

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Атыканова Арыстанбека Орозалыевича на диссертационную работу Балабековой Марины Казыбаевны "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

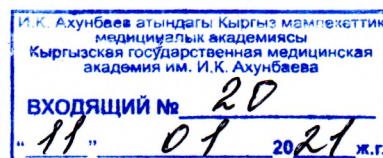
### 1. Актуальность темы исследования, её связь с запросами практики и развития науки.

Актуальность темы обусловлена влиянием экотоксинов на иммунную систему человека. Мониторинг здоровья человека в условиях интенсивной техногенной нагрузки экотоксикантами возможны с учетом патогенетических механизмов их сочетанного эффекта. К наиболее распространенным металлам, воздействию которых человек подвергается в местах их добычи, производства и проживания, являются ванадий и хром. При этом, наиболее точным критерием оценки иммунологической реактивности организма является воспаление. Но, комбинированное влияние этих металлов на течение и исход воспалительного процесса до настоящего времени не изучены. А также, существует настоятельная необходимость изыскания новых способов коррекции выявленных нарушений.

Данная работа является продолжением ранее начатых соискателем экспериментальных исследований по изучению металлиндуцированных повреждений разных органов и систем организма, вызванных соединениями свинца, кадмия, хрома, ванадия и разработки способов активации защитно-приспособительных механизмов при помощи препаратов из местного растительного сырья, синтетических иммуномодуляторов.

Актуальность выбранной диссертантом темы также обусловлена тем, что в РК формируются зоны экологического бедствия, связанных с наличием крупных предприятий хромперерабатывающей промышленности. Так, в Актюбинской области в окружающую среду вырабатываются в среднем 9,56 тонн в год 6 валентного хрома, а имеющиеся на территории двух нефтеперерабатывающих предприятий приводят к повышенному выбросу в атмосферу ванадия в составе продуктов сжигания попутного газа.

С этих позиций можно считать, что научное исследование, предпринятое соискателем, представляется весьма актуальным и своевременным.



## **2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям ВАК КР.**

Докторская диссертация Балабековой Марины Казыбаевны представляет собой самостоятельное и законченное исследование, которое имеет важное научное значение в освещении вопросов патогенеза воспалительных процессов, отягощенных влиянием антропогенных факторов. Все материалы диссертации, включая разработку дизайна экспериментов, постановку гистологических срезов и окраску препаратов, статистическую обработку, интерпретацию и публикацию материалов, выполнены лично автором.

Суммируя результаты отдельных глав заключено, что автор проявил умение разбираться в современных методах анализа и интерпритации массива данных, систематизировать материал и обобщать его с учетом закономерностей патогенетических проявлений воспалительных процессов, что несомненно, соответствует выбранной специальности.

## **3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научные положения), выводов и заключений, сформулированных в диссертации.**

Недостаточность сведений о комбинированном комплексном или сочетанном воздействии антропогенных факторов на организм человека, а также отсутствие ясности в понимании механизмов регуляции воспалительного процесса в этих условиях послужили для автора обоснованием для проведения данного диссертационного исследования, поскольку мониторинг здоровья человека в условиях интенсивной техногенной нагрузки экотоксикантами возможен лишь с учетом патогенетических механизмов их сочетанного эффекта.

Задачи научного исследования соответствуют поставленной цели и решаются постановкой экспериментов на достаточном объёме животных. Для решения поставленной цели проведено 13 серий эксперимента, согласно правилам, утвержденным МЗ РК в соответствии с Госстандартом РК, рекомендациям, изложенными в "Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментальных и научных целях". Все исследования проводились после процедуры рассмотрения и заключения этической комиссии. Использовались для эксперимента белые беспородные крысы-самцы, массой 300 гр и в возрасте 8-12 месяцев. Моделирование асептического воспаления и комбинированной затравки ванадатом аммония и дихромата калия проводились согласно общепринятым правилам проведения эксперимента. Для достижения поставленных задач использовались информативные и адекватные методы исследования, а именно: определение клеточности селезенки, тимуса, костного мозга,

лимфатических узлов методами цитометрии и цитофлуориметрии, иммунологические методы (тест восстановления нитросинего тетразола, тест показателя повреждения нейтрофилов, определении цитокинов методом ИФА). Проведенный статистический анализ массива данных с применением факторного и дискриминантного методов позволили автору выделить ключевые показатели металлиндуцированной иммунодепрессии и провести анализ эффективности патогенетической коррекции, проводимой при помощи МХФ-2 (этоксизтил - диметоксифосфорил - гидроксипиперидин) , рувимины и полиоксидония.

#### **4. Степень новизны научных результатов (положений), выводов и заключения, сформулированных в диссертации.**

На основании результатов диссертационной работы автором доказана и научно обоснована роль ванадия и хрома в нарушении иммуноопосредованных механизмов регуляции воспаления в эксперименте.

Выявлены факторы прогрессирования воспалительного процесса после предварительного воздействия метаванада аммония и дихромата калия за счет выработки противовоспалительного IL-10 во время острой фазы воспаления, редукции нейтрофильной реакции крови, His48HighCD11b/ c + T лимфоцитами, в том числе и эффекторного звена иммунитета.

На основе анализа эффективности примененных в экспериментальных исследованиях препаратов, автор установил, что МХФ-2 повышает пролиферативную активность нейтрофилов, модулирует провоспалительную активность IL-6 на ранних этапах эксперимента, на поздних - противовоспалительную активность IL-10, Th1.

Автором получены новые данные об избирательном иммуномодулирующем влиянии рувимины при асептическом воспалении, вызванном на фоне металлиндуцированной депрессии иммунологической реактивности.

Выявлены новые сведения об избирательной по сравнению с полиоксидонием способности МХФ-2 и рувимины стимулировать гиперпластические процессы в костном мозге, тимусе, брыжеечных лимфатических узлах и селезенке опытных животных с асептическим воспалением.

На основе примененных статистических методов анализа впервые установлена эффективность препаратов по величине их вклада в общий объем информации.

## **5. Оценка значимости полученных результатов, научных выводов и рекомендаций для развития науки, и решению задач практики.**

Значимость полученных результатов определяется использованием комплекса современных методов исследований, оригинальностью предлагаемых подходов. Полученные результаты позволяют расширить понимание практикующим врачом патогенетических механизмов токсического влияния ванадия и хрома на организм с целью правильного выбора способа коррекции протекающих на этом фоне воспалительных заболеваний.

Теоретическое значение работы заключается: в обогащении изучения механизмов повреждающего действия распространенных соединений ванадия и хрома, включающего новую методологию исследования про- и противовоспалительных цитокинов, клеточности костного мозга, тимуса, лимфатических узлов, отдельных звеньев иммунитета, что позволит сформировать представление о роли металлиндуцированной иммунодепрессии в патогенезе воспалительного процесса, а также разработать патогенетические методы лечения.

Материалы диссертации позволяют использовать их в учебно-методическом процессе на медицинских и биологических факультетах, а также на курсах последипломного образования иммунологов, терапевтов и врачей общей практики.

## **6. Оформление и содержание диссертации, её недостатки.**

Диссертация написана на русском языке на 262 страницах компьютерного текста. Структура диссертации традиционна и содержит введение, обзор литературы, главы "Материал и методы", "Собственные результаты", выводы, практические рекомендации, список литературы.

Обзор литературы содержит данные по основным разделам работы, включающим особенности антропогенного воздействия солей тяжелых металлов на организм человека, патогенеза воспалительных процессов, основанные на методах молекулярной биологии, коррекции нарушений иммунологической реактивности животных при помощи нового синтетического соединения и препаратами мембраностабилизирующего и иммуномодулирующего действия. Обзор написан грамотно, логически выверенным, с критическим анализом результатов исследований в этой области и поэтому читается с интересом.

В главе "Материал и методы" дано точное и ясное описание групп экспериментальных животных. Приводится перечень и описание методов исследования.

Результаты собственных исследований изложены в 6 главах. К несомненным достоинствам данного раздела диссертации следует отнести лаконичность и четкость стиля, не в ущерб полноте описания. Таблицы и рисунки содержат необходимый, характеризующий достоверность материал и соответствующее текстовое сопровождение, что облегчает восприятие материала. Глава 3.1 посвящена экспериментальному изучению показателей, характеризующих иммунологическую реактивность организма опытных крыс, в динамике течения асептического воспаления, в условиях предварительной экспозиции метаванадатов аммония и дихроматом калия. В результате проведенных экспериментов автором показано затяжное течение воспаления и нарушение заживления раны. На основании проведенного автором факторного анализа выделены главные факторы иммунной дисфункции.

В главе 3.2 автор дает оценку клеточности и структурных изменений лимфоорганов экспериментальных животных с асептическим воспалением по результатам микроскопических, морфометрических и цитологических исследований. Автором четко показано и описано, последовательность дегенеративно-деструктивных изменений лимфоорганов, вызванных солями ванадия и хрома.

Глава 3.3 посвящена экспериментальной оценке регенеративного потенциала МХФ-2 и рувимины по результатам микроскопической картины асептической раны и иммунологических показателей крови крыс с асептическим воспалением, вызванным на фоне отравления солями ванадия и хрома. На основе ранее выявленных нарушений автор показал иммуномодулирующие свойства полиоксидония, рувимины и МХФ-2. При этом доказано, что иммуномодулирующие свойства оксифосфаната проявляются в достаточно высокой степени.

Глава 3.4 также посвящена оценке эффективности патогенетической коррекции при помощи МХФ-2 и рувимины по результатам цитологических, микроскопических и морфометрических исследований лимфоорганов экспериментальных животных с асептическим воспалением.

В главе 3.5 дается подробное описание проведенного математического анализа всех полученных данных с применением многомерных методов статистического анализа. Работа логически завершается главой 3.6, в которой отражены патогенетические аспекты металлиндуцированных повреждений у животных и обоснованность применения иммуномодуляторов МХФ-2 и рувимины.

В ходе рецензирования работы возникли некоторые вопросы и замечания по содержанию диссертации.

Вопросы:

- почему выбрана модель изучения сочетанного воздействия солей ванадия и хрома, а не их изолированное воздействие?;

- каковы перспективы использования иммуномодуляторов рувимины и МХФ-2 для снижения токсического влияния ванадия и хрома у людей в местах их добычи и производства?.

Замечания:

- в главе 2 надо было указать где, в какой временной промежуток проводились исследования;

- в главе 3.5 дан очень сложный математический факторный анализ, который трудно воспринимается. Можно было дать более упрощенный вариант факторного анализа.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не умоляют достоинства полноты и значимости выполненного научного исследования в рамках докторской диссертации.

#### **7. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.**

Основные положения диссертации доложены на 12 международных конференциях, отражены в 44 научных статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК КР. Все пункты новизны находят свое раскрытие в опубликованной автором статье, индексируемой в информационной базе Scopus с процентилем 65. Научные результаты подтверждены двумя патентами.

#### **8. Соответствие автореферата содержанию диссертации.**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задач исследования.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Балабековой Марины Казыбаевны "Влияние металлиндуцированного угнетения реактивности организма на течение экспериментального воспаления и пути его коррекции" по своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости является завершенным научным исследованием, в котором экспериментально обоснована роль ванадия и хрома в механизмах дисрегуляции воспалительного процесса и выбраны новые способы патогенетической коррекции выявленных нарушений.

Диссертационная работа соответствует требованиям ВАК КР п. 10 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", предъявляемым к докторским диссертациям, а автор заслуживает искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 - Патологическая физиология.

**Официальный оппонент:**

**доктор медицинских наук, старший**

**научный сотрудник, начальник**

**научно-аналитического отдела**

**Международной высшей школы**

**медицины**



**Атыканов А.О.**

*Тогонсөз Атыканова А.О.*

*Завершено:*

*Руководитель*  
*университета*

*06.01.2021г.*

