	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Профессор А.Н. Нұрмұхамбетов атындағы патологиялық физиология кафедрасы	Аннотация

Токушева Алия Нурлановнаның диссертациялық жұмысына арналған аннотация

тақырыбы: «Экологенді иммундық депрессиямен байланысты асептикалық қабыну ағымының молекулалық-биологиялық ерекшеліктері» 6D110100 – «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған

Зерттелетін тақырыптың өзектілігі.

Медициналық-биологиялық мәселелердің ішінде қабынудың патогенетикалық негіздерін зерттеу ерекше маңызға ие. Бұл интегративті реттеуші рөл атқаратын жүйелерде де (жүйкелік, эндокриндік, иммундық) сонымен қатар жергілікті, жасушалық деңгейде де көптеген функционалдық жүйелерде қабынудың реттелмейтін ығысуларының дамуына байланысты, бұл қайта құрулардың күрделі жиынтығымен көрінеді, ағзаның «динамикалық гомеостазында», оның салдары ағзаның функционалдық мүмкіндіктерінің айқын шектелуімен сипатталатын патологиялық жағдайлардың қалыптасуы болуы мүмкін. Жоғарыда аталған реакциялардың бүкіл кешенін бақылау және реттеу жеке жоғары спецификалық және салыстырмалы түрде автономды механизмдер арқылы да, дененің әр түрлі мүшелері мен жүйелеріне әсер ете алатын жүйелік реттеу механизмдері арқылы да жүзеге асырылады. Адамның тіршілік ету ортасының өзгеретін факторларының әсерінен (Aalami AH, Hoseinzadeh M, Hosseini Manesh P, Jiryai Sharahi A, Kargar Aliabadi E., 2022; Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M., 2021; Muhammad Imtiaz, Muhammad Shahid Rizwan, Shuanglian Xiong, Nailan Li et al., 2015) ағзаның иммундық жүйесінің жағдайы бейімделу беріктілігінің барабар көрсеткіші ретінде қызмет етеді, өйткені иммунологиялық механизмдер қоршаған ортаның қолайсыз өзгерістеріне сезімтал жауап береді (Fortoul T. I., Rojas-Lemus M., Rodriguez-Lara V., Gonzalez-Villalva A., Ustarroz-Cano M. et al., 2014).

Өлімге әкелетін аутоиммундық және қабыну реакцияларын тежеуде Т-реттеу жасушаларының физиологиялық қызметі (бұдан әрі - Treg) маңызды екені жалпы дәлелденген. Елеулі кеңістік қалады, ал Treg дамуы мен жұмысын реттейтін танылмаған жолдар әлі де анықталуы керек. Сол сияқты, біз тиісті зерттеулерді тәуелсіз қарастыруға болмайтынын есте ұстауымыз керек. Керісінше, олар бір-бірімен өзара әрекеттеседі.

Имунологиялық реактивтіліктің механизмдерін анықтау тұрғысынан алғанда, соңғы уақытқа дейін рөлі иммундық жүйенің дисфункциясымен байланысты болған Treg зерттеу перспективті болып көрінеді. Treg агрессивті аутоиммунды және қабыну реакцияларын тежеу үшін физиологиялық тұрғыдан қажет екендігі жалпы қабылданған, олардың ішінде CD4 + CD25 + Foxp3 + физиологиялық маңызды болып табылады. Сонымен қатар, реттеуші жасушалар оқшауланған түрде әрекет етпейтінін, керісінше иммундық жүйемен күрделі манипуляцияларды жасайтын бір-бірімен көптеген байланыстары бар екенін

ескеру керек (Zhang Xu, Xue Jiang, Xueyu Dai and Bing, 2022; Hai Zhao, Xuelian Liao, Yan Kang, 2017). Дегенмен, Treg дамуы мен жұмысын реттейтін танылмаған жолдар әлі де анықталуы керек (Merghoub T, Wolchok JD., 2017, Ali N, Zirak B, Rodriguez RS, Cotsarelis G, Abbas AK, Rosenblum MD, et al., 2017, Arpaia N, Green JA, Moliterno B, Arvey A, Hemmers S, Yuan S, et al., 2015).

Иммunosuppressияның өршуі көбінесе T-лимфоциттердің саны мен функционалдық белсенділігінің төмендеуімен жүретіні белгілі (Zhan Xu, Xue Jiang, Xueyu Dai and Bin Li, 2022; Bold T. D., 2011). Сонымен қатар, қабыну патогенезіндегі негізгі буындардың бірі лимфоцитарлық теңгерімсіздік болып табылады (Th2/Th1) (Zhu J., 2015; Wang LQ, Lin ZZ, Zhang HX, Shao B, Xiao L, Jiang HG, Zhuge QC, Xie LK, Wang B, Su DM, Jin KL., 2014, Sidler C, Wóycicki R, Ilnytsky Y, Metz G, Kovalchuk I, Kovalchuk O., 2013, Stojić-Vukanić Z, Bufan B, Arsenović-Ranin N, Kosec D, Pilipović I, Perišić Nanut M, Laposavić G., 2013). Экологендік иммунодепрессиядағы T-жасушалық анергияның себептері осы уақытқа дейін түсініксіз болып қала береді. CD4+CD25+ treg T-лимфоциттердің басқа субпопуляцияларының көбеюін және активтенуін тежейді деп болжануда. Бұл механизм T-жасушаларының ИЛ-2 өндірісінің төмендеуі арқылы жүзеге асады деп есептеледі, бұл Treg-тің антигенді ұсынатын жасушамен жасушааралық әрекеттесуінің салдары болып табылады (Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., 2019; Торгашина А.В., Соловьев С.К., 2018; Shevryev Daniil, Tereshchenko Valeriy, 2019). Дегенмен, иммуносупрессия фонында дамыған қабыну жағдайында Treg жинақталуының механизмдері зерттелмеген және әлі күнге дейін әдебиеттерде мұндай ақпарат жоқ.

Қабыну кезіндегі ағзадағы жүйелік өзгерістерді (цитокиндер, лимфоциттер, макрофагтар, зақымдалған құрылымдар деңгейлері) зерттеумен қатар, ген экспрессиясының тіндерге тән ерекшеліктеріне ерекше назар аудару қажет. Атап айтқанда, экологиялық қолайсыз аймақтарда тұратын адамдарда иммунитеттің жекелеген буындарының жұмысына ген экспрессиясының әсерін зерттеу іс жүзінде зерттелмеген. Тіндерге тән жасушалардың транскриптомын зерттеуге негізделген тәсіл ең перспективті болып табылады. Транскриптомды зерттеу иммундық жүйені белсендірудің әртүрлі дәрежелеріне жауап беретін гендерді анықтайды (Ding Wan, Jin Feng, Peng Wang, Zhenxing Yang and Tao Sun, 2022, Lin Wang, Dominik Aschenbrenner, Zhiyang Zeng, Xiya Cao, Daniel Mayr, Meera Mehta et al., 2021; Ena Oreskovic, Emily C. Wheeler, Kristen E. Mengwasser, Eric Fujimura et al., 2022). Сәйкес гендердің мРНК экспрессиясы мен иммунитеттің жеке байланыстарының активтенуінің өзгеруі арасындағы себеп-салдарлық байланыстарды орнату үшін гендердің жеке топтары ғана емес, бүкіл геномның функционалдық белсенділігі деңгейінде ген экспрессиясын зерттеу маңызды. Осы ерекшеліктерді айқындайтын тетіктерді ашу экологиямен, иммунопатологиямен және қабынумен байланысты аурулардың патогенезін түсінудегі серпіліс болады, экологиялық иммунопатологияларды дербестендірілген диагностикалауға, алдын алуға және емдеуге түбегейлі жаңа тәсілдерді әзірлеуге мүмкіндік береді.

Сондықтан, осы бағыттағы ізденістерді тек иммундық жүйенің шегінен тыс бекіту мүмкін емес, өйткені иммундық бұзылулардың патогенезінде екіншілік иммун тапшылығы жағдайларының дамуымен туа біткен және жүре пайда болатын иммунитетке жауап беретін реттеуші гендердің экспрессиясының теңгерімсіздігі маңызды рөл атқарады, осыған байланысты анықталған бұзылуларды түзетуде және дұрыс дәрілік терапияны таңдауда қиындықтар туындайды.

Жоғарыда айтылғандардың барлығы ванадий және хром қосылыстарымен алдын ала интоксикациямен асқынған асептикалық қабыну ағымының ерекшеліктерін зерттеуге, сонымен қатар анықталған бұзылуларды патогенетикалық түзету ретінде жаңадан синтезделген қосылысты қолдануға негіз болды.

Мақсаты: анықталған бұзылыстарды патогенетикалық түзетудің жаңа әдістерін жасау мақсатында ағзаның хром және ванадий тұздарымен улану жағдайында асептикалық қабыну кезінде иммундық жауаптың қалыптасуының молекулалық және жасушалық механизмдерін зерттеу.

Міндеттері:

1. Қабыну көрінісімен байланысты тінге тән гендердің дифференциалды экспрессиясына хром мен ванадийдің әсерін зерттеу;
2. Асептикалық қабынуы бар тәжірибелік жануарлардың перифериялық қанындағы және көкбауырындағы негізгі иммунологиялық көрсеткіштердің өзгеру динамикасын бағалау;
3. Қабынуды реттеудің негізгі механизмдерін көрсететін ең ақпаратты иммунологиялық көрсеткіштерді анықтаңыз;
4. Көкбауыр субклеткалық популяцияларын сандық бағалау нәтижелері бойынша тәжірибелі егеуқұйрықтардағы асептикалық қабыну ағымына МХФ18 түзету әсерін эксперименттік бағалауды жүргізу;
5. Алынған деректер массивінің негізінде дискриминанттық талдау әдісін қолдана отырып, эксперименттік топтардағы қабыну ағымының ерекше белгілерін белгілеу;
6. Хром мен ванадийдің алдын ала әсер етуінен кейін пайда болатын қабынудың реттелу заңдылықтарына патофизиологиялық баға беру.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы.

Ауыр металдардың тұздары қабыну процесін реттеудің иммунологиялық механизмдерінің бұзылуын тудырады. Алғаш рет зерттелетін топтарда тіндердің (тимус, көкбауыр, сүйек кемігі, шажырқайлы лимфа түйіндері және қан) арасындағы ген экспрессиясының жүйелі айырмашылығы анықталды.

Аммоний ванадатымен және калий бихроматымен алдын ала тұқым себу аясында туындаған асептикалық қабынуы бар жануарларда иммундық жауапты реттеуге 20 ақуыз кодтайтын ген, оның ішінде иммундық жүйенің жасушаларымен әрекеттесетін жасушадан тыс сигналдық ақуыздар (цитокиндер), иммундық жүйенің жасушалық компоненттерінің дифференциациясы мен көбеюі, адаптивті иммунитет алғаш рет анықталды. Реттелетін және реттелмейтін гендердің арақатынасын анықтай отырып, эффекторды басу және иммунитеттің реттеуші

байланыстарын индукциялау салдарынан иммундық жүйенің депрессиясына әкелетін қабыну реакциясын төмендететін алғышарттар белгіленді.


Хром және ванадий тұздарының әсерінен асептикалық қабыну ағымы эксперименталды жануарлардың көкбауыр жасушаларының үдемелі төмендеуімен, эффекторлық Т-лимфоциттердің дифференциациясының төмендеуі аясында IFN γ және IL-4 белсенділігінің тежелуімен күшейгені анықталды, бұл Т-жасушалық анергияның дамуын көрсетті.

Алғаш рет CD4+CD25+, CD4+CD25+FoxP3+, CD4+FoxP3+CTLA+ фенотиптерімен көкбауырдың субклеткалық популяцияларының дифференциациясының индукциясына байланысты ванадий және хроммен алдын ала өңдеуден туындаған асептикалық қабынудың реттелу бұзылысы анықталды.

Алғаш рет МХФ-18 спецификалық емес төзімділік пен иммунологиялық реактивтілік көрсеткіштеріне иммуномодуляциялық тиімділік беретіні анықталды. Алғаш рет аммоний ванадаты мен калий бихроматы алдын ала себу аясында туындаған асептикалық қабынуы бар тәжірибелі егеуқұйрықтардың көкбауырында МХФ-18 CD4+FoxP3+ және CD4+FoxP3+CTLA4+ жинақталуына жол бермейтіні және эксперимент барысында FoxP3+ жасушаішілік жинақталуына алдын алатындығы анықталды.

Тәжірибелік маңыздылығы:

1. Ағзалардағы патологиялық жағдайлардың дамуын эпигенетикалық реттеу мәселесін шешу іргелі ғылым үшін де, болашақта тәжірибелік қолдану үшін де маңызды болып табылады. Жұмыс геномикасының негізгі мәселесін шешуге бағытталған-тіндерге тән ген экспрессиясын эпигенетикалық реттеудің молекулалық механизмдерін құру, ауыр металл қосылыстарының иммуногенез ағзаларының геномының өзгергіштігіне әсерін және осы механизмдердің маңызды буындарының қабыну процесіне өзара реттеуші әсерін анықтау.
2. Біздің іздеу зерттеулеріміздің маңыздылығы пәнаралық тәсілмен анықталады. Ұсынылған тәсілдің өзіндік ерекшелігі Т-реттеу жасушаларының иммунофенотиптеуін, келесі ұрпақ секвенирлеумен адаптивті және туа біткен иммунитеттің көрсеткіштерін кешенді зерттеуде жатыр. Алынған нәтижелер әлемдік зерттеулер деңгейіне сәйкес келеді және келешекте халықтың экологиялық қолайсыз өмір сүру жағдайларын ескере отырып, қабыну ауруларының және жаңа емдік агенттердің ағымының сипатын болжайтын алгоритмдерді құру үшін пайдаланылуы мүмкін.
3. Зерттеу нәтижелері қабыну процестерінің патогенезінің механизмдерін түсінікті оларда ген экспрессиясының қатысуы туралы деректермен айтарлықтай толықтырады. Зерттеу барысында алынған жаңа білім процестің фазасын, сатысын және ауырлық дәрежесін ескере отырып, қабынуға қарсы терапияға қажетті сараланған тәсілді ұсынуға мүмкіндік береді, оның ішінде қабынудың дамуының алғашқы кезеңдерінде жеке индуктор гендерінің белсендірілуін ескере отырып, бұл үлкен әлеуметтік және экономикалық маңызға ие болып табылады.

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Профессор А.Н. Нұрмұхамбетов атындағы патологиялық физиология кафедрасы	Аннотация

Зерттеу әдістері

Жануарларға клиникаға дейінгі зерттеулер Қазақстан Республикасы Денсаулық Сақтау Министрінің 2007 жылғы 25 шілдедегі №442 бұйрығымен бекітілген «Қазақстан Республикасында клиникаға дейінгі зерттеулер, медициналық-биологиялық эксперименттер және клиникалық сынақтар жүргізу қағидаларына» сәйкес жүргізілді. Негізгі ережелер Қазақстан Республикасы индустрия және сауда министрінің 2006 жылғы 29 желтоқсандағы № 575 және №557 бұйрығымен бекітілген. Зерттеу барысында «Жаңа фармакологиялық субстанцияларды эксперименттік (клиникаға дейінгі) зерттеу нұсқаулығында» баяндалған ұсыныстар ескерілді. Р.У. Хабриева, Мәскеу, 2005 ж. Тәжірибе жүргізген кезде біз 1986 жылы 18 наурызда Страсбург қаласында «Эксперименттік және ғылыми мақсатта пайдаланылатын омыртқалы жануарларды қорғау туралы Еуропалық конвенцияда» жазылған ұсыныстарды негізге алдық.

Барлық зерттеулер ҚазҰМУ ЖЭҚ қарау тәртібі мен қорытындысынан кейін жүргізілді (өтініш, тіркеу № 166, 01.04.2015 ж. № 3 хаттама).

Зертханалық әдістер

Гематологиялық зерттеулер. Қан жасушаларының мөлшері гематологиялық анализатордың көмегімен анықталды (Sysmex 1000i, Жапония, 2010 ж.) жалпы қан анализі, гемоглобин мөлшері, эритроциттер, ретикулоциттер, лейкоциттер, тромбоциттер; сүйек кемігінің цитологиясы.

Иммунологиялық зерттеулер. М.А. Айтхожин атындағы Молекулалық биология және биохимия институтының зертханасында 07.07.2015 ж. №34 Шартқа сәйкес «Қазақстан Республикасы Білім және Ғылым Министрлігі Ғылым комитетінің М. А. Айтхожин атындағы Молекулалық биология және биохимия институтымен» жүргізілді.

Транскриптомдық талдау. мРНҚ үлгілерін оқшаулау және одан әрі секвенирлеу үшін Б. Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институты ұжымдық зертханасында өткізілді.

Биоинформатикалық талдау. Санкт-Петербург (РФ) Биоинформатика Институтымен 2016 жылғы 25 қазандағы №3 келісім негізінде жүргізілді.

Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу

Тәжірибе барысында алынған мәліметтер STATISTIKA 6.0 бағдарламасы, SPSS 15 нұсқасы арқылы статистикалық өңдеуден өтті. Сандық көрсеткіштер М түрінде берілген (СО, мұнда М – орташа мән және СО – стандартты ауытқу.

Зерттелетін сандық көрсеткіштердің топтардағы қалыпты көрсеткішпен таралуының сәйкестігін тексеру үшін Колмогоров-Смирнов сәйкестік сынағы қолданылды. Егер зерттелетін сандық көрсеткіштердің таралу заңы қалыптыдан ерекшеленсе, онда айырмашылықтардың маңыздылығы Манн-Уитнидің U-критерийі (жұптасқан тәуелсіз популяциялар жағдайында), Краскалл-Уоллис критерийі (бірнеше тәуелсіз популяциялар жағдайында) арқылы тексерілді. Айырмашылықтар $p < 0.05$ кезінде маңызды деп саналды. Параметрлер арасындағы функционалдық байланыстардың болуын анықтау үшін Спирманның R корреляция коэффициенті есептелді, ол $p < 0,05$ кезінде

маңызды деп саналды. Геномдық деректерді талдау R, DESeq2 және Reactome пакеттерін пайдалану арқылы орындалды.

Дискриминанттық талдау тәуелсіз айнымалыларды жүйелі қосу және алып тастау арқылы Пирсон Хи-квадрат тесті арқылы жүргізілді.

Дискриминациялық функцияларды есептеу және стандартталған коэффициенттерді қолдану арқылы канондық талдау жүргізілді.

Дискриминациялық функциялардың ауыспалығы арасындағы корреляцияны есептеу үшін факторлық құрылым коэффициенттері қолданылды.

Зерттеу нысаны:

Зерттеулер орташа салмағы 180-240 г болатын 220 тұқымсыз еркек егеуқұйрықтарда жүргізілді.

Эксперименттік зерттеулер келесі серияларда жүргізілді:

1 серия – жетілген егеуқұйрықтар (бақылау);

2 серия – асептикалық қабынуы бар жыныстық жетілген егеуқұйрықтар;

3 серия - жетілген егеуқұйрықтар + аммоний ванадаты (АВ) және калий бихроматы (КБ);

4 серия – жетілген егеуқұйрықтар + металдар + асептикалық қабыну (тәжірибе);

5 серия - асептикалық қабынуы бар жыныстық жетілген егеуқұйрықтар + МХФ-18;

6 серия - асептикалық қабынуы бар жетілген егеуқұйрықтар + ПО;


7 серия - тәжірибе + МХФ18;

8 серия - тәжірибе + ПО;

2-8 сериядағы жануарлар әрқайсысында 10 егеуқұйрықтан тұратын 3 топшаға бөлінді.

Асептикалық қабынуды тері астына вазелин майындағы скипидар 0,3 мл аралық аймаққа енгізу арқылы модельденді. Бұған дейін егеуқұйрықтардың иық аралық аймағындағы жүнін кесіп, тері астына 0,5 мл ауа енгізілді.

Аммоний ванадатымен және калий бихроматымен біріктірілген себу екі апта бойына күн сайын (жексенбіден басқа) 5 мг/кг с.б. металл зондпен пероральды. Эксперименттің екінші және төртінші сериясындағы егеуқұйрықтардағы АВ және КБ екі апталық тұқымынан кейін бірден асептикалық қабыну модельденді. Эксперименттің барлық серияларын сою асептикалық қабынуды модельдеу басталғаннан кейін 1, 7 және 14 күннен кейін орындалды. Сойылғаннан кейін барлық егеуқұйрықтардан иммунологиялық, гематологиялық және геномдық зерттеулер үшін тимус, көкбауыр, шажырқай лимфа түйіндері, сүйек кемігі, қан алынды. Экспериментке дейін және одан кейін жануарлар өлшенді. Молекулярлық биология және биохимия институтының зертханасына тасымалдау алдында тәжірибелік жануарлардың жиналған ағзалары М. А. Айтхожина және Б.А. Атчабаров атындағы ФЖҚМ ҒЗИ тасымалданар алдында геномдық зертханада салмағы алдын ала өлшенді. Экспериментті тіркеу хаттамаларының журналында барлық алынған параметрлер, сондай-ақ тәжірибелі егеуқұйрықтардың ішкі

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Профессор А.Н. Нұрмұхамбетов атындағы патологиялық физиология кафедрасы	Аннотация

ағзаларының жай-күйінің визуалды көрсеткіштері жазылды. Сонымен қатар, эксперименттің фото және бейне түсірілімі жүргізілді.

Қорғауға ұсынылған диссертацияның негізгі ережелері:

1. Аммоний метаванадаты және калий бихроматымен улану жағдайында туындаған асептикалық қабыну тіңдерге тән гендердің реттелуін бұзады, бұл қабыну процесінің қолайсыз нәтижесін болжайды.
2. Ванадий мен хром анемияның дамуымен, лейкоцитарлық байланыс пен цитокиндердің реттелуінің жетіспеушілігімен, сондай-ақ Т және В-жасушалық иммунитеттің дифференциациясының бұзылуымен тәжірибелік қабыну ағымын асқындырады.
3. Ванадий мен хром индукцияланған иммундық тежелудің негізгі механизмдері жасушалық және гуморальдық иммунитеттің бұзылуымен байланысты.
4. МХФ18 иммуномодуляциялық әсерге ие және қолданған кезде ванадий мен хром қосылыстарының иммунотоксикалық көріністерін селективті түрде теңестіреді, бұған асептикалық қабынуы бар эксперименталды жануарлардың қаны мен көкбауырының гематологиялық және иммунологиялық көрсеткіштері дәлел бола алады.
5. Тәжірибелік зерттеудің әртүрлі кезеңдерінде МХФ18 тиімділігін полиоксидониймен таңдаулы түрде салыстыруға болады.

Зерттеу нәтижелері


DESeq2 пакетте геннің дифференциалды экспрессиясы анықталды.

9 салыстыру өңделді және тек тимус ген деңгейінде экспрессияның тұрақты айырмашылықтары анықталды. Жүргізілген биоинформатикалық зерттеу нәтижесінде 20 ген анықталды. Upregulated үшін арнайы талдау GOBP санатындағы 10 байытылған гендер жиынтығын көрсетті. Сонымен қатар, 11875 реттелетін гендер 10 GOBP санаты үшін байытылды (FDR <0,05), соның ішінде жасушалық стресске жауап беру процесі (1565 ген, оның 140 гені осы санатпен қабаттасады, FDR=1,07E-44). 1893 реттелетін гендер 3 канондық жолға көбейтілді (жасушалық жүйе, иммундық жүйе және адаптивті иммундық жүйе) (237 гендік бөгелу, FDR= 5,17E-24). MSigDB дерекқорын және генді байыту талдауын (GSEA) пайдалана отырып, гендік модульдерді талдау негізінде металл қосылыстары сигнал беру және метаболикалық жолдарда бұзылулар тудыратыны анықталды. Осылайша, металдар салыстырылған топтарда жасушалық циклге қатысатын гендерді белсендіреді: АҚ қарсы Me+АҚ және АҚ қарсы Me. Біздің зерттеулеріміз тимуста дифференциалды түрде реттелетін экспрессияның орташа күші (up – down) бар дифференциалды реттелген гендерді анықтады. 20 ген анықталды: Tnfrsf14, Cr2, Sp3, Stag2, H3f3a, Dpp4, Anp32a, Prpf40a, Hsp90aa1, Tardbp, Dnaja1, Eef2k, Mfge8, Macf1, Arhgef11, Txndc5, Srrm2, Syk, Clu, Cd19.

Екі апта бойы аммоний ванадаты мен калий бихроматы тұздарын қабылдаған егеуқұйрықтардағы гематологиялық қан анализін зерттеу нәтижелері көрсеткендей, 7 күннен кейін АҚ тобында жалпы лейкоциттердің бақылаумен

салыстырғанда 69,7% - ға статистикалық маңызды өсуі байқалды, бұл нейтрофилдердің (абс) және лимфоциттердің (абс) 153,3% - ға және 59,1% - ға ұлғаюына тиісінше ықпал. 14 күннен кейін бұл көрсеткіштер бақылау деңгейінен жоғары болды. Ме+АҚ тобының қан суретіндегі ерекше белгі лейкоциттер фракциясының төмен деңгейі болды. Осылайша, жалпы лейкоциттердің мәндері бақылау деңгейінде қалды, ал лимфоциттердің абсолютті мәні 7 күннен кейін АҚ -дан 58,1% ($p = 0,0076$) және 14 тәуліктен кейін 29,7% ($p = 0,0245$) төмен болды. АҚ және Ме+АҚ топтары үшін қанның нейтрофильдік фракциясының салыстырмалы сипаттамаларында келесі тенденция байқалды: Ме+АҚ тобындағы нейтрофилдердің мөлшері бақылау мәндерінен статистикалық тұрғыдан айтарлықтай жоғары болса да, тек 60% және 86,7%, АҚ мәндеріне жеткен жоқ. Ме+АҚ тобындағы зерттеудің 1-ші тәулігінде моноциттердің төмендеуі олардың келесі тәулікте бақылау деңгейіне оралуымен ауыстырылды, ал зерттеудің 14-ші күні АҚ тобы үшін бақылауға қатысты моноциттердің статистикалық маңызды 83,3% өсуімен қатар жүрді ($p=0,0019$). Зерттеу эксперименті басталғаннан бастап 7 тәуліктен кейін статистикалық маңызды мәндері бар АҚ және Ме+АҚ топтарындағы эритроциттердің төмендеуі (тиісінше $p=0,0083$, $p=0,0856$) олардың 14 тәуліктен кейін бақылау деңгейіне оралуымен көрінді. Сонымен қатар, барлық топтардағы гемоглобин құрамы зерттеудің барлық кезеңінде бақылаудан статистикалық тұрғыдан маңызды болып қала берді. Ме және Ме+АҚ топтарында ауыр металл тұздарын алдын ала енгізу эритроциттегі гемоглобиннің орташа көлемін төмендетті, бұл туралы 14 тәуліктен кейін МСН мәндері бойынша бағаланды, олар тиісінше бақылау деңгейінен 6% және 4,1% - ға төмен болып шықты.

Ауыр металдардың тұздарымен толтырылған жануарлар ІІ-6 деңгейіне мүлдем әсер етпеді, ал асептикалық қабыну бақылаудың 1-ші күні цитокин деңгейінің 6 есе жоғарылауымен бірге жүрді ($M=273$, $CO=28$ пкг/мл, $p = 0,004$), ол келесі күндерде қалыпты жағдайға оралды (7 күн, 14 күн). Алайда, ауыр металл тұздарымен себу аясында асептикалық қабынудың дамуы бақылаудың 1-ші күнінде ($M=144$, $CO=24$ пкг/мл, $p_{AҚ}=0,004$) цитокин деңгейін қалыпқа келтіре отырып, ІІ-6 қанға шығарылуын төмендетті. Әрине, Ме әсері 1-ші тәулікте ІІ-6 өнімдерін тежеді. ІІ-1 β деңгейі зерттеудің барлық нұсқаларында айтарлықтай өзгерген жоқ. TGF β деңгейі Ме немесе АҚ әсер еткенде бақылаудан (61 ± 7 нг/мл) айтарлықтай ерекшеленбеді, бірақ айтарлықтай жоғарылады бақылаудың 7-ші және 14-ші күндерінде олардың біріктірілген әсерімен ($M=80$, $CO=6$ нг/мл, $p=0,023$, $M=75$, $SD=5$ нг/мл, сәйкесінше $P=0,05$). Ме+АҚ тобын қоспағанда, барлық зерттеу топтарында ІІ-10 деңгейінде айтарлықтай өзгерістер болған жоқ. Ме+АҚ тобындағы жануарларда бақылаудың 1-ші күнінде шеткері қандағы ІІ-10 құрамының айтарлықтай жоғарылауы байқалды ($M=142$, $CO=\pm 24$ пкг/мл,

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Профессор А.Н. Нұрмұхамбетов атындағы патологиялық физиология кафедрасы	Аннотация

рк=0,013). Кейінгі бақылау мерзімдерінде ІІ-10 деңгейі нормаға қайта оралды және бақылаудағы орташа деңгейден аспады ($M=23$, $CO=2$ пкг/мл).


Нәтижелер ванадий мен хром қосылыстарының әсерінен эксперименттің 7 күнінен бастап көкбауырдың жасушалық саны азаятынын және эксперименттің соңына дейін қалпына келмейтінін айқын көрсетеді. Осылайша, көкбауырдың жасушалық санының өзгеру динамикасы келесідей болды: соңғы енгізілгеннен кейін 1 күннен кейін ауыр металл тұздарының әсері бақылаумен салыстырғанда көкбауырдың жасушалық санының екі еседен астам төмендеуіне әкелді ($0,78 \pm 0,2$ млн. кл./мг-ден $0,31 \pm 0,03$ 5 млн. кл./мг-ге дейін, $p=0,002$), бұл бақылаумен салыстырғанда көкбауырдың жасушалық санының екі еседен астам төмендеуіне әкелді олардың көкбауырға цитотоксикалық әсерін көрсетті. 7 күннен кейін жасушалар санының $0,5 \pm 0,05$ млн жасуша/мг дейін статистикалық маңызды ($p=0,007$) ұлғаюы байқалды, мұны ауыр металдардың уытты әсеріне жауап ретінде көкбауырдың компенсаторлық реакциясының дамуымен түсіндіруге болады. Алайда, көкбауырдың мұндай гиперпролиферациясы өтпелі болып шықты, өйткені 14-ші күні эксперименттің 7-ші күніндегідей жасуша санының мәні ($0,48 \pm 0,02$ млн.кл/мг) байқалды және бақылаумен салыстырғанда статистикалық маңызды айырмашылық сақталды ($p=0,01$). Бұл жерде көкбауырдағы компенсаторлық пролиферативті процестердің сарқылуы болуы мүмкін. Тері астындағы асептикалық қабынуды тудыратын скипидар енгізумен басқа сурет байқалды. 7 күннен кейін біз бақылаумен салыстырғанда бұл көрсеткіште айырмашылықты байқамадық, ал 14 күннен кейін көкбауырдың жасушалық саны $0,47 \pm 0,08$ млн.кл/мг ($p=0,01$) дейін төмендеді, бұл модельде туындаған қабынуды көрсетеді. Ауыр металдар мен қабынудың көкбауырға бірлескен әсері жасуша санының $0,48 \pm 0,05$ млн.кл/мг дейін күрт төмендеуімен сипатталды (рконтр.=0,01) 7 тәуліктен кейін және $0,5 \pm 0,06$ млн.кл./мг (рконтр=0,02) эксперименттің 14 күнінен кейін тек металдардың әсерінен айырмашылық жоқ. Осылайша, ванадий және хром тұздары асептикалық қабынуы бар тәжірибелік егеуқұйрықтардың көкбауырының жасушалық санын азайтуға қабілетті.

Зерттеуіміздің келесі бағыты Т- және В-лимфоциттердің популяциясы болды. Эксперименттік зерттеулер $CD3+CD4+$ Т-лимфоциттерінің пролиферативті белсенділігі апта ішінде бақылау деңгейінде қалғанын көрсетті. АҚ тобында 14 күннен кейін $CD3+CD4+$ үлесі зерттеудің алдыңғы кезеңімен салыстырғанда ($M=25,4$, $SD=3,8$) $23,2\%$ -ға өсті ($M=31,3$, $SD=8,7$; $p_{7\text{тәул}}=0,014$). Сонымен қатар, зерттеудің осы кезеңінде Me және Me+АҚ топтарында $CD3+CD4+$ үлесі статистикалық тұрғыдан АҚ-дан тиісінше 8% ($M=28,8$, $CO=3$; $p_{\text{АҚ}}=0,002$) және $28,4\%$ ($M=22,4$, $CO=4,6$; $p_{\text{АВ}}=0,008$) артта қалды. Тх1 субпопуляциялары үшін АҚ тобында IFNg статистикалық маңызды өсімі 1

тәуліктен кейін 29,3% - ға, ал 7 және 14 тәуліктен кейін тиісінше 95% - ға және 63,1% - ға белгіленді. Зерттеудің 1 және 7 тәулігінен кейін анықталатын ІЛ-4 (Тх2) деңгейі бақылау мәндерінен 41,4% - ға, 14 тәуліктен кейін 76% - ға асып түсті. Ванадий және хром тұздарымен уланған егеуқұйрықтар тобында басқа көрініс көрінді. Осылайша, Ме тобында ванадий және хром тұздары зерттеудің барлық кезеңдерінде тұрақты төмен және сәйкесінше барлық зерттеу мерзімінде IFNg және ІЛ-4 бақылау өндірісінен ерекшеленді. Осы фонға қарсы қабынудың дамуы (Ме+АҚ) зерттеудің бірінші кезеңінде бақылау деңгейінде IFNg және ІЛ-4 сақталуын туғызды, ал ванадий және хром тұздары әсер етпеген ұқсас АҚ тобынан, олардың мазмұны тиісінше 25%-ға ($p \leq 0,05$) және 17,1%-ға артта қалды. Кейінгі кезеңдерде IFNg және ІЛ-4 мазмұны АҚ көрсеткіштерінен 7 күннен кейін 68,6% және 73,2% және 14 күннен кейін 66% және 76,5% біртіндеп артта қалды. АҚ үшін CD8 + мазмұны зерттеудің 1 және 14 тәулігінен кейін бақылауға қатысты статистикалық тұрғыдан 1,3 есе ($p \leq 0,05$) жоғары болды. Ме+АҚ тобында 14 күннен кейін CD8+ мазмұны АҚ мәндерінен 29%-ға статистикалық айтарлықтай артта қалды. АҚ тобында асептикалық қабынудың дамуы зерттеудің 7 немесе 14 күнінен кейін де В-лимфоциттердің пролиферативті белсенділігіне әсер еткен жоқ.

CD45+B220+ спленоциттер үлесінің төмендеу тенденциясы алдын ала уланған жануарлар (Ме) тобы үшін 7 күннен кейін белгіленді (M=40,5%, CO=7,8 қарсы M=44,5%, CO=9,1 бақылау), ол эксперименттің 14 тәулігіне бақылауға қатысты маңызды айырмашылықтарға қол жеткізді (M=35,5, CO=4,8 қарсы 44,5, CO=9,1; рбақыл.= 0,0003) және АҚ-ға қатысты (M=45,3, CO=2,5; рАҚ =0,01). Металдардың және туындаған асептикалық қабынудың бірлескен әсері бақылау деңгейіне қатысты CD45+B220+ спленоциттердің үлесін 33,1% - ға айтарлықтай төмендетті (M=29,8, CO=2,8 қарсы M=44,5, CO=9,1 бақылау, рконтр.=0,009) 7 тәуліктен кейін және 57,1%-ға (M=19,1, CO=5,1 қарсы M=44,5, CO=9,1 бақылау, рбақыл.=0,0003) 14 күннен кейін. Сонымен қатар, егеуқұйрықтарды металл тұздарымен алдын ала егу бұл көрсеткіштің АҚ тобымен салыстырғанда 7 және 14 күннен кейін тиісінше 33,5%-ға төмендеуіне әкелді (M = 29,8, CO = 2,8 қарсы M=44,8, CO=4,2 АҚ, р_{AB} = 0,00008) және 60%-ға (M = 19,1, CO=5,1 қарсы M=45,3, CO=2,5 АҚ, р_{AB} = 0,00007).

Егеуқұйрықтардың қабыну ошағын антигендік ынталандыруға жауап ретінде Ме және Ме+АҚ топтары RT1+ экспрессиясының сәйкесінше 2,7 (M=55,0; CO=15,3 қарсы M=20,6; CO=11,8 бақылау, рбақылау=0,007) және 2,2 есе (M=46,3; CO=15,3 қарсы M=20,6; CO=11,8 бақылау, рбақылау = 0,016) бақылауға қатысты эксперименттің 7-ші тәулікте. АҚ тобындағы егеуқұйрықтарда CD45+CD45R(B220)+ қақпасында RT1+ фракциясының орташа жинақталуы бақылаумен статистикалық маңызды айырмашылыққа ие болмады. Тәжірибенің

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Профессор А.Н. Нұрмұхамбетов атындағы патологиялық физиология кафедрасы	Аннотация

14-ші күні жануарлардың осы тобы үшін RT1+ экспрессиясы бақылау деңгейіне дейін төмендеді, бұл қабыну ошағынан антигендік ынталандырудың төмендеуін көрсетті. Сонымен қатар, зерттеудің осы мерзіміне Me (M=62,0; CO=6,2, $p_{\text{бақылау}}=0,0001$) және Me+АҚ (M=62,8; CO=6,8, $p_{\text{бақылау}}=0,0001$) топтарындағы RT1 + экспрессиялық белсенділігі бақылау мәнінен 3 есе асатын деңгейге жетті (M=20,6; CO=11,8). Ұқсас айырмашылық Me+АҚ тобында және АҚ қатысты болды.

Эксперименттік топтардағы В жасушаларының белсенділігі CD45+ лимфоциттерінің қақпасындағы B220+RT1(МНС-II) + спленоциттердің үлесін талдай отырып, МНС-II молекуласының экспрессиясы арқылы бағаланды. Асептикалық қабынуды қоздырғаннан кейін 7-ші күні бақылау мәндерімен (M=14,7; CO=5,1) салыстырғанда B220+RT1+ спленоциттерінің статистикалық маңызды жоғарылауы байқалды (M=28,2; CO=9,3; $p_{\text{бақылау}}=0,15$), бұл қалыпты қабынуға қарсы фонды көрсетті. 14-ші күні бұл көрсеткіш бақылаумен салыстырылатын мәндерге ие болды. Me тобында бақылаумен салыстырғанда B220+RT1+-спленоциттердің саны эксперименттің 7 күнінен кейін өсті (M=25,4, CO=5,2; $p_{\text{бақылау}}=0,044$), бұл ванадий қосылыстарының натрий метаванадата натрийдің (NaVO₃) қолдану зерттеулерінде бұрын көрсетілген В-лимфоциттердің көбеюіне ынталандырушы әсерімен байланысты болуы мүмкін. Эксперименттің 14 күнінен кейін Me тобындағы RT1+ экспрессиялайтын В-жасушаларының үлесі АҚ (M=11,4, CO=8,7) салыстырғанда 2,5 есе (M=28,8, CO=3,0; $p_{\text{AB}}=0,003$) және статистикалық тұрғыдан 1,5 есе жоғары (M=28,8, CO=3,0; $P_{\text{Me+AB}}=0,025$) Me+ АҚ - мен салыстырғанда (M=18,9, CO=6,6).

Реттеуші жасушалардың Т фенотипі бар спленоциттердің үлесі (CD4+CD25+) асептикалық қабынудың дамуының басталуынан бастап 7 тәулік ішінде АҚ тобында өзгерген жоқ, ал 14-ші тәулікте бұл жасушалардың бақылаумен салыстырғанда (M=5,5, CO=0,8; $p_{\text{бақылау}}=0,001$) екі еседен астам жоғарылауымен байқалды (M=2,3, CO=0,4). Керісінше, Me және Me+АҚ топтарында зерттеудің 7-ші күні бақылау деңгейінен (M=2,3, CO=0,4) CD4+CD25+ үлесінің тиісінше 87% - ға (M=4,3, CO=0,8; $p_{\text{бақылау}}=0,03$) және 100% - ға (M=4,6, CO=0,3, $p_{\text{бақылау}}<0,0001$). Өсу үрдісі 14-ші тәулікке де жалғасты, мұнда бақылаумен айырмашылық Me үшін 91,3% (M=4,4, CO=1,7; $p_{\text{бақылау}}=0,033$), Me+ АҚ үшін 156,5% (M=5,9, CO=1,2; $p_{\text{бақылау}}=0,001$) құрады.

Foxp3 транскрипция факторы реттеуші Т жасушаларының дамуы мен қызметі үшін өте маңызды. CD4+CD25+ гейтте талдаған реттеуші жасушалардың Т супрессорлық белсенділігінде және CTLA-4 CD4+FoxP3+-спленоциттердің супрессорлық молекуласында негізгі рөл атқаратын FoxP3 экспрессиясы 14 күннен кейін АҚ тобында ұқсас динамикаға ие болды, бұл қабынуды шешуде реттеуші жасушалардың Т пулын кеңейтудің оң рөлін көрсетеді. Сонымен, 7 күннен кейін АҚ тобында CD4+CD25+ (M=14,4, CO=3,2) және

CD4+FoxP3+CTLA4+ спленоциттердің (M=12,3, CO=5,0) экспрессиялайтын FoxP3 үлесі тиісті бақылау деңгейінде ауытқып отырды (M=12,0, CO=4,0; M=11,6, CO=2,6). Тек 14 тәулікке дейін зерттеу бақылаумен салыстырғанда CD4+CD25+FoxP3 және CD4+FoxP3+CTLA4+ белсенділігінің сәйкесінше 2,3 есе (M=28,1, CO=6,2; $p_{\text{бақылау}}=0,001$) және 1,8 есе (M=20,8, CO=6,4; $p_{\text{бақылау}}=0,015$) айқын өсуін байқады. Сонымен бірге біз Me тобындағы бұл жасушалардың CD4+CD25+ спленоциттерінің және FoxP3 экспрессиясының, Me қабылдау аяқталғаннан кейінгі бірінші күні бақылаумен салыстырғанда жоғарылауын байқадық және эксперименттің соңына дейін сақталды. 7 тәуліктен кейін CD4+25CD+FoxP3 үлесі статистикалық тұрғыдан бақылау деңгейінен 58,3%-ға асып түсті (M=19,0, CO=3,2; $p_{\text{бақылау}}=0,041$) және бақылаудан 2 есе асып, 14-ші күні де өсе берді (M=24,0, CO=4,0; $p_{\text{бақылау}}=0,021$). Осыған ұқсас көрініс Me+АҚ тобында байқалды. CTLA-4-тің CD4+FoxP3+ спленоциттерімен Me және Me+АҚ топтарындағы экспрессиясы бақылаумен салыстырғанда 7-ші күні 2 есеге статистикалық айтарлықтай өсті (M_{Me}=21,5, CO=1,3; M_{Me+AB}=21,0, CO=5,0; $p_{\text{бақылау}} \leq 0,05$) және эксперименттің соңына дейін сақталды.


МХФ18 және ПО өңделген асептикалық қабынуы бар егеуқұйрықтардағы гематологиялық қан анализін зерттеу нәтижелері. Асептикалық қабынуды модельдеу және МХФ18 және ПО түзетуден кейін 7-ші күні біз лейкоциттердің, лимфоциттердің, нейтрофилдердің және моноциттердің жоғарылаған деңгейін анықтадық, бұл АҚ тобында ұқсас көрсеткіштерден 2-3 есе статистикалық айтарлықтай жоғары болды. Зерттеудің 14-ші күні алдыңғы деңгейден АҚ+МХФ18 және АҚ+ПО топтарында зерттелетін көрсеткіштердің бір жарым-екі есе төмендеуімен сипатталды, бірақ АҚ көрсеткіштерінен асып түсті. АҚ+МХФ18 және АҚ+ПО арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар болған жоқ. Жүргізілген зерттеулер МХФ18 және ПО эритроциттердің, гемоглобиннің және гематокриттің көрсеткіштерін қалпына келтірмейтінін анықтады, бұл зерттеудің барлық кезеңдерінде бақылау деңгейінен статистикалық айтарлықтай төмен болып шықты.

Көкбауырдың жасушалық санын зерттеу 7 күннен кейін ПО және МХФ18 әсерінен көкбауырдың жасушалық санын бақылау және АҚ деңгейіне жетпегенін көрсетті. 14 күннен кейін АҚ+ПО тобындағы көкбауырдың жасушалық саны төмендей берді, ал МХФ18 көкбауырдың жасушалық санын (M=0,7, CO=0,1) қалпына келтіріп, АҚ мәнінен 40% - ға (M=0,5, CO=0,1; $p_{\text{AB+MХФ18}}=0,002$) және АҚ+ПО 75% - ға (M=0,4, CO=0,1; $p_{\text{АҚ+МХФ18}}=0,0008$), сондай-ақ 16,7% (M=0,7, CO=0,1 қарсы M=0,6, CO=0,1; $p_{7\text{тәул}}=0,034$) алдыңғы мерзімнің меншікті мәндерін көрсетті. Осылайша, зерттеудің 14-ші күні МХФ18, ПО-мен салыстырғанда, көкбауырдың жасушалық санын қалпына келтіреді, оның мәндерін бақылау деңгейіне қайтарады.

Зерттеулер көрсеткендей, полиоксидоний бір апта ішінде В-жасуша пулының кеңеюін ынталандырмаған, ал CD45+B220+ мәндері АҚ деңгейінен 25,3%-ға төмен ($p_{АҚ}=0,024$). Осы зерттеу кезеңінде CD45+B220 + спленоциттердің пролиферативті белсенділігі МХФ18 әсерінен АҚ+ПО мәндерінен 42% - ға асып түсті ($R_{ПО}=0,011$). 14 күннен кейін АҚ+ПО мәндері бақылау деңгейіне оралды, ал МХФ18 бақылауға қатысты CD45+B220+ 34,8%-ға ($p_K=0,006$), АҚ-ге 36%-ға ($p_{AB}=0,00008$) статистикалық тұрғыдан айтарлықтай төмендеді.), АҚ+ПО-ға 32,4%-ға ($p_{ПО}=0,0008$) және алдыңғы кезеңнің меншікті мәндеріне 38,8%-ға ($p_{7\text{тәул}}=0,00008$). Шамамен, МХФ18 қабыну ошағынан антигендік ынталандыруды төмендетеді, бұл CD45+B220+ пролиферативті белсенділігінің тежелуіне ықпал етеді. МНС-II молекуласының экспрессиясына қабілетті белсенді В-лимфоциттердің пайыздық мөлшері ПО және МХФ18 қолданғаннан кейін 7 күннен кейін АҚ деңгейінде ауытқып, бақылау деңгейінен тиісінше 56,5% - ға ($p_{\text{бақылау}}=0,018$) және 49,6% - ға ($p_{\text{бақылау}}=0,016$) асып түсті. 14 күннен кейін МХФ18 әсерінен B220+RT1 үлесі алдыңғы зерттеу деңгейінде қалды, бірақ олардың бақылау, АҚ және АҚ+ПО топтарындағы үлесінен тиісінше 84,4% ($p_{\text{бақылау}}=0,005$), 137,7% ($p_{AB}=0,006$) және 204,5% ($p_{AB+ПО}=0,0004$) асып түсті.

7 күннен кейін белсендірілген В лимфоциттерде RT1+ экспрессиясы ПО әсерінен айтарлықтай өсті, олардың мәндері сәйкесінше АҚ ($p_{AB} = 0,041$) және бақылаудан ($p_{\text{бақылау}} = 0,0008$) 48% және 141,3% жоғары болды. 14 тәуліктен кейін МХФ18 RT1+ экспрессиясын ынталандырды, олардың мәндері бақылау мәндерінен 2,7 есе ($p_{\text{бақылау}}=0,0002$), 3,1 есе АҚ ($p_{AB}=0,006$), 4,6 есе АҚ+ПО ($p_{AB+ПО}<0,05$) және алдыңғы мерзімнің меншікті мәндері 1,5 есе ($p_{7\text{күн}}=0,003$). 7 тәуліктен кейін МХФ18 ($M=3,9$, $CO=0,9$) әсерінен CD4+CD25+ спленоциттердің үлесі статистикалық тұрғыдан АҚ ($M=2,1$, $CO=0,9$) және АҚ+ПО ($M=2,6$, $CO=1,0$) топтарының мәндерінен тиісінше 85,7% ($p_{AB}=0,005$) және 50% ($p_{AB+МХФ18}=0,051$) жоғарылады. 14 күннен кейін МХФ18 әсерінен CD4+CD25+ спленоциттерінің жоғарылау үрдісі шамалы ғана болды. Сонымен қатар, бұл мәндер АҚ ($M=5,5$, $CO=0,8$) және АҚ+ПО ($M=5,5$, $CO=1,3$) топтарында айтарлықтай өсті, алдыңғы мерзімнің меншікті мәндерінен 2,6 ($p_{7\text{тәулік}}, 0001$) және 2,1 есе ($p_{7\text{тәулік}}=0,002$) асып түсті.

Біз жүргізген зерттеулердің нәтижесінде 7 тәуліктен кейін CD4+FoxP3+ үлесі МХФ18 ($M=3,2$, $CO=0,5$) әсерінен 60% ($p_{АҚ+ПО}=0,025$) артық ($M=2,0$, $CO=0,5$) екені анықталды. 14 тәуліктен кейін АҚ және АҚ+ПО тобында супрессорлық белсенділіктің айтарлықтай артуы байқалды. Сонымен, АҚ тобында CD4+FoxP3+ үлесі бақылаумен салыстырғанда ($M=2,3$, $CO=0,2$) 82,6% - ға ($M=4,2$, $CO=0,5$; $p_{\text{бақылау}}<0,0001$), ал АҚ+ПО тобында 126,1% - ға ($M=5,2$, $CO=1,3$; $p_{\text{контр}}=0,002$), бұл алдыңғы зерттеудің өз нәтижелерінен асып түсті ($M=2,0$, $CO=0,5$) 2,6 есе ($p_{7\text{күн}}=0,001$). Сонымен қатар, осы зерттеу мерзімінде ($M=2,8$, $CO=0,9$) АҚ+ПО

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Профессор А.Н. Нұрмұхамбетов атындағы патологиялық физиология кафедрасы	Аннотация

(рАҚ + ПО=0,006) тобының CD4+FoxP3+АҚ+МХФ18 тобының үлесі іс жүзінде алдыңғы мерзім деңгейінде ауытқып отырды, бірақ АҚ + ПО (рАҚ + ПО = 0,006) тобынан 2 есе аз болып шықты.

FoxP3+ экспрессиялайтын CD4+ Т реттеуші жасушаларын зерттеу көрсеткендей, 7 күннен кейін оларға mxp18 (M=19,7, CO=1,4) әсерінен олардың үлесі бақылаудан асып түсті (M=12,0, CO=2,3) 64,2% (рбақылау=0,0006), АҚ (M=14,4, CO=4,0) 36,8%-ға (рАҚ =0,022), АҚ+ПО (M=14,6, CO=2,8 болғанда) 35% - ға дейін (рАҚ +ПО=0,008-ге). АҚ +МХФ18 тобында 14 күннен кейін CD4+CD25+ лимфоциттері арасындағы FoxP3+ жасушаларының үлесі бақылау деңгейіне оралды. Әрі қарай олар CD4+FoxP3+ лимфоциттер арасында экспрессияланған CTLA4 + үлесін зерттеді және МХФ18 және ПО әсерінен өзгерді. 7 күннен кейін үлес күрт өсті, ал 14-ші күні зерттеулер экспрессиялық белсенділіктің төмендеуін байқалды. Сонымен, CD4+ FoxP3+лимфоциттер арасындағы CTLA4+ үлесі МХФ18 (M=25,3, CO=3,0) әсерінен бақылаумен салыстырғанда 118,1% - ға (рбақылау=0,004) және 105,7% - ға (рАҚ =0,002) артты (M=12,3, CO=5,0). Ұқсас нәтижелер ПО әсерінен де алынды.

МХФ18 түзетудің 1 күнінен кейін және ақ қан клеткалары мен лимфоциттердің орташа мәні сәйкесінше 94,7% және 94,4% тәжірибе мәндерінен статистикалық тұрғыдан айтарлықтай жоғары болды. МХФ18 бір апталық түзетуден кейін қан көрсеткіштерінің өсуі жалғасты, олардың мәндері бақылау мен тәжірибеден сәйкесінше лейкоциттер үшін 2,1 және 2,6 есе, лимфоциттер үшін 2,1 және 3,2 есе, моноциттер үшін 1,7 және 2,5 есе ерекшеленді. Нейтрофилдердің деңгейі бақылау деңгейінен де, алдыңғы кезең деңгейінен де 1,5 еседен астам асып түсті. МХФ18 және ПО арасындағы статистикалық маңызды айырмашылықтар зерттеу аптасында байқалды, бұл кезде МХФ18 тиімділігі лейкоциттерге қатысты ПО-дан 69,4%-ға, лимфоциттерге қатысты 67%-ға, моноциттерге қатысты 100%-ға жоғары болды.

Әрі қарайғы зерттеулердің мақсаты эксперименталды жануарлардың көкбауыр лимфоциттерінің популяцияларының иммунофенотиптік параметрлері бойынша МХФ18 және ПО түзету тиімділігін бағалау болды. Сонымен, тәжірибелі жануарларға асептикалық қабынуды модельдеуден кейін 7 күн өткен соң, МХФ18 әсерінен В жасушаларының үлесі (M=36,2, CO=5,6) тәжірибе тобымен салыстырғанда 21,5% - ға көп болды (M=29,8, CO=2,8;) (рОП=0,040). МХФ18 және ПО әсерінен кейін В220+RT1 + үлесі емделмеген жануарлар деңгейінде қалды.

МХФ18 (M=51,8, CO=7,6;) және ПО (M=47,2, CO=11,6;) әсерінен CD45+ CD45R (B220)+арасындағы RT1+ в лимфоциттерінің экспрессиялық белсенділігі бақылау деңгейінен сәйкесінше 151,4% (рбақылау=0,006) және 129,1% (рбақылау=0,05).

Дегенмен, тәжірибе тобына бірдей мәндер сәйкес келді. 7 және 14 күннен кейін де МХФ18 әсерінен В жасушалары үлесінің статистикалық маңызды артуы байқалды. Сонымен, CD45+CD45(B220)+ топтағы тәжірибе+МХФ18 (M=31,1, CO=6,0;) тәжірибелік топпен салыстырғанда 62,8% - ға (тәжірибе=0,006) өсті. Осыған ұқсас нәтижелер ПО қатысты да белгіленді. 7 күннен кейін әр топтағы 4 дифференциалды кластердің беттік экспрессиясын анықтау (CD4+, CD4+CD25+, CD4+CD25+FoxP3+, CD4+FoxP3+CTLA4+) екі препараттың да лимфоциттердің иммунофенотипіне бір бағытты әсер еткенін көрсетті: CD4 + CD25+, CD4 + CD25 + экспрессиясын төмендету FOXP3+, CD4+ FoxP3 + CTLA4 + топпен салыстырғанда тәжірибе. Осылайша, МХФ18 және ПО әсерінен CD4+CD25+ өрнектері сәйкесінше 3,7% (CO=0,6) және 3,4% (CO=0,4) құрады, бұл тәжірибе тобынан төмен болды (M=4,6, CO=0,3) 19,6%-ға (тәжірибе = 0,017) және 26,1%-ға (тәжірибе = 0,0003). CD4+CD25+FoxP3+ экспрессиясы МХФ18 әсерінен (M=11,6, CO=4,6) 42%-ға (тәжірибе=0,036) және ПО әсерінен (M=6,9, CO=3,7) 65,5% (тәжірибе = 0,005) тәжірибемен салыстырғанда (M=20,0, CO=6,1) төмендеді. CD4+FoxP3+CTLA4+ экспрессиясы МХФ18 әсерінен де, ПО әсерінен де статистикалық тұрғыдан эксперименталды топқа қарағанда 2 есе төмен болды. 14 күннен кейін CD4+ Т-лимфоциттердің салыстырмалы құрамындағы статистикалық маңызды топтық айырмашылықтар байқалған жоқ. МХФ18 және ПО әсерінен CD4+ Т-лимфоциттердің пулындағы CD4+CD25+ жасушаларының дифференцировкасы 7 күндік зерттеуден кейінгідей болды. Бұл арада МХФ18 және ПО әсерінен CD4+CD25+FoxP3+, CD4+FoxP3+CTLA4+ лимфоциттерінің экспрессиялық белсенділігінің айтарлықтай артуы байқалды. Сонымен, 14 күннен кейін ПО әсерінен CD4+CD25+FoxP3+ (M=20,1, CO=4,3) экспрессиясы алдыңғы экспрессия деңгейінен (M=6,9, CO=3,7) және бақылау деңгейінен (M=11,9, CO=2,3) сәйкесінше 191,3% (p7тәулік=0,0007) және 68,9% (рбақылау=0,0007) өсті, бірақ тәжірибелік мәндер ауқымында қалды. 14 тәуліктен кейін МХФ18 әсерінен CD4+CD25+FoxP3 + шамалы өсуі байқалды (M=15,6, CO = 6,6 қарсы M = 11,6, CO=4,6), бұл алдыңғы мерзімнің өз мәндерінен 34,5% - ға артық (p7тәулік=0,0007), бірақ олардың деңгейі тәжірибеден 1,6 есе артта қалды (M=24,7, CO=3,3; ропыт=0,019). 7 күннен кейін CD4+FoxP3+CTLA4+ лимфоциттердің үлесі (M=21,0, CO=5,0) ПО (M=10,1, CO=3,0) әсерінен де, МХФ18 әсерінен де (M=11,1, CO=3,5; ропыт0,05) тәжірибеден 2 есе дерлік артта қалды. 14 күннен кейін CD4+FoxP3+CTLA4+ пропорциясының бақылауға қатысты да, бағдарламалық қамтамасыз етудің әсерінен өткен кезеңге қатысты да жоғарылауы байқалды (M=18,2, бақылауға қарсы CO=3,8: M=11,6, CO=2,6, қарсы 7 тәулік; M=10,1, CO=3,0) сәйкесінше 56,9%-ға (рбақылау=0,014) және 80,2%-ға (p7тәулік=0,006), МХФ18 әсерімен (M=25,4, CO=9,3 бақылауға қарсы: M=11,6, CO=2,6, 7 тәулік қарсы; M=11,1, CO=3,5) сәйкесінше 2 есеге көбірек (рбақылау=0,014, p7тәулік=0,012).

Қорытынды

1. Дифференциалды экспрессияланған гендердің талдауы «Ме + АҚ» және «АҚ» топтарындағы тимус гендерінің экспрессиясындағы топтық айырмашылықтарды көрсетті, нәтижесінде 20 ген анықталды. Иммуносупрессиялық сигналдардың трансляциясына жауапты Hsp90aa және Stag2 шамадан тыс экспрессиясы анықталды, сонымен қатар Трег белсендіру, FoxP3, апоптоз, созылмалы қабыну процестерін тудыратын Tnfrsf4, Clu, Sp3, Cd19 экспрессиясының статистикалық маңызды артуы және ісік өсуі анықталды. Иммундық реттегіштер экспрессиясының статистикалық маңызды төмендеуі анықталды-Dpp4, Txndc5, Syk, ИЛ-6 жасушалық қабыну цитокиндерінің, TNF- α , апоптоз, В-жасушалық дифференциацияның экспрессиясына жауап береді, бұл қабынудың қолайсыз ағымының болжаушысы болып табылады.

2. Тәжірибелік жануарлардың қанындағы аммоний метаванадаты мен калий бихроматының әсерінен тәжірибелік қабынудың негізгі көрсеткіштері анемияның дамуымен байланысты; лейкоциттердің тапшылығы, негізінен олардың лимфоциттік және нейтрофилдік фракцияларына байланысты; қабынуға қарсы IL-10 және TGF- β цитокиндердің жоғарылауына және IL-6 және IL-1 β өндірісінің жеткіліксіздігіне қарай цитокинді реттеу теңгерімсіздігі; IFNg+/IL-4 - және IFNg-/IL-4+фенотиптері бар көкбауыр субклеткалық популяцияларының теңгерімсіздігі; CD4+CD25+, CD4+CD25+FoxP3+, CD4+FoxP3+CTLA+ фенотиптерімен көкбауырдың субклеткалық популяцияларының дифференциациясын индукциялайтын В-лимфоциттердің дифференциациясының және кейінгі белсенділігінің бұзылуын тудырады.

3. Қабыну көрінісіндегі ванадий мен хроминдукцияланған бұзылулардың сипаттамасына анемияның дамуы, иммунитеттің гуморальды буынының бұзылуы және Т-реттеуші лимфоциттердің көкбауыр субпопуляцияларының супрессорлық рөлі басым ағзаның спецификалық емес төзімділігі үлкен үлес қосады.

4. Зерттеудің бір апталық мерзімінде МХФ18 түзету тиімділігі қанның лейкоциттік фракцияларына қатысты СО-дан асып түсетіні анықталды. Эритроциттер мен гемоглобинге қатысты МХФ18 және ПО түзету тиімділігі зерттеудің белгіленген мерзімдерінде анықталған жоқ. МХФ18 В жасушаларының үлесін арттырады, олардың арасында B220+RT1+фенотипі бар жасушалардың айтарлықтай өсуі байқалды. Дегенмен, ПО, сондай-ақ МХФ18, эксперименталды егеуқұйрықтардың CD45+CD45R(B220)+ лимфоциттік қақпасындағы RT1+ үлесін өзгертпейді. Ванадий мен хром себу


фонында туындаған қабыну кезінде лимфоцитарлы жасушалардың бетіндегі иммуносупрессия маркерлерінің экспрессия деңгейлерін МХФ18 және ПО әсерімен салыстыру CD4+CD25+FoxP3+, CD4+FoxP3+CTLA4+ иммунофенотиптік маркерлерінің экспрессиясының жоғарылауына зерттеудің 14 тәулігіне әкеледі, бұл қабыну процесінің резолюциясына ықпал етеді.

5. Жүргізілген дискриминантты талдау нәтижесінде «тәжірибе+МХФ18» және «тәжірибе+ПО» топтары CD4+FoxP3+ және CD4+FoxP3+CTLA4+активациясының тежелу дәрежесін сипаттайтын көрсеткіштер бойынша «Тәжірибе» тобымен анықтауға мүмкіндік туды. Жоғарыда айтылғандардан асептикалық қабыну ағымының 7-ші күні МХФ18 және ПО CD4+FoxP3+ және CD4+FoxP3+CTLA4+ жинақталуына бірдей кедергі келтіреді. Зерттеудің 14-ші күні МХФ18 эксперимент барысында FoxP3+ жасушаішілік жинақталуының алдын алудағы тиімділігі тұрғысынан ПО дискриминациясы анықталды. Сонымен қатар, МХФ18, ПО-дан айырмашылығы, пролиферативті белсенділікті жақсы ынталандырады және осылайша эксперимент бойына жоғарылау әсерімен моноциттердің фагоцитарлық белсенділігін арттырады.

6. Тінге спецификалық ген экспрессиясының транскриптомиялық талдауы организмнің хром және ванадий тұздарымен улану жағдайында иммундық жауаптың реттелу заңдылықтарын түбегейлі түсінуді қамтамасыз етті. Біздің нәтижелеріміз жедел асептикалық қабыну кезінде жоғары және төмен жауап беретін тәжірибелі егеуқұйрықтардың тимус гендерінің экспрессиясының әртүрлі профилдерін көрсетті. Төмен реттелетін гендердің көп саны қабынуды шешу механизмін бұзды. Аннотацияланған 20 геннің ішінде Hsp90aa (жылу соққысының ақуызы) супрессивті иммундық жауаптың бастамашысы ретінде шешуші рөл атқарды. Жүргізілген іргелі зерттеулер транскриптомиялық талдау нәтижелеріне сәйкес келеді және олардың қабыну фенотиптерін реттеудегі рөлін растайды. Бұл анықталған гендердің экспрессиялық профилімен қабыну фенотиптерін сандық және сапалық бағалау нәтижелерін салыстыру арқылы расталады.

Практикалық ұсыныстар

1. Эксперименттік зерттеулер кезінде анықталған деректер қазіргі басымдықты сала шеңберінде медициналық мәселені зерттеуге арналған қолданбалы зерттеулер жүргізуде пайдалы болуы мүмкін.
2. Ванадий мен хромның иммунотоксикалық әсері туралы деректер, жалпы антропогендік ластаушы заттардың бірі ретінде, пациенттің тұрғылықты жерін ескере отырып, аурудың қауіп факторларын бағалауда және

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Профессор А.Н. Нұрмұхамбетов атындағы патологиялық физиология кафедрасы	Аннотация

диагнозға иммундық мәртебені бағалауды енгізе отырып, оның хронизациясының алдын алуда пайдалы болуы мүмкін.

3. Бұл зерттеудің нәтижелері отандық өндірілген жаңа дәрілік брендтерді дамытуға және таратуға мүдделі мемлекеттік және коммерциялық құрылымдар үшін де пайдалы болуы мүмкін.
4. Диссертациялық материалдар медициналық және биологиялық факультеттердегі оқу процесінде, сондай-ақ иммунологтар, терапевтер және жалпы тәжірибелік дәрігерлер үшін жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру курстарында пайдаланылуы мүмкін.
5. Жүргізілген зерттеулердің нәтижелері бойынша пайдалы модельге екі айғақ алынды. Диссертация материалдары бойынша практикалық сабақтарға дайындық кезінде жалпы медицинаның 2, 3 курс студенттеріне ұсынылатын әдебиеттер тізіміне енгізілген монография жарық көрді.

Зерттеу нәтижелерін апробациялау.

Диссертацияның негізгі ережелері КЕАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» патофизиология кафедрасының негізгі отырысында баяндалды.


Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері баяндалды және талқыланды:

1. «Қазіргі әлемдегі өзекті ғылыми зерттеулер» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (Переяслав-Хмельницкий, Украина, 26-27 қазан 2016 ж.)
2. «8th European Immunology Conference 2017» (Мадрид, Испания, 29 маусым- 1 шілде 2017 ж.)
3. ISER «International Conference on Science, Health and Medicine» 2017 (Афина, Греция, 7-8 қараша 2017 ж.)

Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша жарияланған жұмыстар:

Scopus және PubMed ақпараттық базаларының индекстелген басылымында 1 мақала жарияланды:

1. Marina K. Balabekova, Yekaterina O. Ostapchuk, Yuliya V. Perfilyeva, **Aliya N. Tokusheva**, Adilman Nurmuhambetov, Rustam R. Tuhvatshin, Vasiliy V. Trubachev, Zhaugashty B. Akhmetov, Nurshat Abdolla, Gulgul K. Kairanbayeva, Koks Sulev & Nikolai N. Belyaev. Oral administration of ammonium metavanadate and potassium dichromate distorts the inflammatory reaction induced by turpentine oil injection in male rats. Drug and Chemical Toxicology.2019; ISSN: 0148-0545 (Print) 1525-6014 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/idct20>. Scopus CiteScore 2021 - 5,4. процентиль-87, IF-2,597.

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Профессор А.Н. Нұрмұхамбетов атындағы патологиялық физиология кафедрасы	Аннотация

ҚР Білім және Ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда 4 мақала жарияланды;

1. М.К.Балабекова, А.Н.Нурмухамбетов, Р.Р.Тухватшин, Н.Н. Рыспекова, **А.Н.Токушева**, В.В.Трубачев, Ж.Е.Альдекеева. Современный взгляд на механизмы формирования экологенной иммунодепрессии. Вестник КазНМУ 2017;с.375-380 ISSN 2524-0684 (Print). ISSN 2524-0692 (Online). Индекс цитирования РИНЦ 2018г. – 403
2. М.К.Балабекова, Р.Р.Тухватшин, А.Н.Нурмухамбетов, Н.Н. Рыспекова, **А.Н.Токушева**, В.В.Трубачев, Ж.Е.Альдекеева.Роль врожденного иммунитета в регуляции воспаления. Вестник КазНМУ 2017; с.375-380 ISSN 2524-0684 (Print). ISSN 2524-0692 (Online). Индекс цитирования РИНЦ 2018г. – 403
3. **А.Н. Токушева**, М.К. Балабекова , Sulev Kõks. Влияние полиоксидония на активность В-клеток и Т-регуляторных клеток опытных крыс в динамике экспериментального воспаления. Фтизиопульмонология 2024;с.150-155. ISSN 2227-1937 (Print). ISSN 2663-1504 (Online).
4. **А.Н. Токушева**, М.К. Балабекова , Sulev Kõks.Анализ дифференциальной экспрессии генов в лимфоорганах экспериментальных крыс.Фтизиопульмонология 2024;с.156-161. ISSN 2227-1937 (Print). ISSN 2663-1504 (Online).

Scopus және PubMed деректер базасының индекстелген басылымында шетелдік халықаралық конференциялар жинақтарында 4 тезис жарияланды.

1. М.К. Balabekova, **A.N. Tokusheva**, V.V. Trubachev. Salts of heavy metals cause phenotypic changes of immune competent cells participants and regulators of aseptic inflammation. Molecular biology of the cell, 2017, Vol.28. ASCB an international forum for cell biology. ISSN:1059-1524. <https://doi.org/10.1091/mbc.e17-10-0618>. Scopus CiteScore 2022 – 6,3. процентиль-92, IF-3,612.
2. Marina K. Balabekova, **A. Tokusheva**, Y. Ostapchuk, N. Abdolla, R. Tuhvatshin. Expansion of His48+CD11b/c+ myeloid cells in rats after vanadium and chromium salts administration. Molecular biology of the cell, 2017, Vol.28. ASCB an international forum for cell biology. ISSN:1059-1524. <https://doi.org/10.1091/mbc.e17-10-0618>. Scopus CiteScore 2022 – 6,3. процентиль-92, IF-3,612.
3. **Aliya N. Tokusheva**, Marina K. Balabekova, Yekaterina O.Ostapchuk, Nikolay N.Belyaev and Rustam R. Tuhvatshin. Vanadium and chromium mediated impairments in the immunological reactivity of rats with aseptic inflammation. 8th European Immunology Conference 2017.J Clin Cell Immunol 2017, 8:3(Suppl) DOI: 10.4172/2155-9899-C1-037
4. Балабекова М.К., **Токушева А.Н.**, Трубачев В.В., Беляев Н.Н., Альдекеева Ж.Е., Баратов З.Р., Инкарбек Ж.Н.,Бердибай Ж.Т.Изучение клеточности

лимфооорганов кыс в эксперименте. Международная научно-практическая конференция «Актуальные научные исследования в современном мире», Переяслав-Хмельницкий, Украина, 2016 г. Сборник научных трудов. Выпуск 10 (18) часть 4. с.26-30 ISSN:2524-0986.

Пайдалы модель бойынша 1 патент:

1. Пат. №3006. Ванадий және хром тұздарымен улану жағдайында қабыну процесінің созылмалылығын болжау әдісі (09.07.2018).

4 халықаралық журналдардағы мақалалар (РҒДИ):

1. Балабекова М.К., Рыспекова Н.Н., Жукешева М.К., Токушева А.Н., Мырзагулова С.Е., Ахмедшина Д.А., Трубачев В.В. Динамика течения воспаления, вызванного на фоне металлиндуцированной иммунодепрессии. 2015; Современные проблемы науки и образования. ISSN 2070-7428. ИФ РИНЦ = 1,006.
2. Токушева А.Н., Балабекова М.К., Мырзагулова С.Е., Ахмедшина Д.А., Жукешева М.К., Трубачев В.В., Рыспекова Н.Н. Реакция периферической крови крыс в ответ на воспаление, вызванное на фоне интоксикации соединениями ванадия и хрома (эксперимент) 2015; Современные проблемы науки и образования. ISSN 2070-7428. ИФ РИНЦ = 1,006.
3. Трубачев В.В., Балабекова М.К., Касенов Б.Ж., Карчалова А.М., Токушева А.Н., Ахмедшина Д.А., Альдекеева Ж.Е., Жукешева М.К., Рыспекова Н.Н. Экспериментальные исследования влияния соединений ванадия и хрома на поведенческие реакции крыс. 2016; Современные проблемы науки и образования. ISSN 2070-7428. ИФ РИНЦ = 1,006.
4. Balabekova M.K., Nurmuchambetov A.N., Tokusheva A.N., Ryspekova N.N., Myrzagulova S.E., Akhmedshina D.A., Zhukesheva M.K., Trubachev V.V., Yu V.K. Effects of immune modulators at metall induced immunosuppression. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2017.


Сертификаттар:

1. Профессор Лившиц Г. жетекшілігімен «Генетикалық эпидемиологияға бағытталған заманауи биомедициналық зерттеулердің стратегиясы мен идеологиясы» семинар өтті, көлемі 66 сағат, 12-23 қыркүйек 2016 ж., (Израиль)
2. Предеус А. жетекшілігімен 2016 жылғы 9-11 қараша аралығында геномдық биоинформатика бойынша интенсивті сабаққа қатысты (Санкт-Петербург).

Докторанттың жеке үлесі.

Диссертант зерттеу идеясын әзірлеуге, мақсаты мен міндеттерін анықтауға, сондай-ақ «Экологенді иммундық тежелумен байланысты асептикалық қабыну ағымының молекулалық-биологиялық ерекшеліктері» ҚР БҒМ ғылыми-техникалық жобасын жобалауға және эксперименттер жүргізуге тікелей қатысты. Диссертант зерттеу әдістерін таңдауға, мәліметтерді жинау мен талдауға, сондай-ақ нәтижелерді түсіндіруге үлкен үлес қосты.

Диссертант зерттеудің барлық кезеңдеріне, соның ішінде үлгілерді дайындауға, биологиялық материалды алуға, алынған деректерді талдауға және

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Профессор А.Н. Нұрмұхамбетов атындағы патологиялық физиология кафедрасы	Аннотация

статистикалық өңдеуге белсенді қатысты. Автор сонымен қатар геномды секвенирлеуді құрастыруға және жүргізуге қатысты.

Сонымен қатар, диссертант ғылыми гипотезаны ұсынуға және тұжырымдарды қорытындылауға белсенді қатысты. Автор зерттеу нәтижелерін тиісті ғылыми журналдар мен конференцияларда да жариялады.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі.

Жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінің сипаттамасынан, өзіндік зерттеу тарауынан, қорытындылардан, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен (барлығы 319) тұрады.

Диссертация 150 бетте баяндалған, 30 кестеден, 46 суреттен және 1 қолданбадан тұрады.