

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

члена экспертной комиссии диссертационного совета Д 14.18.585 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Кыргызско-Российском Славянском университете им. Б.Н. Ельцина и УНПК МУК Куттубаева О.Т. – д.м.н., профессора по диссертации Балабековой Марины Казыбаевны на тему: «Влияние металлиндуцированного угнетения реактивности организма на течение экспериментального воспаления и пути его коррекции», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология

После проведения всесторонней оценки представленной к рецензированию диссертационной работы эксперт пришел к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите.

Представленная докторская диссертация Балабековой М.К. на тему: «Влияние металлиндуцированного угнетения реактивности организма на течение экспериментального воспаления и пути его коррекции» соответствует профилю диссертационного совета Д 14.18.585.

Диссертационная работа имеет экспериментальный характер и преследует цель: Изучить течение асептического воспаления у животных, подверженных комбинированному воздействию ванадия и хрома, с целью разработки новых способов патогенетической коррекции. С целью реализации поставленной цели сформулированы и реализованы следующие задачи:

1. Провести комплексную оценку ванадий- и хромассоциированных нарушений иммуноопосредованных механизмов регуляции воспаления по результатам гематологических, иммунологических и микроскопических исследований очага воспаления.

2. Оценить влияние соединений ванадия и хрома на течение асептического воспаления у экспериментальных животных по результатам количественной оценки селезеночных субклеточных популяций с фенотипами His48+CD11b/c+, His48HighCD11b/c+, His48lowCD11b/c+, CD3+CD4+, CD3+CD4+IFN γ +, CD3+CD4+IL-4+, CD8+.

3. Провести микроскопическую оценку структурных изменений в костном мозге, тимусе, селезенке и брыжеечных лимфатических узлах после двухнедельной интоксикации соединениями ванадия и хрома и вызванного на этом фоне асептического воспаления у опытных крыс.

4. Установить наиболее информативные иммунологические показатели, ассоциированные с манифестацией воспаления, и отражающие ключевые механизмы ванадий- и хроминдуцированной иммунодепрессии.

5. Оценить динамику изменений основных иммунологических показателей крови опытных крыс, ассоциированных с

металлиндуцированной иммунодепрессией после патогенетической коррекции при помощи оксифосфоната и рувимиона.

6. Оценить картину репаративных изменений в лимфоорганах крыс после патогенетической коррекции оксифосфонатом и рувимином.

7. Выявить иммуномодулирующие свойства препаратов, позволяющие установить их отличительные особенности в группах сравнения.

Перед решением поставленных задач автор выдвигает гипотезу, что *если* основу изучения механизмов повреждающего действия повсеместно распространенных соединений ванадия и хрома составят: комплексный подход с применением современных достижений системной биологии, позволяющий установить количественный и качественный фенотипический профиль основных иммунокомпетентных клеток в центральных и периферических органах иммуногенеза, включая новую методологию исследования миелоидных предшественников гранулоцитов и моноцитов в селезенке, роль которых в последнее время стали изучать в механизмах опухолевого роста, степень преимущественной дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов на Th-1 и Th-2, соотношение про- и противовоспалительных цитокинов; установление причинно-следственных связей между воздействием солей ванадия и хрома и изменением активации отдельных звеньев иммунитета: выявление совокупных механизмов нарушения регуляторного влияния важных звеньев этих механизмов на течение воспалительного процесса, *то*, в свете открывшихся новых сведений, позволит сформировать представление о роли металлиндуцированной иммунодепрессии в патогенезе хронизации воспалительного процесса и позволит разработать принципиально новые подходы патогенетической коррекции.

Реализация поставленных задач обеспечивалась комплексом запланированных исследований на соответствующих сериях эксперимента с белыми беспородными крысами-самцами с соблюдением этических норм и правил работы с лабораторными животными. Комплекс исследований включал гематологические, иммунологические, цитологические, микроскопические, морфологические и морфометрические методы, позволившие автору получить новые результаты и раскрыть тему диссертационного исследования. Примененный автором диссертационного исследования комплекс проведенных мероприятий соответствует требованиям к исследованию по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

2. Актуальность темы диссертации

Изменения структуры и функций разных компонентов адаптивного и генетически детерминированного иммунитета, обусловленного развитием вторичного иммунодефицитного состояния, могут быть не только следствием заболеваний, но и неблагоприятного воздействия химических экотоксикантов. Металлы способны модулировать деятельность иммунокомпетентных клеток с помощью различных механизмов. В зависимости от конкретного металла, его концентрации и биологической

доступности, чистым результатом может быть иммуностимуляция или иммуносупрессия. Суть общей обеспокоенности заключается в том, что металлы могут нарушить иммунный гомеостаз посредством модуляции иммунорегуляторной деятельности, что может привести либо к иммунодефициту, либо к аутоиммунным заболеваниям. Примером может служить течение воспалительного процесса на фоне дизрегуляции иммунной системы, вызванной интоксикацией соединениями металлов.

Нарушение регуляции воспалительного процесса приводит к существенному изменению его течения. При этом защитный потенциал организма снижается, а механизмы разрушения тканей, наоборот усиливаются, что проявляется в хронизации процесса, переходе воспаления из нормергического в гипо- или гиперергическую форму, что приводит к тяжелым клиническим осложнениям. Поэтому процессы регуляции воспаления, причины, механизмы и последствия дизрегуляции являются предметом изучения патофизиологии. В связи с чем, поиски путей решения возникших проблем продиктованы актуальностью выбранной темы и необходимостью изучения показателей, наиболее полно отображающих состояние иммунной системы и играющих ключевую роль в формировании иммунологической реактивности.

Это подтверждает, что научное исследование, выполненное соискателем, представляется весьма актуальным и важным.

3. Научные результаты

В диссертационном исследовании представлены следующие новые научно-обоснованные фундаментальные исследования, результаты которых имеют немаловажное значение для патофизиологии:

Результат 1. Течение асептического воспаления, вызванного на фоне интоксикации метаванадатом аммония и дихроматом калия, сопровождалось незначительной провоспалительной активностью IL-6 в первый и последний сроки эксперимента. Вместе с тем, течение экспериментального воспаления усугублялось вмешательством противовоспалительной активности IL-10 в первый срок и TGF- β во все сроки исследования, что существенно повлияло на развитие и исход воспалительного процесса у опытных крыс. Предполагается, что соли ванадия и хрома способны индуцировать иммуносупрессорные свойства за счет ингибирования способности клеток к дифференцировке в зрелые гранулоциты и моноциты, что подтверждено постепенным системным накоплением клеток с фенотипами His48⁺/CD11b/c⁺, His48^{High}/CD11b/c⁺ и His48^{low}/CD11b/c⁺ и одновременной T-клеточной анергией в селезенке опытных крыс с экспериментальным воспалением (гл. 3.1).

Результат 2. Под влиянием солей ванадия и хрома снижается клеточность костного мозга, встречаются дегенеративные изменения клеток миелоидного и лимфоидного происхождения с признаками апоптоза. В тимусе отмечается прогрессирующее снижение клеточности тимуса, делимфатизация коркового слоя, расширение мозгового вещества с преобладанием в нем дистрофически измененных малодифференцированных

лимфоцитов, истонченных эпителиоцитов и телец Гассалья с кистозными формами. В брыжеечных лимфатических узлах отмечаются гиперплазия субкапсулярной (тимуснезависимой) зоны и снижение кортико-медуллярного индекса паракортикальной (тимусзависимой) зоны с сохранением признаков гиперплазии, увеличение массы лимфатических узлов к клеточному содержанию вследствие разрушения почти половины всех лимфоцитов (гл. 3.2).

Результат 3. К двухнедельному сроку эксперимента у опытных крыс, получавших ОФ, картина воспаления была представлена развитием гнойного экссудата, гистологически наблюдали наличие очага некроза и только начинающуюся организацию очага воспаления. Аналогичные результаты получены с рувиномом. Из вышеизложенного сделан вывод, что эффективность коррекции ОФ и рувиномом более выражена в 1-й и 7-й сроки эксперимента. Однако по завершению лечения их эффективность снижается. ПО продемонстрировал пролонгирующую эффективность, что к 14-м суткам исследования приводило к нивелированию последствий асептического воспаления, вызванного на фоне предварительной интоксикации ВА и ДК.

Приведенные данные свидетельствуют о сопоставимой с ПО существенной способности ОФ и рувина корригировать нарушения метаболической и поглотительной активности нейтрофилов, в условиях асептического воспаления, вызванного на фоне предварительной интоксикации ванадием и хромом. Установлено, что максимальный иммуномодулирующий эффект показал ОФ, что проявилось большей по сравнению с ПО пролиферативной активностью CD4⁺-лимфоцитов, которая к 14 суткам исследования имела тенденцию к снижению. К 3-му сроку эксперимента эффективность рувина оказалась близка к ОФ за счет нарастания хелперной активности, что указывало на его более отдаленную эффективность. Все препараты оказались эффективны в модуляции провоспалительной активности IL-6, однако эффективность ОФ превосходит ПО. ОФ в последний срок эксперимента существенно повышал противовоспалительную активность IL-10, тогда как под влиянием ПО противовоспалительная активность TGF- β на всем протяжении эксперимента имела тенденцию к снижению. Иммуномодулирующая эффективность препаратов по отношению к клеточным популяциям селезенки убывала в направлении: ПО \geq ОФ (гл. 3.3).

Результат 4. Установленная с 7 суток эксперимента эффективность патогенетической коррекции при помощи ОФ заключалась в приросте пролиферативной активности палочкоядерных нейтрофилов, миелоцитов, эозинофилов и полихроматофильных нормоцитов эритроцитарного ростка, а также в тенденции к восстановлению лимфоцитов, тогда как к последующему сроку исследования к нарастающему пулу клеточных элементов присоединились лимфоциты и моноциты. Эффективность ОФ по способности восстанавливать клеточный состав эритроцитарного ростка сопоставима с ПО. Начиная с 7 суток исследования, рувимином полностью

нивелирует токсические эффекты солей ванадия и хрома в костном мозге за счет восстановления, а в последующем (через 14 суток) повышения пролиферативной активности зрелых и юных форм нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. Рувимин лучше, чем ОФ стимулирует гиперпластические процессы в гранулоцитарно-моноцитарном ростке кроветворения. В отличие от ОФ руvimин не восстанавливает клеточный состав эритроцитарного ростка

Морфологические признаки истощения тимуса, вызванные двухнедельной интоксикацией соединениями ванадия и хрома, под влиянием препаратов восстанавливались уже на ранних этапах эксперимента, проявляясь гиперплазией его корковой и мозговой зон, и поэтапно наблюдались в течение всего эксперимента, из чего заключено: патогенетическая эффективность оксифосфоната и руvimина сопоставима с препаратом сравнения полиоксидонием во все сроки исследования.

Брыжеечные лимфатические узлы после коррекции ОФ в начале эксперимента реагировали гиперплазией как субкапсулярной, так и паракортикальной зон, что являлось показателем продолжающегося антигенного раздражения из зон повреждения. Через 14 суток гиперпластические процессы сохранялись только в паракортикальной (тимусзависимой) зоне.

Под влиянием руvimина в брыжеечных лимфатических узлах опытных крыс с асептическим воспалением активация паракортикальной зоны и утолщение коркового слоя в начале эксперимента приводила к гиперплазии коркового слоя и увеличению КМИ. Пунктат лимфатических узлов большей частью был представлен лимфоцитами и меньшей - пролимфоцитами, что полностью соответствовало картине животных с АВ (гл. 3.4).

Результат 5. Начиная с 7 суток исследования эффективность руvimина оказалась сопоставима с ПО, которая продемонстрирована его способностью восстанавливать содержание эритроцитов, нивелировать токсические эффекты хрома, стимулировать пролиферативную активность селезеночных МСК мон и Тх1. Через 14 суток ОФ и руvimин наряду с ПО дискриминируют с группой Me+AB улучшенными показателями переменных ФГ инд, ФГ сп, Тх2, лимфоциты абс и TGF β (гл. 3.5).

Результат 6. Результаты исследований с животными, несмотря на разные механизмы влияния, достаточно убедительно демонстрируют синергизм иммуномодулирующего действия препаратов в отношении фагоцитарного звена иммунитета. Следует отметить, что препараты, несмотря на существенное различие в структуре, имеют определенное сходство в механизмах клеточных эффектов. Особое место среди препаратов занимает оксифосфонат, однако существует необходимость более детального исследования механизмов эффективности оксифосфоната на молекулярно-биологическом уровне, в соответствии с современными требованиями (гл. 3.6).

4. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации

Результат 1. Установлено, что инкубация металлами приводит к задержке репаративной фазы воспаления. Экспериментальное воспаление под влиянием метаванадата аммония и дихромата калия сопровождается индукцией противовоспалительных ИЛ-10 и TGF- β , дисфункцией CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, макрофагов; развитием анемии.

Результат 2. Впервые показано нарушение дифференцировки предшественников гранулоцитов с фенотипом His48+/CD11b/c+, CD4+ Т-лимфоцитов на Th1 и Th2 лимфоциты, CD3+CD8+ Т-лимфоцитов в селезенке опытных крыс с экспериментальным воспалением, вызванным на фоне предварительной интоксикации ванадием и хромом.

Результат 3. Заключено, что соединения ванадия и хрома вызывают деструктивные изменения костного мозга, выраженные структурные изменения лимфоорганов с дистрофически измененными клетками и их скудностью на всем протяжении эксперимента.

Результат 4. Приведены наиболее информативные показатели ванадий- и хроминдуцированных нарушений иммунологической реактивности организма опытных крыс: снижение лимфоцитов с кластерами дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, угнетение Th1 и Th2 иммунных ответов, снижение содержания эритроцитов и гемоглобина, нарушение дифференцировки в селезенке His48+/CD11b/c+, His48 High/CD11b/c+ и снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов.

Результат 5. Впервые в эксперименте с животными с асептическим воспалением, вызванным на фоне предварительной интоксикации соединениями ванадия и хрома, в качестве патогенетической терапии были применены оксифосфонат и рувимин. Установлена избирательная иммуномодулирующая эффективность препаратов в отношении различных клеточных компонентов иммунной системы.

Результат 6. Впервые установлено, что оксифосфонат и рувимин нивелируют гематотоксические эффекты соединений ванадия и хром, восстанавливают клеточность костного мозга сопоставимо с полиоксидонием. Оксифосфонат модулирует раннюю активацию тимуса и более поздние гиперпластические процессы в брыжеечных лимфатических узлах. Рувимин в брыжеечных лимфатических узлах стимулирует раннюю гиперплазию паракортикальной (тимусзависимой) зоны.

Результат 7. Впервые установлена способность рувимины во второй срок исследования восстанавливать содержание эритроцитов, нивелировать токсические эффекты хрома, стимулировать пролиферативную активность селезеночных МСК мон и Тх1. Через 14 суток ОФ и рувимин стимулируют спонтанный и индуцированный фагоцитоз, Тх2, абсолютное содержание лимфоцитов и TGF β .

5. Степень новизны каждого научного результата (положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации

- Проведенными исследованиями установлено, что комбинированное воздействие метаванадата аммония и дихромата калия замедляет пролиферативные процессы в воспаленной ткани, разрешение воспаления и приводит к разрушительным изменениям в тимусе. Воздействие метаванадата аммония и дихромата калия смещает выработку провоспалительного ИЛ-6 в выработку противовоспалительного ИЛ-10 во время острой фазы воспаления, препятствует распространению нейтрофилов у крыс со стерильным воспалением. Предварительная обработка метаванадатом аммония и дихроматом калия устраняет системное накопление клеток His48HighCD11b / c +, значительно подавляет продукцию цитокинов IFN γ и ИЛ-4 CD4+ Т лимфоцитами.

- Получены новые данные об общих закономерностях функционирования иммунной системы при ванадиево-хромовых интоксикациях, которые позволили охарактеризовать состояние иммунитета как иммунологический дисбаланс дизрегуляторного генеза, являющегося следствием развившегося вторичного иммунодефицитного состояния.

- Получены новые данные об иммуномодулирующем влиянии нового синтетического биологически активного вещества оксифосфонат, полученного в лаборатории АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова», при интоксикациях, вызванных ванадием и хромом. Впервые установлено, что оксифосфонат повышает пролиферативную активность нейтрофилов, оказывает антианемическую эффективность, восстанавливая эритроциты крови. Оксифосфонат обладает лучшими мембранопротекторными свойствами по сравнению с другими препаратами, повышает функциональную активность нейтрофилов, модулирует провоспалительную активность ИЛ-6 на ранних этапах эксперимента, на поздних – противовоспалительную активность ИЛ-10. Оксифосфонат как и полиоксидоний вызывает активацию костного мозга и тимуса, модулирует Th1 иммунный ответ на более ранних этапах эксперимента

- Установлены новые сведения о протективной роли рувимины при иммунодепрессии, вызванной соединениями ванадия и хрома. На ранних этапах эксперимента рувимин модулирует провоспалительную активность ИЛ-6, на поздних – противовоспалительную активность TGF- β . Рувимин активизирует костный мозг и тимус аналогично полиоксидонию и оксифосфонату, повышает пролиферативную активность Th1 и эффективнее этих препаратов сдерживает накопление MDSC в селезенке крыс.

- Впервые изучено течение асептического воспаления у интактных крыс и животных с депрессией иммунологической реактивности, вызванной соединениями ванадия и хрома. Проведена комплексная оценка показателей, характеризующих состояние иммунологической реактивности организма опытных крыс, с проведением иммунологических, гематологических, морфологических, морфометрических и цитологических методов

исследований центральных и периферических органов иммуногенеза и очага воспаления (костного мозга, тимуса, брыжеечных лимфатических узлов, ткани воспаления).

- Впервые в качестве патогенетической коррекции асептического воспаления, вызванного на фоне депрессии иммунологической реактивности, развившейся вследствие двухнедельной интоксикации ванадием и хромом, применены оксифосфонат и рувимин в сравнении с полиоксидонием. Получены новые данные об избирательном иммуномодулирующем влиянии изученных препаратов у крыс с асептическим воспалением, вызванным на фоне металлиндуцированной депрессии иммунологической реактивности.

6. Оценка внутреннего единства и направленности полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи

Докторская диссертация Балабековой М.К. на тему: «Влияние металлиндуцированного угнетения реактивности организма на течение экспериментального воспаления и пути его коррекции» представляет собой комплексное исследование приоритетного научного направления, выполненного по специальности 14.03.03. - патологическая физиология.

Диссертационная работа является самостоятельным научным трудом. Данные полученные автором, имеют внутреннее единство, в них прослеживается взаимосвязь полученных результатов, позволивших достичь решения цели и задач работы. Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны. При этом комплексный подход в изучении проблемы позволил авторам получить результаты, имеющие научно-практическое значение.

7. Практическая значимость полученных результатов

Развитие воспалительного процесса на фоне дисрегуляции иммунной системы, вызванной интоксикацией соединениями металлов, может привести к летальным последствиям. Установление причинно-следственных связей нарушений отдельных звеньев иммунитета существенно для раскрытия механизмов, определяющих эти особенности, и может стать прорывом в понимании патогенеза заболеваний, связанных с экологией, иммунопатологией и воспалением. Полученные результаты исследований позволят расширить понимание практикующим врачом патогенетических механизмов токсического влияния ванадия и хрома на организм с целью правильного выбора способа коррекции, а также разработать принципиально новые подходы к персонифицированной диагностике, профилактике и лечению экологенных иммунопатологий.

8. Подтверждение опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации

Основные положения диссертации доложены в 12 международных конференциях, отражены в 54 научных статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК КР.

1. Oral administration of ammonium metavanadate and potassium dichromate distorts the inflammatory reaction induced by turpentine oil injection in

male rats [Text] / Marina K. Balabekova, Yekaterina O. Ostapchuk, Yuliya V. Perfilyeva et al. // Drug and Chemical Toxicology. - 2019, March 8, DOI:10.1080/01480545.2019.1585446

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

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

4. Балабекова М.К. Течение экспериментального воспаления на фоне металлиндуцированной иммунодепрессии (обзор) [Текст] / М.К. Балабекова // Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. 2010. - №2. – С. 32-34.

5. Влияние казкаина на показатели неспецифической резистентности и ВНД крыс, затравленных ванадием и хромом [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Нурмухамбетов, Т.П.Ударцева и др. // Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. - 2010. - №2. – С. 116-121.

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

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

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

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

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

11. Балабекова М.К. Эффективность применения казкаина и рувимина в медицинской практике (обзор литературы) [Текст] / М.К. Балабекова // Известия научно-технического общества «Кахак». - 2010. - №5 (30). – С. 102-106.

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

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

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

15. Балабекова М.К. Патогенетическая коррекция нейро- и иммунотоксического действия ванадата аммония и бихромата калия [Текст] / М.К. Балабекова // Морфология и доказательная медицина (международный научно-практический журнал). – 2010. - №1. – С. 83-87.

16. Балабекова М.К. Влияние металлов на неспецифическую резистентность организма (обзор) [Текст] / М.К. Балабекова // Морфология и доказательная медицина (международный научно-практический журнал). – 2010. - №2. – С. 26-29.

17. Балабекова М.К. Ванадий- и хроминдуцированные повреждения [Текст] / М.К. Балабекова // Вестник АГИУВ. – 2010. – №2 (10). – С. 80-82.

18. Иммунологическое и морфологическое исследование экспериментального воспаления [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Нурмухамбетов, Т.П. Ударцева и др. // Consilium. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2010. - №4 (28). – С. 97-99.

19. Балабекова М.К. Эффективность полиоксидония и цеолита при иммунодепрессии, вызванной ванадием и хромом [Текст] / М.К. Балабекова // Consilium. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2010. - №4 (28). – С. 100-101.

20. Коррекция гематотоксического действия ванадия и хрома препаратами растительного и синтетического происхождения [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Нурмухамбетов, Т.П. Ударцева и др. // Медицина. Международный профессиональный журнал. – 2010. - №8 (98). – С. 114-115.

21. Балабекова М.К. Состояние иммунного статуса интактных крыс с асептическим воспалением (экспериментальное исследование) [Текст] / М.К. Балабекова // Научно-практический журнал Вестник КазНМУ (специальный выпуск). Часть 1. – 2010. - №5. – С. 278-281.

22. Показатели периферической крови и клеточный состав костного мозга крыс с экспериментальным воспалением [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Нурмухамбетов, Т.П. Ударцева и др. // Научно-практический журнал Вестник КазНМУ (специальный выпуск). Часть 1. – 2010. - №5. – С. 281-286.

23. Балабекова М.К. Хелперно-супрессорная активность лимфоцитов у крыс с экспериментальным воспалением [Текст] / М.К. Балабекова // Современные проблемы гуманитарных и естественных наук: Материалы IV международной научно-практической конференции 18-20 октября 2010 г.: в 2-х т. Том 2 – Москва. – 2010. – С. 184-186.

24. Балабекова М.К. Исследование мембранопротекторного влияния полиоксидония на состояние клеточных мембран у интактных крыс с экспериментальным воспалением [Текст] / М.К. Балабекова // Современные

проблемы гуманитарных и естественных наук: Материалы IV международной научно-практической конференции 18-20 октября 2010 г.: в 2-х т. Том 2 – Москва. – 2010. – С. 187-189.

25. Структурно-клеточная организация тимуса и брыжеечных лимфатических узлов крыс с асептическим воспалением, вызванным на фоне интоксикации ванадием и хромом [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Нурмухамбетов, Т.П. Ударцева и др. // Вопросы морфологии и клиники. – 2010. – выпуск 29. – С. 46-52.

26. Балабекова М.К. Влияние полиоксидония на костно-мозговое кроветворение после двухнедельной интоксикации ванадием и хромом у крыс с экспериментальным воспалением [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Нурмухамбетов, К.Т. Нурғалиева // Вестник АГИУВ. - № 3-4 (11-12). – 2010. – С. 63-65.

27. Балабекова М.К. Влияние промышленного загрязнения на иммунную систему в эксперименте [Текст] / М.К. Балабекова, // Вестник МГОУ (Москва). - № 2 (44). – 2011. – С. 85-87.

28. Studying the propertie of immune correction MXF-2 in experiment [Text] / М.К. Balabekova, А.Н. Nurmuchambetov, К.Д. Praliyev et al. // Adstract Book of IV International conference «Innovative Ideas and Technologies-2011». – 2011. – P. 299-301.

29. Балабекова М.К. Морфологическая характеристика иммунокомпетентных органов и гематологические изменения у крыс с экспериментальным воспалением [Текст] / М.К. Балабекова, Т.П. Ударцева, А.Н. Нурмухамбетов // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2011. - №2. – С. 186-191.

30. Балабекова М.К. Влияние МХФ-2 на структурно-клеточную организацию тимуса опытных крыс с асептическим воспалением [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Нурмухамбетов, Т.П. Ударцева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2011. – Т.11. - №7. – С. 102-106.

31. Балабекова М.К. Коррекция вновьсинтезированными препаратами пиперидинового ряда металлиндуцированной иммунодепрессии [Текст] / М.К. Балабекова // Медицина Кыргызстана. – 2011. - №7. - С. 61-63.

32. Балабекова М.К. Использование противовоспалительных свойств препарата корня солодки – рувимина при лечении асептического воспаления, вызванного на фоне интоксикации ванадием и хромом [Текст] / М.К. Балабекова // Медицина Кыргызстана. – 2011. - №7. – С. 64-67.

33. Балабекова М.К. Поиск новых путей коррекции нарушений, вызванных комбинированным влиянием ванадия и хрома [Текст] / М.К. Балабекова // Интернет-журнал ВАК КР. – 2011. - №4 от 21.12.2011.

34. Балабекова М.К. Функциональная и морфологическая характеристика лимфоидных органов [Текст] / М.К. Балабекова // Интернет-журнал ВАК КР. – 2011. - №4 от 21.12.2011.

35. Балабекова М.К. Лабораторная оценка асептического воспаления, вызванного на фоне интоксикации тяжелыми металлами [Текст] / М.К. Балабекова // Наука и новые технологии. – Бишкек. - №1. – 2012. – С. 72-75.
36. Балабекова М.К. Органотоксические эффекты тяжелых металлов [Текст] / М.К. Балабекова // Наука и новые технологии. – Бишкек. - №1. – 2012. – С. 122-124.
37. Балабекова М.К. Изучение корректирующих свойств полиоксидония на модели асептического воспаления, вызванного на фоне воздействия ванадия и хрома [Текст] / М.К. Балабекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований - №3, 2012. - С. 23-24.
38. Балабекова М.К. Анализ и оценка эффективности синтетических иммуномодуляторов [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Нурмухамбетов, Р.Р. Тухватшин // Вестник КазНМУ, №5 (1) – 2013. – С. 47-51.
39. Балабекова М.К. Металлотioneины и их роль в адаптации к действию повреждающих факторов [Текст] / М.К. Балабекова, Н.Н. Рыспекова, А.Н. Нурмухамбетов, А.А. Аканов // Вестник КазНМУ, №1 – 2014. – с. 298-303.
40. Влияние вновьсинтезированных препаратов на некоторые показатели неспецифической резистентности крыс, в условиях интоксикации тяжелыми металлами [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Нурмухамбетов, Р.Р. Тухватшин и др. // Эффективность гигиенического контроля за состоянием окружающей среды и здоровьем населения в Кыргызстане (сборник статей международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию д.м.н., профессора Мануйленко Ю.И.)/Под ред. проф. Мануйленко Ю.И. – 2013. – С. 175-182
41. Балабекова М.К. Современные медико-экологические проблемы и пути их решения [Текст]: монография / М.К. Балабекова, Р.Р. Тухватшин, А.Н. Нурмухамбетов. - Алматы: Издательство «Арыс», 2014. – 152 с.
42. Балабекова М.К. Экспериментальное изучение корректирующего влияния рувина на течение асептического воспаления у опытных крыс [Текст] / М.К. Балабекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2014. – №3 (часть 2). - С. 14-15.
43. Балабекова М.К. Изучение в эксперименте влияния ванадия и хрома на некоторые показатели клеточного звена иммунитета крыс [Текст] / М.К. Балабекова // Фундаментальные Исследования. - 2014. – №10. - С. 624-628.
44. Балабекова М.К. Влияние соединений ванадия и хрома на иммунологические показатели экспериментальных крыс [Текст] / М.К. Балабекова, Р.Р. Тухватшин // Вестник КРСУ. - 2014. – Т.14. - №10. - С. 84-86.
45. Балабекова М.К. Морфологические особенности течения воспаления у опытных крыс на фоне комбинированного воздействия ванадия и хрома [Текст] / М.К. Балабекова // Вестник КРСУ. - 2014. – Т.14. - №10. - С. 87-90.
46. Реакция периферической крови крыс в ответ на воспаление, вызванное на фоне интоксикации соединениями ванадия и хрома (эксперимент) [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Токушева, С.Е. Мырзагулова

и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23769> (дата обращения: 08.06.2016).

47. Динамика течения воспаления, вызванного на фоне металлиндуцированной иммунодепрессии [Текст] / М.К. Балабекова, Н.Н. Рыспекова, М.К. Жукешева и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23769> (дата обращения: 08.06.2016).

48. Балабекова М.К. Профилактика металлиндуцированных нарушений системы крови тренировкой в условиях гипобарической гипоксии [Текст] / М.К. Балабекова, Р.Р. Тухватшин, З.М. Аумолдаева // Хирургия. Морфология. Лимфология. – 2016. – Т.13. - №25 (1-2). – С. 119-120.

49. Изучение клеточности лимфоорганов крыс в эксперименте [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Токушева, В.В. Трубачев и др. // Сборник трудов XVIII Международной научной конференции «Актуальные научные исследования в современном мире», (26-27 октября 2016 г.) Переяслав-Хмельницкий, Украина.– 2016. – выпуск 10 (18). – С. 28-31.

50. Современный взгляд на механизмы формирования экологенной иммунодепрессии [Текст] / М.К. Балабекова, А.Н. Нурмухамбетов, Р.Р. Тухватшин и др. // Вестник КазНМУ. – 2017. - №1. – С. 507-509.

51. Роль врожденного иммунитета в регуляции воспаления [Текст] / М.К. Балабекова, Р.Р. Тухватшин, А.Н. Нурмухамбетов, Н.Н. и др. // Вестник КазНМУ. – 2017. - №1. – С. 350-352

52. Балабекова М.К. Изучение металлиндуцированной иммунодепрессии в эксперименте [Текст] / М.К. Балабекова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26926> (дата обращения: 06.10.2017).

53. Пат. 3007 Республика Казахстан, Способ оценки иммуносупрессирующей роли His48+/CD11b/c+ в условиях антропогенной нагрузки [Текст] / М.К. Балабекова; Алматы. Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова. - № 2017/0609.2; заявл. 21.09.2017; зарегист. 09.07.2018

54. Пат. 3006 Республика Казахстан, Способ прогнозирования хронизации воспалительного процесса в условиях интоксикации солями ванадия и хрома [Текст] / М.К. Балабекова; Алматы. Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова. - № 2017/0608.2; заявл. 21.09.2017; зарегист. 09.07.2018

9. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленным в нем цели и задачам исследования. Автореферат имеет идентичное резюме на кыргызском, русском и английском языках, представлен на кыргызском и русском языках.

10. Замечания и предложения

По ходу ознакомления и обсуждения диссертационной работы отмечены следующие замечания:

1. Объем диссертации очень большой. В связи с этим у меня вопрос. Была ли необходимость включить раздел математического моделирования, для того чтобы выяснить (установить) взаимосвязь иммунологических и гематологических показателей, которые уже общеизвестны?

2. В материалах и методах указаны, что для морфологических исследований использован электронный микроскоп, но я не увидел ни одной электроннограммы, все рисунки со светового микроскопа. Самое большое увеличение в 1000 раз.

3. Статистическая обработка сделана на высоком уровне. С применением различных методов. Но с избытком применяется специфические термины, которые понятны только математикам. Также в тексте имеется предложение, которое написано таким образом: факт принадлежности пациентов к той или иной группе.

4. Мне непонятно в практической значимости применение результатов диссертации в медико-генетической консультации.

5. Изменить формулировку цели. Цель должна отвечать на вопрос – для чего?

6. Некоторые таблицы громоздкие.

7. Ваш личный вклад в данном исследовании?

Замечания не имеют принципиального значения и не касаются логики, методологии диссертации, научной новизны, носят рекомендательный характер.

Рекомендации по назначению ведущей организации, официальных оппонентов.

В качестве ведущей организации предлагаю кафедру патологической физиологии Медицинского Университета Астана, где работают доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология;

- первым официальным оппонентом доктора медицинских наук, начальника научно-аналитического отдела Международной Высшей школы медицины, Атыканова А.О., специальность по автореферату - 14.00.16 – патологическая физиология, который имеет труды, близкие к проблеме исследования:

1. Оценка медиаторов воспаления при хронических воспалительных процессах в придатках матки в сочетании с трубно-перитонеальной формой бесплодия у женщин // Вестник КРСУ. 2012. Т.12, №2.

2. Состояние цитокиновой системы при хронических воспалительных процессах в придатках матки и развитии спаечного процесса в малом тазу у женщин // Вестник КРСУ. 2012. Т.12, №7.

3. Эффективность лечения и исходы хронических воспалительных заболеваний придатков матки у женщин репродуктивного возраста // Вестник КРСУ. 2013. Т.14, №4.

- вторым официальным оппонентом доктора медицинских наук, профессора Калматова Р.К., специальность по автореферату - 14.00.16 – патологическая физиология, который имеет труды, близкие к проблеме исследования:

1. Лейкоцитарный индекс интоксикации у больных с гинекологической патологией // Вестник ОшГУ. 2008, №3.
2. Роль механизмов свободно-радикального окисления в патогенезе локального поражения верхних дыхательных путей // Молодой ученый. 2012, № 10.
3. Цитокиновый статус часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой до и после лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 4.

- третьим официальным оппонентом доктора медицинских наук, профессора Айтбаева К.А., специальность по автореферату - 14.00.16 – патологическая физиология, который имеет труды, близкие к проблеме исследования:

1. Особенности развития экспериментального атеросклероза у животных, адаптированных к прерывистой барокамерной гипоксии (в соавторстве). //Кардиология, 2000. Том 4, №5. с. 54-58.
2. Влияние гипоксической гипоксии на развитие атеросклероза у кроликов (в соавторстве). // Авиокосмическая и экологическая медицина, 1999. №5, с. 54-57.
3. Исследование возможности коррекции атерогенных дислипидемий горноклиматическим лечением (в соавторстве) //Кардиология, 1991, №3. с. 8-11.

Рассмотрев представленные документы, рекомендую диссертационному совету Д 14.18.585 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Кыргызско-Российском Славянском университете им. Б.Н. Ельцина и УНПК МУК принять диссертацию Балабековой Марины Казыбаевны на тему: «Влияние металлиндуцированного угнетения реактивности организма на течение экспериментального воспаления и пути его коррекции», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология.

Член экспертной комиссии:
д.м.н., профессор



Куттубаев О.Т.

Подпись эксперта заверяю
Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н., доцент



Сайдылдаева А.Б.

