

КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ДЕНСАУЛЫК САКТАУ МИНИСТРЛІГІ

“АСТАНА МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ”
КОММЕРЦИЯЛЫК ЕМЕС
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
“МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА”

БНН180940008218, Кбс.Ів. ПИК: KZ67601011000020760 в АО "Народный Банк Казахстана" - БИК: HNKKZKX

Казахстан Республикасы, 010000, Астана қ. Сарыарқа аймағы, 95(33)
Тел: +7 (7172) 53-94-24, e-mail: rektorat@amu.kz

Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Сары-Арка, 95(33)
Тел: +7 (7172) 53-94-24, e-mail: rektorat@amu.kz

95(33) Saryarka str Astana, 010000, Republic of Kazakhstan
Tel: +7 (7172) 53-94-24, e-mail: rektorat@amu.kz

№ 3-1-4

2021 ж. «08» января

«УТВЕРЖДАЮ»

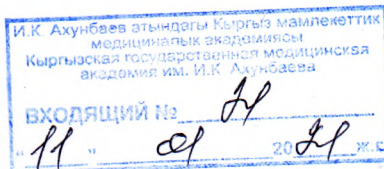
Ректор Некоммерческого
Акционерного Общества
«Медицинский университет
Астана», д.м.н., профессор
Д. Павалькис
«08» января 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Балабековой Марины Казыбаевны «Влияние металлиндуцированного угнетения реактивности организма на течение экспериментального воспаления и пути его коррекции», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология

Актуальность темы диссертационного исследования.

Современная медицина, как никогда ранее, сталкивается с проблемой существенного роста заболеваемости экозависимой патологией человека. Глобальность рукотворного разрушения природы и техногенного загрязнения среды обитания ставит человечество перед новыми вызовами, а именно, с появлением ранее не встречавшихся заболеваний или увеличением частоты декомпенсированных форм различных хронических неинфекционных болезней. Эти обстоятельства диктовали безотлагательность и необходимость выполнения исследований, предпринятых Балабековой М.К. Основной целью данной диссертационной работы было изучение закономерностей изменений иммунной системы организма, выявление типов и характера металлиндуцированной иммунодепрессии, определении ее роли в механизмах дизрегуляции течения и исходов асептического воспалительного процесса, а также разработка новых



000017

способов патогенетической коррекции иммунной дисфункции, возникшей на фоне комбинированного воздействия на организм ванадия и хрома.

Учитывая, что автор диссертационной работы провел глубокий теоретический анализ состояния проблемы и объективно изучил показатели, характеризующие состояние иммунной реактивности организма опытных крыс с применением иммунологических, гематологических, морфологических, морфометрических и цитологических методов исследований центральных и периферических органов иммуногенеза и очага воспаления (костного мозга, тимуса, брыжеечных лимфатических узлов, ткани воспаления), то полученные данные позволили достоверно установить патогенетические закономерности функционирования иммунной системы организма экспериментальных животных при хронических ванадиево-хромовых интоксикациях.

Исходя из этого, мы полагаем, что диссертационное исследование Балабековой Марины Казыбаевны на тему: «Влияние металлиндуцированного угнетения реактивности организма на течение экспериментального воспаления и пути его коррекции», бесспорно, является актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованием научных положений, выводов и практических рекомендаций послужили исследования, проведенные на экспериментальных животных с применением комплексного подхода в оценке количественной и качественной характеристики основных иммунокомпетентных клеток; установлении соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, а также функциональной активности и структурных изменений центральных и периферических лимфоорганов опытных крыс, что позволило установить патогенетические механизмы дисрегуляции воспалительного процесса, вызванного интоксикацией соединениями тяжелых металлов.

Статистическая обработка массива данных проведена с применением методов факторного и дискриминантного анализов.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Научной новизной отличаются результаты по изучению комбинированного воздействия метаванадата аммония и дихромата калия на течение асептического воспаления у экспериментальных животных. При этом было установлено замедление пролиферативных процессов в тканях с задержкой, по срокам наступления, исходов (разрешение) воспаления, а также с возникновением разрушительных изменений в тимусе в виде прогрессирующего снижения клеточности, делимфатизации коркового слоя и других изменений. Кроме того, было доказано, что воздействие метаванадата аммония и дихромата калия смещает выработку провоспалительного IL-6 и противовоспалительного IL-10 во время острой фазы воспаления, препятствует распространению нейтрофилов у крыс со стерильным воспалением. Предварительное введение метаванадата аммония и дихромата калия препятствует пролиферации клеток

His48HighCD11b/c+, значительно подавляет продукцию цитокинов IFN γ и IL-4 CD4+ Т лимфоцитами.

Автором исследования получены новые и важные с практической точки зрения данные об иммуномодулирующем влиянии МХФ-2, синтезированного в лаборатории АО «Институт химических наук имени А.Б.Бектурова». Так, было впервые установлено, что МХФ-2 при интоксикациях, вызванных ванадием и хромом, по сравнению с другими препаратами, оказывает более выраженное мембранопротекторное действие. Данное свойство исследуемого вещества, в том числе, подтверждается его антианемическим эффектом действия - путем снижения гемолиза эритроцитов в периферической крови и костном мозге, а также восстановлением клеточности эритроидного ростка в костном мозге. МХФ-2 способен не только повышать пролиферативную активность нейтрофилов, но и нормализует их функциональную активность, модулирует провоспалительную активность IL-6 на ранних этапах эксперимента, на поздних – противовоспалительную активность IL-10. МХФ-2, как и полиоксидоний (ПО), вызывает активацию костного мозга и тимуса, изменяет Th1 иммунный ответ на более ранних этапах эксперимента

Новизной также отличаются сведения об иммунопротективном эффекте рувимины, использованного при интоксикациях соединениями ванадия и хрома, которые осложняют развитие асептического воспаления у экспериментальных животных. По данным автора исследований на ранних этапах эксперимента рувимин модулирует провоспалительную активность IL-6, на поздних – противовоспалительную активность TGF- β . Кроме того, рувимин активирует костный мозг и тимус аналогично полиоксидонию и МХФ-2, повышает пролиферативную активность Th1, вместе с тем он более заметно, чем перечисленные препараты, сдерживает накопление MDSC в селезенке крыс.

Впервые в сравнительном аспекте изучена иммунокорректирующая активность МХФ-2, рувимины и полиоксидония, при этом получены новые данные об избирательном иммуномодулирующем влиянии изученных препаратов на характер развития асептического воспаления с металлндуцированной депрессией иммунологической реактивности у экспериментальных животных.

Степень обоснованности выводов соискателя следует считать достаточной. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватностью поставленных целей и задач, выбранным комплексным методологическим подходом и использованными современными методами исследования, а также результатами статистического анализа обширного материала и проанализированными источниками.

Диссертант привел убедительные данные по ключевым иммуноморфологическим показателям, характеризующим особенности развития экспериментально вызванного асептического воспаления животных, подвергшихся затравке метаванадатом аммония и дихроматом калия.

Предикторами металлоиндуцированной иммунной депрессии у опытных животных являются: фагоцитарная дисфункция макрофагов; развитие анемии; снижение CD3+, CD4+, CD8+-лимфоцитов; дисбаланс цитокиновой регуляции в сторону повышения противовоспалительных IL-10 и TGF- β цитокинов и недостаточная продукция IL-6 и IL-1 β . В свою очередь, выявленные нарушения способствуют расширению зоны некроза в очаге воспаления, замедлению течения стадий воспаления и задержке репаративной фазы воспаления в последний срок исследования.

Одновременно повреждающие эффекты метаванадата аммония и дихромата калия проявляются нарушением в селезенке процессов дифференцировки предшественников гранулоцитов и моноцитов, дисбалансом селезеночных субклеточных популяций с фенотипами IFN γ +/IL-4- и IFN γ -/IL-4+ с нарушением дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов на Th1 и Th2 лимфоциты, снижением цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов.

На фоне интоксикации метаванадатом аммония и дихроматом калия у животных со скипидар-индуцированным воспалением возникают деструктивные изменения костного мозга, опустошаются очаги гемопоэтического (эритро-, миело-, лимфопоэза) кроветворения. Параллельно с выявленными изменениями определяются выраженные структурные изменения лимфоорганов. На всем протяжении эксперимента определялись признаки скудности морфологического состава лимфоорганов и дистрофически измененных клеток, а также снижение корково-медуллярного индекса.

Наибольший вклад в характеристику ванадий- и хроминдуцированных нарушений иммунологической реактивности организма опытных крыс вносят дисфункция адаптивного иммунитета и гипоксия за счет снижения лимфоцитов с кластерами дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, нарушения Th1 и Th2 иммунных ответов, снижения содержания эритроцитов и гемоглобина, а также нарушение дифференцировки в селезенке His48+/CD11b/c+, His48 High/CD11b/c+.

Использование в эксперименте рувимины и МХФ-2 повышают устойчивость мембран нейтрофилов к воздействию ванадия и хрома у крыс с асептическим воспалением, благодаря чему улучшаются функциональные свойства нейтрофилов. МХФ-2, также как и ПО, восстанавливает содержание лимфоцитов крови, тогда как рувимин улучшает этот показатель лишь в последний срок эксперимента. По сравнению с полиоксидонием, МХФ-2 и рувимин более действенно обеспечивают у опытных животных с асептическим воспалением, восстановление клеточного состава и уровень гемоглобина крови, активацию ИЛ-6 в первые дни наблюдения, а IL-10 в последний срок исследования. В то же время МХФ-2 и рувимин не влияют на уровень селезеночных клеточных субпопуляций, однако в последний срок исследования заметно стимулируют Th1 иммунный ответ.

МХФ-2 и рувимин сопоставимо с ПО восстанавливает клеточность костного мозга. Вместе с тем, МХФ-2 модулирует раннюю структурную

активацию тимуса, тогда как рувимин не вызывает структурных изменений тимуса, свидетельствующих о его активации. Кроме того, МХФ-2 и рувимин модулируют гиперпластические процессы в паракортикальной (тимусзависимой) зоне брыжеечных лимфатических узлов и процессы формирования грануляционной ткани воспаления в более поздние по сравнению с ПО сроки.

Проведенный дискриминантный анализ позволил установить важную закономерность, которая заключалась в том, что начиная с 7 суток исследования - эффективность рувимины была сопоставима с ПО. В доказательство этому приводятся данные о его способности восстанавливать содержание эритроцитов, нивелировать токсические эффекты хрома, стимулировать пролиферативную активность селезеночных моноцитов и Th1. Наконец, было установлено, что через 14 суток от начала эксперимента МХФ-2 и рувимин проявляют свои эффекты действия однотипно, вызывая существенное изменение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, Th2, абсолютного содержания лимфоцитов и TGF β .

Значимость полученных теоретических результатов для науки.

Теоретические выводы внесут существенный вклад в развитие экологического подхода к исследованию здоровья и патологии человека, а также расширят представления о патогенезе экзозависимых болезней. Результаты, полученные в ходе проведенных экспериментальных исследований, обогащают фундаментальные научные знания в области общих закономерностей функционирования иммунной системы организма человека и животных в процессе их адаптации к экологическим неблагоприятным условиям обитания, способствуют формированию и развитию современных взглядов на концепцию напряженности иммунной системы при системном подходе к оценке иммунного статуса.

Обобщения и выводы, содержащиеся в диссертации, могут быть полезны при проведении прикладных исследований в рамках актуального приоритетного направления научных исследований в области экологически обусловленной патологии человека.

Материалы диссертации могут быть использованы в учебно-методическом процессе на медицинских и биологических факультетах, а также на курсах последипломного образования иммунологов, терапевтов и врачей общей практики.

Структура и содержание работы.

Работа изложена на 262 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованных источников, включающего 301 источник, в том числе 162 - на иностранных языках. Диссертация содержит 45 таблиц и 40 рисунков.

Во введении диссертационного исследования обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цели и задачи исследования, показана

научная новизна и практическая значимость работы, описаны методы, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» автор проводит глубокий анализ по теме диссертационного исследования. В данном разделе работы автор на достаточном объеме современной литературы приводит актуальные сведения о состоянии исследуемой проблемы, раскрывая ряд нерешенных вопросов патогенеза металлиндуцированных нарушений и механизмов течения воспалительных процессов на этом фоне.

В главе 2 «Материал и методы исследования» автор описывает условия эксперимента, дает детальную характеристику использованных методов исследования.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» автор приводит и анализирует результаты проведенных исследований на достаточном объеме, полученного в ходе экспериментальных и лабораторных исследований, материала. Примененные в ходе работы дополнительные методы статистического анализа позволили получить ключевые показатели нарушений, вызванных ванадием и хромом.

Выводы и практические рекомендации логически завершают диссертационную работу в соответствии с поставленными задачами, в которых отражены результаты проведенных исследований.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

С целью поиска оптимальных вариантов применения МХФ-2 необходимо провести дополнительные исследования на молекулярно-биологическом уровне для выявления более тонких механизмов его иммунокорректирующей эффективности.

Выводы настоящего исследования могут также быть полезными для государственных и коммерческих структур, задействованных в разработке и продвижении новых лекарственных брендов отечественного производства.

Полученные результаты исследований позволят расширить понимание практикующим врачом патогенетических механизмов токсического влияния ванадия и хрома на организм с целью правильного выбора способа коррекции, а также разработки принципиально новых подходов к персонифицированной диагностике, профилактике и лечению экологических иммунопатологий.

Замечания по диссертации:

Ведущая организация обращает внимание на следующие моменты диссертационного исследования М.К. Балабековой, выделяемые в качестве замечаний:

1) Сформулированная цель настоящей диссертационной работы в недостаточной мере отображает весь массив проведенных исследований.

2) В 5 и 6 задачах исследования указывается на проведение патогенетической коррекции МХФ-2 и рувимином, выявленной металлоиндуцированной иммунодепрессии у опытных животных с экспериментально вызванным асептическим воспалением. С нашей точки зрения, до обобщения всех полученных результатов, утверждение о проведении патогенетической коррекции является преждевременным.

3) Задача 7 сформулирована некорректно. Нам представляется, что если иммуномодулирующие свойства исследуемых препаратов уже установлены, то на фоне их применения могут изменяться особенности течения и развития патологических процессов.

4) Вывод под номером 5 - слишком велик по объему, что затрудняет концептуальное восприятие представленной информации.

5) Для объективизации выводов, было бы полезным, указать на уровень или степень отклонений от нормы иммунологических показателей крови и морфометрических изменений в органах лимфоидной системы, например, в %.

6) При ознакомлении с текстом диссертации выявлены некоторые стилистические погрешности и ряд опечаток.

Однако вышеуказанные замечания имеют дискуссионный характер и не снижают высокого теоретического и научно-практического уровня работы. Выполненное Балабековой М.К. диссертационное исследование заслуживает положительной оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Докторская диссертация М. К. Балабековой «Влияние металлиндуцированного угнетения реактивности организма на течение экспериментального воспаления и пути его коррекции», выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора Р.Р.Тухватшина, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для решения задач патологической физиологии. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Балабековой М.К. соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно «Положения ВАК КР о порядке присуждения научным и научно-педагогическим работникам ученых степеней и ученых званий», а ее автор заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертационная работа Балабековой Марины Казыбаевны рассмотрена и обсуждена на заседании кафедры патологической физиологии им. В.Г.Корпачева Медицинского университета Астана – протокол № 5-1 от 06.01.2021 г.

Присутствовали:

1. Тажибаева Д.С., доктор медицинских наук, профессор

2. Айтбаева Ж.Б., доктор медицинских наук, профессор
3. Кабдуалиева Н.Б., кандидат медицинских наук, профессор
4. Байбакова М.К., кандидат медицинских наук, доцент
5. Бегларова Г.Е., кандидат медицинских наук, доцент
6. Ерментаева Л.Н., кандидат медицинских наук, доцент
7. Ниязбекова К.К., магистр медицины
8. Тохаева М.Б., преподаватель
9. Суйиндик К.Б., преподаватель
10. Тулеуов Т.Н., преподаватель

Председатель:

**Заведующая кафедрой патологической физиологии им. В. Г. Корпачева
Некоммерческого Акционерного Общества
«Медицинский университет Астана»,
доктор медицинских наук, профессор**


Д. С. Тажибаева

Секретарь:

**Профессор кафедры патологической физиологии им. В. Г. Корпачева
Некоммерческого Акционерного Общества
«Медицинский университет Астана»,
доктор медицинских наук**


Ж.Б. Айтбаева

06.01.2021

