенүү ооруларында организмдин спецификалык эмес туруктуулугун жогорулатуучу коргоочу катары медициналык практикада колдонуунун келечеги менен аны андан ары изилдөө үчүн сунуштоого мүмкүндүк берет.

Коргоого алып чыгуучу диссертациянын негизги жоболору:

1. Асептикалык сезгенүү менен эксперименталдык келемиштерди ванадий жана хром кошулмалары менен алдын-ала уулануу гемато- жана иммунотоксикалык таасирлерге жана бул эксперименттин аягында сезгенүүнүн репаративдик фазасында олуттуу кечигүүгө алып келет.

2. Ванадий жана хром эксперименталдык сезгенүүнүн жүрүшүн татаалдаштырып, эксперименталдык келемиштердин көк боорундагы миелоид клеткаларынын дифференциациясын жана Th1 жана Th2 пролиферативдик активдүүлүгүнө начарлайт.

3. Аммоний метаванадаты жана калий бихроматы менен алдын-ала уулануу эксперименталдык сезгенүүнүн жүрүшү сөөктүн чучугундагы деструктивдүү өзгөрүүлөр жана эксперименталдык жаныбарлардын лимфа органдарындагы структуралык өзгөрүүлөр менен коштолот.

4. Ванадийдин жана хром менен шартталган иммуносупрессиянын негизги механизмдери перифериялык кандагы иммунитеттин Т-клеткасынын байланышындагы кемчиликтер жана көк боордун суб-клеткалуу популяцияларынын дифференциациясынын начарлашына байланыштуу.

5. МХФ-2 жана рувимин иммуномодуляциялоочу эффектке ээ жана колдонулганда, ванадий жана хром кошулмаларынын иммунотоксикалык көрүнүштөрүн тандап нейтралдаштырат, муну асептикалык сезгенүү менен эксперименталдык жаныбарлардын канынын жана лимфа органдарынын гематологиялык, иммунологиялык жана морфологиялык параметрлери тастыктайт.

6. Эксперименталдык изилдөөнүн ар кандай мезгилдеринде МХФ-2 жана рувиминдин эффективдүүлүгү тандалма полиоксидоний менен салыштырылат.

Издөнүүчүнүн жеке салымы. Диссертациянын бардык материалдары, Анын ичинде эксперименттердин дизайнын иштеп чыгуу, эксперименттерди коюу, органдарды жана канды чогултуу, гистологиялык бөлүмдөрдү даярдоо жана препараттарды боёо, материалдарды статистикалык иштетүү, чечмелөө

жана жарыялоо жеке автор тарабынан жасалган. Автор Казакстан Республикасынын Билим берүү жана илим министрлигинин "Экологиялык иммунодепрессия менен байланышкан асептикалык сезгенүүнүн агымынын молекулярдык жана биологиялык өзгөчөлүктөрү" илимий-техникалык долбоорунун идеясын иштеп чыгууга, даярдоого жана иштеп чыгууга жеке салымын кошкон жана бул долбоордун илимий жетекчиси болгон.

Изилдөөнүн жыйынтыктарынын апробациясы. Диссертациянын негизги жоболору XV эл аралык конгрессте (Дубай, ОАЭ, 2010); «Үй-бүлөнүн ден соолугу - XXI» аттуу XIV эл аралык конференцияда (Италия, 2010); «Гуманитардык жана табигый илимдердин заманбап көйгөйлөрү» аттуу IV эл аралык илимий-практикалык конференцияда (Москва, 2010); IV World asthma & COPD forum and XVII international congress on rehabilitation in medicine and immunorehabilitation «Allergy, asthma & immunology: from genes to clinical application» (Paris, France, 2011) ж.б.

Изилдөөнүн жыйынтыктарын киргизүү. Өткөрүлгөн изилдөөлөрдүн жыйынтыгы И.К. Ахунбаев атындагы КММАнын патологиялык физиология кафедрасынын окуу процессине ошондой эле Алматыдагы "Эмили" медициналык колледжинде киргизилди. Жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжасында пайдалуу моделдин эки сертификаты алынды. Диссертациянын материалдарынын негизинде монография жарыяланган, ал практикалык сабактарга даярдануу учурунда жалпы медицинанын 2, 3 курсунун студенттери үчүн сунуш кылынган адабияттардын тизмесине киргизилген.

Диссертациянын жыйынтыктарын публикацияларда чыгарышы: Диссертациянын темасы боюнча 44 макала жарыяланды, алардын ичинен 2 - Scopus системасындагы индекстелген журналда, 11 - РИНЦ тутуму индекстелген чет өлкөлүк журналдарда, 9 - КР ЖАК сунуштаган басылмаларында, 2 патент – Казакстан Республикасы, 1 монография.

Диссертациянын көлөмү жана түзүлүшү. Жумуш киришүүдөн, адабияттарга сереп салуудан, материалдар жана изилдөө ыкмаларынан, өз изилдөө баптадан, корутундулардан, практикалык сунуштардан жана колдонулган булактардын тизмесинен турат (бардыгы 301, анын 162 - чет тилдеринде). Диссертация 262 бетте баяндалган, 45 таблица жана 40 сүрөт камтыйт.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Киришүүсүндө коргоого сунушталган диссертациялык иштин актуалдуулугу, изилдөөнүн максаты жана милдеттери, илимий жаңылыгы, практикалык мааниси келтирилген, коргоонун негизги жоболору баяндалган.

1 бап. Адабий сереп деген бөлүмдө автор таралуу жолдорун, оор Металлдардын туздарынын адам организмине антропогендик таасиринин

өзгөчөлүктөрүн талдаган. Сызгенүү процесстеринин патогенезинин учурдагы абалы жана молекулярдык биологиянын заманбап жетишкендиктерине негизделген изилдөө ыкмалары. Адабияттарды жалпылоонун негизинде автор жаңы синтетикалык кошулманы жана мембрананы стабилдештирүүчү жана иммуномодуляциялоочу иш-аракеттерди колдонуп, эксперименталдык жаныбарлардын организмнин иммунологиялык реактивдүүлүгүнүн бузулушун патогенетикалык оңдоонун зарылдыгын негиздеген.

2 бап. Изилдөөнүн материалы жана ыкмалары. Эксперименттер "Эксперименталдык жана илимий максаттарда колдонулган омурткалуу жаныбарларды коргоо боюнча Европалык Конвенцияда", Страсбург, 18 март, 1986 жылы берилген сунуштарды жетекчиликке алышкан. Кан үлгүсүн алуу жана органдарды алуу менен байланышкан бардык процедуралар келемиштерди хлороформ анестезиясында кичинекей жерге жайгаштыруу менен жүргүзүлгөн. Бардык изилдөөлөр КазУМУ ЖЭК кароосунан жана корутундусунан кийин жүргүзүлдү (арыз, каттоосу № 166, протокол № 3, 01.04.2015 ж.).

Изилдөөнүн объекти – ванадий жана хром менен алдын ала эки жума ууланган асептикалык сезгенүүсү бар жетилген келемиштер.

Ванадий жана хром менен уулануу шартында лабораториялык жаныбарлардын организмнин иммунологиялык реактивдүүлүгүн изилдөөгө багытталган эксперименталдык изилдөөлөр. Биздин изилдөөлөрдө аммоний ванадатынын (АВ) жана калий дихроматынын (КД) уулуу көрүнүштөрү эксперименталдык келемиштерге эки жума 5 мг/кг дозада оозеки себилгенден кийин изилденген. Асептикалык сезгенүүнү (АС) вазелин майына 0,3 мл скипидар менен каптал аралык аралыкка сайып моделдөө АВ жана КД менен эмделгенден эки жумадан кийин, келемиштер аралык аймакта чачты кыркып, териге 0,5 мл аба сайган (Руководство к практическим занятиям по патологической физиологии / Под редакцией Лосева Н.И., Москва, «Медицина», 1985). Металлдан пайда болгон жаракаттар МХФ-2 жана рувимин менен оңдолгон. Полиоксидоний дары катары кызмат кылган. МХФ -2 жана дары-дармектер 1 жума бою 50 мг / кг дозасында сайылды: Ме+Дары топтору үчүн, ванадий жана хром кошулмалары менен дарылоодон кийин, АС+Дарылар, Тажрыйба+Дары-дармектери асептикалык сезгенүүнү моделдөөдөн кийин.

Өсүмдүктөрдүн өсүшүн стимулдаштыруучу активдүүлүккө ээ деген МХФ-2¹ (1- (2-этоксиэтил) -4- (диметоксифосфорил) -4-гидроксипиперидин) лабораториялык кодуна ылайык биологиялык активдүү химиялык кошулма Казакстан Республикасынын Бектуров атындагы институтунда Улуттук илимдер академиясынын академиги, химия илимдеринин доктору, профессор

¹ МХФ-2 дары-дармек эмес: мындан ары ыңгайлуулук үчүн "дары" аталышы колдонулат

К.Д. Пралиев жана химия илимдеринин доктору, профессор В.К. жетекчилиги астында синтезделди (Пред.пат. 5011 РК. 1-(2-Этоксипиперидин)-4-(диметоксифосфорил)-4-гидроксипиперидин, обладающий стимулирующей рост растений активностью / Ю В.К., Пралиев К.Д.; заявл. 28.12.95; опубл. 15.08.97; Kystaubayeva N., Zharkynbek T., Rakhmatulina R., 2018).

Бул максатты чечүү үчүн 13 серия эксперимент жүргүзүлдү (ар бир серияда 30-35 ак эркек келемиштер, башкаруу тобу - 10; салмагы 200 г ± 10%, жашы - 8-12 ай. (Западнюк И.П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте, – К.: Вища школа, 1983. – 383 с.): 1 серия - башкаруу; 2 серия - Me (металлдар: ВА жана КД; 3 серия - АС (асептикалык сезгенүү); 4 серия - Me+AB (тажрыйба); 5 серия - Me+МХФ-2; 6 серия - Me+Рувимин; 7 серия - Me+ПО (полиоксидоний); 8 серия –AB+МХФ-2; 9 серия –AB+Рувимин; 10 серия - AB+РО; 11 серия - Тажрыйба+МХФ-2; 12 серия - Тажрыйба+Рувимин; 13 серия - Тажрыйбасы+ПО.

Изилдөөнүн предмети. Эксперименталдык сезгенүүнүн жүрүшүндөгү металл менен шартталган организмдин реактивдүүлүгүнүн бузулуусунун жаңы патогенетикалык түзөө жолдорун табуу.

Экинчи иммундук жетишсиздик абалынын өнүгүшүнөн улам келип чыккан тубаса жана адаптациялык иммунитеттин ар кандай компоненттеринин структурасынын жана функцияларынын өзгөрүшү оорулардын кесепети гана эмес, ошондой эле химиялык экотоксиканттардын терс таасири болушу мүмкүн. Мисал, металл кошулмалары менен уулануудан болгондон келип чыккан иммундук системанын дисрегуляциясынын фонунда сезгенүү процессинин жүрүшү келтирилген. Ванадий жана хром туздары менен организмдин уулануудан келип чыккан асептикалык сезгенүү шарттарында иммунитеттин жеке звенолорунун активациясынын өзгөрүшүнүн ортосундагы себептик байланышты орнотуу биз үчүн негизги иммунокомпетенттүү клеткалардын сандык жана сапаттык мүнөздөмөлөрүн белгилөө үчүн абдан маанилүү болгон; клеткалык (Th1) же гуморалдык (Th2) иммундук жооптун пайда болуу механизмдерин түшүнүү үчүн, CD4+ Т-лимфоциттердин Th1 жана Th2 дифференциалдануу даражасын аныктоо маанилүү. Про- жана сезгенүүгө каршы цитокиндердин катышын белгилөө сезгенүү жараянынын интенсивдүүлүгүн белгилөөгө мүмкүндүк берди анткени бул цитокиндердин ортосундагы тең салмактуулук организмдин иммундук реакциясын жөнгө салуучу маанилүү жагдай жана патологиялык процесстин мүнөзү жана анын натыйжасы көп жагынан ага байланыштуу, ал эми цитокиндин дисбалансы сезгенүү ооруларынын өнөкөт болушунун себеби болуп саналат.

Диссертациялык иштин коюлган максаттары жана милдеттери коррекциянын жаңы патогенетикалык ыкмаларын иштеп чыгуу максатында сезгенүүнүн патогенезин жакшыраак түшүнүүгө багытталгандыктан, биз

аларды ишке ашыруу үчүн комплекстүү ыкманы колдондук, буга кошумча эксперименталдык келемиштердин борбордук жана четки лимфа органдарынын функционалдык активдүүлүгүн жана структуралык өзгөрүүлөрүн изилдөө болду. Бул маалымат оор металлдын кошулмалары менен мас болуудан улам сезгенүү процессин жөнгө салуунун патогенетикалык механизмдерин жана табылган бузулууларды патогенетикалык оңдоонун жаңы жолдорун табууга жардам берет.

Изилдөө ыкмалары. Бардык эксперименталдык жаныбарларда кандын гематологиялык жана иммунологиялык параметрлери төмөнкү ыкмалар боюнча жүргүзүлдү: канды толук эсептөө; нитро көк тетразолийди калыбына келтирүү тестин орнотуу (НСТ тест); ППН тест (нейтрофилдердин бузулушунун көрсөткүчү); CD3+, CD4+, CD8+, лимфоциттерди аныктоо; про- жана сезгенүүгө каршы цитокиндерди аныктоо; лимфорганизмдердин уюлдук касиеттерин эсептөө, миелоид супрессор клеткаларынын жалпы популяциясын His48+/CD11b/c+ фенотип, G-MSC субпопуляциясын His48High/CD11b/c+ фенотип, M-MSC субпопуляциясын His48low/CD11b/c+ фенотип жана монокимия монописи боюнча аныктоо - /CD11b+, T-хелперлеринин популяциясы (Th) - CD3+CD4+ фенотипине ылайык, Th1 - CD3+CD4+IFNg+/IL-4- фенотипине ылайык, Th2 - CD3+CD4+IFNg- /IL-4+ фенотипине ылайык.

Эксперименталдык жаныбарлар союлгандан кийин, жилик чучугу, тимус, мезентериалдык лимфа бездери жана сезгенүү тканы алынган. Тимустун, мезентериалдык лимфа бездеринин, сезгенүү ткандарынын микропрепараттарына КазУМУнын патологиялык анатомия кафедрасынын профессору Ж.Б. Ахметов консультация берди. Тимус морфометриясы ЖШС «КОНСУЛЬТАНТ БИОТЕХ» патоморфологиялык лабораториясында лабораториялык изилдөөчү Н.В. Жарковтин түздөн-түз катышуусу менен жүргүзүлдү. Сөөктүн чучугуна жана лимфа түйүндөрүнүн мазокторуна Казакстан Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлиги педиатрия жана балдар хирургиясы илимий борборунун жогорку категориядагы морфолог-цитолог К.Т. Нурғалиева² консультация берди.

Статистикалык анализ процедуралары SAS 9.2, STATISTICA 10 жана SPSS-20 статистикалык пакеттерин колдонуу менен жүргүзүлдү. Нөл гипотезаларды текшерүүдө статистикалык маанинин деңгээлинин критикалык мааниси 0,05 же 0,1 барабар болду. Эгерде ушул маанинин статистикалык критерийинин маанисинин жетишилген деңгээлинен ашып кетсе, нөлдүк гипотеза кабыл алынган. Тексттеги сүрөттөөчү статистика M (CO) катары берилген, бул жерде M орточо, ал эми CO стандарттык четтөө. Сандык

² Автор Ж.Б.Ахметовго, Н.В.Жарковго, К.Т.Нурғалиевага берилген кеңеш үчүн терең ыраазычылыгын билдирет.

өзгөрмөлөрдүн ортосунда жогорку корреляция бар экендигин эске алып, талданган маалыматты топтоо максатында, изилдөө көп вариативдүү статистиканын ар кандай методдорун колдонду.

3 бап. «Асептикалык сезгенүү менен эксперименталдык жаныбарлардагы кан жана лимфа органдарынын иммунологиялык көрсөткүчтөрүнүн металлдан келип чыккан бузулушун эксперименталдык негиздөө жана патогенетикалык коррекциянын жаңы методдору» деген бөлүмдө автор өз изилдөөлөрүнүн натыйжаларын жана аларды талкуулоону сунуштайт.

3.1. баптада. Аммоний метаванадатына жана калий дихроматына алдын-ала таасир этүү шарттарында асептикалык сезгенүүнүн динамикасында эксперименталдык келемиштердин организмнин иммунологиялык реактивдүүлүгүн мүнөздөөчү индикаторлорду эксперименталдык изилдөө» деген бөлүмдө автор эмдөө аяктагандан кийин 1, 7 жана 14 күндөн кийин жүргүзүлгөн бардык топтордун кан көрсөткүчтөрүнүн натыйжаларын көрсөтөт (1 табл.).

1 таблица - АВ жана КД менен эмделген эксперименталдык келемиштердин кан

Көрсөткүч төр	Ед. изм.	Серия, М (СО), (n=10)**			
		Контроль	Ме	АС	Ме+АС
1 күндөн кийин **					
Лейкоциттер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	8,9 (1,3)	6,8 (2,9)	2,7 (0,5) ^a	1,5 (0,3) ^{a,b}
Нейтрофилдер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	1,5 (0,3)	2,5 (1,4)	0,8 (0,2) ^a	0,6 (0,3) ^{a,b}
	%	16,5 (2,8)	35,5 (13,5) ^a	29,1 (6,0) ^a	31,4 (7,3) ^a
Лимфоциттер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	6,6 (1,0)	3,7 (1,6) ^a	1,8 (0,4) ^a	0,9 (0,2) ^{a,b}
	%	74,7 (2,9)	55,9 (12,9) ^a	65,8 (6,5) ^a	61,6 (7,1) ^a
Моноциттер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0,6 (0,1)	0,5 (0,3)	0,06 (0,03) ^a	0,05 (0,02) ^a
	%	6,8 (0,8)	7,0 (2,8)	2,4 (1,1)	3,1 (1,2)
7 күндөн кийин					
Лейкоциттер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	8,9 (1,3)	6,5 (1,9)	5,7 (1,1)	3,8 (0,6)
Нейтрофилдер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	1,5 (0,3)	1,8 (0,9)	1,44 (0,34)	1,01 (0,32)
	%	16,5 (2,8)	26,8 (8,4) ^a	25,0 (3,3) ^a	26,6 (6,8) ^a
Лимфоциттер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	6,6 (1,0)	4,1 (1,1) ^a	3,9 (0,7) ^{a,d}	2,4 (0,4) ^{a,d,b}
	%	74,7 (2,9)	64,3 (7,6) ^a	68,7 (3,2) ^a	65,0 (6,2) ^a
Моноциттер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0,6 (0,1)	0,4 (0,2) ^a	0,13 (0,05) ^{a,d}	0,1 (0,04) ^{a,d}
	%	6,8 (0,8)	6,6 (1,9)	2,3 (0,8)	2,6 (1,2) ^d
14 күндөн кийин					
Лейкоциттер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	8,9 (1,3)	7,0 (3,2) ^a	7,7 (1,7) ^{a,d,e}	5,7 (0,9) ^{a,b,d,e}
Нейтрофилдер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	1,5 (0,3)	1,5 (0,6)	1,7 (0,35) ^d	1,45 (0,4) ^{d,e}
	%	16,5 (2,8)	22,6 (3,9)	22,0 (3,0)	26,3 (6,9) ^a
Лимфоциттер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	6,6 (1,0)	4,7 (2,3)	5,4 (1,3)	3,8 (0,8) ^{a,b,d,e}
	%	74,7 (2,9)	66,9 (4,6)	69,7 (3,2) ^a	66,1 (6,9) ^a
Моноциттер	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0,6 (0,1)	0,5 (0,2)	0,2 (0,05) ^{a,d}	0,13 (0,03) ^{a,d}
	%	6,8 (0,8)	7,3 (0,5)	2,1 (0,7)	2,5 (0,7)

Эскертүү: * М - орточо; СО - стандарттык четтөө; *** - Манн-Уитни U-тестине ылайык, жетишилген статистикалык маанилүүлүк деңгээли: а - көзөмөлдөө; б - АСга; с - Мага; г - 1 күнгө; е - 7 күнгө.

Изилдөөнүн бардык мезгилдеринде Me, Me+AC топторунун маалымат жыйындысынан алынган, келемиштердин кан параметрлерине ванадийдин жана хром туздарынын таасирин тийгизген эки жумалык таасирдин уулуу таасири лейкоцит кан фракцияларынын статистикалык жактан төмөндөшү менен коштолгон.

Ошентип, асептикалык сезгенүү менен ооруган келемиштердин канындагы сүрөттө оор металл кошулмалары менен мас болуунун натыйжасында, изилдөөнүн биринчи күнү иммунокомпетенттүү клеткалардын (нейтрофилдер жана лимфоциттер) кескин басылышы жана аз кандуулуктун өнүгүшү менен байкалган иммуносупрессиянын белгилери байкалган. Биздин эксперименттин шарттарында асептикалык сезгенүүнүн алгачкы баскычында лейкоциттердин сезгенүү очогуна аз агып киришинен жана алардын функционалдык активдүүлүгүн басуудан улам, адекваттуу эмес коргоо реакциясы менен коштолгон.

Бул учурда, сезгенүүнүн көрүнүктүү белгилери жок ткандардын жабыркашы жана некроз белгилери менен сезгенүүнүн тийиштүү сүрөтүн байкадык. Аз кандуулуктун өнүгүшүнүн натыйжасында, эксперименталдык келемиштердин ички органдарынын гипоксиялык бузулушу байкалган.

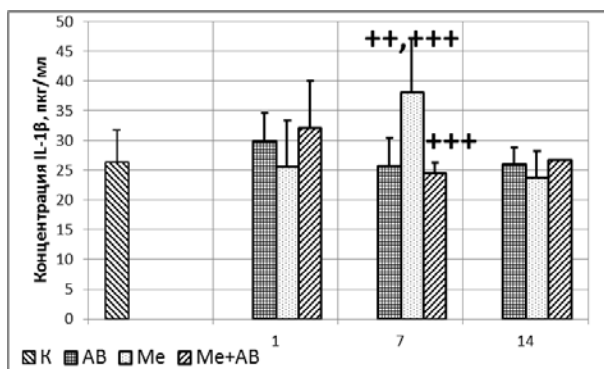
Изилдөөнүн 7 күнү, перифериялык кандын клеткалык курамын толук калыбына келтирүү байкалган жок. Изилдөөнүн ушул убактысына чейин, биз чектелген тенденцияга дуушар болгон, ири көлөмдөгү зыянга учураган жай сезгенүүнүн ушундай сүрөтүн таптык.

Изилдөөнүн 14 күнүндө кандагы сүрөттө анемиянын жана лейкопениянын уланышынын фонунда сероздуу сезгенүүнүн ириңге өтүшү ириңдүү заттарды активдүү эвакуациялабай байкалган.

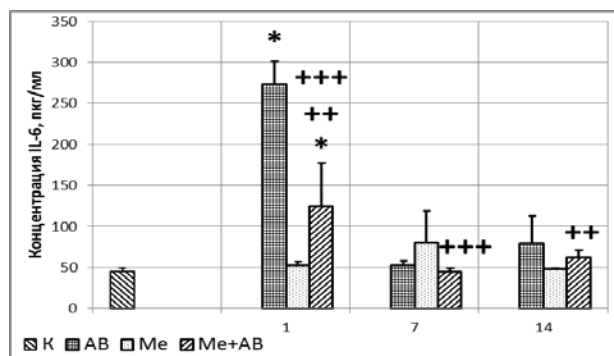
Жогоруда баяндалгандан, кандагы нейтрофилдердин азаюусу жаракаттын айыгуу процессин бир кыйла жайлатат. Ошентип, сезгенүү агымынын жагымсыз прогноздорунун бири - нейтрофилдер тарабынан сигнал берүү эффективдүүлүгүнүн төмөндөшү (Hossam Ebaid, 2014). Бул ванадий менен хромдун цитотоксикалык таасирине байланыштуу. Биздин эксперименттерде, ванадий жана хром менен байланышканда, жок кылынган нейтрофилдердин жогорку пайызы аныкталган. Ошондой эле, эксперименталдык жаныбарлардын сезгенүү процесси чычкан нейтрофилдеринин функционалдык жана резервдик мүмкүнчүлүктөрүнүн төмөндөшү менен коштолгон.

Лейкоциттердин сезгенүү очогуна миграциясынын деңгээлинин төмөндүгүнө байланыштуу, эксперименталдык келемиштерде сезгенүүнүн жүрүшү IL-6 активдешпестиги менен коштолгон (1 сүр.).

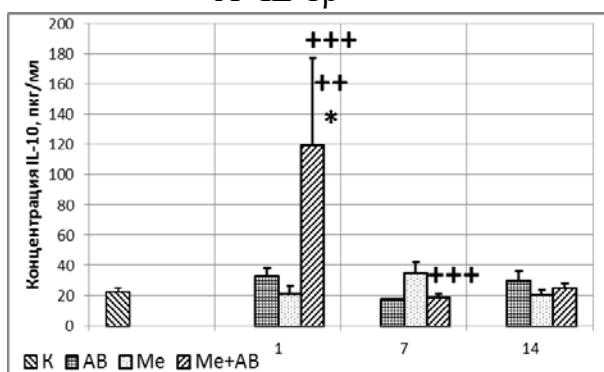
Бул жыйынтыктардан айырмаланып, AC тобундагы келемиштердеги изилдөөлөр, тескерисинче, IL-6 деңгээлинин жогору экендигин көрсөттү.



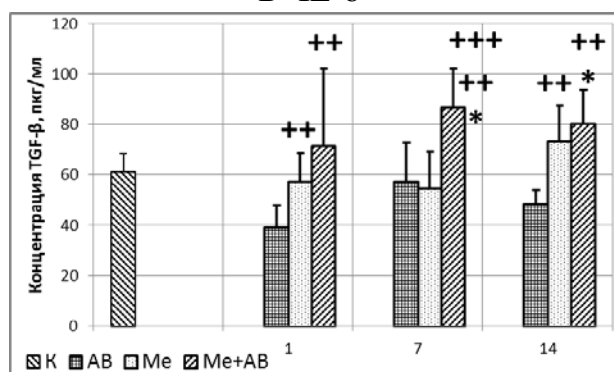
А- IL-1β



Б- IL-6



В- IL-10



Г- TGF-β

1 сур. Асептикалык сезгениши бар эксперименталдык келемиштердин четки канындагы цитокиндердин курамы.

Белгилүү болгондой, сезгенүүнүн башталышында цитокиндердин секрециясына посткапиллярдык венулалардын активдештирилген эндотелиоциттери кирет, андан кийин гана макрофагдар сезгенүүнүн очогуна өтүшөт. Адабияттарга ылайык, ткандардын бузулушу башталгандан 3-6 саат өткөндөн кийин IL-1 жана TNF-α канга биринчи болуп киришет, алардын максаттуу органдары биринчи кезекте сөөк чучугу, боор жана гипоталамус болот (Черешнев В.А., Черешнева М.В., 2011). Бул цитокиндер симпатoadреналдык системанын активдешүүсүн, АКТГ өндүрүшүн пайда кылып, организмдин стресстик реакциясын жаратат. Алар ошондой эле ИЛ-6 секрециясын күчөтүшөт.

Асептикалык сезгенүүдөн 1 күн өткөндөн кийин биз тарабынан жүргүзүлгөн изилдөөлөр бүтүн келемиштердин кан сарысуусундагы IL-6 концентрациясынын статистикалык жактан алты эсе жогорулагандыгын көрсөттү, кийинки мезгилдерде алардын концентрациясы баштапкы деңгээлге чейин төмөндөгөн (1-сурөттү караңыз). Бирок, экинчи жагынан, IL-6 эритропозди басат. Ошентип, эксперименттин бардык сериясындагы жаныбарларда гемоглобиндин төмөндөшүнө байланыштуу аз кандуулук пайда болгон. ИЛ-6 менен сезгенүүнү гепцидин менен жөнгө салуу кожоюн коргонуу механизмдеринин бири экендигин белгилей кетүү керек. Гепцидин темирдин киришине жол бербей, клеткалардын ферропортин каналдарын бөгөп,

микроорганизмдердин өсүшүн жайлатат. Бирок ошол эле учурда темирдин жетишсиздиги гемоглобиндин синтезделишинде да байкалат. Демек, көптөгөн активдештирилген эндотелиоциттери цитокиндердин секрециясына кирип, сезгенүү жана жугуштуу процесстердин жүрүшү аз кандуулук менен коштолот (Piotr Ruchala, Elizabeta Nemeth, 2014).

Жогоруда айтылган механизмдерден тышкары, асептикалык сезгениши бар эксперименталдык келемиштерде аз кандуулуктун өрчүшү, ванадий жана хром туздары менен шартталган сөөк чучугунун гипоплазиясынын, ошондой эле алардын чет жактагы кандагы түздөн-түз цитотоксикалык таасиринин натыйжасы болгон.

Мурун ванадий жана хром туздары менен себилген эксперименталдык келемиштердеги асептикалык сезгенүүнүн жүрүшү IL-10 жана TGF- β сезгенүүгө каршы иш-аракеттердин кийлигишүүсү менен татаалдашкан, бул сезгенүү жараянынын өнүгүшүнө жана жыйынтыгына олуттуу таасир тийгизген. Бул цитокиндер иммуносупрессиялык касиетке ээ макрофагдардын жана T-лимфоциттердин функцияларын бөгөйт.

Акыркы изилдөөлөрдүн айрым изилдөөчүлөрү нейтрофилдердин азайышы айыгуу процессин тездетет деп божомолдошот (Татарко С.В., 2014). Андан айырмаланып, биздин изилдөөбүздө, кадимкидей айыгууну көрсөткөн, бузулбаган келемиштердин асептикалык сезгенүүсү бар жаралар көп сандагы нейтрофилдер менен сиңип, айрыкча алгачкы сезгенүү стадиясында, андан кийин кийинки мезгилдерде акырындык менен азайып кеткендигин аныктадык. Башка жагынан алганда, биздин натыйжаларыбыз айыгуу процессинин начарлашы менен коштологон ванадий жана хром туздары менен эмделген эксперименталдык келемиштердин жараларынын жетишсиз деңгээлде нейтрофилдик инфильтрациясын көрсөтүп турат. Бул жыйынтык Nishio N. ж.б., 2008. Ошондой эле нейтрофилдердин азайышы жаракаттын айыгуу ылдамдыгын начарлатат деп табышкан. Vrubaek жана башкалар, 2013, химотаксистин бузулушу жана нейтрофилдердин инфильтрациясы жаракат алган тери инфекциясынын чечилишинин кечендешине шарт түзөт деп эсептешет.

Жалпысынан алганда, биздин натыйжалар нейтрофилдер жаракат айыгуунун алгачкы сезгенүү фазасында борбордук ролду ойношу мүмкүн деп божомолдоого болот. Нейтрофилдердин азайышы, ванадийдин жана хром туздарынын таасиринен, ушул этапта төмөнкүлөргө таасирин тийгизиши мүмкүн: 1) сезгенүү цитокиндеринин бөлүнүп чыгышы; 2) химокиндерди өндүрүү; 3) кератиноциттердин жайылышы жана миграциясы; 4) ангиогенездин башталышы жана 5) коллаген жипчелеринин пайда болушу (Hossam Ebaid, 2014).

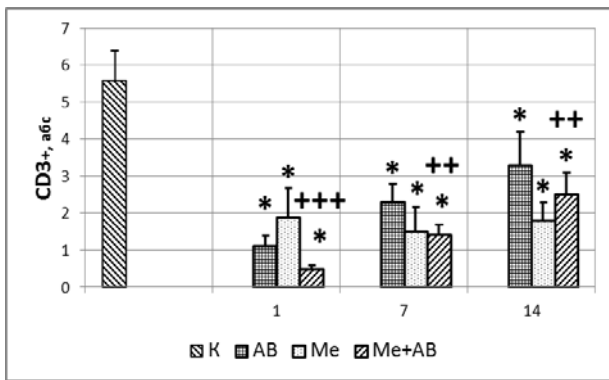
Биздин маалыматтар Zelikoff J.T. жана башкалар, 2002, ага ылайык атмосфералык абада камтылган катуу бөлүкчөлөрдүн дем алуусу тубаса жана адаптациялык иммунитеттин өзгөрүшүнөн улам жугуштуу процесстин жүрүшүн начарлатат деген тыянакка келишкен.

АС тобундагы асептикалык сезгенүүнүн агымы эксперименттин биринчи күнүндө кан клеткаларынын жана атап айтканда, лимфоциттердин кескин төмөндөшү менен коштолгонун белгилей кетүү керек (1 табл. кар.). Окшош өзгөрүүлөр мурда ВА жана КД менен эмделген эксперименталдык келемиштерде асептикалык сезгенүүнү моделдөө учурунда табылган: 1 күндөн кийин лимфоциттердин контролдон төмөн 88,2% кескин төмөндөшү байкалган, бул асептикалык сезгенүү (АС) менен контролдоочу келемиштердин көрсөткүчтөрүнөн 50% төмөн. ИИР жана ЛИ контролдон 46,5% ($p = 0,004$) жана 58,7% ($p < 0,0001$), АС 36,7% жана 13,6% төмөндөгөн. 14 күндөн кийин лимфопения менен лейкопения сакталып калган.

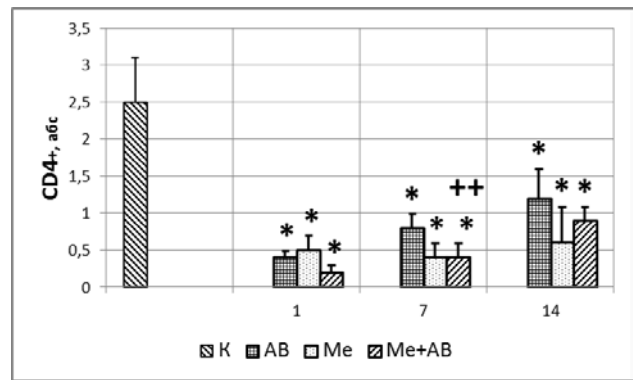
Н.М. Калининдин жана башкалар айтымында, 2005, травмадан кийинки мезгилдин биринчи күнү лимфоиддик клеткалардын курамынын көбөйүшү жана ал тургай лимфобласттардын пайда болушу менен коштолушу керек. Бул авторлордун айтымында, жаракат алгандан кийинки биринчи күнү лимфоциттердин санынын төмөндөшү келечекте инфекциялык асқынуулардын өнүгүшүн көрсөтөт.

Сезгенүүнүн алгачкы стадиясындагы лимфопениянын себептеринин бири тутумдаштырылган сезгенүү реакциясын чектөөгө багытталган апоптоз деп эсептелет. Ошентип, АС тобундагы канда биз жардамчы-супрессордук активдүүлүктүн төмөндөгөнүн байкадык. Адабияттарга ылайык, лимфоциттердин тукум улоочу клеткалары жилик чучугунан тимуска көчүп кетишет, ал жерде селективдүү тандоодон кийин аңкоо лимфоциттер экинчи лимфоиддик органдарга өтүшөт. Перифериялык лимфа түйүндөрүндө аңсезимсиз Т-лимфоциттер антигенди көрсөткөн клеткалар менен байланышта болуп, эффектордук Т - CD- + жана CD8 + клеткаларына айырмаланышат. Алар антигендердин булагына таасир этүү менен сезгенүү процессин жөнгө салышат, андан кийин көпчүлүк эффектордук клеткаларда клеткалардын өлүм процесстери активдешет. Кыязы, бүтүн келемиштердеги асептикалык сезгенүүнүн жүрүшү лимфоциттердин туруктуу жаңылануусун талап кылат, анткени ал CD4 + жана CD8 + лимфоциттердин апоптозу менен коштолот. Бул бүтүн келемиштердеги сезгенүү процесси эффектордук клеткалар тарабынан жөнгө салынат, алардын азайышы алардын тынымсыз жаңылануусу менен коштолот деп божомолдогон.

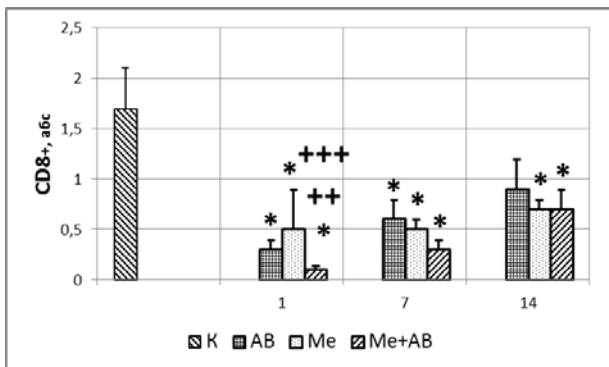
Ошол эле учурда, эксперименталдык келемиштердеги лимфоциттердин субпопуляциялык курамын асептикалык сезгенүү менен изилдөө, ошондой эле CD4 + жана CD8 + лимфоциттердин курамынын төмөндөгөнүн аныктады (2 сүр.).



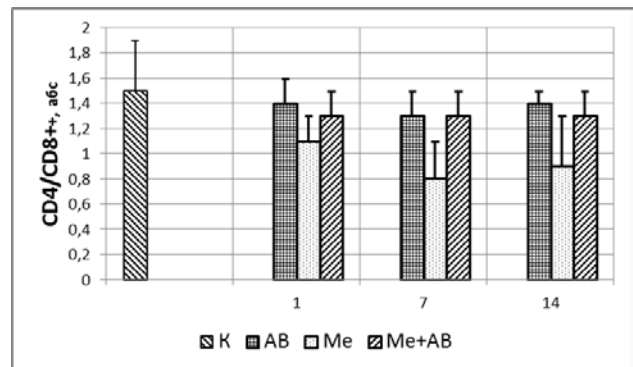
А - CD3+



Б - CD4+



В - CD8+



Г - CD4+/CD8+

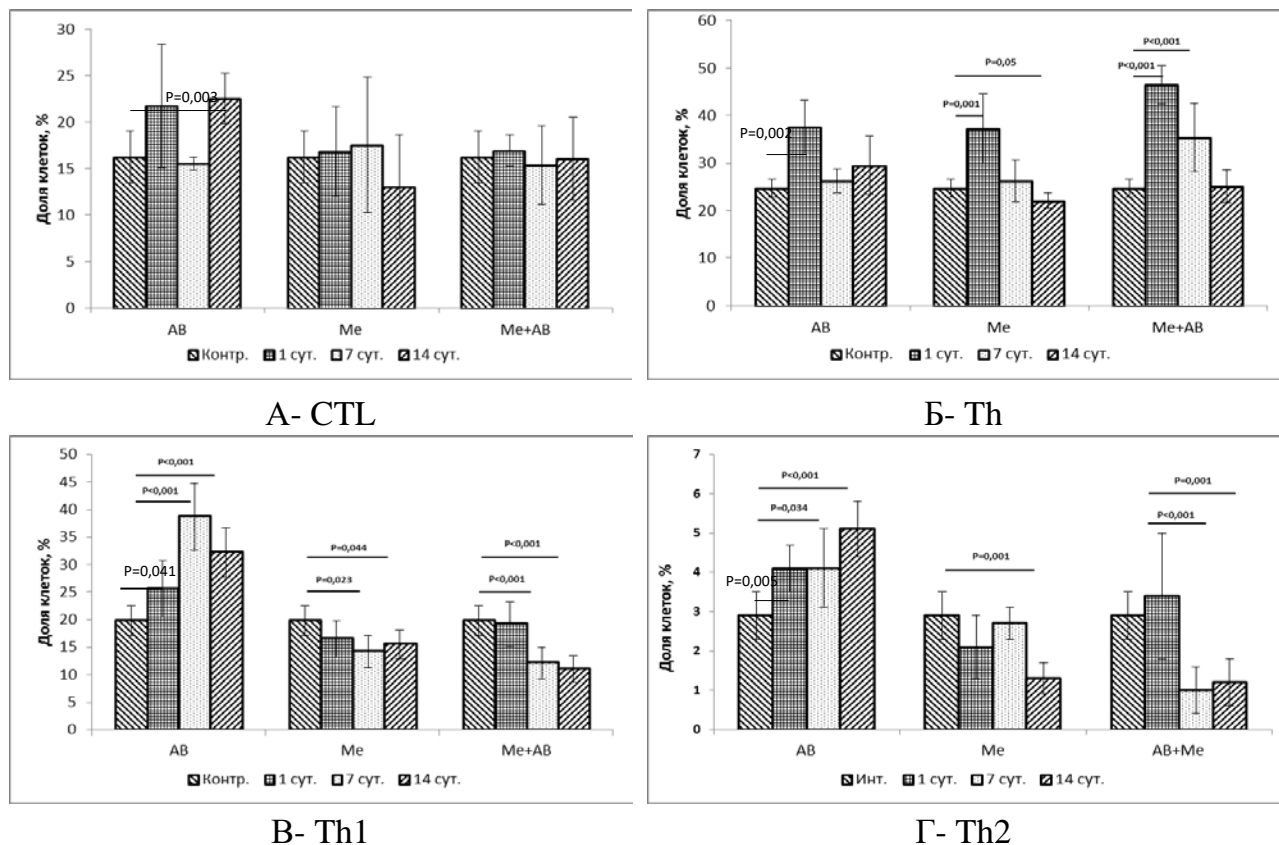
2 сүр. Скипидар менен шартталган сезгенүүсү менен контролдоо жана эксперименталдык келемештердеги CD3 +, CD4 +, CD8 + рецепторлорун туюндурган лимфоциттердин пролиферативдик активдүүлүгүнүн параметрлерине ванадий менен хромдун таасири.

Ошентип, асептикалык сезгенүүнү моделдештиргенден 1 күн өткөндөн кийин Me+AC тобундагы жардамчы CD4+ Т-лимфоциттердин активдүүлүгүн изилдөөдө алардын абсолюттук санынын контролдоодогу 2,5 салыштырмалуу 0,2 чейин төмөндөгөнү байкалган ($p \leq 0,001$) (сүр. 2.-В). Изилдөөнүн 7 күнү Me+AC тобунун эксперименталдык келемиштеринде CD4+ Т-лимфоциттердин пролиферативдик активдүүлүгүнүн эки эсе жогорулоосу менен белгиленди, бирок иш жүзүндө AC деңгээлинен артта калган. Окшош өзгөрүүлөр 14 күндөн кийин табылды.

Изилдөөнүн 1 күнүндө цитотоксик CD8+ Т-лимфоциттердин курамы 1,7, контролдоого караганда 0,1 ($p \leq 0,001$) чейин төмөндөдү, бул кийинки ар бир мезгилде эки эсе көбөйдү (7 жана 14 күндөн кийин), бирок 82,4% ($p \leq 0,001$) жана 59% ($p \leq 0,001$), тиешелүүлүгүнө жараша, башкаруудан артта калышты (2.-Б-сүр.). CD4+ Т-лимфоциттердин CD8+ Т-лимфоциттердин катышы менен эсептелген ИРИ, топтордун ортосунда олуттуу айырмачылыктарды тапкан жок, бул салыштырмалуу төмөндөшүн көрсөттү, биз лимфопоэздин активдешүүсү сөөк чучугунун лимфопоэзинин азайышынан улам болгон жок деп

божомолдойбуз. Ошол эле учурда, толук кандуу лимфоциттердин саны бүт тажрыйба учурунда калыбына келтирилген эмес.

Биздин эксперименттерде, бузулбаган келемиштердеги асептикалык сезгенүү IFN γ олуттуу өндүрүү менен Th1 карай иммундук жооптун жылышы менен коштолгон (3 сүр.).

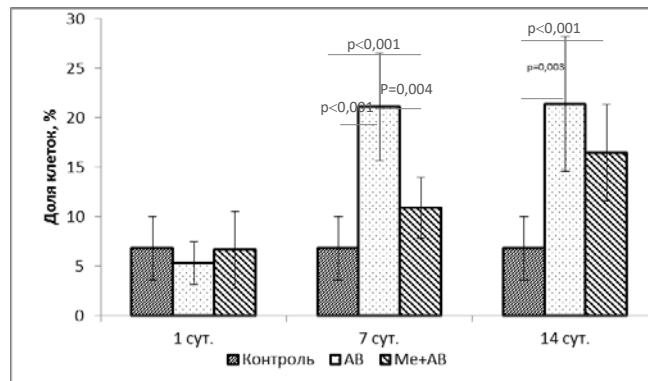


3 сүр. Me жана Me + AC тобундагы эксперименталдык келемиштердин көк боорунун клеткасы.

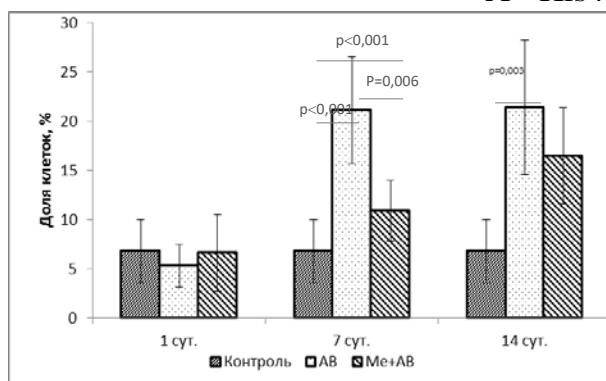
Иммундук жооптун пайда болушунун фенотиптик мүнөзү дененин оор металдардын туздары менен уулануу болгон учурундагы көк боордун иштөө өзгөчөлүктөрүнө байланыштуу көк боордогу CD4 + лимфоциттердин негизги иммунорегуляциялык субпопуляцияларынын өз ара байланышын изилдөө чоң кызыгууну туудурган. Адабияттарга ылайык, фенотиптин Th1 иммундук жоопко карай жылышы профламатордук цитокиндердин ашыкча өндүрүлүшү менен коштолот (Jun Dai, Mohamed El. Gazzar, Guang Y. Li et al, 2015).

Асептикалык сезгенүүсү бар эксперименталдык келемиштердин спленоциттериндеги Th1/Th2 CD4 + лимфоциттерин изилдөө Th2 иммундук реакциясынын кыйла төмөндөшүн камсыз кылды. Ошол эле учурда, IFN-g деңгээли тарабынан аныкталган Th1дин начар жайылган пролиферативдик активдүүлүгү, эксперименталдык келемиштердеги эксперименталдык сезгенүүнүн "жай" жүрүүсүнө шарт түздү.

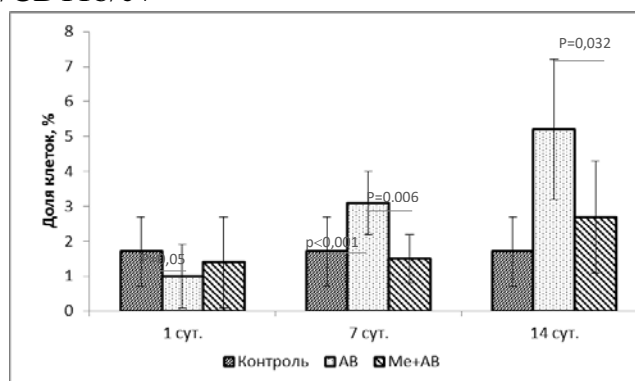
Биз аммоний метаванадатынын жана калий дихроматынын His48HighCD11b/c+ деп аныкталган гранулоциттердин кеңейишине жана His48lowCD11b/c+ деп аныкталган моноциттердин асептикалык сезгенүүгө тийгизген таасирин текшердик. Спленоциттердин цитометриялык анализинин натыйжалары 4 сүр. көрсөтүлгөн.



А - His48+/CD11b/c+



Б – His48HighCD11b/c+



В – His48lowCD11b/c+

4 сүр. His48 + / CD11b / c + (MP) *, His48HighCD11b / c + (MP-G) жана His48lowCD11b / c + (MP-M) (pg / ml (M (CO), n = 10)) фенотиптери бар уюлдук компоненттердин эксперименталдык келемиштеринин боорундагы топтолуу параметрлерине металлдардын таасири.

Ошентип, Me+AC кичи тобунда эки ача маанайдагы көрүнүш байкалган. Көк боордун изилденген клетка популяцияларынын баалуулуктары изилдөөнүн 1 жана 7 күндөн кийин контролдоо деңгээлинен статистикалык деңгээлде бир топ тобунан айырмаланды. Ошентип, негизинен алардын гранулоциттик топтомдорунун эсебинен байкалган МПлардын акырындык менен тутумдаштырылып топтолушу, эксперименттин 7 жана 14 күндөн кийин AC көрсөткүчтөрүнөн статистикалык түрдө 2 жана 1,3 эсе артта калды (4.-Б-сүрөт). Бул маалыматтар ванадий менен хромдун киргизилишине тоскоол болушу мүмкүн экендигин көрсөтүп турат.

Адабияттарга ылайык, His48+/CD11b/c+, His48High/CD11b/c+ жана His48 low/CD11b/c+ клеткалардын жетилген гранулоциттер менен моноциттерге

айырмалоо мүмкүнчүлүгүн жоготпогон фенотиптерин билдирет. Бул клеткалардын кызматы ар кандай кыртыштарда жана ар кандай сезгенүү шарттарында айырмаланат. Ошол эле сезгенүү процесси учурунда да, алар көптөгөн факторлорго жараша функционалдык жана фенотиптик жактан өзгөрүп, адатта, жетилген миелоид клеткаларынын фенотиптик спектрине ээ болушат. Миелоиддик жетилмеген клеткаларынын кеңейиши инфекцияга каршы иммундук реакциялардын начарлашына байланыштуу. Негизинен, бул клеткалардын Т-клеткасынын анергиясын пайда кылышы үчүн. Ошентип, Me+AB тобундагы жаныбарларда, металлдар IFN γ жана IL-4 өндүрүшүн тоскоолдоо жолу менен Th1 менен Th2 пролиферативдик активдүүлүгүн баскан. 7 күндөн кийин алынган маалыматтар топтому менен корреляциялык анализ гранулоциттик миелоиддик клеткаларынын His48High/CD11b/c+ фенотип менен топтолушу жана Th жана Th2 пролиферативдик активдүүлүгүнүн тыгыздалышы менен күчтүү тескери байланышты түздү (Spearman корреляция коэффициенттери -1.0, $p \leq 0.01$) (2 табл.).

14 күндөн кийин, бул жаныбарларда жалпы His48+/CD11b/c+ топтолушу менен CD3+ CD4+ тыюушынын ортосунда күчтүү тескери корреляция түзүлдү (Спирмендин корреляция коэффициенттери -1.0, $p \leq 0.01$).

2 таблица - Спирман ыкмасы боюнча Me + AB тобунун эксперименталдык чычкандарындагы спленоциттердин суб-клеткалык компоненттеринин изилденген көрсөткүчтөрүнүн ортосундагы корреляция көрсөткүчтөрү (Viewer IBM SPSS Statistics, 22-версия)

Спирман корреляцияси		МП	МП-Г	МП-М	Th	Th1	Th2	CD8+
		7 күндөн кийин						
МП	Коррел-я коэф.	1,0**	1,0**	0,5	-1,0**	1,0**	-1,0**	0,5
	Маан. (2 тараптуу)			0,667				0,667
МП-Г	Коррел-я коэф.	1,0**	1,0	0,5	-1,0**	1,0**	-1,0**	0,5
	Маан. (2 тараптуу)			0,667				0,667
МП-М	Коррел-я коэф.	0,5	0,5	1,0	-0,5	0,5	-0,5	1,0**
	Маан. (2 тараптуу)	0,667	0,667		0,667	0,667	0,667	
Th	Коррел-я коэф.	-1,0**	-1,0**	-0,5	1,0	0,524	0,555	-0,382
	Маан. (2 тараптуу)			0,667		0,080	0,061	0,221
Th1	Коррел-я коэф.	1,0**	1,0**	0,5	0,524	1,0	0,641*	-0,813**
	Маан. (2 тараптуу)			0,667	0,080		0,025	0,001
Th2	Коррел-я коэф.	-1,0**	-1,0**	-0,5	0,555	0,641	1,0	-0,572
	Маан. (2 тараптуу)			0,667	0,061	0,025		0,052
CD8+	Коррел-я коэф.	0,5	0,5	1,0**	-0,382	-0,813**	-0,572	1,0
	Маан. (2 тараптуу)	0,667	0,667		0,221	0,001	0,052	

** - корреляция 0,01 деңгээлинде олуттуу (2 тараптуу)

* - корреляция 0,05 деңгээлинде олуттуу (2 тараптуу).

Акырындык менен His48+/CD11b/c+, His48High/CD11b/c+ жана His48 low/CD11b/c+ фенотиптери менен клеткалардын тутумдаштырылып топтолушу

эксперименталдык чычкандардын көк боорундагы Т-клеткалык анергия менен коштолгон, ошондуктан биз ванадий жана хром туздарын тежей алабыз деп ойлойбуз. Бул клеткалар жетилген гранулоциттерге жана моноциттерге бөлүнүп, алардын иммуносупрессиялык касиеттерин жаратат.

Биздин изилдөөлөрдө, эксперименталдык келемиштердеги сезгенүү процессинин динамикасында түзүлгөн MDSC дифференциациясынын жана пролиферативдик активдүүлүгүнүн жоголушу, цитокиндердин про-сезгенүү профилинин сезгенүүгө каршы касиетке өтүшү менен коштолгон, бул IL-10 жана бүткүл эксперименттин эрте өндүрүлүшү менен мүнөздөлгөн - TGF- β . MDSC биринчи же экинчи инфекцияга кабылуу тобокелдигин жогорулатат.

Сепсис сыяктуу катуу инфекциялар, адатта, TNF- α жана IL-6 сыяктуу эрте проинфлатикалык цитокиндердин, ошондой эле IL-10 жана TGF- β сыяктуу кеч сезгенүүгө каршы цитокиндердин өндүрүлүшү менен коштолот.

Алгачкы сезгенүүгө каршы цитокиндер патогендик микроорганизмдердин клиренсин күчөтөт, бирок андан кийин көптөгөн органдардын иштебей калуусу менен курч сезгенүү реакцияларынын натыйжасында жашоону төмөндөтөт. Ал эми кеч сезгенүүгө каршы цитокиндер жалпы иммуносупрессияны жана экинчи инфекцияга сезгичтикке даяр болушат.

Муну эксперименттин акыркы этаптарында биз тарабынан жүргүзүлгөн изилдөөлөр тастыктады, анда сезгенүүнүн жеңил белгилери, сезгенүү жараянынын созулган жүрүшү жана жаракаттын айыгышынын начарлашы клиникалык байкалган. Көрүнүп тургандай, ак-кара түстөгү ирис төгүлгөн ириндүү агымы менен сезгенүүнүн очогу терең жаткан ткандарга жайылып байкалган. Микроскопиялык жол менен, сезгенүү тканы лейкоциттердин жеңил инфильтрациясы жана грануляциялык ткандардын кеч өнүгүшү менен кеңири некроз зонасы катары пайда болду.

MDSC АФК, пероксинитрит, азот кычкылын көп чыгарат. Алар Т-клеткасынын көбөйүшүн жана көбөйүшүн Т-клеткалардын көбөйүшү үчүн зарыл болгон микро-чөйрөдөн L-аргинин, L-цистеин жана триптофан сыяктуу азыктарды алып салуу менен токтото алышат. Бул маалымат патогенетикалык жол менен иммуносупрессиянын сүрөтүн мүнөздөөчү лимфопениянын өнүгүшүнүн бир жолун түшүндүрөт.

Ошентип, аммоний ванадаты жана калий бихроматы менен алдын-ала себилгенден кийин келемиштерде пайда болгон иммундук статустун, клиникалык, микроскопиялык жана цитологиялык сүрөттөлүштүн эки жумалык мониторинги сезгенүүнүн узак убакытка созулгандыгын жана жаралардын айыгышынын начарлашын көрсөттү. Кандын сүрөтүндө иммунокомпетенттүү клеткалардын кескин басылышы жана иммуносупрессияга мүнөздүү аз кандуулуктун өнүгүшү байкалган. Сезгенүүнүн жүрүшү биринчи мезгилдеги

Ил-10 жана TGF- β изилдөөнүн калган мезгилдеринде сезгенүүгө каршы иш-аракеттердин кийлигишүүсү менен күчөдү, бул эксперименталдык келемиштердеги сезгенүү жараянынын өнүгүшүнө жана жыйынтыгына олуттуу таасирин тийгизди. Эксперименттин жүрүшүндө лимфа органдарындагы структуралык өзгөрүүлөр кортикаль-медулярдык индекстин төмөндөшү, дистрофиялык өзгөргөн клеткалар жана алардын жетишсиздиги менен мүнөздөлгөн. Тескерисинче, уюлдуктун прогрессивдүү көбөйүшү, MDSC фенотипи менен клеткалардын популяциясынын көбөйүшү, G-MDSC карай кеңейиши, Th2 иммундук реакциясынын олуттуу төмөндөшү жана цитотоксикалык CD3+ CD8+ Т лимфоциттердин курамынын көк боордо байкалган.

Жүргүзүлгөн факториалдык анализдин негизинде, өзгөрүлмө факторлор тандалган негизги факторлорго көбүрөөк салым кошуп, алардын иммундук дисфункцияны мүнөздөө үчүн маалыматтуулугун чагылдырат:

- Адаптациялык иммунитеттин жана гипоксиянын дисфункциясы (CD3+, CD4+, CD8+ дифференциациясынын кластерлери менен лимфоциттердин азайышы, Th1 жана Th2 иммундук реакциялардын тежелиши, эритроциттер менен гемоглобиндин курамынын төмөндөшү);
- Иммуносупрессия (боордун His48+/CD11b/c+, His48High/CD11b/c+ дифференциациясынын бузулушу, Т-лимфоциттердин пролиферативдик активдүүлүгүнүн төмөндөшү);
- Тубаса иммунитетти басуу (НСТ тестинин жана ФГнын өзүнөн-өзү жана индукцияланган варианттарындагы нейтрофилдердин зат алмашуу жана синүү активдүүлүгүн басуу);
- Цитокиндин дисфункциясы (IL-1 жана IL-6 сезгенүүгө каршы активдүүлүгүнүн төмөндөшү, IL-10 сезгенүүгө каршы активдүүлүгүнүн жогорулашы).

Албетте, иммунологиялык коргоодогу дисбаланс картинасын баалоодо иммунитеттин Т-клеткасынын байланышын басуу биринчи планга чыгат.

3.2. баптада. «Микроскопиялык, морфометриялык жана цитологиялык изилдөөлөрдүн натыйжалары боюнча асептикалык сезгенүүсү бар эксперименталдык жаныбарлардын лимфа органдарындагы клеткалык жана структуралык өзгөрүүлөрдү баалоо» деген бөлүмдө иммунокомпетенттүү органдардын жана алардын структуралык компоненттеринин морфологиялык өзгөрүүлөрүн изилдөө эксперименталдык келемиштердин канында лимфопениянын өрчүшү асептикалык сезгенүү менен коштолуп, ваннадий жана хром туздары менен шартталган лимфа органдарындагы деградациялык-деструктивдүү өзгөрүүлөрдүн натыйжасы болуп, сезгенүү процессинин андан ары жагымсыз натыйжаларын жаратат. Ошентип, эксперименталдык келемиштерде асептикалык сезгенүү күчөгөн кезде, тимустун кортикалдык катмарынын калыңдыгы төмөндөп, СМІ медулланын салыштырмалуу калыңдыгы көбөйгөндүктөн төмөндөгөн, алардын

дифференциаланышынын мүмкүн болгон басаңдоосу менен дистрофиялык өзгөрүлгөн клеткалар басымдуулук кылган.

Тимикалык кортекстин функционалдык мааниси быша элек тимоциттердин дифференциациясында экендигин белгилей кетүү керек. Натыйжада, бул зонанын туурасы жана аянты органдын функционалдык иш-аракетинин көрсөткүчү катары кызмат кыла алат. Бездин тимус денелеринде дистрофиялык өзгөрүүлөрдүн мукованын өзгөрүлгөн формалары жана эпителий клеткалары суюлуп, тунарып көрүнүшү алардын бузулушунун далили болуп саналат. Эпителий клеткалары, биринчи кезекте, тимус жана тосмо ткандарында локалдашкандыгы, Т-лимфоциттердин дифференциациясында, тандоосунда жана иштешинде негизги ролду ойной тургандыгы белгилүү.

Келемиштердеги ар кандай уулуу факторлордун таасири астында эпителий фолликулаларынын жана тимус безинин тулкуларынын өнүгүү өзгөчөлүктөрүн изилдеп, эпителий фолликулаларынын пайда болушу жана алардын эпителийинин секретордук активдүүлүгү тимикалык функция менен тыгыз байланышта экендиги аныкталды. Экспозициядан кийинки алгачкы сааттарда тимус денелеринин пайда болушу тормоздолуп, бир нече күндөн кийин гана органдын функционалдык чыңалуусунун фонунда алардын пайда болуу процесси калыбына келтирилет.

Э.Б.Мирзоевдин айтымында (2005) оор металлдардын туздарынын комплекси тимоциттик мембраналардын пероксиддешүү процесстеринин интенсивдүүлүгүн жогорулатуу жана тимоциттердин плазмалык мембранасынын Ca^{2+} иондору үчүн өткөрүмдүүлүгүн жогорулатуу менен келемиштерде иммундук системанын бузулушун шарттаган. Куценконун айтымында, токсиканттар менен катуу мас болгондо байкалган Ca^{2+} клетка ичиндеги концентрациясынын кескин жогорулашы эндонуклеазанын активдешүүсү жана ДНКнын деструкциясы менен коштолот. Ошондой эле, айлана-чөйрөнүн булганышы тимустун клеткасынын төмөндөшүн шарттап, ал кош оң тимоциттердин ашыкча өлүмүнөн жана алардын көбөйүшүнүн азайышынан, ал эми лимфа түйүндөрүндө апоптоз менен Т жана В лимфоциттердин ашыкча өлүмүнөн улам пайда болгону аныкталды.

3.3. баптада. «Ванадий жана хром туздары менен уулануудан улам асептикалык сезгенүү менен асептикалык жаралардын жана чычкандардын канынын иммунологиялык параметрлеринин микроскопиялык сүрөтүнүн натыйжасында МХФ-2жана рувиминдин регенеративдик потенциалын эксперименталдык баалоо» деген бөлүмдө патогенетикалык коррекция жүргүзүлдү.

Иммуномодуляциялоочу дары-дармектер иммундук системага нормалдаштыруучу таасири менен мүнөздөлөт жана анын спецификалык бузулууларын оңдоо жөндөмүн көрсөтөт – төмөндөтүлгөн көрсөткүчтөрдү

жогорулатуу жана жогорулагандарды басуу. Мындай дары-дармектерди иммуномодулярдык препараттар же иммунокоррекциялоочу категорияга бөлсө болот.

Эксперименталдык келемиштердин АВ жана КД менен алдын-ала сиңдирилген клеткалык иммунитетинин абалын изилдөө, изилденген бардык дары-дармектер нейтрофилдердин функционалдык активдүүлүгүн кыйла модуляциялаганын көрсөттү (3 табл.).

3 таблица - АВ жана КД уулануу фонунда асептикалык сезгенүүсү бар келемиштердеги кандагы нейтрофилдердин метаболизмдик жана сиңирүү активдүүлүгүнүн көрсөткүчтөрү жана МХФ-2 жана рувимин менен коррекциялоо

Көрсөткүчтөр	Серия, М (СО), (n=10)*				
	АС	АС+АВ+КД (Тажрыйба)	Тажрыйба +ПО**	Тажрыйба + МХФ-2	Тажрыйба +Р
7 күндөн кийин***					
НСТ өзүнөн-өзү	19,0 (1,7)	10,6 (3,5) ^a	19,5 (1,6) ^b	20,3 (3,3) ^b	21,7 (3,6) ^b
НСТ жасалма	44,0 (3,6)	23,6 (8,7) ^a	45,0 (2,0) ^b	47,7 (3,8) ^b	44,3 (6,2) ^b
ФГ өзүнөн-өзү	20,0 (3,0)	8,8 (2,7) ^a	20,0 (4,2) ^b	18,7 (2,1) ^b	15,5 (4,0) ^{a, b, c, d}
ФГ жасалма	40,5 (4,6)	21,6(8,3) ^a	46,0 (3,5) ^{a, b}	42,7 (3,7) ^b	39,4 (6,0) ^{b, c}
14 күндөн кийин					
НСТ өзүнөн-өзү	16,5 (1,8)	10,0 (1,5) ^a	19,0 (3,0) ^b	24,0 (3,0) ^{a, b, c, f}	21,1 (2,6) ^{a, b}
НСТ жасалма	38,0 (3,3)	24,5 (2,5) ^a	45,0 (4,7) ^{a, b}	48,5 (5,9) ^{a, b}	44,9 (4,8) ^{a, b}
ФГ өзүнөн-өзү	12,5 (2,1)	10,0 (3,2)	18,0 (2,5) ^{a, b}	22,0 (3,5) ^{a, b, c, f}	20,5 (2,7)
ФГ жасалма	37,0 (2,9)	22,0 (3,1) ^a	44,5 (3,0) ^{a, b}	48,5 (2,3) ^{a, b, c, f}	42,3 (3,3) ^{a, b, d}

Эскертүү: * М - орточо; СО - стандарттык четтөө; ** - ПО - полиоксидоний; МХФ-2 - МХФ-2 (дары эмес); Р - рувимин; *** р - Манн-Уитни U-тестине ылайык, статистикалык маанинин жетишилген деңгээли: а - АСга чейин; б - тажрыйбага ээ болуу; с - Тажрыйба+ПО; d - тажрыйбага + МХФ -2; f - 7 күнгө.

Ошентип, полиоксидонийдин да, МХФ-2 да таасири астында нейтрофилдердин зат алмашуу жана сиңирүү активдүүлүгүнүн жогорулашынын индекстеринде статистикалык маанилүү айырмачылыктар болгон эмес, алардын иммуномодулярдык эффективдүүлүгү бирдей деген жыйынтыкка келген. Биздин оюбузча, бул жагдай полиоксидоний жана МХФ -2 клеткалык механизмдеринин белгилүү жалпылыгын чагылдырат.

Б.В. Пинегиндин изилдөөлөрү ж.б., 2004, полиоксидонийдин мембрана-коргогуч эффективдүүлүгү рувиминге жана МХФ-2 салыштырмалуу төмөн болгондо, биз натыйжаларыбызда буга түшүндүрмө таптык. Полиоксидоний реактивдүү кычкылтектин түрлөрүнүн клетка ичинде пайда болушун шарттайт, ага макрофаг сиңирген бактериялардын өлүмү көз каранды. Бирок, оор металл туздарынын таасири менен клетка ичиндеги ROS ашыкча өндүрүшү жана эркин

радикалдык кычкылданууну активдештирүү байкалат, бул полиоксидонийдин нейтрофилдик мембраналарды ушул шарттарда “коргоосуна” жол бербейт. Ошол эле учурда, жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжаларын баалоо МХФ-2 таасири астында нейтрофилдердин функционалдык активдешүүсү анын антиоксидант натыйжалуулугунан улам болгонун көрсөттү. Полиоксидоний менен МХФ-2 окшоштугу ушул жерден бүтөт.

Рувиминдин таасири астында нейтрофилдердин функционалдык активдүүлүгү анын мембранасын турактандыруучу касиеттеринен улам дагы жогорулайт (4 табл.).

4 таблица - Ме интоксикациясынын фонунда асептикалык сезгенүү менен ооруган чычкандардын кан индекстери жана МХФ-2 жана рувимин менен коррекциялоо

Көрсөткүч	Серия, М (СО), (n=10)*				
	АС	АС+АВ+КД (тажрыйба)	Тажрыйба +ПО	Тажрыйба +МХФ-2	Тажрыйба +Р
1 күндөн кийин **					
Эсептегич сыноо,%	7,2 (1,5)	10,5 (2,7) ^a	9,0 (1,6) ^a	9,6 (1,7) ^a	8,0 (1,3) ^{b,d}
Тажрыйба + хром, %	9,8 (1,9)	25,0 (2,5) ^a	16,8 (2,8) ^{a,b}	14,7 (2,2) ^{a,b,e}	11,1 (2,5) ^{b,c,d}
Тажрыйба + ванадий, %	9,6 (2,3)	22,0 (3,6) ^a	12,1 (3,0) ^b	11,1 (2,2) ^b	8,2 (2,1) ^{b,c,d}
7 күндөн кийин					
Эсептегич сыноо,%	8,3 (0,9)	9,7 (2,4)	8,7 (2,4)	8,5 (1,8)	7,8 (2,2)
Тажрыйба + хром, %	12,0 (2,3)	27,5 (3,7) ^a	15,3 (3,7) ^b	11,8 (2,6) ^{b,c}	9,1 (1,8) ^{a,b,c,d}
Тажрыйба + ванадий, %	10,9 (2,6)	23,1 (3,4) ^a	10,5 (4,2) ^b	9,8 (1,4) ^b	7,7 (2,1) ^{a,b,d}
14 күндөн кийин					
Эсептегич сыноо,%	9,0 (1,6)	10,1 (2,2)	7,1 (2,2) ^{a,b,f}	7,8 (2,2) ^b	7,7 (2,4) ^b
Тажрыйба + хром, %	12,5 (2,2)	30,7 (6,3) ^{a,e}	12,8 (3,3) ^{b,f}	13,0 (3,7) ^b	9,6 (1,7) ^{a,b,c,d}
Тажрыйба + ванадий, %	9,9 (3,2)	28,3 (4,6) ^{a,e,f}	8,9 (3,2) ^{b,f}	11,3 (4,5) ^b	7,2 (2,3) ^{a,b}

Эскертүү: * М - орточо; СО - стандарттык четтөө; ** р - Манн-Уитни U тестине ылайык, статистикалык маанинин жетишилген деңгээли: а - АСга; б - тажрыйбага ээ болуу; с - тажрыйбага; d - тажрыйбага + МХФ-2ге; е - 1 күнгө; f - 7 күнгө.

Биздин изилдөөлөрдүн натыйжасында рувиминдин мембраналык-коргоочу эффективдүүлүгү полиоксидоний менен МХФ-2 эффективдүүлүгүнө караганда жогору болгон. Рувиминдин нейтрофилдик мембраналардын ванадийдин жана хромдун зыяндуу таасирине туруштук берүүсүн жогорулатып, жок кылынган нейтрофилдердин пайыздык көрсөткүчүн кыйла төмөндөтүшү буга далил. Рувиминдин ушундай эле таасири, биздин оюбузча, клетканын антиоксиданттык коргонуусун жогорулатуу менен жетишилет.

Мурунку тажрыйбаларыбыздын жыйынтыгы боюнча ванадий жана хром туздарын киргизүү лимфоциттердин активдүүлүгүндөгү кемчиликтер менен коштолгон. Ошентип, АВ жана КД менен эмделген келемиштерде

контролдукка салыштырмалуу CD3+, CD4+, CD8+ - лимфоциттердин абсолюттук курамынын статистикалык жактан 2 же андан көп эсеге азайганы аныкталды (5 табл.).

5 таблица - АВ жана КД интоксикациясынын фонунда асептикалык сезгенүүсү бар келемиштердеги диабеттин көрсөткүчтөрү жана МХФ-2 жана рувимин менен коррекциялоо

Көрсөткүч	Ед. изм.	Серия, М (СО), (n=10)*				
		АС	АС+АВ+КД (тажрыйба)	Тажрыйба +ПО **	Тажрыйба + МХФ-2	Опыт+Р
7 күндөн кийин***						
CD3+	%	55,6 (6,2)	52,9 (6,2)	56,6 (4,0)	58,2 (3,8)	58,6 (3,6) ^b
	абс.	2,3 (0,5)	1,4 (0,3) ^{a,e}	2,9 (0,5) ^{a,b}	4,7 (1,0) ^{a,b,c}	3,4 (1,1) ^{a,b,d}
CD4+-	%	32,3 (4,4)	29,9 (3,3)	36,9 (3,0) ^{a,b}	36,8 (3,5) ^{a,b}	34,7 (2,5) ^b
	абс.	0,8 (0,2)	0,4 (0,1) ^{a,e}	1,1 (0,3) ^{a,b}	1,7 (0,5) ^{a,b,c}	1,2 (0,4)
CD8+	%	24,2 (3,0)	23,1 (3,6)	20,4 (1,6) ^a	22,5 (3,2)	24,4 (2,7) ^c
	абс.	0,6 (0,2)	0,3 (0,1) ^{a,e}	0,6 (0,1) ^b	1,0 (0,3) ^{a,b,c}	0,9 (0,3) ^{a,b}
ИРИ, CD4+/CD8+	абс.	1,3 (0,2)	1,3 (0,1)	1,8 (0,2) ^{a,b}	1,7 (0,3) ^{a,b}	1,4 (0,2) ^c
14 күндөн кийин						
CD3+	%	62,0 (5,9)	58,5 (6,3) ^e	69,6 (4,0) ^{a,b}	69,4 (4,2) ^{a,b,f}	73,6 (3,4) ^{a,b,c,d,f}
	абс.	3,3 (0,9)	2,5 (0,5) ^{a,e,f}	5,4 (1,1) ^{a,b}	4,7 (0,9) ^{a,b}	5,4 (0,9) ^{a,b,f}
CD4+-	%	36,2 (4,5)	33,1 (4,1) ^d	46,0 (4,7) ^{a,b}	44,3 (4,5) ^{a,b,f}	45,3 (4,5) ^{a,b,f}
	абс.	1,2 (0,4)	0,9 (0,3) ^{a,e,f}	2,5 (0,7) ^{a,b}	2,1 (0,5) ^{a,b}	2,5 (0,6) ^{a,b,f}
CD8+	%	26,4 (2,5)	26,0 (2,8) ^e	25,0 (2,7)	26,1 (1,9) ^f	29,4 (3,6) ^{a,b,c,d,f}
	абс.	0,9 (0,3)	0,7 (0,2) ^{a,e,f}	1,4 (0,3) ^{a,b}	1,2 (0,3) ^{a,b}	1,6 (0,2) ^{a,b,d,f}
ИРИ, CD4+/CD8+	абс.	1,4 (0,1)	1,3 (0,2)	1,9 (0,4) ^{a,b}	1,7 (0,3) ^{a,b}	1,6 (0,4) ^b

Эскертүү: * М - орточо; СО - стандарттык четтөө; ** - ПО - полиоксидоний; МХФ-2 - МХФ -2 (дары эмес); Р - рувимин; *** р - Манн-Уитни U-тестине ылайык, статистикалык маанинин жетишилген деңгээли: а - АСга чейин; б - тажрыйбага ээ болуу; с - тажрыйбага; d - тажрыйбага + МХФ -2ге; f - 7 күнгө.

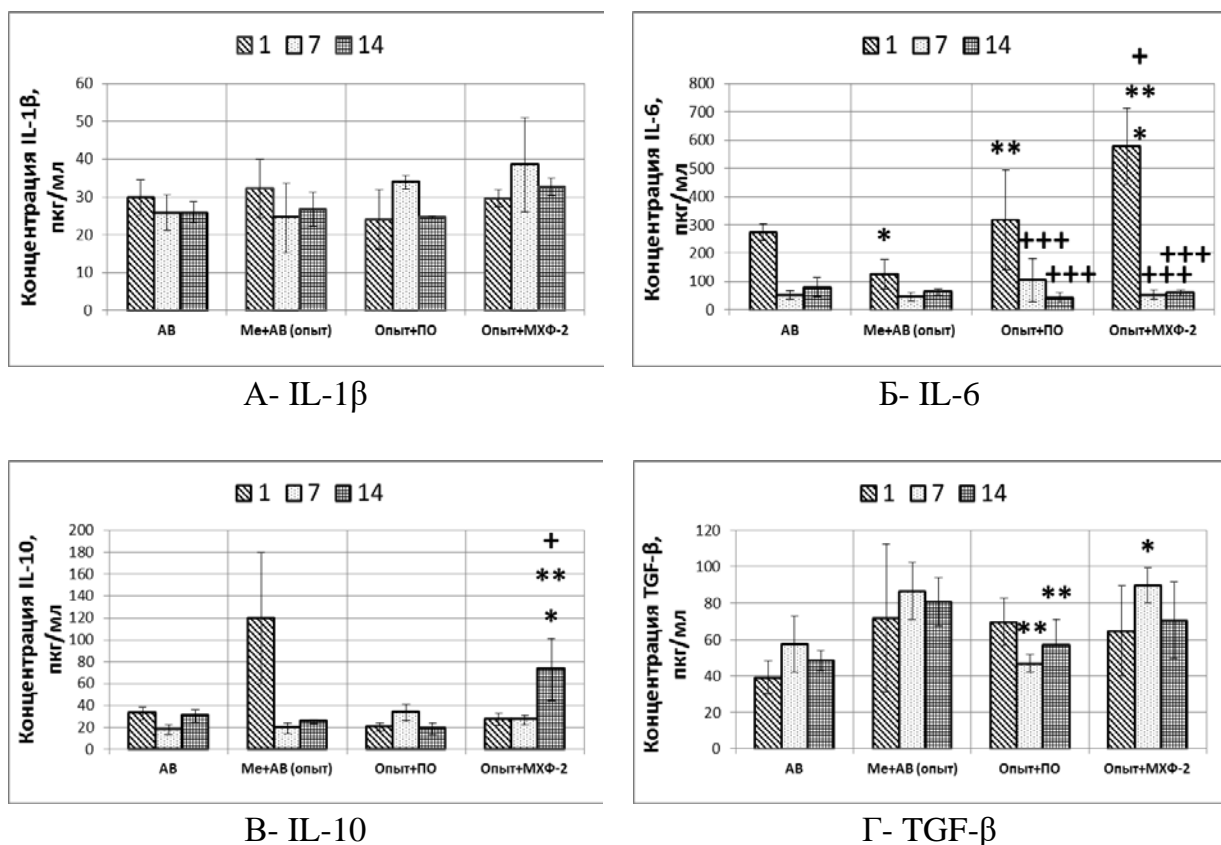
Алынган натыйжаларды жыйынтыктап жатып, ПО иммуномодулярдык таасири 7 күндөн кийин эксперименттин аягына чейин калган лимфоциттердин жардамчы активдүүлүгүнүн кыйла жогорулагандыгын көрсөтүү деген тыянакка келүү керек. Максималдуу иммуномодулярдык таасирди МХФ -2 көрсөткөн, ал CD4+ лимфоциттердин ПО салыштырмалуу пролиферативдик активдүүлүгү жогору болгон, бул изилдөөнүн 14-күнүнө чейин төмөндөөгө жакын болгон. Жалпысынан, рувиминдин иммуномодулярдык таасири начар болгон, анткени эксперименттин алгачкы эки мөөнөтүндө ал негизинен лимфоциттердин супрессордук активдүүлүгүн

стимулдаштырган. Эксперименттин үчүнчү мөөнөткө чейин рувиминдин жардамы активдүү иш-аракетинин жогорулашынан улам МХФ -2 натыйжалуулугуна жакын болуп, анын алыскы натыйжалуулугун көрсөттү.

Ошентип, изилденген дары-дармектердин иммуномодуляциялык эффективдүүлүгү төмөндөгүдөй тартипте төмөндөгөн деген тыянакка келүү керек: МХФ-2 ≥ ПО > Рувимин.

Цитокиндер - сезгенүү жана иммундук реакциялардын эң маанилүү жөнгө салуучусу. Сезгенүү жараянынын натыйжасы көбүнчө про- жана сезгенүүгө каршы цитокиндердин тең салмактуулугуна байланыштуу. Иммуномодуляторлордун эң маанилүү касиеттерине алардын сезгенүүнү жөнгө салуу үчүн зарыл болгон көлөмдө цитокиндердин синтезделишине костимуляциялык таасир берүү жөндөмү кирет.

Полиоксидоний ИЛ-6 бөлүнүп чыгышын стимулдайт, бирок МХФ-2 жана рувиминге караганда бир кыйла төмөн концентрацияда (5 сүр.).



5 сүр. Коррекциядан кийин асептикалык сезгенүүсү бар эксперименталдык келемиштердин канындагы цитокиндердин курамы.

ИЛ-6 сезгенүүгө каршы ИЛ-1 жана ФНО цитокиндеринин пайда болушун басуу мүмкүнчүлүгүнө ээ, ошондуктан ал сезгенүүгө каршы жана сезгенүүгө каршы цитокиндер катарына кирет. Полиоксидоний чыныгы иммуномодулятор катары ИЛ-6 ашыкча пайда болушун токтотот, анткени анын топтолушу септикалык шокко чейин, оор кесепеттерге алып келиши мүмкүн.

IL-6 МХФ-2 менен рувиминдин ашыкча индукциясы алардын натыйжалуулугун мүнөздөйт, анткени эксперименталдык келемиштердеги асептикалык жараларды айыктыруу ПО окшош болгон. Мындан тышкары, эксперименттин аягында IL-10 сезгенүүгө каршы иш-аракет эксперименталдык чычкандардын кан сывороткасында активдештирилген. Полиоксидоний лимфоциттердин, моноциттердин жана нейтрофилдердин мембранасы менен активдүү өз ара аракеттенет, бирок анын клетка ичиндеги курамы нейтрофилдерде гана болгон, бул полиоксидоний иммунитеттин фагоциттардык байланышына жакшы таасирин тийгизет.

Бирок, биздин изилдөөбүздүн жыйынтыгы боюнча, полиоксидоний кандагы лимфоциттердин курамын көп жагынан калыбына келтирет, дейт Б.В.Пинегин. ж.б., 2004, полиоксидонийдин АФК клеткадан тышкаркы түзүлүшүн басаңдатуу мүмкүнчүлүгүнө байланыштуу. Биздин изилдөөлөрүбүздө MDSC оор металлдардын туздарынын таасири менен гранулоциттик миелоиддук фракциялардын кеңейишинен улам топтолуп, АФК, пероксинитрит жана азот кычкылын көп чыгаргандыгын көрсөттүк. MDSC калдыктарын полиоксидоний менен жок кылуу T-лимфоциттердин азыктандыруучу чөйрөдөн кур калбаган көбөйүү активдүүлүгүн калыбына келтирүүгө жетелейт.

Рувимин, антиоксидант катары, ошондой эле полиоксидоний, эксперименталдык келемиштердин көк боорундагы MDSC топтолушун басаңдатат. Кыязы, рувиминдин таасиринин молекулярдык механизмдери анын антиоксидант касиеттери жана супероксиддин пайда болушун клетка ичиндеги ажыроо жөндөмү менен гана эмес, анын чегинен тышкары дагы аныкталат.

Изилденген дары-дармектердин эч бири көк боордун клеткалык популяцияларына таасир эткен эмес. Ошентип, иммундук анализди колдонуп, асептикалык сезгенүүсү бар эксперименталдык келемиштердин спленоциттериндеги цитокиндерди аныктоодо, полиоксидонийдин IFN γ жана IL-4 синтезин CD4 + лимфоциттердин - Th1 жана Th2 клеткаларынын суб-клеткалык популяциясы менен индукциялоо мүмкүнчүлүгүн тапкан жокпуз. Ушул эле натыйжалар МХФ -2 жана рувиминди колдонуу менен алынган.

МХФ-2 алган келемиштердин көк боорундагы His48+/CD11b/c+ фенотипиндеги клеткалардын популяцияларынын деңгээли 88,3% жана 25,6%, асептикалык сезгенүү менен бүтүн жана эксперименталдык келемиштерде салыштырмалуу His48High / CD11b / c + карай статистикалык жактан чоңойгон. 7 күндөн кийин МХФ -2 алган эксперименталдык келемиштердин көк боорунда His48+/CD11b/c+ топтолушу болгон жок, ал эми АС тобунун бузулбаган келемиштеринде анын деңгээли мурунку мезгилдин натыйжаларына караганда 3,5 эсе жогору, ал эми МХФ-2 менен

айырмасы 117,5% түздү ($p \leq 0,05$). Изилдөөнүн 14-күнүнө чейин гана His48High/CD11b/c+ деңгээли 66% жогорулады, бирок тазаланбаган бүтүн жана эксперименталдык чычкандардын асептикалык сезгенүүсү менен салыштырмалуу көрсөткүчтөрдөн төмөн болуп, тиешелүүлүгүнө жараша 24,8% ($p \leq 0,05$) жана 14,4% түздү.

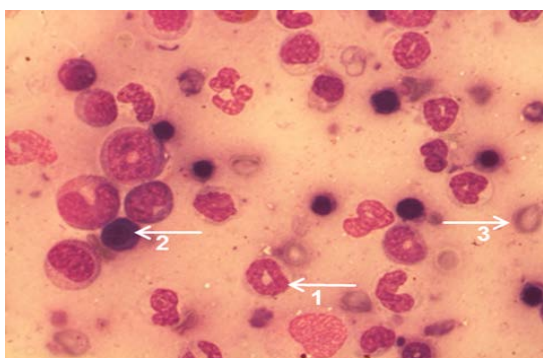
Биринчи мөөнөттөн айырмаланып, экинчи мөөнөттө (7 күндөн кийин) МХФ-2 менен дарыланган келемиштердеги аң-сезимсиз Т жардамчыларынын пролиферативдик активдүүлүгү 1,5 эсеге төмөндөгөн, ошондой эле кийинки мөөнөттө (14 күндөн кийин). Ошол эле учурда, Th1 лимфоциттердин көбөйүү активдүүлүгү төмөндөп, айрыкча 7 күндөн 14 күнгө чейин байкалган. Ошентип, Th1 лимфоциттери өндүргөн IFNg деңгээли 31,7% га төмөндөгөн ($p \leq 0,05$), ПОдон 28,3% га артта калган ($p \leq 0,05$).

Ошентип, көк боордун клеткалык популяцияларына каршы дары-дармектердин иммуномодуляциялык эффективдүүлүгү төмөнкү багытта төмөндөгөн: $ПО \geq МХФ-2$.

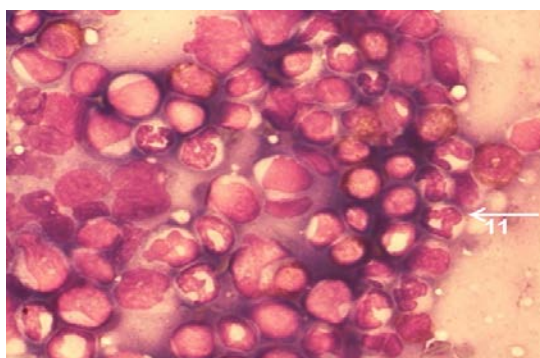
Жаныбарлар менен жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжалары, таасирдин ар кандай механизмдерине карабастан, иммунитеттин фагоцитардык байланышына карата дары-дармектердин иммуномодулярдык таасиринин синергизмин кыйла ишенимдүү көрсөтөт. Дары-дармектер, структурасында олуттуу айырмачылыктарга карабастан, клеткалык таасир этүү механизмдеринде белгилүү бир окшоштукка ээ экендигин белгилей кетүү керек.

Албетте, дары-дармектердин арасында медицинада иммуномодулятор катары кеңири колдонулган полиоксидоний өзгөчө орунду ээлейт. Дары-дармектин клеткалык деңгээлде натыйжалуулугу көбүнчө препараттын мембрана-коргоочу жана антиоксидант касиеттерине байланыштуу деп кабыл алынган. Бирок МХФ-2 эффективдүүлүгүнүн механизмдерин заманбап талаптарга ылайык молекулярдык биологиялык деңгээлде дагы кылдаттык менен изилдөө зарылдыгы келип чыгууда.

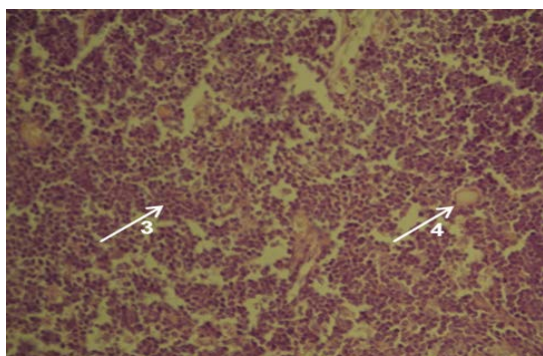
3.4. баптада. Асептикалык сезгенүү менен эксперименталдык жаныбарлардын лимфа органдарын цитологиялык, микроскопиялык жана морфометриялык изилдөөлөрдүн натыйжалары боюнча МХФ-2 жана рувиминди колдонуп, патогенетикалык коррекциянын натыйжалуулугун баалоо деген бөлүмдө эксперименттин 7-күнүнөн баштап, МХФ-2 колдонуп, патогенетикалык коррекциянын натыйжалуулугу эритроциттердин тукумундагы нейтрофилдердин, миелоциттердин, эозинофилдердин жана полихроматофилдик нормоциттердин, ошондой эле лимфоциттерди калыбына келтирүү тенденциясынын көбөйүшүнөн турган. Эритроцит клеткалык курамын калыбына келтирүү жөндөмдүүлүгүндө МХФ-2 эффективдүүлүгү ПО менен салыштырууга болот (сүр. 6-А).



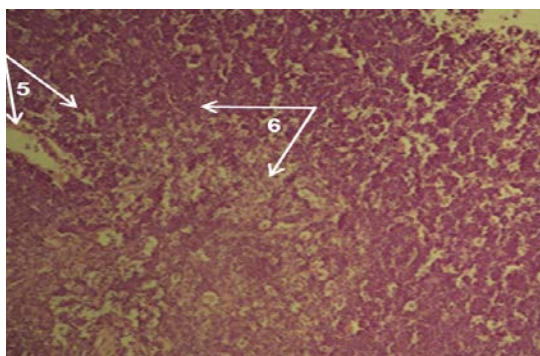
А



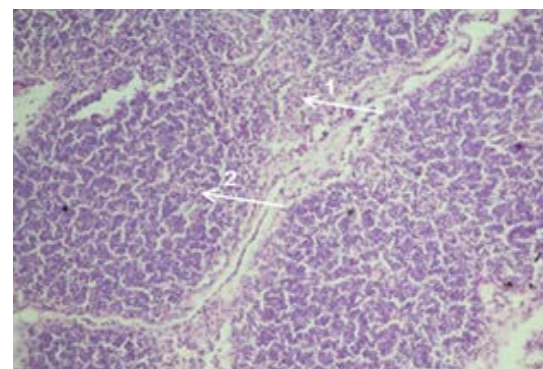
Б



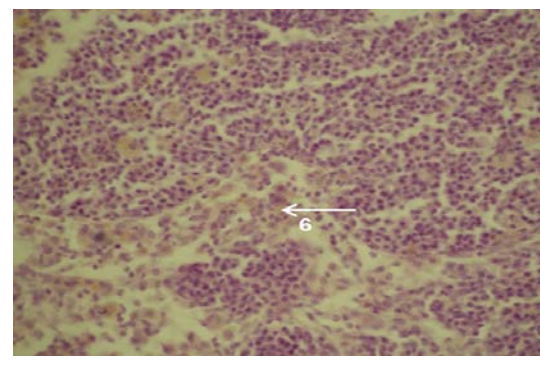
В



Г



Д



Е

6 сүр. Дары-дармектер жана МХФ-2 менен патогенетикалык коррекциядан кийин скипидар менен шартталган сезгениши бар эксперименталдык жаныбарлардын сөөк чучугунун клеткалык курамы, тимусунун жана чычыракай лимфа түйүндөрүнүн микроскопиялык сүрөтү.

Тимус тканы менен лимфа түйүндөрү парафинге бекитилип, Ван Гизон жана гематоксилин-эозин боюнча боёлгон. Чоңойтуу $\times 100, 200$. **Тажрыйба+МХФ-2 (А) жана Тажрыйба+Р (Б) (сөөк чучугу)** топтор үчүн гистологиялык слайддар көрсөтүлөт: **А** - скипидардан келип чыккан сезгенүүнү моделдеп алгандан 7 күндөн кийин: 1 – нейтрофил, 2 – лимфоцит, 3 - нейтрофилдердин шакекче ядролору (дисгранулопоздин белгилери); **Б** - скипидар менен шартталган сезгенүүнү моделдеитиргенден 14 күн өткөндөн кийин: 11 – нейтрофилдер; **Тажрыйба+МХФ-2 (В) жана Тажрыйба+Р (Г) (тимус)** топтор үчүн гистологиялык слайддар көрсөтүлөт: **В** - скипидар менен шартталган сезгенүүнү моделдеитиргенден 14 күн өткөндөн кийин: 3 - лимфоциттер, 4 - тимус денелери; **Г** - скипидардан келип чыккан сезгенүүнү моделдеп алгандан 7 күндөн кийин: 5 - кортикалдык катмардагы делимфатизация очоктору, 6 - кортикалдык жана медулярдык катмарлардын ортосундагы чек аранын так эместиги; **Тажрыйба+МХФ-2 (Д) жана Тажрыйба+Р (Е) (лимфа түйүндөрү)** топтор үчүн гистологиялык слайддар көрсөтүлөт: **Д** - скипидардан келип чыккан сезгенүүнү моделдеп алгандан 7 күндөн кийин: 1 - субкапсулярдык зона, 2 - паракансулярдык зона; **Е** - скипидардан келип чыккан сезгенүүнү моделдеп алгандан 7 күндөн кийин: 6 – макрофагтар.

Изилдөөнүн 7-күнүнөн баштап рувимин калыбына келтирилишинен улам сөөк чучугундагы ванадийдин жана хром туздарынын уулуу таасирлерин толугу менен жок кылат, андан кийин (14 күндөн кийин) нейтрофилдердин, моноциттердин жана лимфоциттердин жетилген жана жаш формаларынын пролиферативдик активдүүлүгү жогорулайт (сүр. 6-Б). Рувимин МХФ-2 караганда гранулоцит-моноцитардык гемопоэз очокторундп гиперпластикалык процесстерди жакшыртат. МХФ-2 эритроцит тукумунун клеткалык курамын калыбына келтирет. Ошол эле учурда, изилдөөнүн биринчи мезгилинде, МХФ-2, ошондой эле полиоксидоний, эксперименталдык жаныбарлардын тимус клеткасын АС деңгээлине чейин сезгенүү динамикасына ылайык калыбына келтирет. Ошол эле учурда, 7 күндөн кийин МХФ-2 эффективдүүлүгү программалык камсыздоодон төмөн болуп калды. Изилдөөнүн ушул мезгилинде МХФ-2 таасири менен тимустун уюлдуулугу төмөндөйт, сыягы, кортикалдык катмардагы делимпатизациянын сакталып калган очокторунан улам, тегиз эмес калындаган медулла катмарында дистрофия жана апоптоз белгилери бар Гассалдын денелери жайгашкан. Эксперименттин 14-күнүндө МХФ-2 жана рувиминдин эффективдүүлүгү ПО менен салыштырууга болот (сүр. 6-В, Г). Бардык изилденген дары-дармектер ванадийдин жана хром туздарынын уулуу таасирин нейтралдаштырып, тимустун клеткасын АС деңгээлине чейин калыбына келтирет.

МХФ-2 тимустун кортикалдык катмарынын гиперпластикалык процесстерин активдүүлүгүн жогорулатууп, андагы Т лимфоциттердин жетилүүн тездетет жана Гассалдын кичинекей денелеринин эпителий клеткаларындагы дистрофиялык зыянды жок кылат.

Рувимин МХФ -2 жана полиоксидонийго караганда, асептикалык сезгениши бар эксперименталдык келемиштерде тимус клеткаларынын пролиферативдик активдүүлүгүн стимулдаштырууда эффективдүү. Рувимин тимус медулласынын гиперпластикалык процесстерин активдештирүүнү улантууда, сыягы, кортикалдык катмардан лимфоциттердин өтүшүнүн тездеши, тимоциттердин, макрофагдардын жана Гассалдын денелеринин көбөйүшү.

Эксперименталдык жаныбарлардын тимусун эксперименталдык сезгенүү менен морфологиялык, морфометриялык жана цитологиялык изилдөөлөрдүн жыйынтыгын чыгарып, ванадий жана хром кошулмаларынан эки жума мас болгондон улам тимустун морфологиялык азайыш белгилери эксперименттин алгачкы этаптарында дары-дармектердин таасири астында калыбына келтирилгенин белгилеп кетүү керек, анын гиперплазиялык зоналары, жана эксперименттин жүрүшүндө кадам сайын байкалды.

Тимусту изилдөө менен катар, патогенетикалык коррекциядан кийин МХФ-2, рувимин жана ПО менен келемиштердеги чычыракай лимфа түйүндөрүнүн уюлдуулугун баалоо жүргүзүлгөн (6 табл.).

6 таблица - АВ жана КД интоксикациясынын фонунда асептикалык сезгенүүсү бар келемиштердеги чычыракай лимфа бездеринин клеткасына баа берүү жана дары-дармектер менен ондоо

Көрсөткүчтөр	Серия, М (95%ДИ), (n=10)*			
	АС**	Ме+АС (тажрыйба)	Тажрыйба +ПО	Тажрыйба +МХФ-2
1 күндөн кийин				
Салмагы, мг	73,2 (18,6)	82,5 (51,2)	102,0 (33,5)	128,0 (26,8) ^a
Клеткалар, млн.кл/мг	50,8 (14,3)	62,0 (25,7)	141,7 (41,8) ^{a,b}	140,3 (37,5) ^{a,b}
Кл/С, абс	0,7 (0,2)	0,8 (0,2)	1,5 (0,6) ^a	1,1 (0,2) ^a
7 күндөн кийин				
Салмагы, мг	71,7 (21,4)	85,4 (19,5)	93,3 (16,9) ^b	147,1 (18,0) ^{a,b}
Клеткалар, млн.кл/мг	105,0 (22,5) ^e	83,4 (24,6)	130,7 (16,9) ^{a,b}	158,7 (48,0) ^{a,b}
Кл/С, абс	1,5 (0,2) ^e	1,0 (0,3) ^a	1,4 (0,3)	1,1 (0,3)
14 күндөн кийин				
Салмагы, мг	66,7 (15,1)	92,0 (16,4) ^a	90,0 (26,1)	65,0 (32,7) ^{e,f}
Клеткалар, млн.кл/мг	79,6 (15,0) ^{e,f}	90,0 (22,2)	116,8 (44,9) ^a	84,9 (43,8) ^{e,f}
Кл/С, абс	1,2 (0,1) ^{e,f}	1,0 (0,3)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)

Эскертүү: * - М - орточо; СО - стандарттык четтөө; ** - Манн-Уитни U-тестине ылайык $p \leq 0.05$ төмөнкүлөргө байланыштуу: а - АВ чейин; б - тажрыйбага ээ болуу; с - тажрыйбага; d - тажрыйбага + МХФ-2ге; е - 1 күнгө; f - 7 күнгө

Изилденген препараттар изилдөөнүн 1-күнүнөн тартып мезентериалдык лимфа түйүндөрүнүн клеткасын калыбына келтирип, андан кийин изилдөөнүн 7-күнүнө чейин уюлдук жогорулады. 14 күндөн кийин МХФ-2 таасири астында бул көрсөткүч АС деңгээлине чейин төмөндөгөн.

Эксперименттин башында МХФ-2 коррекциясынан кийин чычыракай лимфа түйүндөрү субкапсулярдык жана паракортикалдык зоналардын гиперплазиясы менен реакцияга киришкен, бул бузулган зоналардан антигендик дүүлүктүрүү уланып жаткан (сүр. 6-Д). 14 күндөн кийин гиперпластикалык процесстер паракортикалдык (тимуска көз каранды) зонада гана сакталып калган.

Эксперименталдык келемиштердин чычыракай лимфа бездериндеги асептикалык сезгенүүсү менен рувиминдин таасири астында, тажрыйбанын башында паракортикалдык зонанын активдешүүсү жана кортикалдык катмардын калыңдашы кортикалдык катмардын гиперплазиясына жана КМИ көбөйүшүнө алып келген (сүр. 6-Е). Лимфа түйүндөрүнүн тешилиши көбүнчө лимфоциттер менен, азыраак пролимфоциттер менен чагылдырылган, бул АС жаныбарлардын сүрөтүнө толук дал келген.

3.5 баптада. "Статистикалык анализдин көп өлчөмдүү методдорун колдонуу менен маалымат массивин математикалык анализдөө" дискриминанттык анализдин натыйжасында изилдөөнүн 7-күнүнөн баштап, рувиминдин эффективдүүлүгүн полиоксидоний менен салыштырууга болот, бул эритроциттердин курамын калыбына келтирүү, хромдун уулуу таасирлерин деңгээлге чыгаруу, көк боор моноциттеринин жана Th1 жайылышынын көбөйүшү. 14 күндөн кийин МХФ-2 жана рувимин, ПО менен бирге, Me+AC тобун ФГ жасалма, ФГ өзүнөн-өзү, Th2 жана TGFβ лимфоциттеринин өзгөрүлмө көрсөткүчтөрү менен жакшыртат.

3.6 баптада. "Ванадийдин жана хромдолгон патологиянын патогенези жана МХФ-2 менен рувиминдин оңдоочу таасиринин патогенетикалык негизделиши полиоксидонияга салыштырмалуу" сезгенүү процессинин дисрегуляция механизмдериндеги ванадий менен хромдун ролун ачып берет.

Сезгенүү процессинин жагымсыз божомолдорунун бири - бул нейтрофилдер аркылуу сигналды берүү эффективдүүлүгүнүн төмөндөшү (Потапнев, М.П., 2015). Бул ванадий менен хромдун цитотоксикалык таасирине байланыштуу. Биздин эксперименттерде, ванадий жана хром менен байланышканда, жок кылынган нейтрофилдердин жогорку пайызы аныкталган. Ошондой эле, эксперименталдык жаныбарлардын сезгениши нейтрофилдердин функционалдык активдүүлүгүнүн төмөндөшү менен коштолгон.

Иммундук жоопту жөнгө салууда CD4+, CD8+ Т-лимфоциттер (жардамчылар, супрессорлор) борбордук ролду ойношот. Алар В клеткалары тарабынан антиденелердин өндүрүлүшүнө өбөлгө түзүшөт, макрофагдарды активдештиришет, нейтрофилдерди жана эозинофилдерди инфекция болгон жерлерге багытташат, андан кийин көпчүлүк эффектордук клеткаларда клеткалардын өлүм процесстери активдешет. Ошол эле учурда, асептикалык сезгениши бар эксперименталдык келемиштердеги лимфоциттердин субпопуляциялык курамын изилдөө, ошондой эле CD4 + жана CD8 + лимфоциттердин курамынын төмөндөгөнүн аныктады. Лимфопоэз сөөк чучугунун лимфопоэзинин азайышынан улам активдешкен эмес, бул сөөк чучугунун цитологиялык изилдөөлөрүнүн натыйжалары менен тастыкталган. Ошол эле учурда, толук кандуу лимфоциттердин саны тажрыйба бою калыбына келтирилген эмес. Н.М. Калининдин жана башкалар, 2005, айтымында травмадан кийинки мезгилдин биринчи күнү лимфоиддик клеткалардын курамынын көбөйүшү жана ал тургай лимфобласттардын пайда болушу менен коштолушу керек. Бул авторлордун пикири боюнча, жаракат алгандан кийинки биринчи күнү лимфоциттердин курамынын төмөндөшү келечекте инфекциялык аскынуулардын өнүгүшүн көрсөтөт.

Жогоруда айтылгандарды жалпылап, эки топтогу асептикалык сезгенүү CD4+ CD8 + лимфоциттердин сандык төмөндөшү менен коштолгон деген тыянакка келишкен. Бирок, АС тобунда, бул лимфоциттердин калыбына келүү динамикасы эксперименталдык топко караганда көбүрөөк байкалган, анын төмөндөшү, мүмкүн, ванадийдин жана хром туздарынын иммунотоксикалык таасиринин натыйжасы болгон.

Ошентип, ванадий жана хром туздары сезгич реакцияларды эффектордук Т клеткаларын тежеп, бузат, бул алардын макрофагдар менен өз ара аракеттенишинин бузулушунан улам, сигнал берүүчү цитокин каскаддарынын бузулушуна алып келиши мүмкүн.

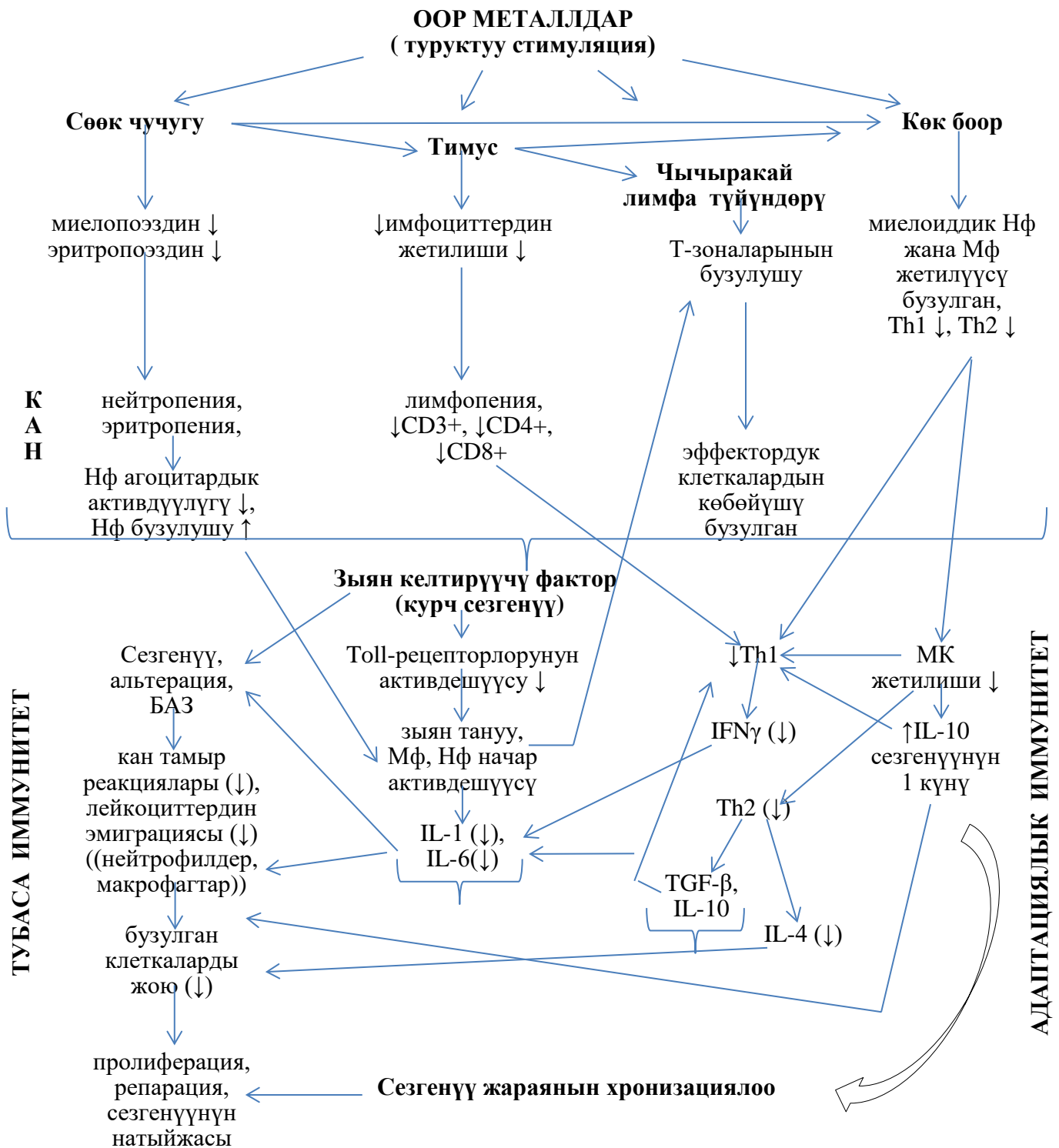
Адабият булактарын изилдөөнүн жана анализдөөнүн натыйжасында аммоний метаваданаты жана калий дихроматы сезгенүүгө каршы сигналдарды IL-10 жана TGF-сезгенүүгө каршы цитокиндердин активациясына жана эффектордук миелоиддин ингибирленишине жана Т-клеткалардын активдешүүсүнө өтүү менен курч сезгенүүнүн кадимки агымын бурмалоого жөндөмдүү экендигин аныктоого мүмкүн болду. алар биргелешип сезгенүүнү жөнгө салууга тоскоол болушу мүмкүн, демек өнөкөт сезгенүү процесстеринин патогенезине өбөлгө болот (7 сүр.).

Алынган натыйжалар көрсөткөндөй, аммоний метаванадаты жана калий дихроматы сезгенген жердеги сезгенүүгө каршы сигналдарды IL-6 өндүрүшүнүн жетишсиздигинен жана IL-10 жана TGFβ индукциялоодон улам, эффектордук миелоиддик клеткалардын жетилүүнүн азайышына алып келет.

Нейтрофилдер менен жаранын начар сиңиши, Me+ACB келемиштеринин боорундагы His48HighCD11b/c+ нейтрофилдеринин жана His48lowCD11b/c+ моноциттеринин санынын азайышы менен коштолгон. Перифериялык канда гемопоэтиздик өзөк клеткалары (ГӨК) бар экендиги аныкталды, алар инфекцияланган ткандарда шашылыш экстрамулярдык гемопоэзге жөндөмдүү (de Seny D., Cobraiville G., Leprince P., et al., 2016; Linlin Chen, Huidan Deng, Hengmin Cui et al, 2018). Кандагы жана көк боордогу сейрек кездешүүчү ГӨК популяциясы сөөк чучугунун ГӨК окшош. Мобилизацияланган ГӨК пролиферативдик көрсөткүчтөрү жогору болгондуктан, алардын көк боордо топтолушу - бул экстрамедулярдык гемопоэзге катышууга жөндөмдүү баштапкы гемопоэздик сөңгөк жана тукум улоочу клеткалар, бул перифериялык нейтрофилдердин жана моноциттердин көбөйүшүнө олуттуу салым кошо алат (Passegué E., Wagers A.J., Giuriato S. et al, 2005).

Адабияттарга ылайык, His48+/CD11b c+, His48High/CD11b/c + жана His48 low/CD11b/c+ клеткалардын жетилген гранулоциттер менен моноциттерге айырмалоо мүмкүнчүлүгүн жоготпогон фенотиптерин билдирет. Бул клеткалардын морфологиясы жана иштеши ар кандай кыртыштарда жана ар кандай сезгенүү шарттарында айырмаланат. Бир эле сезгенүү процесси

учурунда да, алар көптөгөн факторлорго жараша функционалдык жана фенотиптик жактан өзгөрүп турушат жана адатта жетилген миелоид клеткаларынын фенотиптик спектрине ээ болушат.



7 сүр. Өнөкөт сезгенүүнүн патогенезинин схемасы.

Ошол эле учурда, миелоиддик прекурсорлордун кеңейиши шишикке жана инфекцияга каршы иммундук реакциялардын начарлашы менен байланыштуу. Негизинен, бул клеткалардын Т-клеткасынын анергиясын пайда кылышы эсебинен.

Акырындык менен His48⁺/CD11b c⁺, His48^{High}/CD11b/c + жана His48^{low}/CD11b/c⁺ фенотиптери менен клеткалардын тутумдаштырылып топтолушу эксперименталдык келемиштердин көк боорундагы Т-клеткалык анергия менен коштолгон, ошондуктан биз ванадий жана хром туздарын тежей алабыз деп ойлойбуз, себеби бул клеткалар жетилген гранулоциттерге жана моноциттерге бөлүнүп, алардын иммуносупрессиялык касиеттерин жаратат.

Биздин изилдөөлөрдө биз оор металл туздарынын таасири астында гранулоциттик миелоиддук фракциялардын кеңейишинен улам топтолуп, АФК, пероксинитрит жана азот кычкылын көп чыгаргандыгын көрсөтүк. Миелоиддик клеткалардын калдыктарын дары-дармектер менен жок кылуу Т-лимфоциттердин азыктандыруучу чөйрөдөн кур калбаган пролиферативдик активдүүлүгүн калыбына келтирүүгө жөндөмдүү.

Кыязы, алардын иш-аракетинин молекулярдык механизмдери антиоксидант касиеттери жана супероксиддин пайда болушун клетка ичиндеги эритүү жөндөмү менен гана эмес, ошондой эле андан тышкары дагы.

Ачылган бузулууларды патогенетикалык оңдоо иммунитеттин айрым звенолорундагы дары-дармектердин иммуномодулярдык таасиринин синергизмин ынанымдуу көрсөтүү жана структурасында олуттуу айырмачылыктарга карабастан, клеткалык эффекттердин механизмдеринде белгилүү бир окшоштук бар.

ТЫЯНАКТАР

1. Эксперименталдык жаныбарлардын канындагы аммоний метаванадаты жана калий дихроматынын таасири менен эксперименталдык сезгенүүнүн негизги көрсөткүчтөрү макрофагдардын фагоцитардык дисфункциясы менен байланышкан; анемиянын өнүгүшү; CD3 + -, CD4 + -, CD8 + лимфоциттердин төмөндөшү; сезгенүүгө каршы IL-10 жана TGF- β цитокиндердин көбөйүшүнө карата цитокиндик регуляциянын дисбалансы жана IL-6 жана IL-1 β жетишсиз өндүрүлүшү. Аныкталган мыйзам бузуулар сезгенүү фазасында кеңири некроз зонасы менен коштолуп, сезгенүү фазасынын басаңдашы жана изилдөөнүн акыркы мезгилинде сезгенүүнүн репаративдик фазасынын кечигиши менен коштолот. Аммоний метаванадаты менен калий дихроматынын зыяндуу таасири көк боордогу гранулоцит прекурсорлорунун дифференциациясынын бузулуу менен,

IFN γ +/IL-4- жана IFN γ -/IL-4+ фенотиптеринин дисбалансына байланышты CD4 + Т-лимфоциттердин Th1 жана Th2 лимфоциттерге дифференциациясынын бузулуу менен, цитотоксикалык CD3+ CD8+ азайышы менен байкалат.

2. Аммоний метаванадаты менен калий дихроматынын зыяндуу таасири көк боордогу жаш гранулоцит жана моноцит дифференциациясынын начарлашы, көк боордун IFN γ +/IL-4- жана IFN γ -/IL-4 + фенотиптагы клеткаларынын дисбалансы менен, CD4 + Т-лимфоциттердин Th1 жана Th2 лимфоциттерге дифференциациясынын бузулушу менен, цитотоксикалык CD3 + CD8 + Т-лимфоциттердин азайышы менен байкалат.

3. Аммоний метаванадаты жана калий дихроматы сөөк чучугунда деструктивдүү өзгөрүүлөрдү жаратат жана скипидардан келип чыккан сезгенүүгө жооп кылып, кан түзүүчү гемопоэздин кеңейишине жол бербейт. Эксперименттин жүрүшүндө лимфа органдарындагы структуралык өзгөрүүлөр кортико-медулярдык индекстин төмөндөшү, дистрофиялык өзгөрүлгөн клеткалар жана алардын жетишсиздиги менен мүнөздөлгөн.

4. Ванадий жана хром менен шартталган эксперименталдык келемиштердин организмнин иммунологиялык реактивдүүлүгүнүн бузулушунун мүнөздөмөлөрүнө эң чоң салым адаптацияланган иммунитеттин жана гипоксиянын дисфункциясы, CD3+, CD4+, CD8+ дифференциациясынын кластери менен лимфоциттердин азайышынан, Th1 жана Th2 иммундук реакциялардын басылышынан, көк боордун His48+/CD11b/c+, His48 High/CD11b/c+ дифференциациясынын бузулушу жана Т-лимфоциттердин пролиферативдик активдүүлүгүнүн төмөндөшүндөн пайда болот.

5. Рувимин жана МХФ-2 асептикалык сезгенүүсү бар эксперименталдык келемиштердеги нейтрофилдик мембраналардын ванадийдин жана хромдун таасирине туруштук берүүсүн жогорулатат, ошону менен нейтрофилдердин функционалдык касиеттерин жакшыртат. МХФ-2 ПО сыяктуу, кандагы лимфоциттердин курамын калыбына келтирет, ал эми рувимин бул көрсөткүчтү тажрыйбанын акыркы мезгилинде жакшыртат. Асептикалык сезгенүүсү менен эксперименталдык келемиштердин канында клеткалык курамдын жана гемоглобиндин калыбына келтирилгендиктен, изилдөөнүн биринчи мезгилинде IL-6 активизациясы байкалган, ал эми экинчисинде IL-10, анда МХФ-2 жана рувимин ПО караганда натыйжалуу болгон. МХФ-2 жана рувимин көк боор клеткаларынын субпопуляцияларынын деңгээлине таасир этпейт; бирок, акыркы изилдөө мезгилинде алар Th1 иммундук реакциясын кыйла стимулдаштырат.

6. МХФ-2 жана рувимин менен коррекциялоо ПО менен салыштырганда сөөк чучугунун уюлдуулугун калыбына келтирет. МХФ -2 тимустун эрте структуралык активдешүүсүн модуляциялайт, ал эми рувимин тимустун структуралык өзгөрүүсүн шарттабайт. МХФ-2 жана рувимин чычыракай лимфа түйүндөрүнүн паракортикалдык (тимуска көз каранды) зонасындагы гиперпластикалык процесстерди жана кийинчерээк ПО салыштырганда сезгенүүнүн грануляциялык тканынын пайда болуу процесстерин жакшыртат.

7. Дискриминанттык анализдин натыйжасында, изилдөөнүн 7-күнүнөн баштап, рувиминдин эффективдүүлүгү эритроциттердин курамын калыбына келтирүү, хромдун уулуу эффекттерин деңгээлге келтирүү жана көк боор моноциттеринин жана Th1 пролиферативдик активдүүлүгүн стимулдаштыруу менен далилденген ПО менен салыштырылышы мүмкүн экендигин аныктоого мүмкүн болду. 14 күндөн кийин МХФ-2 жана рувимин нейтрофилдердин фагоцитардык активдүүлүгүнүн, Th2, лимфоциттердин абсолюттук саны жана TGF β параметрлерин кыйла оңдогон.

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАМАЛАР

1. Эксперименталдык изилдөөлөрдүн жүрүшүндө белгиленген маалыматтар тез арада артыкчылыктуу багыттын алкагында медициналык көйгөйдү изилдөөгө арналган колдонмо изилдөө жүргүзүүдө пайдалуу болушу мүмкүн.

2. Вададийдин жана хромдун жалпы антропогендик булгоочу заттардын бири болгон иммунотоксикалык таасири жөнүндө маалыматтар пациенттин жашаган аймагын эске алуу менен оорунун тобокелдик факторлорун баалоодо жана иммундук статусун баалоо диагнозго киргизүү менен анын өнөкөт болушунун алдын алууда пайдалуу болушу мүмкүн.

3. МХФ-2 колдонуунун оптималдуу варианттарын издөө үчүн молекулярдык биологиялык деңгээлде анын коррекциялык натыйжалуулугунун кыйла кылдат механизмдерин аныктоо үчүн кошумча изилдөөлөрдү жүргүзүү керек.

4. Бул изилдөөнүн жыйынтыктары жаңы ата мекендик дары-дармек бренддерин өнүктүрүүгө жана жайылтууга кызыкдар мамлекеттик жана коммерциялык түзүмдөр үчүн пайдалуу болушу мүмкүн.

5. Диссертациянын материалдары медициналык жана биологиялык факультеттердеги окуу-методикалык процесстерде, ошондой эле иммунологдор, терапевттер жана жалпы практикалык дарыгерлер үчүн жогорку окуу жайдан кийинки билим берүү курстарында колдонулушу мүмкүн.

6. Изилдөөнүн натыйжалары И. К. Ахунбаев атындагы КММАнын патологиялык физиология кафедрасынын жана Алматыдагы Эмили медициналык колледжинин окуу процессине киргизилген. Жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжасында пайдалуу моделге эки сертификат алынды [5, 6]. Диссертациянын материалдарынын негизинде монография [13] жарык көрдү, ал практикалык окууга даярдануу учурунда жалпы медицинанын 2, 3 курсунун студенттери үчүн сунуш кылынган адабияттардын тизмесине киргизилген.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ИЛИМИЙ ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ

1. Oral administration of ammonium metavanadate and potassium dichromate distorts the inflammatory reaction induced by turpentine oil injection in male rats / **М. К. Balabekova**, Y. O. Ostapchuk, Y. V. Perfilyeva [et al.] // Drug and Chemical Toxicology. – 2019. – P. 277-285. – Режим доступа: URL: <https://www.tandfonline.com/toc/idct20/current>.

2. Piperidine-containing phosphonates as immunocorrectors/ N. Kystaubayeva, T. Zharkinbek, **М. Balabekova** [et al.] // AIP Conference Proceedings. – 2019. – Режим доступа: URL: <https://doi.org/10.1063/1.5117135>.

3. **Балабекова, М. К.** Изучение металлиндуцированной иммунодепрессии в эксперименте / М. К. Балабекова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - №3. – Режим доступа: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26926>.

4. **Балабекова, М. К.** Современный взгляд на механизмы формирования экологенной иммунодепрессии [Текст] / **М. К. Балабекова**, А. Н. Нурмухамбетов, Р. Р. Тухватшин [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2017. - № 1. – С. 507-509. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyu-vzglyad-na-mehanizmy-formirovaniya-ekologennoy-immunodepressii>

5. Пат. № 3006. Респ. Казахстан. Способ прогнозирования хронизации воспалительного процесса в условиях интоксикации солями ванадия и хрома [Текст] / **М. К. Балабекова**, А. Н. Нурмухамбетов, А. Н. Токушева [и др.]. – № 2017/0608.2. – Заявл. 21.09.2017; Оpubл. 09.07.2018. – 4 с.

6. Пат. 3007. Респ. Казахстан. Способ оценки иммуносупрессирующей роли His48+/CD11b/c+ в условиях антропогенной нагрузки [Текст] / **М. К. Балабекова**, А. Н. Нурмухамбетов, А. Н. Токушева [и др.]. – № 2017/0609.2. - Заявл. 21.09.2017; Оpubл. 09.07.2018. – 4 с.

7. **Балабекова, М. К.** Динамика течения воспаления, вызванного на фоне металлиндуцированной иммунодепрессии / **М. К. Балабекова**, Н. Н. Рыспекова, М. К. Жукешева [и др.] // Современные проблемы науки и

образования. – 2015. - № 6. – Режим доступа: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23769>.

8. **Балабекова, М. К.** Реакция периферической крови крыс в ответ на воспаление, вызванное на фоне интоксикации соединениями ванадия и хрома (эксперимент) / М. К. Балабекова, А. Н. Токушева, С. Е. Мырзагулова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 6. – Режим доступа: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23769>.

9. **Балабекова, М. К.** Морфологические особенности течения воспаления у опытных крыс на фоне комбинированного воздействия ванадия и хрома [Текст] / М. К. Балабекова // Вестник КРСУ. – 2014. - Т. 14, - № 10. – С. 87-90. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22771147>

10. **Балабекова, М. К.** Влияние соединений ванадия и хрома на иммунологические показатели экспериментальных крыс [Текст] / М. К. Балабекова, Р. Р. Тухатшин // Вестник КРСУ. - 2014. – Т. 14, № 10. - С. 84-86. – Режим доступа: <https://krsu.edu.kg/vestnik/2014/v10/a20.pdf>

11. **Балабекова, М. К.** Изучение в эксперименте влияния ванадия и хрома на некоторые показатели клеточного звена иммунитета крыс [Текст] / М. К. Балабекова // Фундаментальные Исследования. – Москва. – 2014. - № 10. – С. 624-628. – Режим доступа: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35591>

12. **Балабекова, М. К.** Экспериментальное изучение корректирующего влияния рувина на течение асептического воспаления у опытных крыс [Текст] / М. К. Балабекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – Пенза. – 2014. - № 3. - С. 14-15. – Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=4800>

13. **Балабекова, М. К.** Современные медико-экологические проблемы и пути их решения [Текст]: моногр. / М. К. Балабекова, Р. Р. Тухватшин, А. Н. Нурмухамбетов. – Алматы: Арыс, 2014. – 152 с.

14. **Балабекова, М. К.** Металлотионеины и их роль в адаптации к действию повреждающих факторов [Текст] / М. К. Балабекова, Н. Н. Рыспекова, А. Н. Нурмухамбетов [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2014. - № 1. – С. 298-303. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30714653>

15. **Балабекова, М. К.** Изучение корректирующих свойств полиоксидония на модели асептического воспаления, вызванного на фоне воздействия ванадия и хрома [Текст] / М. К. Балабекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – Пенза. – 2012. - № 3. – С. 23-24. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17328580>

16. **Балабекова М. К.** Органотоксические эффекты тяжелых металлов [Текст] / М. К. Балабекова // Наука и новые технологии. – 2012. - № 1. – С. 122-124. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.as p?id=25645958>
17. **Балабекова, М. К.** Лабораторная оценка асептического воспаления, вызванного на фоне интоксикации тяжелыми металлами [Текст] / М. К. Балабекова // Наука и новые технологии. – 2012. - № 1. – С. 72-75. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.as p?id=25645942&>
18. **Балабекова, М. К.** Функциональная и морфологическая характеристика лимфоидных органов / М. К. Балабекова // Интернет. журн. ВАК. – 2011. - № 4. – Режим доступа: URL: http://ais.vak.kg/jurnalVAK/files_article/35.pdf.
19. **Балабекова, М. К.** Поиск новых путей коррекции нарушений, вызванных комбинированным влиянием ванадия и хрома / М. К. Балабекова // Интернет. журн. ВАК. – 2011. - №4. – Режим доступа: URL: http://ais.vak.kg/jurnalVAK/files_article/34.pdf.
20. **Балабекова, М. К.** Использование противовоспалительных свойств препарата корня солодки – рувимина при лечении асептического воспаления, вызванного на фоне интоксикации ванадием и хромом [Текст] / М. К. Балабекова // Медицина Кыргызстана. – 2011. - № 7. – С. 64-67. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.as p?id=28792153>
21. **Балабекова, М. К.** Коррекция вновьсинтезированными препаратами пиперидинового ряда металлиндуцированной иммунодепрессии [Текст] / М. К. Балабекова // Медицина Кыргызстана. – 2011. - № 7. – С. 61-63. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.as p?id=28792152>
22. **Балабекова, М. К.** Влияние МХФ-2 на структурно-клеточную организацию тимуса опытных крыс с асептическим воспалением [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, Т. П. Ударцева // Вестник КРСУ. – 2011. – Т. 11, - № 7. – С. 102-106. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.as p?id=17096128>
23. **Балабекова, М. К.** Изучение корригирующего влияния цеолита на некоторые показатели неспецифической резистентности крыс, затравленных ванадием и хромом [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, Т. П. Ударцева // Вестник КРСУ. – 2011. – Т. 11, - № 7. – С. 106-109. – Режим доступа: https://elibrary.ru/query_results.asp
24. **Балабекова, М. К.** Морфологическая характеристика иммунокомпетентных органов и гематологические изменения у крыс с экспериментальным воспалением [Текст] / М. К. Балабекова, Т. П. Ударцева, А. Н. Нурмухамбетов // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2011. - № 2. – С. 186-191. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.as p?id=35143146>

25. **Балабекова, М. К.** Влияние полиоксидония на костно-мозговое кроветворение после двухнедельной интоксикации ванадием и хромом у крыс с экспериментальным воспалением [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, К. Т. Нургалиева // Вестник АГИУВ. - № 3-4 (11-12). - 2010. - С. 63-65. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polioksidoniya-na-kostnomozgovoe-krovetvorenie-posle-dvuhnedelnoy-intoksikatsii-vanadiem-i-hromom-u-krys-s-eksperimentalnym>
26. **Балабекова, М. К.** Состояние иммунного статуса интактных крыс с асептическим воспалением (экспериментальное исследование) [Текст] / М. К. Балабекова // Вестник КазНМУ. - 2010. - № 5. - С. 278-281. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-immunnogo-statusa-intaktnyh-krys-s-asepticheskim-vozpалeniem-eksperimentalnoe-issledovanie>
27. **Балабекова, М. К.** Ванадий- и хроминдуцированные повреждения [Текст] / М. К. Балабекова // Вестник АГИУВ. - 2010. - № 2 (10). - С. 80-82. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vanadiy-i-hromindutsirovannye-povrezhdeniya>
28. **Balabekova, M. K.** Effects of immune modulators at metall induced immunosuppression / M. K. Balabekova, A. N. Nurmuchambetov, A. N. Tokusheva // International Journal Of Applied And Fundamental Research. - 2017. - № 4. - Режим доступа: URL: www.science-sd.com/472-25375.
29. **Балабекова, М. К.** Анализ и оценка эффективности синтетических иммуномодуляторов [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, Р. Р. Тухватшин // Вестник КазНМУ. - 2013. - № 5 (1). - С. 47-51.
30. **Балабекова, М. К.** Влияние промышленного загрязнения на иммунную систему в эксперименте [Текст] / А. Н. Нурмухамбетов, Т. П. Ударцева, М. К. Балабекова // Вестник МГОУ. - 2011. - № 2 (44). - С. 85-87.
31. **Балабекова, М. К.** Показатели периферической крови и клеточный состав костного мозга крыс с экспериментальным воспалением [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, Т. П. Ударцева [и др.] // Вестник КазНМУ. - 2010. - № 5. - С. 281-286.
32. **Балабекова, М. К.** Коррекция гематотоксического действия ванадия и хрома препаратами растительного и синтетического происхождения [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, Т. П. Ударцева [и др.] // Медицина. - Алмата. - 2010. - № 8 (98). - С. 114-115.
33. **Балабекова, М. К.** Эффективность полиоксидония и цеолита при иммунодепрессии, вызванной ванадием и хромом [Текст] / М. К. Балабекова // Consilium. - Алмата. - 2010. - № 4 (28). - С. 100-101.
34. **Балабекова, М. К.** Иммунологическое и морфологическое исследование экспериментального воспаления [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, Т. П. Ударцева [и др.] // Consilium. - Алмата. - 2010. - № 4 (28). - С. 97-99.

35. Балабекова, М. К. Патогенетическая коррекция иммуно- и гематотоксического действия ванадия и хрома [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов // Здоровье и болезнь. – 2010. - № 3 (88). – С. 120-125.

36. Балабекова, М. К. Коррекция рувином иммунодепрессии, вызванной солями металлов [Текст] / М. К. Балабекова // Здоровье и болезнь. – 2010. - № 4 (89). – С. 143-147.

37. Балабекова, М. К. Влияние ванадия и хрома на морфофункциональное состояние костного мозга крыс с экспериментальным воспалением [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, Т. П. Ударцева [и др.] // Известия научно-технического общества «Кахак». - 2010. - № 5 (30). - С. 109-114.

38. Балабекова, М. К. Коррекция иммуно- и гематотоксического действия ванадия и хрома при помощи МХФ-2 [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, Т. П. Ударцева [и др.] // Известия научно-технического общества «Кахак». - 2010. - № 4 (29). - С. 94-97.

39. Балабекова, М. К. Экспериментальное исследование синтезированных и природных иммуномодуляторов [Текст] / М. К. Балабекова // Известия научно-технического общества «Кахак». - 2010. - № 4 (29). - С. 81-84.

40. Балабекова, М. К. Влияние рувина на течение экспериментального воспаления на фоне интоксикации ванадатом аммония и бихроматом калия [Текст] / М. К. Балабекова // Известия научно-технического общества «Кахак». - 2010. - № 1 (26). - С. 81-85.

41. Балабекова, М. К. Энтеросорбционная и иммуномодулирующая терапия при интоксикации ванадием и хромом [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, Т. П. Ударцева [и др.] // Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. – 2010. - № 2. – С. 170-174.

42. Балабекова, М. К. Сравнительная оценка корригирующего действия полиоксидония и рувина при металлиндуцированной иммунодепрессии [Текст] / М. К. Балабекова, А. Н. Нурмухамбетов, Т. П. Ударцева [и др.] // Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. – 2010. - № 2. – С. 121-124.

43. Балабекова, М. К. Течение экспериментального воспаления на фоне металлиндуцированной иммунодепрессии [Текст] / М. К. Балабекова // Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. – 2010. - № 1. – С. 40-44.

44. Балабекова, М. К. Влияние полиоксидония на течение экспериментального воспаления на фоне воздействия ванадия и хрома [Текст] / М. К. Балабекова // Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. - 2010. - № 1. – С. 37-40.

Балабекова Марина Казыбаевнанын «Эксперименталдык сезгенүүнүн жүрүшүндөгү организмдин реактивдүүлүгүнүн металлиндуцирленген бузулуусунун таасири жана аны оңдоп түзөө жолдору» деген темадагы 14.03.03-патологиялык физиология адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын кыскача

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: иммуносупрессия, эксперимент, келемиштер, оор металлдар, асептикалык сезгенүү, өнөкөт сезгенүү.

Изилдөөнүн объектиси: ванадий жана хром менен алдын ала эки жума ууланган асептикалык сезгенүүсү бар жетилген келемиштер.

Изилдөөнүн предмети: эксперименталдык сезгенүүнүн жүрүшүндөгү металл менен шартталган организмдин реактивдүүлүгүнүн бузулуусунун жаңы патогенетикалык түзөө жолдорун табуу.

Изилдөөнүн максаты: патогенетикалык коррекциянын жаңы ыкмаларын иштеп чыгуу максатында ванадий менен хромдун биргелешкен таасирине кабылган жаныбарлардын асептикалык сезгенүүсүнүн жүрүшүн изилдөө.

Изилдөө ыкмалары: иммунологиялык, гематологиялык, микроскопиялык, цитологиялык, статистикалык.

Алынган жыйынтыктар жана алардын жаңылыгы: ванадий жана хром менен ууланууда иммундук системанын иштешинин жалпы мыйзам ченемдүүлүктөрү жөнүндө жаңы маалыматтар алынды, бул иммунитеттин абалын сезгенүү процессинин өнөкөт болушуна шарт түзгөн дисрегулятордук иммунологиялык дисбалансы катары мүнөздөөгө мүмкүндүк берди.

Изилдөөлөр көрсөткөндөй, ванадий менен хромдун биргелешкен таасири сезгенген ткандардагы пролиферативдик процесстерди жайлатат, сезгенүүнү жөнгө салат жана тимустун кыйратуучу өзгөрүүлөрүнө алып келет, сезгенүүнүн курч фазасында IL-6 өндүрүшүн IL-10 өндүрүшүнө которот, стерилдүү сезгенүү бар келемиштердеги нейтрофилдердин көбөйүшүн алдын алат.

Ванадий жана хром His48HighCD11b / c + клеткаларынын көк боордогу клеткалык популяцияларынын дифференциалдашуу процесстерин үзгүлтүккө учуратат, CD4+ Т лимфоциттер тарабынан IFN γ жана IL-4 цитокиндеринин өндүрүлүшүн бир кыйла тежейт.

Биринчи жолу патогенетикалык коррекция учун МХФ-2 жана рувимин колдонулду. МХФ-2 жана рувиминдин селективдүү иммуномодуляциялык таасири жөнүндө жаңы маалыматтар алынды.

Колдонуу боюнча сунуштамалар: өнөкөт сезгенүү ооруларын аныктоодо жана дарылоодо ушул изилдөөнүн жыйынтыктарын эске алыңыз.

Колдонуу тармагы: патофизиология, иммунология, эмгекти патологиясы.

РЕЗЮМЕ

диссертации Балабековой Марины Казыбаевны на тему: «Влияние металлиндуцированного угнетения реактивности организма на течение экспериментального воспаления и пути его коррекции» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Ключевые слова: иммунодепрессия, эксперимент, крысы, тяжелые металлы, асептическое воспаление, хроническое воспаление

Объект исследования: беспородные половозрелые крысы с асептическим воспалением, вызванным на фоне двухнедельной интоксикации ванадатом аммония и дихроматом калия.

Предмет исследования: экспериментальная разработка новых способов патогенетической коррекции металлиндуцированного угнетения реактивности организма опытных крыс с асептическим воспалением.

Цель работы: изучить течение асептического воспаления у животных, подверженных комбинированному воздействию ванадия и хрома, для разработки новых способов патогенетической коррекции.

Методы исследования: иммунологические, гематологические, микроскопические, цитологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: получены новые данные об общих закономерностях функционирования иммунной системы при ванадиево-хромовых интоксикациях, которые позволили охарактеризовать состояние иммунитета как иммунологический дисбаланс дизрегуляторного генеза, что способствовало хронизации воспалительного процесса.

Проведенными исследованиями установлено, что комбинированное воздействие ванадия и хрома замедляет пролиферативные процессы в воспаленной ткани, разрешение воспаления и приводит к разрушительным изменениям в тимусе, смещает выработку провоспалительного IL-6 в выработку IL-10 во время острой фазы воспаления, препятствует распространению нейтрофилов у крыс со стерильным воспалением. Ванадий и хром нарушают процессы дифференцировки селезеночных His48HighCD11b/c+, значительно подавляют продукцию IFN γ и IL-4 CD4⁺ Т лимфоцитами.

Впервые в качестве патогенетической коррекции применены МХФ-2 и рувимин. Получены новые данные об избирательном иммуномодулирующем влиянии МХФ-2 и рувимины.

Рекомендации по использованию: учитывать выводы настоящего исследования при диагностике и лечении хронических воспалительных заболеваний.

Область применения: патофизиология, иммунология, профпатология.

SUMMARY

Balabekova Marina Kazybaevna's dissertations on the topic: "The influence of metal-induced inhibition of the body's reactivity on the course of experimental inflammation and the ways of its correction" for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.03.03 - pathological physiology

Key words: immunosuppression, experiment, rats, heavy metals, aseptic inflammation, chronic inflammation.

Object of study: outbred sexually mature rats with aseptic inflammation caused against the background of preliminary two-week intoxication with ammonium vanadate and potassium dichromate.

Subject of study: experimental development of new methods of pathogenetic correction of metal-induced inhibition of reactivity in experimental rats with aseptic inflammation.

Goal of the work: to study the course of aseptic inflammation in animals exposed to the combined effects of vanadium and chromium in order to develop new methods of pathogenetic correction.

Research methods: immunological, hematological, microscopic, cytological, statistical.

The results and their novelty: new data have been obtained on the general patterns of functioning of the immune system in vanadium-chromium intoxications, which made it possible to characterize the state of immunity as an immunological imbalance of dysregulatory genesis, which contributed to the chronicity of the inflammatory process.

Studies have shown that the combined effect of vanadium and chromium slows down proliferative processes in inflamed tissue, resolution of inflammation and leads to destructive changes in the thymus, shifts the production of proinflammatory IL-6 to IL-10 during the acute phase of inflammation, prevents the proliferation of neutrophils in rats with sterile inflammation. Vanadium and chromium disrupt the processes of differentiation of splenic subcellular populations of His48HighCD11b / c + cells, significantly inhibit the production of IFN γ and IL-4 cytokines by CD4 + T lymphocytes.

For the first time, MHF-2 and ruvimin were used as pathogenetic correction. New data on the selective immunomodulatory effect of MHF-2 and ruvimin were obtained.

Recommendations for use: take into account the findings of this study when diagnosing and treating chronic inflammatory diseases.

Scope: pathophysiology, immunology, occupational pathology.

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