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

**6D110100 – «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға ұсынылған «Эксперименттегі қабыну процесін реттеудің металлиндукцияланған бұзушылықтары және оларды патогенетикалық түзету жолдары» тақырыбындағы Кайранбаева Гульгуль Кайранбаевнаның диссертациялық жұмысының**

## АННОТАЦИЯСЫ

### Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қоршаған ортаның ауыр металдармен ластануына байланысты халықтың денсаулығына экологиялық қауіптердің артуы медицинаның шешілмеген мәселелерінің бірі болып табылады. Өсіп келе жатқан экологиялық қауіптер аясында медициналық және ғылыми қоғамдастық қабыну процестерін хронизациялау проблемасына тап болады. Топырақтың, судың және ауаның ауыр металдармен ластануы өнеркәсіптің қарқынды дамуы мен модернизациясына байланысты жаһандық проблемаға айналууда. Кадмий мен қорғасын қоршаған ортаның ең улы ластаушылары болып табылады (Genchi G., Sinicropi M.S., Lauria G., 2020). Денедегі кадмий мен қорғасынның жиналуы әртүрлі ауруларға әкелетін жанама әсерлерді тудырады (Ebrahimi M., Khalili N., Razi S., Keshavarz-Fathi M., Khalili N., Rezaei N., 2020). Аурудың даму қаупінің жоғарылауы қорғасын мен кадмийдің иммунотоксикалық әсеріне және олардың тотығу стрессін тудыру қабілетіне байланысты болуы мүмкін деп болжануда (Ahamed M., Siddiqui M.K., 2007). Өздеріңіз білетіндей, Трегтер қабынудың соңғы кезеңдерінде қабыну реакцияларын басуда маңызды рөл атқарады (Gootjes, C.; Zwaginga, J.J.; Roep, B.O. 2024). Алайда, олардың кадмий мен қорғасын тұздарының ерте белсендірілуіне ықтимал әсері зерттелмеген күйінде қалып отыр. Осыған байланысты, осы жобада ауыр металдар тұздарының әсері аясында (асептикалық) қабыну кезіндегі иммуносупрессорлық субпопуляциялардың (Treg) функционалдық белсенділігі зерттелетін болады. Зерттеу нәтижелері қабыну процестерінің патогенезі механизмдері туралы идеяларды эффекторлы Т-лимфоциттердің қатысуы туралы мәліметтермен айтарлықтай толықтырады. Сонымен қатар, қабыну процесін реттеудегі Treg болжамды рөлін дәлелдеу негізінде олардың экспрессиялық белсенділігін түзетудің жаңа жолдарын іздеу айқын болады. Жаңа білім процестің фазасын, сатысын және ауырлығын ескере отырып, қабынуға қарсы терапияға қажетті сараланған тәсілді, оның ішінде қабынудың дамуының алғашқы кезеңдерінде жеке индукторлардың белсендірілуін ескере отырып ұсынуға мүмкіндік береді. Treg-жасушалар иммундық реакцияны басады, қабынуға қарсы цитокиндердің көбеюін, дифференциациясын, активтенуін, өндірісін, адаптивті және туа біткен иммунитеттің кең спектрлі эффекторлық жасушаларының функционалдық белсенділігін төмендетеді және осылайша иммундық гомеостазды бақылайды (Shevach E.M., 2019). Табиғи Treg-жасушалар Т-лимфоциттердің қалыпты биогенезі кезінде тимуста жетіледі және периферияға шыққаннан кейін перифериялық иммунологиялық төзімділікті қамтамасыз етуге қатысады. Табиғи Treg-жасушалар CD4, CD25 және Foxp3 конституциялық

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

экспрессиясы арқылы перифериялық қан мен қайталама лимфоидты мүшелерде анықталады. Treg иммуносупрессиясына делдал болатын ең маңызды молекулалардың бірі check-point класындағы ақуыз рецепторы – CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4) болып табылады (Turley A.E., Zagorski J.W., Kennedy R.C., Freeborn R.A., Bursley J.K., Edwards J.R., Rockwell C.E., 2019). Әдетте, Treg-жасушалар ағзаны патогендік микробтардан қорғау үшін микробқа қарсы иммундық реакциялардың сапасы мен күшін бақылайды, сонымен бірге жанама иммунопатологиялардың дамуын немесе комменсальды патогендерге жеткіліксіз жауаптарды болдырмайды (Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M., 2015). Олардың ісік микроортасындағы жинақталуы толерогенді микроортаны құруға айтарлықтай үлес қосады және ісіктің дамуына ықпал етеді (Zou W., 2019). Табиғи Treg-жасушаларының деплетациясы аутоиммунды ауруларды тудырып қана қоймайды, сонымен қатар аллоантигендерге иммундық жауаптарды күшейтеді. Сонымен, тышқандардағы Treg-жасушалардың деплециясы ішектің қабыну ауруына әкеледі, бұл ішектегі комменсальды бактерияларға шамадан тыс иммундық жауаптың нәтижесі болуы мүмкін (Singh B., Read S., Asseman C., Malmstrom V., Mottet C., Stephens L.A., Stepankova R., Plaskalova H., Powrie F., 2021).

Ксенобиотиктердің уытты әсер ету механизмдерін зерттеуде айтарлықтай жетістіктерге қарамастан, кадмий мен қорғасынның қабыну процесіне және иммундық реакцияны реттеу механизмдеріне әсері әлі де аз зерттелген, атап айтқанда, кадмий мен қорғасынның әсері мен Treg-жасушаларының белсенділігі арасындағы байланыс туралы деректер жоқ. Қабынуды реттеу механизмдерін түсіну патогенетикалық терапияны дұрыс таңдау үшін қажет, бұл қабыну процестерінің жағымсыз нәтижелерінің алдын алады.

**Осы зерттеудің мақсаты:** пиперазин туындыларын қолдану арқылы патогенетикалық коррекцияның мүмкін жолдарын іздеу үшін металл-индукциялық иммуносупрессия кезінде қабыну процесінің даму механизмдеріндегі реттеуші және супрессорлық қызметі бар иммундық жасушалардың ролін зерттеу.


**Зерттеу міндеттері:**

1. Кадмий және қорғасынмен уланған асептикалық қабынуы бар тәжірибелік егеуқұйрықтардың тимусты, мезентериальды лимфа түйіндерін және терідегі қабынуды микроскопиялық зерттеу.

2. Кадмий және қорғасын тұздарымен екі апталық интоксикациядан туындаған қабынуды реттеудің мүмкін болатын негізгі механизмдерімен байланысты негізгі гематологиялық және иммунологиялық көрсеткіштердің өзгеру динамикасын зерттеу.

3. Эксперименттік егеуқұйрықтардағы иммуногенез органдарындағы иммуноморфологиялық реакциялардың өзгеру сипатына негізделген Кешеннің регенеративті потенциалына эксперименттік баға беру.

4. Кешенмен түзетуден кейін асептикалық қабынуы бар тәжірибелік егеуқұйрықтардағы көкбауыр субпопуляцияларының гематологиялық көрсеткіштері мен фенотиптік профилін бағалаңыз.

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

5. Дискриминанттық талдау әдісін қолдана отырып, кешенді және полиоксидоний әсерінен зерттелетін параметрлердің негізгі өзгерістерін белгілеңіз.

### **Зерттеу әдістері**

Жануарларға жасалған барлық эксперименттер «Эксперименттік және ғылыми мақсаттарда пайдаланылатын омыртқалы жануарларды қорғау туралы Еуропалық конвенцияда» баяндалған ұсыныстарға сәйкес келеді және С.Д. Асфендияров ат. Қазақ ұлттық медицина университетінің этикалық комитетімен мақұлданған (29.04.2020 ж. № 4(95) хаттама).

### **Зертханалық әдістер**

**Гематологиялық зерттеулер.** Қан жасушаларының санын, гемоглобиннің, эритроциттердің, ретикулоциттердің, лейкоциттердің, тромбоциттердің құрамын анықтау үшін келесі гематологиялық жабдықтар мен шығын материалдары пайдаланылды: автоматты HemaCount 60TS гематологиялық анализаторы, DH 26 портативті гематологиялық анализаторы (DYMIND компаниясы шығарған).

### **Иммунологиялық зерттеулер:**

**Ағын цитометриясы.** Зерттеулер Attune™ NxT акустикалық фокустаушы ағын цитометрі (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, АҚШ) арқылы орындалды.

### **Иммундық ферментті талдау.**


Цитокиндерді анықтау үшін біз цитокинге спецификалық түсіру антиденелері бар Rat-ELISA-Kit жинақтарын және Thermo Scientific Multiskan FC микропластиналық спектрофотометр ферментінің иммундық талдау анализаторын қолдандық.

### **Микроскопиялық зерттеу**

Микроскопиялық зерттеу зертханалық егеуқұйрықтардың тері тіндеріндегі тимустың, шажырқайлық лимфа түйіндерінің және қабыну ошағының морфологиялық өзгерістерін бағалау мақсатында жүргізілді. Материалды микроскопиялық зерттеу кезінде біз инъекция аймағындағы тері жамылғысының фрагментінің гистоморфологиялық көрінісін зерттеуге ерекше назар аудардық, іріңді-некротикалық өзгерістермен ұсынылған қабыну ошағы дамығандықтан, тимус пен шажырқайлық лимфа түйіндерінің тіндері де дамыды. Қалыңдығы 0,5 см, ұзындығы 1-1,5 см тін фрагменттері буферленген 10% формалинге орналастырылды. Содан кейін тін бөліктері бейтарап формалиннің 10% ерітіндісінде бекітіліп, жоғары беріктіктегі спирттерде сусыздандырылды, парафинге құйылды, содан кейін қалыңдығы 5 мкм сериялық кесектер микротомға дайындалды. Гистологиялық зерттеу әдісі үшін бөлімдер гематоксилинмен және эозинмен және Ван Гизон бойынша пикрофуксинмен боялған.

Содан кейін алынған препараттар жоғары ажыратымдылықтағы жарық микроскопында зерттеледі. 0-ден 3-ке дейінгі баллмен соқыр жартылай сандық әдіс қолданылды (0 – патология жоқ, 1 – әлсіз, 2 – орташа, 3 – айқын патология), жалғасып жатқан асептикалық қабыну некротикалық аймақтың мөлшері, жұмсақ тіндердің ісінуі, лейкоциттердің инфильтрациясы, қан тамырлары мен фибробласттардың көбеюі бойынша бағаланды.

### **Статистикалық деректерді өңдеу**

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

Зерттеулер нәтижелері бойынша сандық көрсеткіштердің сипаттамасы STATISTIKA 7.0 бағдарламалық қамтамасыз ету, SPSS 16 нұсқасы Манна-Уитни, Вилкоксона U-тесті арқылы параметрлік және параметрлік емес әдістерді қолдану арқылы жасалды, Хи-квадрат Пирсона көмегімен сапалық көрсеткіштердің сипаттамасы. Excell пайдаланылды және графикалық кескіндерді жасау үшін Graphpad Software шығарған GraphPad Prism 10 нұсқасы пайдаланылды.

### **Зерттеу нысаны:**

– Ғылыми жұмыстың зерттеу объектілері перифериялық қан, иммундық жүйенің орталық мүшелерінің бірі – тимус, көкбауыр жасушалары – спленоциттер, симуляцияланған асептикалық қабынуы бар тері және зертханалық жануарлардың (егеуқұйрықтар) мезентериальды лимфа түйіндері болды.

Тәжірибені орнату үшін дене салмағы 170 – 250 грамм ( $\pm 15$  грамм) болатын жыныстық жетілген еркек 150 егеуқұйрықтар пайдаланылды.

Эксперименттік жобаның өзі 8 негізгі сериядан тұрады:

1 серия - Бақылау

2 серия – Асептикалық қабынуы бар егеуқұйрықтар (АҚ)

3 серия – АҚ/Полиоксидоний (ПО)

4 серия – АҚ/Кешен

5 серия - Қорғасын ацетаты мен кадмий хлоридімен өңделген егеуқұйрықтар (Me)

6 серия – Me/АҚ

7 серия – Me/АҚ/ПО

8 серия – Me/АҚ/Кешен

### **Зерттеу пәні:**

– Жануарларда асептикалық қабынуы бар металдан туындаған иммуносупрессияның жаңа үлгісі эксперименталды түрде жасалды.


### **Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер**

1. Тимуста, мезентериялық лимфа түйіндерінде және қабыну ошағында кадмий хлориді және қорғасын ацетаты екі апта бойы ішке егілген егеуқұйрықтардағы асептикалық қабынудың ағымы зерттеудің екі кезеңінде де деструктивті сипаттағы өзгерістермен бірге жүреді.

2. Асептикалық қабынуы бар тәжірибелік егеуқұйрықтарда қорғасын және кадмий қосылыстарымен алдын ала интоксикация лимфа мүшелерінде және олардың құрылымдық құрамдастарында тәжірибе бойына айқын дегенеративті-деструктивті өзгерістерді тудырады.

3. Қорғасын ацетаты мен кадмий хлориді Т-регуляторлы лимфоциттердің және олардың CD4+CTLA4+, CD4+FoxP3+ фенотиптерінің активтенуіне, гранулоциттердің және моноциттердің пролиферативті белсенділігінің тежелуіне байланысты қабынудың ерте кезеңдерінде супрессиялық фон индукциялайды. көкбауыр, сондай-ақ перифериялық қанның жасушалық компоненттерінің төмендеуі, бұл қабыну процесінің қолайсыз нәтижесіне ықпал етеді.

4. Кешен тәжірибелік егеуқұйрықтардың тимус және лимфа мүшелеріндегі құрылымдық және регенеративті процестерді жақсартады.

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

5. Кешен, полиоксидониймен бірге, асептикалық қабынуы бар тәжірибелік егеуқұйрықтардың перифериялық қанының зерттелген параметрлерінде ауыр металдардың иммунотоксикалық көріністерін жоюда тиімді болуы мүмкін.

6. Кешеннің түзету тиімділігі полиоксидониймен салыстырылады.

### **Зерттеу нәтижелері:**

Бұл бөлімде скипидар тері астына инъекциясынан туындаған асептикалық қабыну моделінде қорғасын ацетаты мен кадмий хлоридімен алдын ала улану жағдайында эксперименттік егеуқұйрықтардағы қабыну ошағындағы құрылымдық өзгерістерге макроскопиялық және микроскопиялық бағалау жүргізілді.

Материалды микроскопиялық зерттеу кезінде іріңді-некротикалық өзгерістермен, сондай-ақ тимус пен мезентериалды лимфа түйіндерімен ұсынылған қабыну ошағы бар инъекциялар аймағындағы тері тінінің фрагментінің гистоморфологиялық көрінісін зерттеуге ерекше назар аударылды.


Металдардың әсерінен егеуқұйрықтарда иммундық жүйеде, теріде және тимус пен лимфа түйіндерінің тіндерінде айқын патологиялық өзгерістер байқалғаны анықталды. Тимуста әсер еткеннен кейін 7 және 14 күннен кейін лимфоциттер санының айтарлықтай төмендеуі және лимфоцитарлық паренхиманың біркелкілігі, строманың ісінуі және Гассаль денелерінің санының төмендеуі сияқты құрылымдық өзгерістер тіркеледі. Бұл белгілер дегенеративті процестерді және тимустың иммундық функциясының басылуын көрсетеді.

Шажырқайлық лимфа түйіндерінде жасушалардың дистрофиялық және некротикалық өзгерістері, көбею орталығы бар лимфоидты түйіндер санының төмендеуі, диабеттік қан кетулер және қан тамырларының толықтығы тіркеледі, бұл иммундық белсенділіктің үдемелі нашарлауын көрсетеді. Дәнекер тіннің өсуі және лимфоидты түйіндердің капсулалары мен трабекулаларының қалыңдауы қабыну процесінің хронизациясын көрсетеді.

Теріні зерттеу инъекция аймағының айналасындағы іріңді-некротикалық қабынуды және лейкоциттердің инфильтрациясын анықтайды, бұл күшті жергілікті реакцияны көрсетеді. 7 күннен кейін некроз аймағы сақталады және зақымдану аймағындағы ішінара репаративті белсенділіктің көрсеткіші болып табылатын түйіршіктеу тінінің қалыптасуы басталады.

Осылайша, тимуста, лимфа түйіндерінде және теріде байқалған өзгерістер металдарға ұшыраған кезде иммундық жүйе мен тіндердің терең зақымдануын көрсетеді, бұл созылмалы иммуносупрессия мен ағзадағы құрылымдық бұзылулардың алдын алу үшін патогенетикалық негізделген түзету әдістерін әзірлеуді қажет етеді. Зертханалық жануарлардағы сандық гематологиялық көрсеткіштерді талдай отырып, біз Me+AB тобындағы егеуқұйрықтардағы қабыну ағымы скипидар-индукцияланған зақымға әлсіз лейкоциттік реакциямен бірге жүретінін анықтадық.

Зерттеудің бірінші аптасында кадмий мен қорғасынмен алдын ала уланған егеуқұйрықтардың қан суретінде лейкоциттердің жалпы санын бақылаудан 2.2 есе төмендегені байқалды ( $M=4.3$ ,  $CO=0.7$ ;  $pK=0.009$ ) негізінен лимфоциттер есебінен, олардың мәні бақылаудан 3 есе төмен болды ( $M=2.6$ ,  $CO=0.3$ ;  $pK=0.003$ ). Сонымен

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

қатар, зерттеудің осы мерзіміне қарай ақ қан клеткаларының, лимфоциттердің, моноциттердің және АВ тобының нейтрофилдерінің көрсеткіштері  $Me+AB$  тобының көрсеткіштерінен 3,5 есе ( $M_{лейкоциттер}=15.2$ ,  $CO=2.2$ ;  $p_{Me/AB}=0,009$ ), 4.3 есе ( $M_{лимфоциттер}=9.4$ ,  $CO=0.8$ ;  $p_{Me/AB}<0,0001$ ), 3 есе ( $M_{моноциттер}=1.2$ ,  $CO=0.5$ ;  $p_{Me/AB}=0.0038$ ) және 2.7 есе ( $M_{нейтрофилдер}=4.3$ ,  $CO=1.3$ ;  $p_{Me/AB}=0.004$ ) сәйкес жоғары болды. Осылайша,  $Me+AB$  тобындағы егеуқұйрықтардағы қабынудың жоғары кезеңі лейкоциттердің, әсіресе лимфоциттердің күрт төмендеуімен қатар жүрді. Бір қызығы,  $Me+AB$  тобында қорғасын мен кадмий тұздарының иммуносупрессорлық әсерінің әсерінен лейкоциттердің жалпы мөлшері, лимфоциттердің абсолютті мөлшері 14 күннен кейін де бақылау деңгейіне жеткен жоқ.

Осылайша, спецификалық емес қарсылықтың зерттелген көрсеткіштеріне сәйкес, эксперименттің барлық кезеңінде тәжірибелі жануарлардағы қабыну процесі нейтрофилдердің төмен белсенділігімен қатар жүрді, бұл қорғасын мен кадмий тұздарынан туындаған иммунологиялық реактивтілік депрессиясының тән көрінісі болды. Қабыну ағымы анемияның дамуымен қиындады.

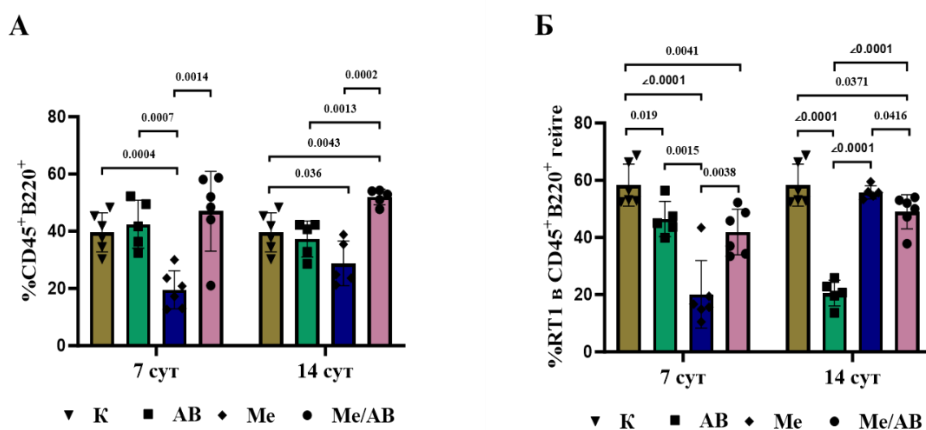
Жұмыстың келесі кезеңінде біз ауыр металдардың қабынуға қарсы ИЛ-6 және ИЛ-1 $\beta$  цитокиндерінің деңгейіне әсерін бағаладық. Бұл зерттеу қабыну процесінің дамуы мен реттелуіндегі ИЛ-1 $\beta$  және ИЛ-6 цитокиндерінің рөліне ерекше назар аударады. ИЛ-1 $\beta$  және ИЛ-6 эффекторлық иммундық жасушаларды белсендіру және олардың көбеюі мен дифференциациясын ынталандыру арқылы қабыну реакциясының жоғарылауына ықпал ететін негізгі қабынуға қарсы цитокиндер болып табылады. Бұл молекулалар жедел қабынуды индукциялауда және дененің жүйелік реакциясында маңызды рөл атқарады. Жануарлардың сарысуындағы ИЛ-1 $\beta$  және ИЛ-6 деңгейі скипидар немесе металдарды ИФА әдісімен тері астына енгізгеннен кейін 7 және 14 күннен кейін бағаланды. 7 күннен кейін АВ тобында асептикалық қабынудың дамуы бақылау деңгейімен салыстырғанда егеуқұйрықтардың сарысуындағы ИЛ-1 $\beta$  деңгейінің екі еседен астам статистикалық маңызды жоғарылауымен қатар жүрді ( $M=82.2$ ,  $CO=11.2$  бақылауына қарсы  $M=208.5$ ,  $CO=58.0$ ;  $pK=0.0052$ ).  $Me$  тобындағы металдардың әсерінен, сондай-ақ  $Me+AB$  тобындағы қабынуды модельдеуден кейін ИЛ-1 $\beta$  деңгейі АВ-дан тиісінше 3,6 есе ( $M=57.1$ ,  $CO=27.0$ ;  $p_{AB}=0.0091$ ) және 6,1 есе ( $M=34,4$ ,  $CO=17.0$ ;  $p_{AB}=0.0003$ ) артта қалды. 14 күннен кейін АВ тобында егеуқұйрықтардың сарысуындағы ИЛ-1 $\beta$  деңгейі бақылау мәндеріне оралды, ал  $Me$  және  $Me+AB$  топтарында алдыңғы зерттеу мерзімінің деңгейінде қалды.

Сарысулық цитокиндерді зерттеу нәтижесінде ауыр металдармен уланған топтарда ИЛ-1 $\beta$  және ИЛ-6 деңгейінің төмендеуі АВ тобымен салыстырғанда реттеуші процестердің бұзылуын көрсетуі мүмкін деген қорытындыға келді, бұл иммундық жасушалардың көбеюінің тежелуіне және улы заттардың әсерінен апоптоздың жоғарылауына байланысты болуы мүмкін.  $Me+AB$  тобындағы ИЛ-6 деңгейінің 14-ші күні АВ тобының көрсеткіштеріне жақындады, бұл металдардың әсерінен қабыну реакциясының ішінара белсенділігін қалпына келтіруді көрсетуі мүмкін. Алайда, бұл топтағы ИЛ-1 $\beta$  деңгейі ешқашан бақылауға жақын мәндерге

жете алмады, бұл уытты әсер ету кезінде ұзаққа созылған, бірақ жеткіліксіз қалпына келтіру процесін көрсетеді. Деректердің жалпы көрінісі кадмий мен қорғасын ИЛ-1 $\beta$  және ИЛ-6 синтезін тежеп қана қоймай, сонымен қатар созылмалы қабынудың және иммундық функцияның терең бұзылуының алғышарттарын жасай алатын қабыну реакциясының толық дамуына кедергі келтіруі мүмкін екенін көрсетеді. Ауыр металдармен мас болған кезде ИЛ-1 $\beta$  және ИЛ-6-ны басу табиғи қорғаныс механизмдерінің бұзылуын және қабыну процесінің әдеттегі ағымының өзгеруін көрсетеді, бұл иммундық жүйеге және ағзаның қабыну тітіркендіргіштеріне жалпы төзімділігіне ұзақ мерзімді әсер етуі мүмкін. TGF $\beta$  қабынуға қарсы цитокин деңгейі маңызды өзгерістерді көрсетпеді, бұл оның ауыр металдардың әсеріне және осы эксперименттегі қабынуға реакциядағы рөлін бағалауға мүмкіндік бермейді.

Осылайша, нәтижелер кадмий мен қорғасынның қабынудың негізгі механизмдеріне қатты әсер ететінін көрсетеді, бұл дененің табиғи қорғаныс механизмдерінің бұзылуына және иммундық жүйеге ұзақ мерзімді теріс салдарға әкелуі мүмкін.

В жасушаларының саны лимфоцитарлық гейттегі CD45+B220(CD45R)+-спленоциттердің үлесін талдай отырып, ағынды цитофлуориметрия әдісімен зерттелді (1-кесте). Зерттеу барысында ХК және АС енгізу Ме тобындағы В-жасушаларының салыстырмалы құрамының 7 тәуліктен кейін 50,6%-ға ( $M=19.6$ ,  $CO=6.7$ ;  $pK=0.0004$ ) және 14 тәуліктен кейін ( $M=39.6$ ,  $CO=6.8$ ) бұзылмаған жануарлармен салыстырғанда 27,4%-ға ( $M=28.8$ ,  $CO=7.8$ ;  $pK=0.0036$ ) статистикалық маңызды төмендеуіне әкелетіні анықталды.

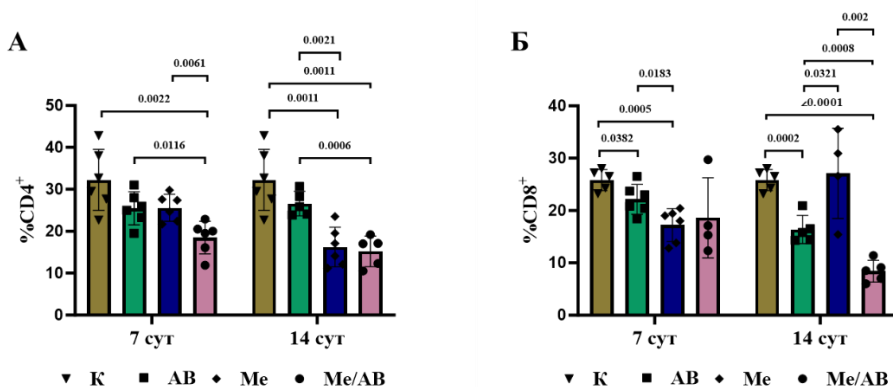


Жалпыланған деректер  $M \pm CO$  түрінде ұсынылған.

1 сурет - CD45+B220+, RT1+ CD45+B220+ гейт үлесі - бақылау динамикасында

Кадмий мен қорғасын тұздары 7 күннен кейін В-лимфоциттерінің пролиферативті белсенділігінің жоғарылауын тудырғанымен (CD45R(B220), МНС-II (RT1+ в CD45+CD45R(B220)+гейт) молекулаларының экспрессия қабілеті Ме+AB тобындағы қабынудың ерте кезеңдерінде орташа бақылау мәндерінен 28% төмен болды ( $M=58.3$ ,  $CO=7.3$ ;  $pK=0.0041$ ).

В-жасушаларына әсері сияқты, ХК және АС иммунотоксикалық әсері Т-жасушаларының негізгі эффекторлық популяцияларын бағалау кезінде де көрінді (2 сурет).



Жалпыланған деректер  $M \pm CO$  түрінде ұсынылған.


2 сурет - CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> үлесі - бақылау динамикасындағы к жасушалары

Кадмий хлориді мен қорғасын ацетатымен уланған егеуқұйрықтардағы қабыну кезінде эффекторлық және реттеуші Т-лимфоциттер арасындағы тепе-теңдікті сақтау маңызды болды. Me+AB тобындағы бұл металдар бірінші аптада CD4<sup>+</sup> лимфоциттердің ( $M=18.5$ ,  $CO=3.9$ ) пайызын төмендетіп, бақылау деңгейінің мәндерінен 42,5%-ға ( $M=32.2$ ,  $CO=7.3$ ;  $p_{Me/SI}=0.0022$ ) және AB-дан 47,8%-ға ( $M=25.5$ ,  $CO=3.9$ ;  $p_{Me/SI}=0.0116$ ) артта қалды (3.3 А-сурет). 14-ші күні CD4<sup>+</sup> лимфоциттерінің бақылауға қатысты 52,8%-ға ( $M=32.2$ ,  $CO=7.3$ ;  $p_{Me/SI}=0.0011$ ), және SI-ге қатысты 42,7%-ға ( $M=26.6$ ,  $CO=2.9$ ;  $p_{Me/SI}=0.0006$ ) статистикалық маңызды төмендеуі байқалды. Зерттеудің екі кезеңінде де CD4<sup>+</sup> лимфоциттердің төмендеуі ауыр металдар пролиферацияны бұзады және лимфоциттердің апоптозын тудырады, бұл Th-жасушаларының металдардың уытты әсеріне жоғары сезімталдығы туралы ерте дәлелдермен расталады.

Т-жасушалық популяцияларды одан әрі талдау асептикалық қабынудың CD8<sup>+</sup> Т-жасушаларының құрамының 7 күннен кейін 14,2%-ға ( $M=22.1$ ,  $CO=2.9$ ;  $p_K=0.0382$ ) және ( $M=25.8$ ,  $CO=2.0$ ) бақылаумен салыстырғанда тиісінше 14 күннен кейін 36,5%-ға ( $M=16.4$ ,  $CO=22.7$ ;  $p_K=0.0002$ ) біртіндеп төмендеуімен қатар жүретінін көрсетті. CD8<sup>+</sup> Т-жасушаларының % одан да көп төмендеуі 14 тәуліктен кейін Me+AB тобында байқалды ( $M=25.8$ ,  $CO=2.0$ ), AB және Me сәйкесінше ( $M=16.4$ ,  $CO=2.7$ ) және Me ( $M=17.1$ ,  $CO=8.6$ ) 67,4% ( $p_K < 0.0001$ ), 48,8% ( $p_{AB}=0.0008$ ) және 69%-ға ( $p_{Me}=0.002$ ) төмен болды.

Бұл зерттеуде Treg-жасушаларын анықтау CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> фенотипі бойынша жүргізілді. Зерттеудің негізгі аспектілерінің бірі қабынуды басуда маңызды рөл атқаратын Treg популяциясын бақылау болды. AB тобы ұсынған асептикалық қабынудың классикалық ағымы ( $M=2.1$ ,  $CO=0.9$ ), Treg жалпы популяциясының бақылаумен салыстырғанда 2 есе статистикалық маңызды төмендеуімен қатар жүрді



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

( $M=4.5$ ,  $CO=0.7$ ;  $p_{AB}=0.0004$ ). 14 күннен кейін Трег пайызы жинақталу үрдісіне карамастан бақылау деңгейіне жете алмады.


АВ тобындағы қалыпты қабыну процесі CD4+CTLA-4+-жасушаларының біртіндеп төмендеуімен қатар жүрді, бұл бақылаудың 14-ші күніне қарай КЖ-мен салыстырғанда статистикалық маңыздылыққа жетті ( $p=0,01$ ). Қабынуы бар жануарларға ХК және АС алдын ала енгізу АВ тобымен салыстырғанда бақылаудың 7-ші және 14-ші күнінде Трег-жасушаларының айтарлықтай жоғары болуына әкелді. Нәтижелер қорғасын мен кадмий қосылыстары қабыну процесінің қалыпты ағымын бұзып, эффекторлық иммуноциттердің антигенге адекватты жауап беруіне жол бермейтін иммуносупрессорлық фонның жоғарылауын тудырғанын көрсетеді.

Неғұрлым айқын қабыну ауыртпалығы FoxP3+ экспрессиясының жоғарылауымен және оның Me/SI тобындағы супрессорлық белсенділігінің дамуымен байланысты болды, бұл әдетте қабыну процесінің тежелуімен байланысты.

Динамикадағы жасушалардың гранулоциттік популяциясын талдау кезінде біз АВ тобында 7 күннен кейін олардың шамалы төмендеуі байқалғанын атап өттік. Me тобындағы ауыр металдармен алдын ала мас болу олардың бақылаумен салыстырғанда екі есе дерлік төмендеуіне әкелді ( $M=13.5$ ,  $CO=2.3$  бақылауына қарсы  $M=7.5$ ,  $CO=3.4$ ;  $pK=0.0091$ ), ал Me+AB тобында ( $M=2,2$ ,  $CO=1.6$ ;  $pK<0.0001$ ) олар бақылаудан 6 есе аз болды. 14 күннен кейін АВ тобында жасушалардың гранулоциттік популяциясының төмендеуі жалғасып, бақылау деңгейінен 2 есе артта қалды ( $M=13.5$ ,  $CO=2.3$  бақылауына қарсы  $M=7.8$ ,  $CO=2.5$ ;  $pK=0.0006$ ). Me тобындағы металдардың әсерінен гранулоциттер популяциясы бақылау деңгейімен салыстырғанда олардың екі еседен астам төмендеуімен төмендей берді ( $p=0.0067$ ). Зерттеудің осы кезеңінде Me+AB тобындағы қабыну реакциясы алдыңғы нәтижелермен салыстырғанда екі есе жоғарылауымен байқалды, бірақ сәйкесінше АВ және бақылау деңгейіне 2 есе ( $AB M=7.8$ ,  $CO=2.5$  қарсы  $M=4.1$ ,  $CO=1.2$ ;  $p_{AB}=0.0118$ ) және 3.3 есе ( $M=13.5$ ,  $CO=2.3$  бақылауына қарсы  $pK=0.0118$ ) жетпеді.

Осылайша, кадмий хлориді мен қорғасын ацетатын күнделікті енгізу жануарлар ағзасына айтарлықтай иммунотоксикалық әсер етті, бұл В жасушалары, CD4+ Th-жасушалары, моноциттер және көкбауырдағы гранулоциттер сияқты негізгі иммундық популяциялар деңгейінің төмендеуінен көрінді. Бұл төмендеу ауыр металдардың иммундық жүйеге депрессиялық әсерін және қалыпты иммундық реттеудің бұзылуын растайды. Скипидар тудыратын асептикалық қабыну динамикасы МНСII-экспрессиялық В-жасушаларының, CD8+, CD4+CD25+ жасушаларының, Трег-жасушаларының, моноциттердің және гранулоциттердің 14 тәулікке дейін төмендеуін анықтады, бұл осы жасушалардың қабыну орнына көшуін көрсетуі мүмкін. Сонымен қатар, бұл төмендеу иммуносупрессивті фонды төмендетіп, қабыну реакциясы үшін қолайлы жағдай жасайды.

Кадмий хлориді мен қорғасын ацетаты қабыну процесінің реттелуін күшейтеді, бұл CD8+ және гранулоциттер популяциясының төмендеуінде, сондай-ақ В жасушалары мен Трег-жасушаларының үлесінің жоғарылауында көрінеді. Бұл әсер иммуносупрессивті фонның үстемдігін және Th2-иммундық жауаптың

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

бағыттылығын көрсетеді, бұл дененің толық қабынуға қарсы реакциясын қиындатады.

Нәтижелер кадмий мен қорғасынның мас болуы иммундық жүйедегі әртүрлі жасуша түрлері арасындағы тепе-теңдікті бұзып, иммуносупрессивті әсерлерді арттырып, иммунологиялық реттелмеуге ықпал ететінін растайды. Бұл қабыну процестерінің хронизациясына және жалпы иммундық жауаптың төмендеуіне бейімділіктің жоғарылауына әкелуі мүмкін. Бақылаулар көрсеткендей, ауыр металдардың әсері қабыну процесінің айқын дисрегуляциясын тудырады, бұл иммунотоксикалық бұзылулардың алдын алу және түзету стратегияларын әзірлеу үшін қосымша зерттеуді қажет етеді.

Кешенді қолдану түйіршіктеу тінінің тез қалыптасуына байланысты емдеуді тездетеді, бұл оны Полиоксидонийден тиімді ажыратады, ол бірдей тиімді қалпына келтіруді қамтамасыз етпейді және қабыну ошақтарын ісінумен және 14-ші күні минималды талшықты тінмен қалдырады.

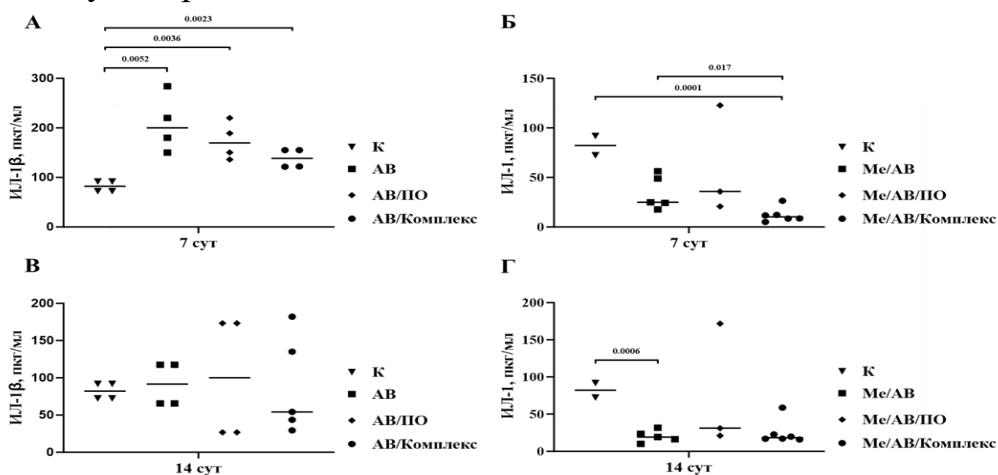
Бұрын кадмий және қорғасын тұздарымен уланған эксперименттік қабынуы бар егеуқұйрықтардағы перифериялық қан көрсеткіштерін эксперименттік зерттеу, кешенмен түзетілгеннен кейін кешен полиоксидоний сияқты лейкоциттер мен лимфоциттердің Me+AB-мен салыстырғанда үш еседен астам ұлғаюына ықпал ететінін, зерттеудің кейінгі кезеңінде өсуді төмендетпей, нейтрофилдердің құрамын 2 еседен астам арттыратынын көрсетті.

3.4 суретте полиоксидониймен салыстырғанда кешенмен түзетілгеннен кейін ИЛ-1 $\beta$  зерттеуінің нәтижелері келтірілген. АВ тобында бір апта ішінде кешенді түзету ИЛ-1 $\beta$  ( $M=82.2$ ,  $CO=11.2$ ) бақылаумен салыстырғанда 2,5 есе статистикалық маңызды өсуге әкелді ( $M=208.5$ ,  $CO=58.0$ ;  $pK=0.0023$ ), бұл полиоксидониймен салыстыруға болатын болып шықты (3.4 А-сур.). 14 күннен кейін салыстырылатын топтарда ИЛ-1 $\beta$  концентрациясында статистикалық маңызды өзгерістер байқалмады (3.4 В-сурет). Кадмий және қорғасын тұздарымен себу аясында туындаған асептикалық қабынудың ағымы кешенді түзетпеді, ал ИЛ-1 $\beta$  мәндері ( $M=12.1$ ,  $CO=7.5$ ;  $pK=0.0001$ ) 7 күннен кейін статистикалық тұрғыдан тек бақылаудан ғана емес ( $M=82.2$ ,  $CO=13.8$ ), сонымен қатар Me/AB-ден де төмен болды ( $M=34.4$ ,  $CO=17.0$ ,  $pMe/AB/Кешен=0.017$ ) (3 Б-сур.). 14 күннен кейін ұқсас сурет байқалды (3.4 Г-сур.).

Әрі қарай біз ИЛ-6 сарысуындағы мазмұнды зерттедік. Нәтижелер Me/AB/Кешен тобындағы кешен 7 күннен кейін қабыну реакциясының белсендірілуіне ықпал еткенін көрсетті. 14 күннен кейін бұл деңгейдің айтарлықтай төмендеуі қабыну реакциясының ішінара қалыпқа келгенін көрсетті, дегенмен ол бақылаумен салыстырғанда жоғарылаған. Полиоксидоний әсеріне ұқсастық кешеннің иммунитетті күшейтетін әсері туралы айтады. АВ тобында полиоксидоний мен кешенді түзету АВ тобына қарағанда ИЛ-6 деңгейінің төмендеуіне әкелді, бұл олардың қабыну белсенділігін модуляциялаудағы және артық реакцияның төмендеуіндегі рөлін көрсетуі мүмкін.

Полиоксидоний мен кешенді енгізу бақылаудың 14-ші күнінде АВ/РО және АВ/Кешен топтарындағы В-лимфоциттерінің құрамын қалыпқа келтіруге әкелді.

Сонымен қатар, Me/AB тобының кешенімен түзету MHS-II молекуласының В-лимфоциттермен экспрессиясын 7 тәуліктен кейін де ынталандырмады, олардың мәндері бақылау деңгейінен 1,5 есе артта ( $p=0,0004$ ) қалды немесе 14 күннен кейін емделмеген егеуқұйрықтар деңгейіне жетпей ( $p0, 0001$ ) және ауыр металдармен улану жағдайында В-жасушаларының антигенді ұсынатын функциясының тұрақты тежелуін көрсетті.



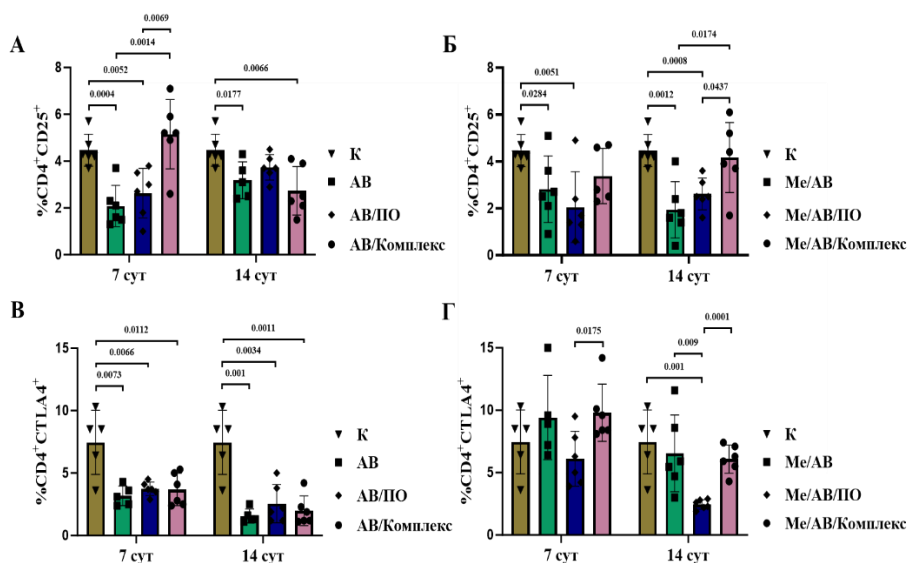
Жалпыланған деректер Me±CO түрінде ұсынылған. Айырмашылықтардың сенімділігі \* $p<0,05$  түрінде ұсынылған.

4-сурет - Кешенді түзетуден кейін асептикалық қабынуы бар тәжірибелі егеуқұйрықтардың перифериялық қан сарысуындағы ИЛ-1 құрамы.

Бұл кешеннің кадмий мен қорғасынның уытты әсері болған кезде антигенді ұсынатын белсенділікті қалпына келтіруде тиімділігі төмен екенін көрсетуі мүмкін.

Кешенді енгізу цитотоксикалық Т-лимфоциттердің (CTL, CD8+) деңгейін бақылаудың 14-ші күніне дейін айтарлықтай қалпына келтіріп, олардың мазмұнын бақылау деңгейіне жеткізді. Бұл әсер статистикалық тұрғыдан маңызды болды ( $p=0,00191$ ) және полиоксидонияға қарағанда айқынырақ болды, бұл кешеннің CTL саны мен белсенділігін сақтау қабілетінің жақсарғанын көрсетеді

Кешен реттеуші Т-жасушаларға (CD4+CD25+) айтарлықтай иммуностимуляторлық әсер көрсетті, олардың деңгейін 7 күннен кейін бақылау деңгейінде ұстап, 14 күнге дейін қалпына келтіруге ықпал етті. Кадмий мен қорғасынмен интоксикация жағдайында кешен CD4+CD25+ жасушаларының тұрақтануын және үлесін арттыруды қамтамасыз етті, зерттеу соңына қарай Me/AB тобының көрсеткіштерінен 2 есе асып түсті. Полиоксидоний, керісінше, CD4+CD25+ жасушаларының көбеюіне ұқсас әсер етпеді, зерттеудің екі кезеңінде де бақылау мәндерінен төмен болды. Бұл деректер кешеннің реттеуші Т-жасушаларының пролиферативті белсенділігін және иммундық жауапты тиімді модуляциялау қабілетін қолдаудағы артықшылығын көрсетеді, әсіресе кадмий мен қорғасынмен улану жағдайында.




Жалпыланған деректер  $M \pm CO$  түрінде ұсынылған. Айырмашылықтардың сенімділігі  $*p < 0,05$  түрінде ұсынылған.

4-сурет - CD4+CD25+, CD4+CTLA4+ үлесі - бақылау динамикасында Кешен қабылдаған тәжірибелі егеуқұйрықтардың жасушалары

Me/AB тобындағы кешеннің әсері CTLA4+ үлесін бақылау деңгейіне дейін қайтарды, алайда полиоксидонийдің тиімділігінен статистикалық тұрғыдан 1,7 есе ( $p=0.0175$ ) 7 тәуліктен кейін және 2 еседен ( $p=0.0001$ ) 14 тәуліктен кейін (3.5 Г-сурет) айтарлықтай асып түсті. Бұл кешеннің интоксикация күйінде CTLA+ деңгейін тиімді қалыпқа келтіру қабілетінің дәлелі болуы мүмкін, бұл ауыр металдардың әсерінен кейін иммундық функцияны қалпына келтіру үшін маңызды болуы мүмкін.

CD4+FoxP3+ үлесінің бақылаумен салыстырғанда ( $p=0.0002$ ) және Me/AB/IO-мен салыстырғанда үш еседен астам өсуі Me/AB/Кешен тобында байқалды ( $p=0.0001$ ) (3.5 Б-сурет). 14 күннен кейін кешеннің де, полиоксидонияның да әсерінен CD4+FoxP3+ үлесі статистикалық тұрғыдан алдыңғы зерттеу мерзіміне қатысты да, Me/AB-ға қатысты да 2 есе төмендеді, бірақ бақылау мәндерінен статистикалық тұрғыдан айтарлықтай асып түсті.

Жүргізілген зерттеулердің нәтижелерін қорытындылай келе, кешенді қолдану асептикалық қабыну және кадмий және қорғасын тұздарымен улану жағдайында FoxP3+ жасушаларының деңгейіне әртүрлі әсер еткенін атап өткен жөн. Асептикалық қабыну моделінде кешен иммундық жауаптың реттеуші буынының оң динамикасына ықпал етіп, 14 күннен кейін FoxP3+ жасушаларының үлесінің айтарлықтай өсуін қамтамасыз етті, бұл қабыну процесін тиімді бақылауға ықпал етуі мүмкін. Алайда, кадмий мен қорғасынмен алдын-ала интоксикация жағдайында кешен 7 күннен кейін FoxP3+ жасушаларының шамадан тыс өсуін тудырды, бұл реттеуші байланыстың шамадан тыс белсендірілуіне және иммундық жауаптың әлсіреуіне ықпал етуі мүмкін. FoxP3+ деңгейінің 14 күнге дейін ішінара төмендеуіне қарамастан, ол иммуносупрессия күйін сақтай алатын бақылау мәндерінен жоғары болып қалды.

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

Осылайша, кешенді қолдануға жауап ретінде CD4+FoxP3+ үлесінің бастапқы өсуіне қарамастан, нәтижелер оның әсері тұрақты емес екенін және 14 тәулікке дейін Т-реттегіштерінің деңгейі төмендейтінін көрсетеді. Бұл кешеннің ұзақ мерзімді перспективада FoxP3+ деңгейін жоғары деңгейде ұстай алмайтындығын көрсетеді, бұл оның иммундық реакцияны модуляциялау мен қабыну процестерін бақылаудағы тиімділігін шектеуі мүмкін.

Әрі қарайғы зерттеулер кешен мен полиоксидониймен емделген тәжірибелік егеуқұйрықтардың көкбауырындағы гранулоциттер мен моноциттер популяцияларының үлесін зерттеуге бағытталған. Me/AB тобында кешенмен апталық түзету тиімсіз болып шықты, ал 14 күннен кейін кешен His48+hCD11b/c+ үлесін бақылау мәндеріне қайтарды. Біз байқаған көкбауыр жасушаларының Me/AB/Кешен тобында 14 күннен кейін 7 тәулікпен салыстырғанда жоғарылауы кешеннің гранулоциттерге иммуностимуляциялық әсерімен байланысты болуы мүмкін деп болжауға болады. His48+hCD11b/c+ түзетуіндегі полиоксидоний тиімсіз болып шықты.


Осылайша, кешенді қолдану асептикалық қабыну мен интоксикация жағдайында, әсіресе гранулоциттер мен моноциттер деңгейінде айтарлықтай иммуностимуляторлық әсер көрсетті. Кешен 14 күннен кейін His48+CD11b/c- және His48+CD11b/c+ жасушаларының деңгейлерін бақылау мәндеріне қайтару арқылы иммундық көрсеткіштерді қалпына келтіруге ықпал етті, бұл ұзақ уақыт қолданғанда иммундық жауапты күшейту мүмкіндігін көрсетті. Полиоксидониймен салыстырғанда кешен иммундық жасушаларды ынталандыруда тиімдірек болды.

Дискриминантты талдау әдісін қолдана отырып, мәліметтер массивін математикалық модельдеу CD45+CD45R(B220), CD4+, CD4+CTLA4+ және ИЛ-6 айнымалылары Me/AB, Me/AB/ПО және Me/AB/Кешен топтарын кемсітуге мүмкіндік беретіндігін көрсетті. Деректерді талдау көрсеткендей, 14 тәулікке қарай кешен де, полиоксидоний де ИЛ-6 белсенділігін төмендетеді, бірақ CD45+CD45R(B220) фенотипі бар В лимфоциттерінің және асептикалық қабынуы бар егеуқұйрықтардағы CD4+ лимфоциттердің үлесінің қалпына келуіне ықпал етпейді. Алайда, кешен CTLA4+ модуляциясында жоғары тиімділікті көрсетеді, бұл иммундық реакцияны реттеуге және қабыну процестерін бақылауға айтарлықтай әсер етуі мүмкін.

Сонымен, 14 күннен кейін препараттардың тиімділігі келесідей бөлінді: Кешен → полиоксидоний.

### **Жұмыстың ғылыми жаңалығы**

Имуногенездің орталық және перифериялық мүшелерін және қабыну ошағын микроскопиялық зерттеуді, кадмий мен екі апталық интоксикацияға ұшыраған тәжірибелік жануарлардың көкбауырдағы және шеткергі қандағы иммунитеттің жасушалық және гуморальды компоненттерін зерттеуді қамтитын кешенді бағалау. қорғасын, қабыну процесінің бұзылуы өзара тәуелді патологиялық механизмдердің әртүрлі кешені қалыптасады деген заманауи идеяны кеңейтті. Зерттелетін көрсеткіштердің ішінде 7 және 14 күннен кейінгі қабыну процесінің ағымының сипаттамаларын анықтау үшін қабынуды реттеу механизмдеріне қатысатын Т

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

реттеуші лимфоциттердің сандық бағасы үлкен қызығушылық тудыратыны анықталды. 7 күннен кейін CD4+, CD25+, Foxp3+ және CTLA-4+ экспрессиялық белсенділігінің жоғарылауы қабынудың реттелуінің бұзылу ықтималдығын арттырады.

CD4+, CD8+, His48+CD11b/c+, His48+CD11b/c- белсенділігінің төмендеуі кадмий және қорғасын тұздарымен алдын ала интоксикация фонында индукцияланған асептикалық қабынудың даму механизмін түсінуге айқындық әкелді.

Асептикалық қабынуы бар егеуқұйрықтарда кадмий мен қорғасын әсерінен болатын бұзылыстарды патогенетикалық түзету жүргізілді. Алғаш рет жаңа пиперазин туындысы – А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты АҚ зертханасында синтезделген кешен қолданылды полиоксидониймен салыстырғанда.


Кешеннің тимус және қабыну тіндеріндегі қалпына келтіру процестерін жақсартуға көмектесетіні алғаш рет анықталды. Кешен % CD8+ қалпына келтіреді, IL-6 белсенділігін арттырады және полиоксидонийге қарағанда CD4+CD25+ және CTLA4+ модуляциясында жоғары тиімділікті көрсетеді.

#### **Теориялық және практикалық маңыздылығы**

Біз жүргізген зерттеулер адам денсаулығы мен патологиясын зерттеуге экологиялық көзқарасты дамытуға белгілі бір үлес қосады және біз басқа факторлардың маңыздылығын бағаламағанымызбен, денсаулық көрсеткіштерін зерттеудің экологиялық принципі әлі де аурудың патогенезі туралы түсініктерді кеңейтуге қызмет етеді. Диссертациялық зерттеудің практикалық маңыздылығы – жүргізілген іргелі зерттеулер барысында алынған нәтижелер, экологиялық қолайсыз жағдайларға бейімделу процесінде иммундық жүйенің жұмыс істеуінің жалпы заңдылықтары саласындағы ғылыми білім байытылған, иммундық мәртебені бағалауға жүйелі көзқараспен иммундық жүйенің шиеленіс тұжырымдамасын қалыптастыруға ықпал етеді. Диссертациядағы материалдар мен жалпылау өзекті басым бағыт шеңберінде медициналық проблеманы зерттеуге арналған қолданбалы зерттеулер жүргізу кезінде пайдалы болуы мүмкін.

#### **Докторанттың жеке үлесі**

Диссертация зерттеу идеясын әзірлеуге, мақсат пен міндеттерді анықтауға, сондай-ақ «Қабыну процесін реттеудегі CD4+CD25+FOXP3+Tregs рөлі: иммуносупрессияның металдандырылған механизмдері және экспериментте патогенетикалық түзетудің жаңа әдістерін табу» (ВВГ, 2019-2021) ғылыми жобалардың орындаушысы ретінде және «Химиялық экотоксиканттардың әсерінен қабынуды реттеудің бұзылу механизмдері және оларды патогенетикалық түзетудің жаңа тәсілдері», «Жас Ғалым» ҚР ҒЖБМ МҚ (2022-2024) ғылыми жетекшісі ретінде эксперименттерді жобалауға және жүргізуге тікелей қатысты. Диссертант зерттеу әдістерін тандауға, деректерді жинауға және талдауға, сондай-ақ нәтижелерді түсіндіруге айтарлықтай үлес қосты. Диссертант зерттеудің барлық кезеңдеріне, соның ішінде үлгілерді дайындауға, биологиялық материалды алуға, алынған деректерді талдауға және статистикалық өңдеуге белсенді қатысты. Диссертант

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


ғылыми гипотезаны ұсынуға, қорытындыларды тұжырымдауға, зерттеу нәтижелерін бейінді ғылыми журналдарда және конференцияларда жариялауға белсенді қатысты.

### Қорытынды

1. Кадмий және қорғасын тұздарымен алдын-ала улану аясында туындаған асептикалық қабынуы бар егеуқұйрықтардағы иммуногенез органдарының микроскопиялық зерттеулері эксперимент барысында лимфорганизмдердің айқын құрылымдық өзгерістерін анықтады. Тимуста перикапиллярлық кеңістіктердің ісінуі мен кеңеюі, строманың ісінуі, қан тамырларының толықтығы және лимфоциттердің апоптозымен микрогеморрагия байқалды (7 күн). Капсуланың ісінуі және кортикальды қабаттағы лимфоциттердің төмендеуі, тимикалық денелер санының төмендеуі, толық қан тамырлары, лейкоциттермен қан кету 14 күннен кейін байқалды. Шажырқайлық лимфа түйіндерінде 7 күннен кейін үлкен және орта лимфоциттердің саны көбейді, плазмалық жасушалар, макрофагтар, нейтрофилдер, эозинофилдер болды. 14 күннен кейін лимфоциттердің жалпы саны азайды, нейтрофилдер жоғары деңгейде қалды. Теріде 7 күннен кейін некроздың айналасында ісіну, лейкоциттердің инфильтрациясы, фибробласттар мен капиллярлар бар реактивті қабыну аймағы байқалады. 14-ші күні некроз аймағы азайды, моноциттер мен лейкоциттер жиналды, түйіршіктеу тіндері пайда болды, капсула қалыңдады.

2. Me/AB тобындағы қабынуды реттеудің бұзылуының негізгі көрсеткіштеріне лейкоциттердің, лимфоциттер мен нейтрофилдердің сандық төмендеуі, ауыр анемия жатады. Қабынудың ерте кезеңіндегі ауыр металл тұздары МНС-II молекуласының (CD45+ CD45R(B220)+гейтедегі RT1+) экспрессиясын Me+AB тобында 28% төмендетеді. Қабыну ағымы CD4+ лимфоциттерінің сәйкесінше 42,5% және 52,8% төмендеуімен, зерттеудің екі кезеңіндегі бақылаумен салыстырғанда, қабынудың ерте сатысында FoxP3+ және CTLA4+ үлесінің жоғарылауымен күшейеді, бұл қабыну реакциясын орналастыру үшін супрессорлық фон жасайды. Кеш сатыдағы қабыну (2 аптадан кейін) көкбауырдағы гранулоциттік лейкоциттердің дифференциациясының төмендеуімен, лейкоциттердің лимфоциттік пулының төмендеуімен сипатталады. Кадмий мен қорғасын зерттеудің екі кезеңінде де ИЛ-1 $\beta$  және ИЛ-6 синтезін тежейді, қабыну реакциясының толық дамуына жол бермейді.

3. Полиоксидонийді енгізу тимус пен лимфа түйіндеріндегі құрылымдық өзгерістерге ықпал етеді, бұл лимфоцитарлық белсенділіктің жоғарылауынан және тіндердің регенерациясынан көрінеді. Тимус пен лимфа түйіндеріндегі қалпына келтіру процестері иммундық жүйенің реактивті бейімделуін көрсетеді, бірақ терінің айқын талшықты жазылуы болмайды. Тәжірибелі жануарлар тобында пиперазин туындысын қолдану кортикальды заттың айтарлықтай қалыңдауына және регенеративті процестердің жақсаруына ықпал ететін түйіршіктеу тінінің пайда болуына әкеледі. Некроз аймақтарының айтарлықтай төмендеуі және түйіршіктеу тінінің дамуы оның Полиоксидониймен салыстырғанда жоғары тиімділігін көрсетеді. Кешеннен айырмашылығы, Полиоксидонийді қолдану емделудің айтарлықтай жеделдеуіне әкелмейді. 14-ші күні қабыну аймағында ісіну және жеткіліксіз дамыған

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

талшықты тін қалады, бұл металдардың мас болуынан туындаған қабыну жағдайында Полиоксидонийдің тиімділігі төмен екенін растайды.

4. Кадмий мен қорғасынмен уланудан туындаған қабынуды түзету кешеннің 7 тәулікке лейкоциттер мен лимфоциттер санын 3 еседен астам, сондай-ақ нейтрофилдердің құрамын 2 еседен астам арттырып, олардың санын келесі мерзімде төмендетпейтінін көрсетті. Кешен ИЛ-1 $\beta$  деңгейін өзгертпеді, бірақ ИЛ-6 деңгейін көтерді. Ол бақылау деңгейінен төмен болып, MHS-II экспрессиясын ынталандырмады. Кешен CD8+ деңгейін бақылау деңгейіне дейін қалпына келтірді ( $p=0,00191$ ), бұл Полиоксидонийге қарағанда айқынырақ болды. Кешен CD4+CD25+ үлесін бақылау деңгейінде ұстап, Me/AB тобының мәндерінен 14 күнге дейін 2 есе асып түсті. Ол CTLA4+ үлесін қалпына келтірді, бұл статистикалық тұрғыдан Полиоксидонийдің тиімділігінен 7 күннен кейін 1,7 есе ( $p=0,0175$ ) және 14 күннен кейін 2 есе ( $p=0,0001$ ) асып түсті. Алайда, Кешен 7 күннен кейін FoxP3+ жасушаларының шамадан тыс өсуіне себеп болды. 14 күннен кейін Кешен His48+hCD11b/c+ үлесін бақылау мәндеріне қайтарды. Полиоксидоний лейкоциттер мен лимфоциттердің 7 тәулікке үш еседен астам ұлғаюына ықпал етті, бірақ нейтрофилдер деңгейінде айтарлықтай өзгерістер тудырмады, ИЛ-1 $\beta$  және CD4+CD25+ жасушаларының көбеюін ынталандырмады. Кадмий мен қорғасынмен улану жағдайында Полиоксидоний бақылау мәндерінен төмен болып қалды және оның CTLA4+ үлесін және CTL деңгейін қалпына келтірудегі тиімділігі Кешенге қарағанда айтарлықтай төмен болды, бұл иммундық реакцияны қолдау қабілетінің аздығын көрсетеді.


5. Жүргізілген дискриминантты талдау нәтижелері CD45+CD45R(B220), CD4+, CD4+CTLA4+ және ИЛ-6 айнымалылары Me/AB, Me/AB/ПО және Me/AB/кешен топтарын кемсітуге мүмкіндік беретіндігін көрсетті. Деректерді талдау 14 тәулікке қарай кешен де, полиоксидония да ИЛ-6 белсенділігін төмендететінін, бірақ CD45+CD45R(B220) фенотипі бар В-лимфоциттерінің және асептикалық қабынуы бар егеуқұйрықтардағы CD4+ лимфоциттердің үлесінің қалпына келуіне ықпал етпейтінін көрсетті. Алайда, кешен CTLA4+ модуляциясында жоғары тиімділікті көрсетті, бұл иммундық реакцияны реттеуге және қабыну процестерін бақылауға айтарлықтай әсер етуі мүмкін. 14 күннен кейін препараттардың тиімділігі келесідей бөлінді: Кешен → полиоксидоний.

### Диссертация нәтижелерін апробациялау

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері баяндалды және талқыланды:

1. «Asfen.Forum, жаңа буын-2023» 1-ші Халықаралық форумы «Металлиндукцияланған иммуносупрессия жағдайында асептикалық қабынуды реттеу механиздерін зерттеу және патогенетикалық түзетудің жаңа тәсілдерін іздеу» ауызша баяндамасымен 5-6 маусым 2023 ж., ҚР, Алматы қ.
2. «Physiology in Focus 2023» халықаралық конференциясы (Тарту, Литва).
3. «Аллергология және иммунология: жетістіктер мен перспективалар» VII Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы «Ағынды цитофлуориметрия



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

көмегімен ауыр металл тұздарының әсерінен қабыну кезінде Т-реттеуші жасушалардың белсенділігін анықтау» ауызша баяндамасымен ҚР, Алматы қ., 21-23 қыркүйек 20.

4. Қырғыз мемлекеттік медицина академиясының 85 жылдығына арналған «ҚММА-2024 Ғылым күндері» атты жас ғалымдар мен студенттердің Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы, «Іргелі және сот медицинасының мәселелері» симпозиумы, «Кадмий мен қорғасын қосылыстары эксперименттік қабыну кезінде Т-реттеуші жасушалардың белсенділігін бұзады» деген ауызша баяндамамен ҚР, Бішкек, 11 сәуір 2024 жыл.

#### **Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша жарияланған жұмыстар:**

*1 мақала – Scopus ақпараттық базаларында индекстелген басылымда (Q2 (Molecular medicine) CiteScore 6.7.), 4 мақала – ҚР Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда, 4 тезис – халықаралық ғылыми конференциялар жинақтарында, пайдалы модельге 1 патент, 1 авторлық куәлік.*

**Диссертацияның құрылымы мен көлемі.** Жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерін сипаттаудан, өз зерттеулерінің тарауынан, қорытындылардан және практикалық ұсыныстардан тұрады. Библиографиялық тізімде 210 дереккөз бар. Диссертация 117 бетте көрсетілген, 20 кесте, 31 сурет және 2 қосымша бар.