

	<b>«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ</b> <b>НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»</b>	
	Кафедра патологической физиологии имени профессора А.Н. Нурмухамбетова	Аннотация

## АННОТАЦИЯ

### на диссертационную работу Кайранбаевой Гульгуль Кайранбаевны на тему «Металлиндукцированные нарушения регуляции воспалительного процесса в эксперименте и пути их патогенетической коррекции» представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина»

#### Актуальность темы исследования

Увеличение экологических рисков для здоровья населения, связанных с загрязнением окружающей среды тяжелыми металлами, является одной из неразрешенных проблем медицины. На фоне возрастающих экологических рисков перед медицинским и научным сообществом остро встает проблема хронизации воспалительных процессов. Загрязнение почвы, воды и воздуха тяжелыми металлами становится глобальной проблемой по мере быстрого промышленного развития и модернизации. Кадмий и свинец относят к наиболее токсичным загрязнителям окружающей среды (Genchi G., Sinicropi M.S., Lauria G., 2020). Накопление кадмия и свинца в организме вызывает побочные эффекты, приводящие к различным заболеваниям (Ebrahimi M., Khalili N., Razi S., Keshavarz-Fathi M., Khalili N., Rezaei N., 2020). Предполагается, что повышенный риск развития заболеваний может быть обусловлен иммунотоксическим эффектом свинца и кадмия и их способностью вызывать окислительный стресс (Ahamed M., Siddiqui M.K., 2007). Как известно, Трегги играют существенную роль в подавлении воспалительных реакций на завершающих этапах воспаления (Gootjes, C.; Zwaginga, J.J.; Roep, B.O. 2024). Однако, возможное влияние на их раннюю активацию солей кадмия и свинца остается не изученной. В связи с этим, в настоящем проекте будет изучена функциональная активность иммуносупрессорных субпопуляций (Treg) при (асептическом) воспалении на фоне действия солей тяжелых металлов. Результаты исследования существенно дополняют представления о механизмах патогенеза воспалительных процессов данными об участии в них эффекторных Т-лимфоцитов. Между тем, на основании доказательства прогностической роли Treg в регуляции воспалительного процесса становится очевидным поиск новых способов коррекции их экспрессионной активности. Новые знания позволяют рекомендовать необходимый дифференцированный подход к противовоспалительной терапии с учётом фазы, стадии и степени выраженности процесса, в том числе с учетом активации отдельных индукторов на ранних этапах развития воспаления. Treg-клетки подавляют иммунный ответ, снижая пролиферацию, дифференцировку, активацию, продукцию провоспалительных цитокинов, функциональную активность широкого спектра эффекторных клеток, как адаптивного, так и врожденного иммунитета, и, тем самым, контролируют иммунный гомеостаз (Shevach E.M., 2019). Натуральные Treg-клетки созревают в тимусе в ходе нормального биогенеза Т-лимфоцитов и, после выхода на периферию, участвуют в обеспечении периферической иммунологической толерантности. Натуральные Treg-клетки идентифицируют в периферической крови и вторичных лимфоидных органах по их конститутивной экспрессии CD4, CD25 и



Foxp3. Одной из наиболее значимых молекул, опосредующих иммуносупрессию Treg, является белковый рецептор класса check-point – CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4) (Turley A.E., Zagorski J.W., Kennedy R.C., Freeborn R.A., Bursley J.K., Edwards J.R., Rockwell C.E., 2019). В норме, Treg-клетки контролируют качество и силу противомикробных иммунных реакций для защиты организма от патогенных микробов, избегая при этом развития побочных иммунопатологий или неадекватных ответов на комменсальные патогены (Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M., 2015). В то время как их аккумуляция в опухолевом микроокружении вносит значительный вклад в создание толерогенного микроокружения и содействует развитию опухоли (Zou W., 2019). Деpletion натуральных Treg-клеток не только вызывает аутоиммунные заболевания, но и усиливает иммунные ответы на аллоантигены. Так, depletion Treg-клеток у мышей приводит к воспалительному заболеванию кишечника, что, вероятно, является результатом чрезмерного иммунного ответа на комменсальные бактерии в кишечнике (Singh B., Read S., Asseman C., Malmstrom V., Mottet C., Stephens L.A., Stepankova R., Tlaskalova H., Powrie F., 2021).

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в исследовании механизмов токсического влияния ксенобиотиков, до сих пор остается малоизученным влияние кадмия и свинца на течение воспалительного процесса и механизмы регуляции иммунного ответа, в частности, отсутствуют данные о связи между воздействием кадмия и свинца и активностью Treg-клеток. Понимание механизмов регуляции воспаления необходимо для правильного подбора патогенетической терапии, что во многом предотвращает неблагоприятные исходы воспалительных процессов.

**Цель диссертационного исследования:** изучить роль иммунных клеток, обладающих регуляторными и супрессорными функциями, в механизмах развития воспалительного процесса при металлндуцированной иммунодепрессии для поиска возможных путей патогенетической коррекции с помощью производных пиперазина.

**Задачи исследования:**

1. Провести микроскопическое исследование тимуса, брыжеечных лимфоузлов, очага воспаления на коже экспериментальных крыс с асептическим воспалением, предварительно затравленных кадмием и свинцом.

2. Изучить динамику изменений основных гематологических и иммунологических показателей, ассоциированных с возможными ключевыми механизмами регуляции воспаления, вызванного на фоне двухнедельной интоксикации солями кадмия и свинца.

3. Провести экспериментальную оценку регенеративного потенциала Комплекса по характеру изменений иммуноморфологических реакций в органах иммуногенеза опытных крыс.

4. Оценить гематологические показатели и фенотипический профиль селезеночных субпопуляций у опытных крыс с асептическим воспалением после коррекции Комплексом.

5. Установить ключевые изменения исследованных параметров под влиянием Комплекса и полиоксидония методом дискриминантного анализа.



## Методы исследования

Все эксперименты на животных соответствуют рекомендациям, изложенным в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и научных целях» и одобрены этическим комитетом Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова (протокол № 4(95) от 29.04.2020 г.).

### Лабораторные методы

**Гематологические исследования.** Для определения количества форменных элементов крови, содержания гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов были использованы следующие гематологические оборудования и расходные материалы: автоматический гематологический анализатор HumaCount 60TS, портативный гематологический анализатор DH 26 (производство DYMIND).

### Иммунологические исследования:

**Проточная цитофлуориметрия.** Исследования проводились с использованием акустически фокусирующего проточного цитофлуориметра Attune™ NxT (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США).

### Иммуноферментный анализ.

Для определения про- и противовоспалительных цитокинов использовали наборы Rat-ELISA-Kit, которые содержат цитокин-специфические улавливающие антитела, иммуноферментный анализатор спектрофотометр для микропланшетов Thermo Scientific Multiskan FC.

### Микроскопическое исследование

Микроскопическое исследование проводили в целях оценки морфологических изменений тимуса, брыжеечных лимфатических узлов и очага воспаления в тканях кожного покрова лабораторных крыс. При микроскопическом исследовании материала особое внимание мы обращали на изучение гистоморфологической картины фрагмента кожного покрова в области инъекций, так как развивался очаг воспаления, представленный гнойно-некротическими изменениями, также ткань тимуса и брыжеечных лимфатических узлов. Фрагменты ткани размером 0,5 см толщиной, длиной 1-1,5 см помещали на забуференный 10%-й формалин. После чего кусочки ткани фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах восходящей крепости, заливали в парафин, затем на микротоме готовили серийные срезы толщиной 5 мкм. Для гистологического метода исследования срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону.

После полученные препараты исследуют на световом микроскопе с высоким разрешением. Был использован слепой полуколичественный метод с оценкой от 0 до 3 баллов (0 – нет патологии, 1 – слабая, 2 – средняя, 3 – сильно выраженная патология), продолжающееся асептическое воспаление оценивали по размеру некротической зоны, припухлости мягких тканей, лейкоцитарной инфильтрацией, разрастанием кровеносных сосудов и фибробластов.

### Статистическая обработка данных

По результатам проведенных исследований описание количественных показателей производилось с помощью ППП STATISTIKA 7,0, SPSS версия 16 с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью U-



критерия Манна-Уитни, Вилкоксона, описание качественных признаков с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера, многофакторный логистический регрессионный анализ с использованием методики со свободным членом, без свободного члена, с последовательным включением и исключением независимых переменных. Использовали программу Excell, для построения графических изображений применяли программное обеспечение GraphPad Prism версия 10, выпущенное Graphpad Software.

#### **Объект исследования:**

– Объектами исследования научной работы являлись периферическая кровь, один из центральных органов иммунной системы – тимус, клетки селезенки – спленоциты, кожные покровы с моделированным асептическим воспалением и брыжеечные лимфатические узлы лабораторных животных (крыс).

Для постановки эксперимента были использованы 150 особей половозрелых не линейных самцов-крыс с массой тела 170 – 250 грамм ( $\pm 15$  грамм).

Сам дизайн эксперимента состоит из основных 8 серий:

- Интактные животные (ИЖ)
- Животным моделировали скипидар-индуцированное асептическое воспаление (АВ)
- Животные подвергались предварительной заправке солями тяжелых металлов (Металлы)
- Животным моделировали скипидар-индуцированное асептическое воспаление с предварительной заправкой солями тяжелых металлов Ацетата свинца и Хлорида кадмия (АВ+Металлы)
- Группа животных с моделированным асептическим и эталонным лечением (АВ+Полиоксидоний)
- Группа животных с моделированным асептическим и экспериментальным лечением (АВ+Комплекс)
- Группа животных с моделированным асептическим воспалением и с предварительной заправкой солями тяжелых металлов и эталонным лечением (Ме+АВ+Полиоксидоний)
- Группа животных с моделированным асептическим воспалением и с предварительной заправкой солями тяжелых металлов и экспериментальным лечением (Ме+АВ+Комплекс)

#### **Предмет исследования:**

– экспериментально разработанная новая модель металлиндуцированной иммуносупрессии опытных животных с асептическим воспалением.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Течение асептического воспаления у крыс, подвергавшихся двухнедельной пероральной заправке хлоридом кадмия и ацетатом свинца, в тимусе, брыжеечных лимфатических узлах и очаге воспаления сопровождается изменениями деструктивного характера в оба срока исследования.

2. Предварительная интоксикация соединениями свинца и кадмия у экспериментальных крыс с асептическим воспалением вызывает выраженные



дегенеративно-деструктивные изменения лимфоорганов и их структурных компонентов на всем протяжении эксперимента.

3. Ацетат свинца и хлорид кадмия индуцируют супрессорный фон на ранних этапах воспаления за счет активации Т-регуляторных лимфоцитов и их фенотипов  $CD4^+CTLA4^+$ ,  $CD4^+FoxP3^+$ , ингибирования пролиферативной активности гранулоцитарных и моноцитарных миелоидных клеток селезенки, а также снижения клеточных компонентов периферической крови, что способствует неблагоприятному исходу воспалительного процесса.

4. Комплекс улучшает структурные и регенеративные процессы в тимусе и лимфоорганах экспериментальных крыс

5. Комплекс наряду с полиоксидонием в исследованных параметрах периферической крови экспериментальных крыс с асептическим воспалением Комплекс способен оказать эффективность в устранении иммуотоксических проявлений тяжелых металлов.

6. Корректирующая эффективность Комплекса сопоставима с полиоксидонием.

#### **Результаты исследования:**

В данном разделе работы на модели асептического воспаления, индуцированного подкожной инъекцией скипидара, проведена макроскопическая и микроскопическая оценка структурных изменений в очаге воспаления у экспериментальных крыс в условиях предварительной интоксикации ацетатом свинца и хлоридом кадмия.

При микроскопическом исследовании материала особое внимание обращали на изучение гистоморфологической картины фрагмента ткани кожного покрова в области инъекций с очагом воспаления, представленные гнойно-некротическими изменениями, также тимуса и брыжеечных лимфатических узлов.

Было установлено, что под воздействием металлов наблюдаются выраженные патологические изменения в иммунной системе, кожных покровах и тканях тимуса и лимфоузлов у подопытных крыс. В тимусе через 7 и 14 суток после воздействия фиксируется заметное снижение числа лимфоцитов и структурные изменения, такие как однородность лимфоцитарной паренхимы, отек стромы и снижение количества телец Гассала. Эти признаки свидетельствуют о дегенеративных процессах и подавлении иммунной функции тимуса.

В брыжеечных лимфоузлах фиксируются дистрофические и некротические изменения клеток, снижение количества лимфоидных узелков с центром размножения, диапедезные кровоизлияния и полнокровие сосудов, что указывает на прогрессирующее ухудшение иммунной активности. Разрастание соединительной ткани и утолщение капсулы и трабекул лимфоидных узелков дополнительно указывает на хронизацию воспалительного процесса.

Исследование кожных покровов выявляет обширное гнойно-некротическое воспаление и лейкоцитарную инфильтрацию вокруг зоны инъекции, что свидетельствует о сильной локальной реакции. Через 7 суток зона некроза сохраняется, и начинается формирование грануляционной ткани, что является показателем частичной репаративной активности в зоне повреждения.



Таким образом, наблюдаемые изменения в тимусе, лимфоузлах и коже указывают на глубокое поражение иммунной системы и тканей при воздействии металлов, что требует разработки патогенетически обоснованных методов коррекции для предотвращения хронической иммунодепрессии и структурных нарушений в организме. Проанализировав количественные гематологические показатели у лабораторных животных, нами было установлено, что течение воспаления у крыс группы Me+AB сопровождалось слабым лейкоцитарным реагированием на скипидар-индуцированное повреждение.

В первую неделю исследования в картине крови крыс, предварительно затравленных кадмием и свинцом, наблюдали снижение в 2.2 раза от контроля общего количества лейкоцитов ( $M=4.3$ ,  $CO=0.7$ ;  $pK=0.009$ ) преимущественно за счет лимфоцитов, значения которых оказались в 3 раза ниже контроля ( $M=2.6$ ,  $CO=0.3$ ;  $pK=0.003$ ). Между тем, к этому сроку исследования показатели лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов группы AB были существенно выше показателей группы Me+AB в 3,5 раза ( $M_{лейкоциты}=15.2$ ,  $CO=2.2$ ;  $p_{Me/AB}=0,009$ ), 4.3 раза ( $M_{лимфоциты}=9.4$ ,  $CO=0.8$ ;  $p_{Me/AB}<0,0001$ ), 3 раза ( $M_{моноциты}=1.2$ ,  $CO=0.5$ ;  $p_{Me/AB}=0.0038$ ) и 2.7 раза ( $M_{нейтрофилы}=4.3$ ,  $CO=1.3$ ;  $p_{Me/AB}=0.004$ ) соответственно. Таким образом, период разгара воспаления у крыс группы Me+AB сопровождался резким снижением уровня лейкоцитов, особенно лимфоцитов. Примечательно, что в группе Me+AB под влиянием иммуносупрессорного воздействия солей свинца и кадмия общее содержание лейкоцитов, абсолютное содержание лимфоцитов не достигали контрольного уровня даже через 14 дней.

Таким образом, по исследованным показателям неспецифической резистентности можно заключить, что весь период эксперимента воспалительный процесс у опытных животных сопровождался низкой активностью нейтрофилов, что являлось характерной картиной депрессии иммунологической реактивности, вызванной солями свинца и кадмия. Течение воспаления осложнялось развитием анемии.

На следующем этапе работы мы оценивали влияние тяжелых металлов на уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ . В данном исследовании особое внимание уделено роли цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в развитии и регуляции воспалительного процесса. ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 являются ключевыми провоспалительными цитокинами, которые способствуют усилению воспалительного ответа, активируя эффекторные иммунные клетки и стимулируя их пролиферацию и дифференцировку. Эти молекулы также играют значимую роль в индукции острого воспаления и системного ответа организма. Уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в сыворотке животных оценивали через 7 и 14 суток после подкожного введения скипидара или металлов методом ИФА. Через 7 суток в группе AB развитие асептического воспаления сопровождалось более чем двукратным статистически значимым увеличением уровня ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крыс по сравнению с контрольным уровнем ( $M=208.5$ ,  $CO=58.0$ ;  $pK=0.0052$  против контроля  $M=82.2$ ,  $CO=11.2$ ). Под влиянием металлов в группе Me, а также после моделирования воспаления в группе Me+AB уровень ИЛ-1 $\beta$  существенно отставал от AB соответственно в 3,6 раза ( $M=57.1$ ,  $CO=27.0$ ;  $p_{AB}=0.0091$ ) и 6,1 раза ( $M=34,4$ ,  $CO=17.0$ ;  $p_{AB}=0.0003$ ). Через 14 суток в группе AB

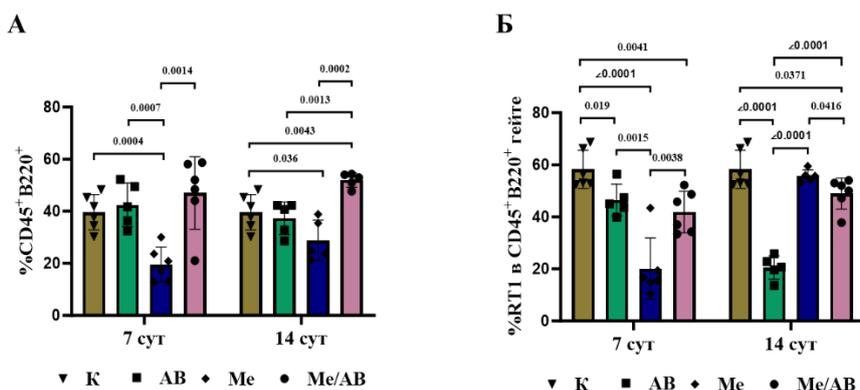


уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крыс вернулся к контрольным значениям, тогда как в группах Me и Me+AB оставались на уровне предыдущего срока исследования.

В результате проведенных исследований сывороточных цитокинов заключено, что снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в группах с интоксикацией тяжелыми металлами, в сравнении с группой AB, может указывать на нарушение регуляторных процессов, что, вероятно, обусловлено подавлением пролиферации иммунных клеток и усилением апоптоза под влиянием токсичных веществ. На 14-й день уровня ИЛ-6 в группе Me+AB приблизился к показателям группы AB, что может говорить о восстановлении частичной активности воспалительного ответа под влиянием металлов. Однако уровень ИЛ-1 $\beta$  в этой группе так и не достиг значений, близких к контрольным, что указывает на затяжной, но недостаточный восстановительный процесс при продолжающемся токсическом воздействии. Общая картина данных показывает, что кадмий и свинец не только подавляют синтез ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, но и, вероятно, препятствуют полноценному развитию воспалительного ответа, что может создавать предпосылки для хронического воспаления и более глубоких нарушений иммунной функции. Подавление ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 при интоксикации тяжелыми металлами свидетельствует о нарушении естественных защитных механизмов и изменении привычного течения воспалительного процесса, что может иметь долгосрочные последствия для иммунной системы и общей устойчивости организма к воспалительным стимулам. Уровень противовоспалительного цитокина TGF $\beta$  не показал значимых изменений, что не позволяет судить о его роли в реакции на воздействие тяжелых металлов и воспаление в данном эксперименте.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что кадмий и свинец оказывают выраженное подавляющее воздействие на ключевые механизмы воспаления, что может привести к нарушению естественных защитных механизмов организма и долгосрочным негативным последствиям для иммунной системы.

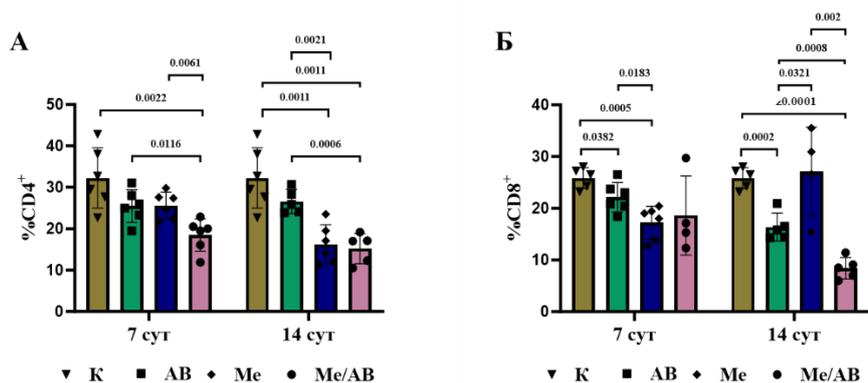
Количество В-клеток изучали методом проточной цитофлуориметрии, анализируя долю CD45<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>(CD45R)<sup>+</sup>-спленоцитов в лимфоцитарном гейте. В ходе исследования было обнаружено, что введение ХК и АС приводило к статистически значимому снижению относительного содержания В-клеток в группе Me на 50,6% через 7 суток ( $M=19.6$ ,  $CO=6.7$ ;  $pK=0.0004$ ) и через 14 суток на 27,4% ( $M=28.8$ ,  $CO=7.8$ ;  $pK=0.0036$ ) при сравнении с интактными животными ( $M=39.6$ ,  $CO=6.8$ ).



Обобщенные данные представлены в виде  $M \pm CO$ . Рисунок 1 – Доля CD45<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>, RT1<sup>+</sup> в CD45<sup>+</sup>B220<sup>+</sup> гейте- в динамике наблюдения.

При том, что соли кадмия и свинца через 7 суток вызывали повышение пролиферативной активности В-лимфоцитов (CD45R(B220), способность к экспрессии молекул МНС-II (RT1+ в CD45+CD45R(B220)+гейте) на ранних сроках воспаления в группе Me+AB была ниже средних контрольных значений на 28% ( $M=58.3$ ,  $CO=7.3$ ;  $pK=0.0041$ ).

Подобно влиянию на В-клетки, иммунотоксическое действие ХК и АС также проявлялось и при оценке основных эффекторных популяций Т-клеток (рисунок 2).



Обобщенные данные представлены в виде  $M \pm CO$ .

Рисунок 2 – Доля  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ - клеток к в динамике наблюдения

Установление баланса между эффекторными и регуляторными Т-лимфоцитами было важно при воспалении у крыс, подвергнутых интоксикации хлоридом кадмия и ацетатом свинца. Эти металлы в группе Me+AB снижали процент  $CD4^+$  лимфоцитов ( $M=18.5$ ,  $CO=3.9$ ) на первой неделе, отставая на 42,5% от значений контрольного уровня ( $M=32.2$ ,  $CO=7.3$ ;  $pMe/SI=0.0022$ ) и на 47,8% от AB ( $M=25.5$ ,  $CO=3.9$ ;  $pMe/SI=0.0116$ ) (рисунок 3.3 А). К 14 дню наблюдали продолжающееся статистически значимое снижение  $CD4^+$  лимфоцитов как по отношению к контролю на 52,8% ( $M=32.2$ ,  $CO=7.3$ ;  $pMe/SI=0.0011$ ), так и по отношению к SI на 42,7% ( $M=26.6$ ,  $CO=2.9$ ;  $pMe/SI=0.0006$ ). Снижение  $CD4^+$  лимфоцитов в оба срока исследования предположительно связано с тем, что тяжелые металлы нарушают пролиферацию и вызывают апоптоз лимфоцитов, что подтверждается ранними данными о повышенной чувствительности Th-клеток к токсическому действию металлов.

Дальнейший анализ Т-клеточных популяций показал, что асептическое воспаление сопровождалось постепенным снижением содержания  $CD8^+$  Т-клеток на 14,2% через 7 суток ( $M=22.1$ ,  $CO=2.9$ ;  $pK=0.0382$ ) и на 36,5% через 14 суток ( $M=16.4$ ,  $CO=22.7$ ;  $pK=0.0002$ ) по сравнению с контролем ( $M=25.8$ ,  $CO=2.0$ ) соответственно. Еще большее снижение %  $CD8^+$  Т-клеток наблюдали в группе Me+AB через 14 суток, значение которого оказались ниже как по отношению к контролю ( $M=25.8$ ,  $CO=2.0$ ), так и к AB ( $M=16.4$ ,  $CO=2.7$ ) и Me ( $M=17.1$ ,  $CO=8.6$ ) соответственно на 67,4% ( $pK<0.0001$ ), 48,8% ( $pAB=0.0008$ ) и на 69% ( $pMe=0.002$ ).

В данном исследовании идентификацию Treg-клеток проводили по фенотипу  $CD4^+CD25^+$ . Одним из ключевых аспектов исследования было наблюдение за

	<b>«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» КЕАҚ</b> <b>НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»</b>	
	Кафедра патологической физиологии имени профессора А.Н. Нурмухамбетова	Аннотация

популяцией Treg, которые играют важную роль в подавлении воспаления. Классическое течение асептического воспаления, представленное группой АВ ( $M=2.1$ ,  $CO=0.9$ ), сопровождалось статистически значимым снижением общей популяции Treg в 2 раза по сравнению с контролем ( $M=4.5$ ,  $CO=0.7$ ;  $p_{AB}=0.0004$ ). Через 14 суток процент Treg так и не достигал контрольного уровня несмотря на то, что имел тенденцию к накоплению.

Нормальный воспалительный процесс в группе АВ сопровождался постепенным снижением содержания CD4+CTLA-4+-клеток, достигающим статистической значимости по сравнению с КЖ к 14-му дню наблюдения ( $p=0,01$ ). Предварительное введение ХК и АС животным с воспалением приводило к значительно более высокому содержанию Treg-клеток на 7-й и 14-й день наблюдения по сравнению с группой АВ. Полученные данные свидетельствуют о том, что соединения свинца и кадмия нарушали нормальное течение воспалительного процесса, индуцируя повышенный иммуносупрессорный фон, предотвращающий адекватный ответ эффекторных иммуноцитов на антиген.

Более выраженное воспалительное бремя было связано с повышенной экспрессией FoxP3+ и прогрессированием его супрессорной активности в группе Me/SI, что обычно ассоциируется с ингибированием воспалительного процесса.

При анализе гранулоцитарной популяции клеток в динамике, мы отметили, что в группе АВ через 7 суток наблюдалось их незначительное снижение. Предварительная интоксикация тяжелыми металлами в группе Me в эти же сроки вызывала практически двукратное их снижение по сравнению с контролем ( $M=7.5$ ,  $CO=3.4$ ;  $p_K=0.0091$  против контроля  $M=13.5$ ,  $CO=2.3$ ), тогда как в группе Me+AB ( $M=2,2$ ,  $CO=1.6$ ;  $p_K<0.0001$ ) они оказались в 6 раз меньше контроля. Через 14 суток, в группе АВ снижение гранулоцитарной популяции клеток продолжалось и в 2 раза статистически значимо отставало от уровня контроля ( $M=7.8$ ,  $CO=2.5$ ;  $p_K=0.0006$  против контроля  $M=13.5$ ,  $CO=2.3$ ). Под влиянием металлов в группе Me гранулоцитарная популяция продолжала снижаться с более чем двукратным их снижением по сравнению с контрольным уровнем ( $p=0.0067$ ). Воспалительная реакция в группе Me+AB в этот срок исследования отмечалась двукратным повышением по сравнению с предыдущими результатами, но не достигала уровней АВ и контроля соответственно в 2 раза ( $M=4.1$ ,  $CO=1.2$ ;  $p_{AB}=0.0118$  против АВ  $M=7.8$ ,  $CO=2.5$ ) и в 3.3 раза ( $p_K=0.0118$  против контроля  $M=13.5$ ,  $CO=2.3$ ).

Таким образом, ежедневное введение хлорида кадмия и ацетата свинца оказывало значительное иммунотоксическое действие на организм животных, что выражалось в снижении уровней ключевых иммунных популяций, таких как В-клетки, CD4+ Th-клетки, моноциты и гранулоциты в селезенке. Это снижение подтверждает угнетающее воздействие тяжелых металлов на иммунную систему и нарушение нормальной иммунной регуляции. Динамика асептического воспаления, вызванного скипидаром, выявила снижение уровней МНСII-экспрессирующих В-клеток, CD8+, CD4+CD25+ клеток, Treg-клеток, моноцитов и гранулоцитов к 14 суткам, что может указывать на миграцию этих клеток к месту воспаления. Одновременно это снижение создает благоприятные условия для воспалительной реакции, снижая иммуносупрессивный фон.

	<b>«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ</b> <b>НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»</b>	
	Кафедра патологической физиологии имени профессора А.Н. Нурмухамбетова	Аннотация

Хлорид кадмия и ацетат свинца усиливают дисрегуляцию воспалительного процесса, что проявляется в снижении популяций CD8<sup>+</sup> и гранулоцитов, а также увеличении доли В-клеток и Treg-клеток. Этот эффект указывает на доминирование иммуносупрессивного фона и Th2-направленность иммунного ответа, что потенциально затрудняет полноценную противовоспалительную реакцию организма.

Полученные данные подтверждают, что интоксикация кадмием и свинцом нарушает баланс между различными типами клеток в иммунной системе, увеличивая иммунодепрессивные эффекты и способствуя иммунологической дисрегуляции. Это может привести к повышенной склонности к хронизации воспалительных процессов и снижению общего иммунного ответа. Наблюдения показывают, что воздействие тяжелых металлов вызывает выраженную дисрегуляцию воспалительного процесса, что требует дальнейшего изучения с целью разработки стратегий предотвращения и коррекции подобных иммунотоксических нарушений.

Применение Комплекса ускоряет заживление благодаря быстрому формированию грануляционной ткани, что выгодно отличает его от Полиоксидония, который не обеспечивает столь же эффективного восстановления и оставляет очаги воспаления с отеками и минимальной фиброзной тканью на 14 день.

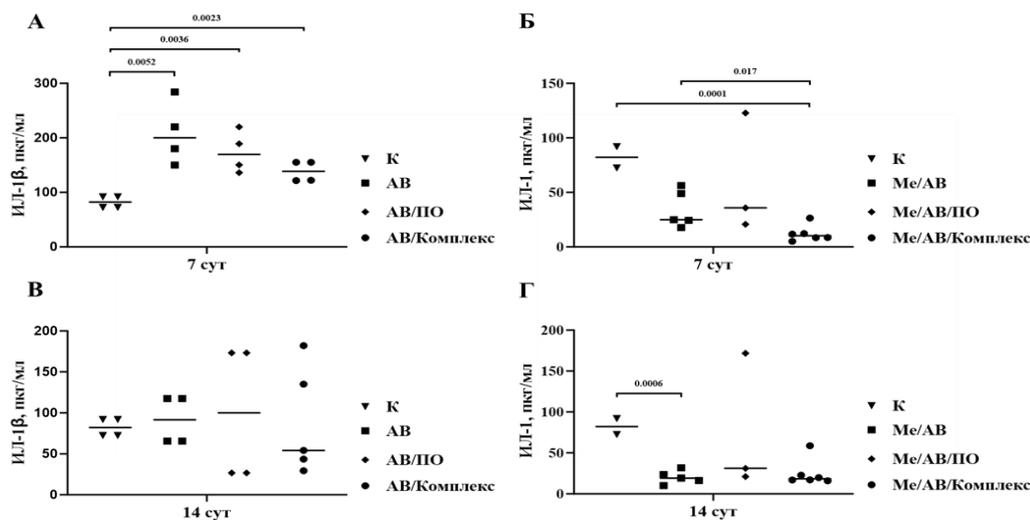
Экспериментальное изучение показателей периферической крови у крыс с экспериментальным воспалением, предварительно затравленных солями кадмия и свинца, после коррекции Комплексом показало, что Комплекс, также, как и полиоксидоний, способствует более чем трехкратному увеличению лейкоцитов и лимфоцитов по сравнению с Me+AB, более чем в 2 раза повышает содержание нейтрофилов, не снижая нарастания в последующий срок исследования.

На рисунке 3 представлены результаты исследования ИЛ-1 $\beta$  после коррекции Комплексом в сравнении с полиоксидонием. Коррекция Комплексом в течение недели в группе AB приводила к статистически значимому по сравнению с контролем ( $M=82.2$ ,  $CO=11.2$ ) увеличению в 2,5 раза ИЛ-1 $\beta$  ( $M=208.5$ ,  $CO=58.0$ ;  $pK=0.0023$ ), что оказалось сопоставимо с полиоксидонием (рис.3.4 А). Через 14 суток статистически значимых изменений в концентрации ИЛ-1 $\beta$  в сравниваемых группах не наблюдалось (рис.3.4 В). Течение асептического воспаления, вызванного на фоне затравки солями кадмия и свинца, Комплекс не корригировал, а значения ИЛ-1 $\beta$  ( $M=12.1$ ,  $CO=7.5$ ;  $pK=0.0001$ ) через 7 суток оказались статистически значимо ниже не только контроля ( $M=82.2$ ,  $CO=13.8$ ), но Me/AB ( $M=34.4$ ,  $CO=17.0$ ,  $p_{Me/AB/Комплекс}=0.017$ ) (рис.3.4 Б). Через 14 суток наблюдали аналогичную картину (рис.3.4 Г).

Далее мы изучали содержание в сыворотке ИЛ-6. Результаты показали, что Комплекс в группе Me/AB/Комплекс через 7 суток способствовал активации воспалительного ответа. Значительное снижение этого уровня через 14 суток свидетельствовало о частичной нормализации воспалительного ответа, хотя он оставался повышенным по сравнению с контролем. Сходство с эффектом полиоксидония говорит о потенциальном иммуностимулирующем эффекте Комплекса. В группе AB коррекция полиоксидонием и Комплексом приводила к более низкому уровню ИЛ-6, чем в группе АВ, что может свидетельствовать об их роли в модуляции воспалительной активности и снижении избыточного ответа.



Введение полиоксидония и Комплекса приводило к нормализации содержания В-лимфоцитов в группах АВ/РО и АВ/Комплекс на 14-й день наблюдения. Между тем, коррекция Комплексом группы Ме/АВ не стимулировала экспрессию молекулы МНС-II В-лимфоцитами ни через 7 суток воздействия, значения которых отставали от контрольного уровня в 1,5 раза ( $p=0,0004$ ), ни через 14 суток, не достигая уровня нелеченных крыс ( $p<0,0001$ ) и указывая на устойчивое угнетение антигенпрезентирующей функции В-клеток в условиях интоксикации тяжелыми металлами.



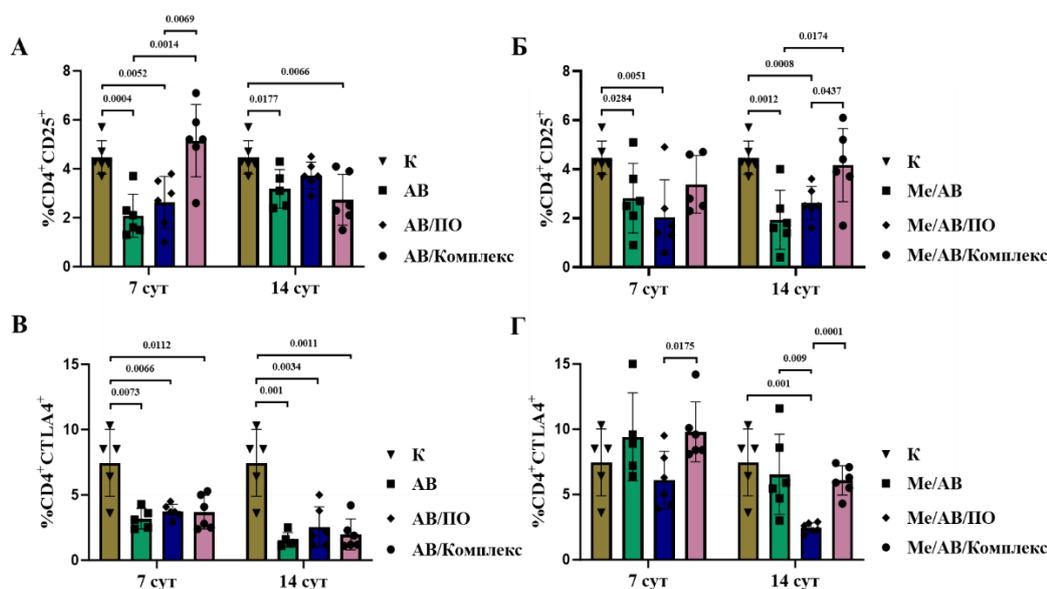
Обобщенные данные представлены в виде  $M \pm CO$ . Достоверность различий представлена как  $*p<0,05$ .

Рисунок 3 - Содержание ИЛ-1 в сыворотке периферической крови опытных крыс с асептическим воспалением после коррекции Комплексом.

Это, вероятно, свидетельствует о том, что Комплекс менее эффективен в восстановлении антигенпрезентирующей активности при наличии токсического воздействия кадмия и свинца.

Введение Комплекса показало значительное восстановление уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL, CD8+) к 14 дню наблюдения, доведя их содержание до контрольного уровня. Этот эффект был статистически значимым ( $p=0,00191$ ) и оказался более выраженным, чем у полиоксидония, что указывает на лучшую способность Комплекса поддерживать численность и активность CTL

Комплекс продемонстрировал значительное иммуностимулирующее действие на регуляторные Т-клетки (CD4+CD25+), поддерживая их уровень на уровне контроля через 7 суток и способствуя их восстановлению к 14 дню. В условиях интоксикации кадмием и свинцом Комплекс обеспечил стабилизацию и увеличение доли CD4+CD25+ клеток, превышая показатели группы Ме/АВ в 2 раза к концу исследования. Полиоксидоний, напротив, не оказал аналогичного эффекта на пролиферацию CD4+CD25+ клеток, оставаясь ниже контрольных значений в оба срока исследования. Эти данные свидетельствуют о преимуществе Комплекса в поддержке пролиферативной активности регуляторных Т-клеток и способности эффективно модулировать иммунный ответ, особенно в условиях интоксикации кадмием и свинцом.



Обобщенные данные представлены в виде  $M \pm CO$ . Достоверность различий представлена как  $*p < 0,05$ .

Рисунок 4 - Доля CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup> клеток опытных крыс, получавших Комплекс, в динамике наблюдения

Воздействие Комплекса в группе Me/AB возвращало долю CTLA4<sup>+</sup> до контрольного уровня, однако статистически значимо превышало эффективность полиоксидония в 1,7 раза ( $p=0.0175$ ) через 7 суток и в 2 раза ( $p=0.0001$ ) через 14 суток (рис. 4 Г). Это, возможно, является свидетельством способности Комплекса эффективно нормализовать уровни CTLA4<sup>+</sup> в условиях интоксикации, что может быть важным для восстановления иммунной функции после воздействия тяжелых металлов.

Более чем трехкратное нарастание доли CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> как по сравнению с контролем ( $p=0.0002$ ), так и по сравнению с Me/AB/ПО наблюдали в группе Me/AB/Комплекс ( $p=0.0001$ ) (рис. 3.5 Б). Через 14 суток как под влиянием Комплекса, так и полиоксидония доля CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> статистически значимо снижалась в 2 раза как по отношению к предыдущему сроку исследования, так и по отношению к Me/AB, но настолько же статистически значимо превышала значения контроля.

Резюмируя результаты проведенных исследований следует отметить, что применение Комплекса оказывало неоднозначное воздействие на уровень FoxP3<sup>+</sup> клеток в условиях асептического воспаления и интоксикации солями кадмия и свинца. В модели асептического воспаления Комплекс способствовал положительной динамике регуляторного звена иммунного ответа, обеспечивая значимое повышение доли FoxP3<sup>+</sup> клеток через 14 суток, что может способствовать эффективному контролю воспалительного процесса. Однако в условиях предварительной интоксикации кадмием и свинцом Комплекс вызывал избыточное нарастание доли FoxP3<sup>+</sup> клеток уже через 7 суток, что может способствовать чрезмерной активации регуляторного звена и, следовательно, потенциальному ослаблению иммунного



ответа. Несмотря на частичное снижение уровня FoxP3+ к 14 суткам, он оставался выше контрольных значений, что может поддерживать состояние иммунодепрессии.

Таким образом, несмотря на первоначальное увеличение доли CD4+FoxP3+ в ответ на применение Комплекса, результаты показывают, что его эффект не является стабильным и к 14 суткам уровень T-регуляторов снижается. Это свидетельствует о неспособности Комплекса поддерживать высокие уровни FoxP3+ в долгосрочной перспективе, что может ограничивать его эффективность в модуляции иммунного ответа и контроле воспалительных процессов.

Дальнейшие исследования были направлены на изучение доли гранулоцитарных и моноцитарных популяций в селезенке экспериментальных крыс, получавших Комплекс и полиоксидоний. В группе Me/AB недельная коррекция Комплексом оказалась неэффективной, тогда как через 14 суток Комплекс вернул долю His48+hCD11b/c+ до контрольных значений. Можно предположить, что наблюдаемое нами повышение клеточности селезенки в группе Me/AB/Комплекс через 14 суток по сравнению с 7 сутками, вероятно, было связано именно с иммуностимулирующим эффектом Комплекса на гранулоциты. Полиоксидоний в коррекции His48+hCD11b/c+ оказался неэффективным.

Таким образом, применение Комплекса показало значительный иммуностимулирующий эффект в условиях асептического воспаления и интоксикации, особенно на уровне гранулоцитов и моноцитов. Комплекс способствовал восстановлению иммунных показателей, возвращая уровни His48+CD11b/c- и His48+CD11b/c+ клеток к контрольным значениям через 14 суток, что свидетельствовало о возможной способности укреплять иммунный ответ при длительном применении. В сравнении с полиоксидонием, Комплекс оказался более эффективным в стимулировании иммунных клеток.

Математическое моделирование массива данных с применением метода дискриминантного анализа показало, что переменные CD45+CD45R(B220), CD4+, CD4+CTLA4+ и ИЛ-6 позволяют дискриминировать группы Me/AB, Me/AB/ПО и Me/AB/Комплекс. Анализ данных показывает, что к 14 суткам как Комплекс, так и полиоксидоний уменьшают активность ИЛ-6, но не способствуют восстановлению В-лимфоцитов с фенотипом CD45+CD45R(B220) и доли CD4+ лимфоцитов у крыс с асептическим воспалением. Однако Комплекс показывает более высокую эффективность в модуляции CTLA4+, что может существенно повлиять на регуляцию иммунного ответа и контроль воспалительных процессов.

Так, эффективность препаратов через 14 суток распределилась следующим образом: Комплекс → полиоксидоний.

### **Научная новизна работы**

Проведенная комплексная оценка, включавшая микроскопические исследования центральных и периферических органов иммуногенеза и очага воспаления, исследование клеточных и гуморальных компонентов иммунитета в селезенке и периферической крови у экспериментальных животных, подвергавшихся двухнедельной интоксикации кадмием и свинцом, расширила современное представление о том, что нарушение течения воспалительного процесса формируется многообразным комплексом взаимообусловленных



патологических механизмов. Установлено, что среди изученных показателей, для выявления особенностей течения воспалительного процесса через 7 и 14 суток наибольший интерес представляет количественная оценка Т регуляторных лимфоцитов, вовлекающихся в механизмы регуляции воспаления. Повышение через 7 суток экспрессионной активности CD4+, CD25+, Foxp3+ и CTLA-4+ повышает вероятность нарушения регуляции воспаления.

Снижение активности CD4+, CD8+, His48+CD11b/c+, His48+CD11b/c- внесли ясность в понимание механизма развития асептического воспаления, индуцированного на фоне предварительной интоксикации солями кадмия и свинца.

У крыс с асептическим воспалением проводили патогенетическую коррекцию нарушений, вызванных кадмием и свинцом. Впервые было использовано новое производное пиперазина – Комплекс, синтезированный в лаборатории АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова», в сравнении с полиоксидонием.

Впервые установлено, что Комплекс способствует улучшению регенеративных процессов в тимусе и ткани воспаления. Комплекс восстанавливает % CD8+, повышает активность ИЛ-6 и показывает более высокую эффективность в модуляции CD4+CD25+ и CTLA4+, чем полиоксидоний.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

Проведенная работа вносит определенный вклад в расширение современных представлений о патогенезе воспалительного процесса в условиях интоксикации тяжелыми металлами, способствует углубленному пониманию комплексных взаимодействий между центральными и периферическими органами иммуногенеза, участвующими в развитии воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о значимости Т-регуляторных лимфоцитов и их экспрессионной активности, а также изменениях в пролиферативной активности иммунных клеток, что позволяет понимать тонкие механизмы регуляции иммунного ответа на фоне вторичного иммунодефицита, вызванного интоксикацией соединениями тяжелых металлов, а также модуляции иммунного ответа при помощи вновь синтезированных соединений пиперазинового ряда.

Работа имеет прикладное значение, так как впервые был применен Комплекс, разработанный в лаборатории АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова», который показал эффективность в поддержании функций иммунной системы и регенерации поврежденных тканей. Полученные результаты применения Комплекса могут стать основой для дальнейших углубленных исследований нового производного пиперазина. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты исследований, могут быть включены в учебно-методический комплекс дисциплин на кафедрах медицинского и биологического профиля. Материалы также могут быть использованы на факультетах повышения квалификации для врачей-иммунологов, ВОП.

#### **Личный вклад докторанта**

Диссертант непосредственно участвовала в разработке идеи исследования, определении цели и задач, а также в проектировании и проведении экспериментов в качестве исполнителя научных проектов «Роль CD4+CD25+FOXP3+Tregs в регуляции воспалительного процесса: металлиндуцированные механизмы

	<b>«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ</b> <b>НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»</b>	
	Кафедра патологической физиологии имени профессора А.Н. Нурмухамбетова	Аннотация

иммуносупрессии и поиск новых методов патогенетической коррекции в эксперименте» (ВВГ, 2019-2021) и в качестве научного руководителя «Механизмы нарушения регуляции воспаления под влиянием химических экотоксикантов и новые способы их патогенетической коррекции», ГФ МНиВО РК «Жас Ғалым» (2022-2024). Диссертант внесла существенный вклад в выбор методов исследования, сбор и анализ данных, а также интерпретацию результатов. Диссертант активно участвовала во всех этапах исследования, включая подготовку образцов, забор биологического материала, анализ полученных данных и статистическую обработку. Диссертант принимала активное участие в выдвижении научной гипотезы, формулировании выводов, публикации результатов исследования в профильных научных журналах и на конференциях.

### Выводы

1. Микроскопическими исследованиями органов иммуногенеза у крыс с асептическим воспалением, вызванным на фоне предварительной интоксикации солями кадмия и свинца, выявлены выраженные структурные изменения лимфоорганов на всем протяжении эксперимента. В тимусе наблюдался отек и расширение перикапиллярных пространств, отек стромы, полнокровие сосудов и микрогеморрагии с апоптозом лимфоцитов (7 сут). Отек капсулы и уменьшение лимфоцитов в корковом слое, снижение количества тимических телец, полнокровные сосуды, кровоизлияния с лейкоцитами наблюдали через 14 суток. В брыжеечных лимфоузлах через 7 суток оказалось увеличенным количество больших и средних лимфоцитов, присутствовали плазматические клетки, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы. Через 14 суток общее количество лимфоцитов снижалось, нейтрофилы оставались на высоком уровне. В кожных покровах через 7 суток вокруг некроза отмечалась зона реактивного воспаления с отеком, лейкоцитарной инфильтрацией, фибробластами и капиллярами. К 14 суткам зона некроза уменьшалась, скапливались моноциты и лейкоциты, формировалась грануляционная ткань, капсула утолщалась.

2. Установлено, что к ключевым показателям нарушения регуляции воспаления в группе Me/AB относятся количественное снижение лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, выраженная анемия. Соли тяжелых металлов на ранних сроках воспаления снижают экспрессию молекулы МНС-II (RT1+ в CD45+CD45R(B220)+гейте) в группе Me+AB на 28%. Течение воспаления усугубляется снижением CD4+ лимфоцитов соответственно на 42,5% и 52,8% по сравнению с контролем в оба срока исследования, повышением доли FoxP3+ и CTLA4+ в ранней стадии воспаления, создающий супрессорный фон для развертывания воспалительной реакции. Воспаление через 2 недели характеризуется снижением дифференцировки гранулоцитарных лейкоцитов в селезенке, снижением лимфоцитарного пула лейкоцитов. Кадмий и свинец подавляют синтез ИЛ-1β и ИЛ-6 в оба срока исследования, препятствуя полноценному развитию воспалительного ответа.

3. Введение Полиоксидония способствует структурным изменениям в тимусе и лимфоузлах, что отражается в повышении лимфоцитарной активности и регенерации тканей. Восстановительные процессы в тимусе и лимфоузлах



свидетельствуют о реактивной адаптации иммунной системы, однако более выраженного фиброзного заживления кожного покрова не происходит. Применение производного пиперазина в группе опытных животных приводит к заметному утолщению коркового вещества и образованию грануляционной ткани, что способствует улучшению регенеративных процессов. Уменьшение участков некроза и развитие грануляционной ткани указывает на его более высокую эффективность в сравнении с Полиоксидонием. В отличие от Комплекса, применение Полиоксидония не приводит к заметному ускорению заживления. Через 14 суток в зоне воспаления остаются отёки и недостаточно развитая фиброзная ткань, что подтверждает меньшую эффективность Полиоксидония в условиях воспаления, вызванного интоксикацией металлами.

4. Коррекция воспаления, вызванного интоксикацией кадмием и свинцом, показала, что Комплекс на 7 сутки более чем в 3 раза увеличивал количество лейкоцитов и лимфоцитов, а также более чем в 2 раза содержание нейтрофилов, не снижая их количество в последующие сроки. Комплекс не изменял уровень ИЛ-1 $\beta$ , но повышал ИЛ-6. Он не стимулировал экспрессию МНС-II, оставаясь ниже контрольного уровня. Комплекс восстанавливал уровень CD8<sup>+</sup> до контрольных значений ( $p=0,00191$ ), что было более выражено, чем у Полиоксидония. Комплекс удерживал долю CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> на контрольном уровне, превышая значения группы Me/AB в 2 раза к 14 дню. Он восстанавливал долю CTLA4<sup>+</sup>, что статистически значимо превышало эффективность Полиоксидония в 1,7 раза ( $p=0,0175$ ) через 7 суток и в 2 раза ( $p=0,0001$ ) через 14 суток. Однако Комплекс вызывал избыточное нарастание FoxP3<sup>+</sup> клеток через 7 суток. Через 14 суток Комплекс вернул долю His48+hCD11b/c<sup>+</sup> до контрольных значений. Полиоксидоний вызвал более чем трехкратное увеличение уровня лейкоцитов и лимфоцитов через 7 суток, но при этом не оказывал значительного влияния на количество нейтрофилов, ИЛ-1 $\beta$ , а также не стимулировал пролиферацию клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>. В условиях интоксикации кадмием и свинцом Полиоксидоний оставался ниже контрольных значений, а его эффективность в восстановлении доли CTLA4<sup>+</sup> и уровня CTL была значительно ниже, чем у Комплекса, что свидетельствует о менее выраженной способности поддерживать иммунный ответ.

5. Результаты дискриминантного анализа показали, что через 7 суток группа Me/AB характеризуется значительными различиями по отношению к группам Me/AB/ПО и Me/AB/Комплекс, что выражается в снижении уровней лимфоцитов, а также уменьшении доли CD11+His<sup>-</sup> и CD4<sup>+</sup> лимфоцитов. Недельная коррекция Комплексом эффективнее восстанавливала процент гранулоцитарных селезеночных популяций (CD11+His<sup>+</sup>) по сравнению с полиоксидонием, тогда как лечение полиоксидонием в этот срок исследования было более эффективным по восстановлению доли CD4<sup>+</sup> лимфоцитов. Через 14 суток переменные CD45+CD45R(B220), CD4<sup>+</sup>, CD4+CTLA4<sup>+</sup> и ИЛ-6 позволяют дискриминировать группы Me/AB, Me/AB/ПО и Me/AB/Комплекс. Анализ данных показал, что к 14 суткам как Комплекс, так и полиоксидоний уменьшали активность ИЛ-6, но не способствовали восстановлению В-лимфоцитов с фенотипом CD45+CD45R(B220) и доли CD4<sup>+</sup> лимфоцитов у крыс с асептическим воспалением. Однако Комплекс

	<b>«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ</b> <b>НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»</b>	
	Кафедра патологической физиологии имени профессора А.Н. Нурмухамбетова	Аннотация

показал более высокую эффективность в модуляции CTLA4+, что может существенно повлиять на регуляцию иммунного ответа и контроль воспалительных процессов. Эффективность препаратов через 14 суток распределилась следующим образом: Комплекс → полиоксидоний.

### **Апробация результатов диссертации**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

1. 1-й Международный форум «Asfen.Forum, новое поколение-2023» с устным докладом «Изучение механизмов дисрегуляции асептического воспаления в условиях металлиндуцированной иммунодепрессии и поиск новых способов патогенетической коррекции» 5-6 июня 2023 г., РК, Г. Алматы.
2. Международная конференция «Physiology in Focus 2023» (Tartu, Lithuania).
3. VII Международная научно-практическая конференция «Аллергология и иммунология: достижения и перспективы» с устным докладом «Определение активности Т регуляторных клеток при воспалении на фоне действия солей тяжелых металлов с помощью проточной цитофлуориметрии» РК, г. Алматы, 21-23 сентября 20.
4. Международная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов «Дни Науки КГМА-2024», посвященной 85-летию Кыргызской государственной медицинской академии, Симпозиум «Вопросы Фундаментальной и Судебной медицины», с устным докладом «Соединения кадмия и свинца нарушают активность Т-регуляторных клеток при экспериментальном воспалении» КР, Бишкек, 11 апреля 2024 года.

### **Опубликованные работы по результатам диссертационного исследования:**

*1 статья – в издании, индексированном в информационных базах Scopus (Q2 (Molecular medicine) CiteScore 6.7), 4 статьи – в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК, 4 тезиса – в сборниках международных научных конференций, 1 патент на полезную модель, 1 авторское свидетельство.*

**Структура и объем диссертации.** Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, выводов, и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 210 источников. Диссертация изложена на 117 страницах, содержит 20 таблиц, 31 рисунок и 2 приложения.