

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

эксперта 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 Шаназарова А.С. – 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

Эксперт, рассмотрев диссертацию, пришел к следующему заключению:

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

Представленная Балабековой М.К. докторская диссертация на тему: «Влияние металлиндуцированного угнетения реактивности организма на течение экспериментального воспаления и пути его коррекции» соответствует профилю диссертационного совета. В ней изложены результаты экспериментальных исследований по изучению патогенетических особенностей течения асептического воспаления на фоне металлиндуцированных повреждений органов иммуногенеза, вызванных соединениями хрома и ванадия, а также способов активации защитно-приспособительных механизмов при помощи патогенетической коррекции.

Цель диссертации: изучить течение асептического воспаления у животных, подверженных комбинированному воздействию ванадия и хрома, с целью разработки новых способов патогенетической коррекции. Поставленная цель достигалась решением следующих задач:

1. проведением комплексной оценки ванадий- и хромассоциированных нарушений иммуноопосредованных механизмов регуляции воспаления по результатам гематологических, иммунологических и микроскопических исследований очага воспаления;

2. оценкой влияния 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. определением 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. установлением наиболее информативных иммунологических показателей, ассоциированных с манифестацией воспаления, и отражающих ключевые механизмы ванадий- и хроминдуцированной иммунодепрессии;

5. выявлением динамики изменений основных иммунологических показателей крови опытных крыс, ассоциированных с

металлиндуцированной иммунодепрессией после патогенетической коррекции при помощи оксифосфоната и рувимиона;

6. оценкой картины репаративных изменений в лимфоорганах крыс после патогенетической коррекции оксифосфонатом и рувимином;

7. определением иммуномодулирующих свойств препаратов, позволяющих установить их отличительные особенности в группах сравнения.

Для решения поставленной цели были проведены 13 серий эксперимента (в каждой серии по 30-35 белых беспородных крыс-самцов, масса $200 \text{ г} \pm 10 \%$, возраст – 8-12 мес.). Объем работы, его дизайн и примененные современные методы научных исследований адекватны заявленной цели и задачам и соответствуют требованиям специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

2. Актуальность темы диссертации

В последние годы особое значение приобрела проблема влияния экотоксикантов на иммунную систему, поскольку она играет ведущую роль в сохранении здоровья и признана одной из сверхчувствительных к действию неблагоприятных факторов, даже в относительно низких концентрациях (Морозова Н.И., Степанова А.М., 2008; Перцева Т.Г., Никифорова В.А., Колесникова О.А., 2008; Покровский В.И., 2003; Сальников В.Г., 2006). В условиях интенсивной техногенной нагрузки экотоксикантами человек подвергается комбинированному, комплексному и сочетанному воздействию нескольких патогенных факторов. (Спатаев М.Б., Абдыкадыров Т.А., 2001; Величковский Б.Т., 2003; Сетко Н.П., Абзалилова Н.Н., 2001; Кенесариев У.И., Жакашов Н.Ж., 2002), поэтому оценка его состояния возможна лишь с учетом патогенетических механизмов их сочетанного эффекта.

Одну из ключевых ролей в условиях постоянно меняющейся среды обитания человека отводят иммунологической реактивности, при этом наиболее точным критерием оценки иммунологической реактивности организма является воспаление. Анализ литературных материалов показывает, что вопросы комбинированного влияния соединений хрома и ванадия на течение и исход воспалительного процесса не изучены.

В связи с этим, поиск путей решения вышеуказанной проблемы весьма актуален и продиктован необходимостью изыскания новых патогенетических способов коррекции выявленных нарушений.

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в области изучения иммуотропных свойств лекарственных средств - препаратов, корригирующих процессы иммунитета (Zhang Wen-hao, Yang Pei-hui, 2006; Пуртов И.И., Гелашвили Д.Б., Моничев А.Я., Басуров В.А., 2001), дальнейшие поиски в этом направлении продолжаются. При этом для сохранения иммунного гомеостаза, важно не столько стимуляция и иммуносупрессия в чистом виде, сколько коррекция нарушенных иммунных функций.

3. Научные результаты

Полученные в диссертационном исследовании результаты имеют немаловажное значение для развития медицинской науки:

Результат 1. Предварительная инкубация металлами вызывает крупный очага некроза, отека и инфильтрата с умеренным содержанием лейкоцитов, задержку репаративной фазы воспаления в последний срок исследования. Ключевые показатели экспериментального воспаления под влиянием метаванадата аммония и дихромата калия в крови опытных животных ассоциированы с повышением ИЛ-10 и TGF- β , снижением CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, фагоцитарной дисфункцией макрофагов; развитием анемии;

Результат 2. Повреждающие эффекты метаванадата аммония и дихромата калия проявляются нарушением дифференцировки предшественников гранулоцитов в селезенке с фенотипом His48+/CD11b/c+, дисбалансом селезеночных субклеточных популяций с фенотипами IFN γ +/IL-4- и IFN γ -/IL-4+ с нарушением дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов на Th1 и Th2 лимфоциты, снижением цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов.

Результат 3. Метаванадат аммония и дихромат калия вызывают деструктивные изменения костного мозга и предотвращают расширение гемопоэтического кроветворения в ответ на скипидар-индуцированное воспаление. Выраженные структурные изменения лимфоорганов на всем протяжении эксперимента были представлены снижением корково-медуллярного индекса, дистрофически измененными клетками и их скудностью.

Результат 4. Наибольший вклад в характеристику ванадий- и хроминдуцированных нарушений иммунологической реактивности организма опытных крыс вносят дисфункция адаптивного иммунитета и гипоксия за счет снижения лимфоцитов с кластерами дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, угнетения Th1 и Th2 иммунных ответов, снижения содержания эритроцитов и гемоглобина, а также нарушение дифференцировки в селезенке His48+/CD11b/c+, His48 High/CD11b/c+ и снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов.

Результат 5. Оксифосфонат и рувимин снижают размеры некротического очага и отека по сравнению с группой Me+AB, тогда как в очаге воспаления усиливается лейкоцитарная инфильтрация и процессы формирования грануляционной ткани. Рувимин менее эффективно, чем полиоксидоний стимулирует формирование грануляционной ткани на 7 сутки применения. Через 14 суток оксифосфонат и рувимин менее интенсивно, чем полиоксидоний уменьшают размеры воспалительных инфильтратов. Оксифосфонат сопоставимо с полиоксидонием повышает показатели ИИР, функциональной активности нейтрофилов, тогда как мембранопротекторные свойства выше, чем у полиоксидония. Оксифосфонат вызывает максимальную концентрацию ИЛ-6 в первый срок исследования и ИЛ-10 в последний. Оксифосфонат стимулирует гранулоцитопоз более

эффективнее, чем полиоксидоний, тогда как лимфопоэз – менее выражено. Оксифосфонат существенно повышает лимфоцитарную фракцию крови, восстанавливает содержание гемоглобина. Рувимин стимулирует гранулоцитарную реакцию крови, лимфоцитарный состав крови восстанавливает к последнему сроку эксперимента. Рувимин не оказывает антианемический эффект. Рувимин улучшает функциональные свойства нейтрофилов, также, как и оксифосфонат стимулирует выброс ИЛ-6.

Оксифосфонат и рувимин не оказывают влияния на уровень селезеночных клеточных популяций с фенотипом His48+/CD11b/c+. Оксифосфонат не оказывает влияния на последствия ингибирования продукции IFN γ и IL-4, вызванные метаванадотом аммония и дихроматом калия. Рувимин в последний срок исследования существенно повышает продукцию IFN γ , стимулируя Th1 иммунный ответ.

Результат 6. Оксифосфонат и рувимин нивелируют гематотоксические эффекты соединений ванадия и хром. Недельная коррекция оксифосфонатом и рувимином восстанавливает клеточность костного мозга сопоставимо с полиоксидонием. Оксифосфонат модулирует раннюю активацию тимуса и более поздние по сравнению с полиоксидонием гиперпластические процессы в брыжеечных лимфатических узлах. Рувимин не вызывает структурных изменений тимуса, свидетельствующих о его активации, в то время как в брыжеечных лимфатических узлах стимулирует раннюю гиперплазию паракортикальной (тимусзависимой) зоны.

Результат 7. В результате проведенного дискриминантного анализа удалось установить, что начиная с 7 суток исследования эффективность рувимины оказалась сопоставима с ПО, которая продемонстрирована его способностью восстанавливать содержание эритроцитов, нивелировать токсические эффекты хрома, стимулировать пролиферативную активность селезеночных МСК мон и T α 1. Через 14 суток ОФ и рувимин наряду с ПО дискриминируют с группой Me+AB улучшенными показателями спонтанного и индуцированного фагоцитоза, T α 2, абсолютного содержания лимфоцитов и TGF β .

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

Результат 1 основан на актуальности изучения воспаления с позиции расширения и углубления представлений о его патогенезе, в которой существенную роль играют иммуноопосредующие механизмы с учетом комплексного воздействия агрессивных факторов окружающей среды и последних достижений медицинской науки. С этой целью в работе использованы такие современные методы исследований, как: определение провоспалительных (IFN γ , IL-1b, IL-6, TNF α) и противовоспалительных (IL-10, TGF β , IL-4) цитокинов в сыворотке крови крыс с помощью иммуноферментного анализа.

Результат 2 обоснован определением содержания в селезенке крыс миелоидных супрессорных клеток (МСК): His48/CD11b/c, популяций T-

лимфоцитов: CD3/CD4 (Th), CD3/CD8 (CTL), CD4/IFNg (Th1), CD4/IL-4 (Th2) с помощью проточной цитофлуориметрии; определением клеточности костного мозга, тимуса, брыжеечных лимфатических узлов. Установлено постепенное системное накопление клеток с фенотипами His48+/CD11b/c+, His48High/CD11b/c+ и His48 low/CD11b/c+, сопровождавшееся Т-клеточной анергией в селезенке опытных крыс с экспериментальным воспалением. Результаты достоверны, поскольку выполнены на достаточном объеме экспериментальных животных, а также применением современных методов патофизиологического характера.

Результат 3 подтвержден комплексом проведенных цитологических, морфологических и морфометрических исследований лимфоорганов экспериментальных животных, направленных на выявление возможных функциональных и структурных дефектов со стороны лимфоорганов, обеспечивающих иммуноопосредованные механизмы регуляции воспалительного процесса. Результаты корректно обработаны статистическими методами, документированы многочисленными таблицами и рисунками.

Результат 4 подтвержден факторным анализом с выявлением главных факторов, влияющих на характер иммунной дисфункции: дисфункцию адаптивного иммунитета и гипоксия за счет снижения лимфоцитов с кластерами дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, угнетение Th1 и Th2 иммунных ответов, снижения содержания эритроцитов и гемоглобина; иммуносупрессия (нарушение дифференцировки в селезенке His48+/CD11b/c+, His48 High/CD11b/c+, снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов); угнетение врожденного иммунитета (угнетение метаболической и поглотительной активности нейтрофилов в спонтанных и индуцированных вариантах НСТ-теста и ФГ); цитокиновую дисфункцию (снижение провоспалительной активности ИЛ 1 и ИЛ 6, увеличение противовоспалительной активности ИЛ 10).

Результат 5 основан на представленных в настоящем исследовании новых способах патогенетической коррекции, которые позволили установить способность оксифосфоната и рувимина избирательно модулировать как врожденные, так и адаптивные иммунные ответы: 1) метаболическую и поглотительную активность нейтрофилов; 2) пролиферативную активность CD4+-лимфоцитов; 3) провоспалительную активность ИЛ-6; 4) противовоспалительную активность ИЛ-10.

Результат 6 обоснован проведенными цитологическими, микроскопическими и морфометрическими исследованиями лимфоорганов экспериментальных животных с асептическим воспалением по результатам патогенетической коррекции, а также анализом отечественных и зарубежных материалов в приоритетной области медицины.

Результат 7 основан на современных методах исследований, математической обработке огромного массива данных и дискриминантном анализе, который позволил установить статистически значимые

отличительные свойства препаратов и продемонстрировать целенаправленное иммуномодулирующее действие изученных препаратов.

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

Результат 1 является новым, поскольку расширены и углублены представления о патогенезе воспаления, в котором существенную роль играют иммуноопосредующие механизмы комплексного воздействия агрессивных факторов окружающей среды.

Результат 2 новый, так как впервые исследованы субклеточные популяции селезенки с фенотипом His48+/CD11b/c+, His48 High/CD11b/c+, His48 low/CD11b/c+, His-/CD11b+, популяций Т-лимфоцитов: CD3/CD4 (Th), CD3/CD8 (CTL), CD4/IFN γ (Th1), CD4/IL-4 (Th2) при экспериментальном воспалении, вызванном на фоне интоксикации ванадием и хромом.

Результат 3 новый, поскольку впервые изучено комбинированное воздействие метаванадата аммония и дихромата калия на пролиферативные процессы в воспаленной ткани, разрешение воспаления, клеточность и структуру лимфоорганов опытных крыс.

Результат 4 новый, поскольку в применении к состоянию иммунологической реактивности использован многофакторный метод главных компонент. Такой анализ в общем статусе дисфункции иммунной системы позволил выделить дисфункцию адаптивного иммунитета и гипоксию за счет снижения лимфоцитов с кластерами дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, угнетение Th1 и Th2 иммунных ответов, снижение содержания эритроцитов и гемоглобина, а также нарушение дифференцировки в селезенке His48+/CD11b/c+, His48 High/CD11b/c+ и снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов.

Выводы 5-7 новые, так как впервые разработан новый способ патогенетической коррекции асептического воспаления, вызванного на фоне металлиндуцированного угнетения иммунологической реактивности, при помощи вновь синтезированного соединения оксифосфонат и препарата растительного происхождения рувимин в сравнении с полиоксидонием.

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

Положения докторской диссертации Балабековой М.К. на тему: «Влияние металлиндуцированного угнетения реактивности организма на течение экспериментального воспаления и пути его коррекции» представляют собой комплексное исследование актуальной проблемы, соответствующей шифру 14.03.03. - патологическая физиология и профилю диссертационного совета.

Диссертационная работа Балабековой М.К. являясь самостоятельным научным трудом, имеет внутреннее единство, в них прослеживается логическая связь полученных результатов с целью и задачами исследований и положениями, выносимыми на защиту. В итоге при этом комплексном

подходе в изучении проблемы получены результаты, имеющие научно-практическое значение.

7. Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Теоретическое значение работы не вызывает сомнений, а установленные факты существенно дополняют современные представления о патогенезе воспалительных процессов и роли в хронизации воспаления соединений ванадия и хрома.

Результаты фундаментального исследования имеют несомненную практическую значимость и могут быть применены в научном обеспечении экологической безопасности страны, разработке рекомендаций для медико-генетического консультирования с целью первичной и вторичной профилактики патологии иммунной системы. Материалы исследования используют в учебно-методическом процессе на факультетах КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова и кафедрах КГМА им. И.К. Ахунбаева.

8. Подтверждение опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации

Основные положения диссертации отражены в 54 научных статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК КР, среди них есть статьи, вошедшие в базу Scopus.

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 коррегирующего действия полиоксидония и рувимины 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. Энтeросорбционная 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 рувимином 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. Нургалиева // 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 корригирующих 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. Металлотионеины 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 корригирующего 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.

10. Замечания и предложения

Замечания по диссертационной работе не принципиальны и, в первую очередь, касаются выводов 5 и 7. На мой взгляд, первому – необходимо конкретный и лаконичный характер, во втором (7 вывод) последнее предложение следует переформулировать, сделав его более понятным.

Положения, выносимые на защиту, требуют доработки, особенно это касается 5 и 6-го пунктов. Желательно их представить не в констатирующей форме, а скорее – в доказательной. В диссертации и автореферате встречаются излишние и сложные обороты, затрудняющие восприятие текста, имеются стилистические погрешности и ошибки. К примеру, в разделе «новизна исследований» приводится не к месту текст на 0,5 страниц, где излагается гипотетическая точка зрения диссертанта на выполнение исследований. В разделе «экономическая значимость результатов» без ущерба для работы можно сократить текст, оставив вторую половину, которая в большей степени отвечает сути указанной рубрики. На странице 4 отмечается важность коррекции, поскольку «приводит измененные показатели до уровня первоначальных значений». Действительно, коррекционные меры весьма важны, так как они могут оптимизировать функциональное состояние организма, но не обязательным является доведение измененных показателей до исходного уровня. Есть вопросы и по структуре диссертации: а) чем обусловлено представление работы одной главой собственных исследований с 6-ю разделами и б) считаете ли Вы

возможным изменение такой структуры и представления хотя бы раздела 3.6 самостоятельной главой.

Указанные замечания не снижают значимости выполненной работы, она интересна, результативна, несмотря на сложность поставленных задач и трудоемкость их реализации.

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 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 дислиппротеидемий 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

Подпись Шаназарова А.С.
Зав. кафедрой

Ученый секретарь по КГМА



Шаназаров А.С.

Шаназаров А.С.

Подпись эксперта заверяю:

Ученый секретарь

диссертационного совета

к.м.н., доцент



Сайдылдаева А.Б.

Сайдылдаева А.Б.

Подпись

Сайдылдаевой А.Б.

заверяю

09.10.2020

зав. общим отделом

И.К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.К. АХУНБАЕВА