

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті
Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

Сабыр Болат

«Семіздіктің тәжірибелік үлгісіндегі көкбауыр иммундық
жасушаларының құрам ерекшелігін зерттеу»

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

6В050101 – «Химиялық және биохимиялық инженерия» мамандығы

Алматы 2024ж

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И.Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу
университеті

Қ.Тұрысов атындағы геология және мұнай-газ ісі институты
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

ҚОРҒАУҒА ЖІБЕРІЛДІ
ХжБИ кафедра меңгерушісі
Ph.D. доктор
Амитова А.А.
«07» 06 2024 ж.



ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «Семіздіктің тәжірибелік үлгісіндегі көкбауыр иммундық жасушаларының құрам ерекшелігін зерттеу»

Орындаған: Сабыр Болат

Ғылыми кеңесшісі:
М.Ә Айтхожин атындағы
МБЖБ институтының
Жетекші ғылыми қызметкері
Ph.D. Абдолла Н.

07 06 2024 ж.

Рецензент:
Б.ғ.к., профессор
Атамбаева Ш. А.



Ғылыми жетекші:
Ph.D. Белкожаев А.М.

07 06 2024 ж.



Алматы 2024 ж.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті

Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

«6B05101 - Химиялық және биохимиялық инженерия»

БЕКІТЕМІН

ХЖБИ кафедра меңгерушісі

Ph.D. доктор

Амитова А.А.

«15» 01 2024 ж.

**Дипломдық жоба орындауға
ТАПСЫРМА**

Білім алушылар Сабыр Болат

Тақырыбы : «Семіздіктің тәжірибелік үлгісіндегі көкбауыр иммундық жасушаларының құрам ерекшелігін зерттеу»

Университеттің 2023 жылғы «04» маусым айы №548/16 бұйрығымен бекітілген

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі: «10» маусым айы, 2024 ж.

Дипломдық жұмыстың бастапқы деректері: диплом алдындағы тақырып бойынша әдебиеттерге шолу нәтижелері, теориялық мәліметтер жиыны

Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі:




- а) Зертханалық тышқандардың семіздік моделін алу;
- б) Тышқандардан көкбауыр мононуклеарлық жасушаларын бөліп алу;
- в) Алынған көкбауырдың жасушаларының құрамын цитометриялық талдау;
- г) Алынған нәтижелерге талдау жасау;

Ұсынылатын негізгі әдебиет: 51 атау

**Дипломдық жұмысты дайындау
КЕСТЕСІ**

Бөлімдер атауы, қарастырылатын мәселелер тізімі	Ғылыми жетекші мен кеңесшілерге көрсету мерзімдері	Ескерту
Тақырыптар бойынша әдебиетке шолу, мақалалар оқу, аудару	Қаңтар	-
Лабораторияға келу, дипломдық жұмыстың жазылу ретімен танысу, әдістермен танысу, жұмысқа кіріспе	Қараша-Ақпан	-
Тақырыптар бойынша қолданылған әдістерді дипломдық жұмысқа қосу	Наурыз	-
Алынған нәтижелерді талқылау, дипломдық тақырып бойынша студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясына тезис дайындау	Наурыз-Мамыр	-

Дипломдық жұмыс бөлімдерінің кеңесшілері мен норма бақылаушының аяқталған жұмысқа қойған қолтаңбалары

Бөлімдер атауы	Кеңесшілер, аты, әкесінің аты, тегі (ғылыми дәрежесі, атағы)	Қол қойылған күні	Қолы
Норма бақылау	Белкожаев А.М. (Ph.D.)	07/06/2024	
Ғылыми кеңесшісі	Абдолла Н. (Ph.D.)	07/06/2024	
Ғылыми жетекші	Белкожаев А.М. (Ph.D.)	07/06/2024	

Ғылыми жетекші:  Ph.D. Белкожаев А.М.
Тапсырманы орындауға алған білім алушылар: Сабыр Болат



Күні 07.06 2024 ж.

АНДАТПА

«Семіздіктің тәжірибелік үлгісіндегі көкбауыр иммундық жасушаларының құрам ерекшелігін зерттеу» атты дипломдық жұмыс 46 бетте баяндалған. Дипломдық жұмыс құрылымына кіріспе және 3 бөлімнен (ғылыми әдебиет көздеріне шолу, қолданылған материалдар мен тәсілдер және зерттеу нәтижелері) тұрады. Дипломдық жұмыс мәтіні 7 сурет, 2 кесте, 1 график көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны – 51.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Семіздік кезіндегі иммундық жүйе жасушаларының көкбауырдағы құрам өзгерісін жануарлар моделін пайдалана отырып зерттеу. Дипломдық жұмыстың міндеттері: Зертханалық тышқандарды семіздік моделін алу; Тышқандардан көкбауыр моноклеар жасушаларын бөліп алу; Алынған көкбауырдың жасушаларының құрамын цитометриялық талдау; Алынған нәтижелерге талдау жасау.

Түйін сөздер: иммундық жасуша, көкбауыр, семіздік, тышқандар, моноклеар, цитометрия.

АННОТАЦИЯ

Дипломная работа «исследование специфичности состава иммунных клеток селезенки на экспериментальной модели ожирения» изложена на 46 страницах. В структуру дипломной работы входит введение и 3 раздела (обзор источников научной литературы, использованные материалы и подходы и результаты исследований). Текст дипломной работы представлен 7 рисунками, 2 таблицами, 1 график. Количество изученной научной литературы – 51.

Цель исследовательской работы: Исследование изменения состава клеток иммунной системы в селезенке при ожирении на животных моделях. Задачи дипломной работы: Получение модели ожирения у лабораторных мышей; выделение у мышей мононуклеаров селезенки; Цитометрический анализ состава полученных клеток селезенки; Анализ полученных результатов.

Ключевые слова: иммунные клетки, селезенка, ожирение, мыши, мононуклеары, цитометрия.

ANNOTATION

The diploma work "study of the specificity of the composition of immune cells of the spleen in an experimental sample of obesity" is presented on 46Место для уравнения. pages. The structure of the diploma work includes an introduction and 3 sections (review of sources of scientific literature, materials and approaches used, and research results). The text of the diploma is represented by 7 figures, 2 shedules,1 graph. The number of scientific literature studied is 51.

The purpose of the research work: To study the change in the composition of cells of the immune system in the spleen in obesity using an animal model. Objectives of the thesis: Obtaining a model of obesity in laboratory mice; isolation of spleen mononuclear cells from mice; Cytometric analysis of the composition of the resulting spleen cells; Analysis of the obtained results.

Keywords: immune cell, spleen, obesity, mice, mononuclear, cytometry.

МАЗМҰНЫ

	Кіріспе	6
	НЕГІЗГІ БӨЛІМ	7
1	ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ	7
1.1	Семіздік мәселесі	7
1.2	Семіздіктің патогенезі	8
1.3	Семіздікпен байланысты патологиялық процестер	11
1.4	Семіздік және созылмалы қабыну	12
1.5	Иммундық жүйе	15
1.5.1	Иммундық жүйенің медиаторлары	15
1.5.2	Иммундық жүйенің жасушалары	17
2	ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ	33
2.2.1	Зерттеу нысандары	33
2.2.2	Құрал – жабдықтар	33
2.2.3	Зерттеу әдістері	33
2.2.4	Қоректік орталарды дайындау.	33
2.2.5	Натрий-фосфат буферін (PBS) дайындау	33
2.2.6	Реактивті оттегі түрлері (ROS)	34
2.2.7	3% Бекіту буферін дайындау (Фиксирующий буфер)	34
2.2.8	Лизис буфер дайындау	34
2.2.9	Тәжірибелік жануарлар	34
2.3.	Көкбауыр моноклеарлы жасушалардың суспензиясын алу	35
2.3.1	Көкбауыр моноклеарлы жасушаларының өміршеңдігін анықтау	35
2.3.2	Ағынды цитофлуориметрия	35
2.3.3	Деректерді статистикалық өңдеу	36
3	ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ	37
3.1	Зертханалық тышқандарды семіздік моделін алу	37
3.2	Тышқандардан көкбауыр моноклеарлық жасушаларын бөліп алу	37
3.3	Ағынды цитофлуориметриялық талдаудың көмегімен алынған нәтижелері	38
3.4	Алынған нәтижелерге талдау жасау	39
	ҚОРЫТЫНДЫ	40
	Қысқартулар тізімі	41
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	42

КІРІСПЕ

Қазіргі таңда жер шарында адамдар арасында артық салмақ пен семіздік жыл сайын артып келеді. Бұл дамыған елдерде эпидемиялық деңгейге жеткен ал енді дамып келе жатқан елдерде денсаулық сақтау жүйесіндегі проблемаларының біріне айналуға. Бұл көптеген адамдардағы әр түрлі аурулардың дамуы мен өлімінің негізгі себептерінің бірі болып табылады. **Өзектілігі.** Семіздік пен артық салмақтық және оның салдары медицинаның өзекті мәселесіне айналды. Әлемдік деңгейде барлық ғалымдар бұның алдын алу үшін зерттеулерді үздіксіз түрде жүргізуде. Семіздік кезіндегі көкбауырдағы иммундық жасушалардың құрам ерекшелігінің өзгерісін зерттеу, семіздік кезіндегі иммундық жүйе жасушаларының функциясындағы көршеткіштерді бағалауға мүмкіндік береді.

Зерттеу мақсаты: Семіздік кезіндегі иммундық жүйе жасушаларының көкбауырдағы құрам өзгерісін жануарлар моделін пайдалана отырып зерттеу.

Зерттеу жұмысының міндеттері.

- 1) Зертханалық тышқандардың семіздік моделін алу;
- 2) Тышқандардан көкбауыр моноклеарлық жасушаларын бөліп алу;
- 3) Алынған көкбауырдың жасушаларының құрамын цитометриялық талдау;
- 4) Алынған нәтжелерге талдау жасау;

Ғылыми жаңалығы. Зертханалық тышқандарда семіздік моделі алынды. Сонымен қатар, семіздікпен байланысты патологиялық процессте $B220^{+}MHCII^{+}$ фенотипті В жасушалардың көкбауырдағы үлесінің төмендейтіні анықталды.

Зерттеу нысаны: Тәжірибелік тышқанның көкбауыр жасушалары.

Зерттеу әдістері: Қоректік орталарды дайындау, натрий-фосфат буферін (PBS), бекіту буферін (фиксирующий буфер) және лизис буферлерін дайындау; Көкбауыр моноклеарлы жасушалардың суспензиясын алу; Жасушалардың өміршеңдігін анықтау; Ағынды цитофлуориметриялық талдау; Деректерді статистикалық өңдеу.

Жұмысты орындаудың практикалық базасы: Зерттеу жұмысының теориялық және ғылыми бағыттары бойынша Белкожаев А.М. жетекшілігімен Satbayev University базасында, зерттеудің тәжірибелік бөлігі М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институтының молекулалық иммунология және иммунобиотехнология зертханасында Абдолла Н. және Қали А. ғылыми кеңесшілерінің көмегімен жүргізілді.

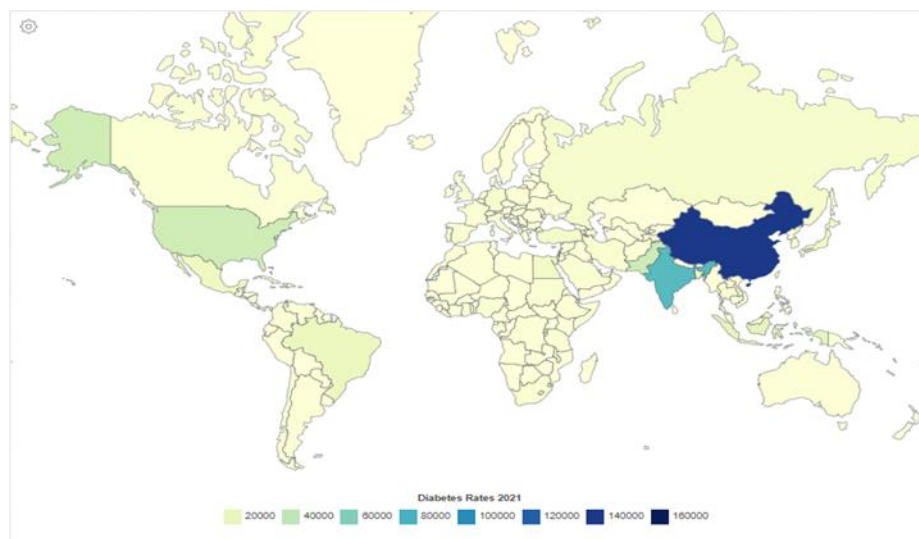
НЕГІЗГІ БӨЛІМ

1. Әдебиетке шолу.

1.1 Семіздік мәселесі

Семіздік - бұл күнделікті энергияны тұтыну мен энергияны жұмсау арасындағы теңгерімсіздіктің нәтижесінде пайда болатын медициналық жағыдай ретінде саналады. Бұл ағзадағы майдың немесе май тінінің шамадан тыс немесе қалыптан тыс жиналуынан туындайды. Семіздік салдарынан дамиды аурулардың қатарына: қант диабеті, жүрек-қан тамырлары аурулары, гипертония және гиперлипидемия қатарлы т.б. аурулар кіреді. Соңғы жылдары семіздік пен артық салмақтың өсуі байқалды. Оның әртүрлі себептері бар: ол май мен қант мөлшері жоғары калориялы тағамдарды жаһандық тұтынудың өсуі, физикалық инерттілік көптеген жұмыстардың отырықшы сипатына және көлік пен урбанизацияның үнемі өзгеруі. Бұл аурудың дамуына осы екі фактор да үлкен ықпал етеді. Бұл соңғы 50 жылда біртіндеп өршіп келе жатқан денсаулық сақтау саласының ауыр эпидемиясы [1,2].

Дүние жүзінде семіздікке ұшырайтын адамдар саны үздіксіз өсіп, қазіргі уақытта эпидемия деңгейіне жетті (1-суретке сәйкес). Әлем бойынша жыл сайын кем дегенде 2,8 миллион адам артық салмақтан немесе семіздіктен өлімге ұшырайды. 2017 жылғы жағдай бойынша семіздікке ұшыраған халық саны бойынша ең жоғары 3 ел анықталды. Олар АҚШ -109 342 839; Қытай-97 256 700; Үндістан-65 619 826 болды. Ересектер арасында артық салмақ пен семіздіктің таралуы (2023 жылы) пайыз жоғары елдер қатарына : Иордания-44,70%; Эквадор-41.30%; Біріккен Араб Әмірліктері-40,10% кірді. Сонымен қатар, артық салмақ пен семіздік 2-ші типті қант диабетінің қауіпті факторы саналады. Соңғы жылдары қант диабетінің анықталу көрсеткіші бірқатар елдерде жоғарлады (2023 жылғы статистика бойынша Қытай - 1 444 216 107; Үндістан - 1 393 409 038; АҚШ-332 915 073). Ал, 2019 жылғы жүргізілген зерттеулер 5 жасқа дейінгі 38,2 миллионға жуық баланың артық салмағы немесе семіздігі бар екенін көрсетті.



1-сурет - Жер шарындағы семіздікке шалдыққан адамдардың басым көпшілігі орналасқан елдер.

Ескерту - Автормен дереккөз негізінде жасалынған [2].

Артық салмақ пен семіздік бір кездері табысы жоғары елдердің проблемасы болып саналды, дегенмен, соңғы онжылдықтарда бұл мәселе табысы төмен және орташа елдерде, әсіресе қалалық жерлерде өсіп келеді. Мысалы: Африкада 2000 жылдан бері артық салмағы бар 5 жасқа дейінгі балалардың саны 24% - ға өсті, ал 2019 жылы артық салмағы бар немесе семіздікке шалдыққан 5 жасқа дейінгі балалардың жартысына жуығы Азияда тұрды [2]. Қазақстанда да семіздік мәселесі белең алып барады. Қазақ тамақтану академиясы жүргізген зерттеулер көрсеткендей, елдегі ересек тұрғындар арасында (15 жастан асқан) артық дене салмағының орташа таралуы әйелдерде 29,7 пайызды және ерлерде 33,9 пайызды. Бұл Қазақстанның ересек тұрғындарының жартысынан астамы (әйелдердің 55,5 пайызы және ерлер 49,2 пайызы) артық салмақтан немесе семіздіктен зардап шегетінін көрсетеді [3]. ДДҰ-ның соңғы мәліметтеріне сәйкес, Қазақстанда 6-9 жас аралығындағы балалардың 21% да артық салмақ немесе семіздік бар. Ал 8 жасар қыздар үшін бұл көрсеткіш шамамен 18% құрайды және 2015 жылдан бері өзгеріссіз қалды. 2015-2020 жылдар аралығында 8 жасар ұлдар арасында артық салмақ пен семіздіктің таралуы 5%-дан астамға өсіп, 24% - ға жетті [4].

1.2 Семіздіктің патогенезі

Ең қарапайым деңгейде семіздік патогенезі қарапайым болып көрінеді: калория ағымдағы энергия шығындарынан көп мөлшерде тұтынылады. Көбіне осы тұжырымдамаға сүйене отырып, адамдардың көпшілігі семіздікті ашкөздік, жалқаулық, өз қалауларына көну, жалқаулық және ерік-жігердің болмауы сияқты жағымсыз жеке қасиеттердің нәтижесі ретінде

қабылдады. Дегенмен, көбірек деректер семіздік патогенезі артық калориялардың пассивті жиналуына қарағанда әлдеқайда күрделі процестерді қамтитынын көрсетеді. Дәл осы қиындық семіздікті емдеу неге соншалықты қиын екендігінің негізінде жатыр. Негізінде, адамдарда "эволюциялық физиология" бар, ол өмір сүру факторы ретінде дене майын сақтауға бейім. Бұл эволюциялық физиология бүгінгі климатта шексіз калорияларға оңай қол жеткізу адамзаттың көп бөлігін құрайды, ол биологиялық тұрғыдан артық салмақ қосуға бейім болып көрінеді. Демек, біз дамыған және дамып келе жатқан қауымдастықтарда семіздіктің өсу тенденциясын көріп отырмыз. Демек, дене салмағының индексінің жоғарылауы (BMI - Body mass index; Дене салмағының индексі) дене салмағын (килограмммен) дененің өсу функциясы ретінде (2 метрмен) семіздіктің суррогат көрсеткіші ретінде көрсететін семіздіктің ең кең таралған анықтамасы болып табылады. Семіздік дәрежесін 1-санатқа (BMI 30-дан <35-ке дейін), 2-санатқа (BMI 35-тен <40-қа дейін) және 3-санатқа (BMI >40) бөлуге болады. Балалардағы BMI бағалау жасына да, жынысына да түзетуді қажет етеді. Алайда, бұл жеке семіздікті бағалаудың сенімді клиникалық құралы емес, өйткені қаңқа бұлшық еттеріндегі және дененің бұлшық ет массасының басқа компоненттеріндегі айырмашылықтар жалпы дене салмағында айтарлықтай айырмашылықтар тудырады. Мысалы, бұлшық еттері күшті және дене салмағы бойына қарай ұлғайған адам BMI мәніне ие болады, бұл оны қате түрде артық салмақ немесе тіпті семіз адамдар санатына жатқызуы мүмкін. Дене салмағының өзгеруіне қалыпты салмақтағы адамдар мен жануарлардың бейімделу реакцияларын зерттейтін зерттеулер физиологиялық маңызды энергетикалық гомеостаз жүйесінің тұжырымдамасын қолдайды. Мысалы, калориялардың шектелуінен туындаған салмақ жоғалту тағамға деген құштарлықтың жоғарылауына да, энергия шығындарының төмендеуіне де әкеледі. Бұл реакциялар әрі қарай салмақ жоғалтуға кедергі келтіреді және жоғалған салмақтың қалпына келуіне ықпал етеді және олар көптеген жылдар бойы сақталуы мүмкін, егер дене майының қоры бастапқы деңгейіне оралмаса, бұл адаптивті салмақ жоғалту реакциялары семіздікке шалдыққан адамдарда да, арық адамдарда да байқалады, бұл семіздік патогенезі дене майының жоғары деңгейін физиологиялық қорғауды қамтиды деп болжайды. Бұл көзқарас семіздікті емдеудің көптеген түрлеріне кедергі келтіретін, өте жиі жоғалған салмақты қалпына келтірудің сенімді түсіндірмесін ұсынады.

Керісінше, қалыпты салмақтағы субъектілер эксперименталды салмақтың өсуіне ("мәжбүрлі тамақтанудан" туындаған) энергия шығындарының жоғарылауымен және аштықтың төмендеуімен жауап береді. Мәжбүрлеп тамақтандыруды тоқтатқаннан кейін, тамақтануға деген құштарлықтың төмендеуі және энергия шығындарының жоғарылауы дене

салмағының қалыпты деңгейге оралуына әкеледі. Шынында да, мұндай шамадан тыс тамақтану зерттеулері қалыпты салмағы бар адамдарға эксперименталды түрде туындаған салмақ қосуға қол жеткізу және қолдау өте қиын екенін көрсетеді. Семіздікке шалдыққан адамдар мәжбүрлі тамақтанудан туындаған артық салмақтың өсуіне қарсы тұрады. Демек, олардың май массасының жоғарылауы биологиялық қорғанысқа да ұшырайды. Басқаша айтқанда, семіздікке шалдыққан және семіздікке шалдықпаған адамдар дене майының әртүрлі деңгейлерін қорғау үшін бірдей гомеостатикалық механизмдерді қолданатын сияқты [5]. Соңғы зерттеулер семіздіктің дамуы өмірдің ең ерте кезеңдерінде, яғни ұрық кезеңінде пайда болуы мүмкін екенін көрсетеді. Осыған сәйкес, бағдарламалау механизмі ұрық кезеңінде белгілі бір физиологиялық функцияларды қалыптастыру үшін өмірдің маңызды кезеңдерінде әрекет ететін көптеген қоректік, гормондық, физикалық және психологиялық процестерді белсендіреді. Бір отбасында ауыр семіздікке шалдыққан бір немесе бірнеше мүшенің болуы бұл жағдайдың ерте жаста пайда болуына генетикалық факторлардың ықтимал салдарын болжайды, бұл әртүрлі зерттеулермен расталған. Осылайша, өмір бойы семіздікке шалдығу қаупі жеті есе артады ($BMI > 45$) ата-анасының біреуі семіздікке шалдыққан кезде көрсетілді. Сонымен қатар, отбасылық зерттеулер жалпы майдың тұқым қуалаушылық көрсеткіштерін 20%-дан 80%-ға дейін көрсетті. Дене майының таралу үлгісіне келетін болсақ, болжамды тұқым қуалаушылық бел мен жамбас арақатынасы үшін 28%-дан 61%-ға дейін және іш шеңбері үшін 29%-дан 82%-ға дейін ауытқиды. Бүгінгі күні гендер мен семіздік бойынша жүргізілген 222 зерттеудің нәтижелеріне сүйене отырып, семіздіктің пайда болуының ықтимал индукторлары ретінде 71 генді анықтауға жеткілікті ғылыми дәлелдер бар. Егер хромосомалық аймақтар да қарастырылса, бұл сан 200-ден астам генге дейін артады. Екінші жағынан, клиникалық көрініс ретінде ауыр семіздік жағдайларымен байланысты плейотропты әсерлердің пайда болуына жауапты кейбір адам гендерінің мутациялары 80-ші жылдардан бері белгілі. Осындай жағдайлардың бірі Прадер-Вилли синдромы, аутосомды-доминантты ауру. Бұл синдроммен ауыратын науқастардың 70 пайызында әкесінің 15-ші хромосомада орналасқан бірнеше гендерде ауытқулар бар. Клиникалық түрде бұл синдром балаларда семіздік, бұлшықет гипотониясы, ақыл-ойдың артта қалуы, гипогонадизм, крипторхизм және кішкентай қолдар мен аяқтармен байланысты төмен биіктіктің пайда болуымен сипатталады. Кейбір жағдайларда синдром әдетте инсулинге тәуелді емес қант диабетінің болуымен, сондай-ақ кетогенез және гипергликемиямен байланысты. Бұл синдром адамдардағы дисморфты семіздіктің ең таралған мысалдарының бірі болып табылады.

Альстрем-Халлгрен синдромы ретинальды дистрофияның, жүйке керендігінің, кардиомиопатияның, қант диабетінің және бүйрек жеткіліксіздігінің салдарынан соқырлықтың пайда болуымен сипатталады, бірақ полидактилия немесе ақыл-ой кемістігі жоқ. Бұл синдромда семіздік әдетте екі жастан бастап пайда болады, салмағы жиі жас пен жыныс бойынша қалыпты мәндерден 100% жоғары мәндерге дейін артады [6]. Жыныстық стероидтар жыныстық жетілу кезінде әрекет ете бастайды. Осылайша, тестостерон маймен салыстырғанда арық дене салмағын арттырады, ал эстрогендер керісінше әсер етеді. Еркектерде тестостерон деңгейі жасына қарай төмендейді, бұл висцеральды және жалпы дене майының жоғарылауына және арық дене салмағының төмендеуіне әкеледі [7].

1.3 Семіздікпен байланысты патологиялық процестер

Семіздікпен ауыратын науқастарда инсулинге төзімділік пен 2 типті қант диабеті, гипертония, дислипидемия, жүрек-қан тамырлары аурулары, инсульт, ұйқы апноэсы, өт қабының аурулары, гиперурикемия және подагра, остеоартрит сияқты көптеген медициналық мәселелердің даму қаупі жоғары. Әрине, адамның дене салмағы артқан сайын қатерлі ісіктің көптеген түрлерінің қаупі де артады. Оларға тоқ ішектің, бүйректің, эндометрияның, өңештің, ұйқы безінің, өт қабының, қалқанша бездің, аналық бездің, жатыр мойнының және простата безінің қатерлі ісігі, сондай-ақ көп миелома және Ходжкин лимфомасы жатады. Артық салмақ пен семіздік менопаузадан кейінгі әйелдерде сүт безі қатерлі ісігінің қаупін арттырады.

Балалардағы семіздік деңгейі жоғарлаған сайын, бұл ересектерде 2 типті қант диабетін дамыту қаупін арттырады. Семіздікке шалдыққан балалар мен жасөспірімдерде қант диабеті ауруы болуы ықтимал, бұл жағдайда қандағы глюкоза деңгейі адамның қант диабетін дамыту қаупі жоғары. Бақыланбаған қант диабеті бүйректің ауыр зақымдалуына және жеткіліксіздігіне, қан айналымының нашарлауына байланысты аяқ-қолдардың ампутациясына және өлімге әкелуі мүмкін. Жүрек ауруы әдетте өмірдің ортасы мен соңғы кездерінде пайда болғанымен, қазіргі жастардың 20 пайызға жуығы семіздікке шалдыққан – бұл көрсеткіш соңғы жиырма жыл ішінде өсті. Балалардағы семіздік жоғары холестерин және жоғары қан қысымы сияқты жүрек-қан тамырлары ауруларының қаупін арттырады. Ауруларды бақылау орталықтарының мәліметі бойынша, 5-17 жас аралығындағы популяциялық үлгіде семіздікке шалдыққан жастардың 70 пайызында жүрек ауруы үшін кем дегенде бір қауіп факторы болған. Инсульт дерлік ересектерде болғанымен, балалардағы семіздік патологиясының құрбандардың орташа жасын төмендетеді және біздің келесі ұрпақты осы әлсірететін, жиі өлімге әкелетін оқиғаға көбірек қауіп

төндіреді. Семіздікке шалдыққан балалардың ересектер сияқты семіздікке шалдығу ықтималдығы жоғары болғандықтан, оларда ересектер сияқты денсаулық проблемалары, соның ішінде жоғары қан қысымы мен инсульт қаупі жоғары [8]. Кейбір қатерлі ісіктер семіздікпен де байланысты, соның ішінде колердегі колоректальды (тік ішек обыры деп те аталатын колоректальды қатерлі ісік) және простата обыры, әйелдерде эндометрия, сүт безі және өт қабының қатерлі ісігі. Артық дене салмағы барлық себептерден, атап айтқанда жүрек-қан тамырлары ауруларынан болатын өлім-жітімнің айтарлықтай өсуімен байланысты. Сонымен қатар, кейбір психологиялық проблемалар, соның ішінде тамақтанудың бұзылуы және депрессия, семіздікке шалдыққан адамдар арасында жалпы халыққа қарағанда жиі кездеседі. Ақырында, семіздікке шалдыққан адамдар әлеуметтік стигматизация мен кемсітушілікке ұшырауы мүмкін, ал ауыр семіздікке шалдыққан адамдар психоәлеуметтік және физикалық жұмысының бұзылу қаупіне ұшырауы мүмкін, бұл олардың өмір сапасына теріс әсер етеді [9]. Семіздік кем дегенде 13 қатерлі ісік ауруының даму немесе өлім қаупінің жоғарылауымен байланысады. Әйелдердегі қатерлі ісіктердің шамамен 11% және ерлердегі қатерлі ісіктердің 5% артық салмақпен семіздікке байланысты [10].

1.4 Семіздік және созылмалы қабыну

Семіздік феноменіне келер болсақ, тек салмақтың артуымен немесе денедегі май ұлпаларының көп жиналуымен сипатталмайды. Ол май ұлпаларының адипокиндері (лептин, MCP-1 т.б.) және молекулалық медиаторлардың қатысуымен (IL-8, IL-1 β , IL-17 және IFN- γ сияқты) қатысумен жүретін төмен-дәрежелі созылмалы қабыну процесі саналады. Қабыну дененің қорғаныс механизмінің бөлігі болып табылады. Бұл иммундық жүйе зиянды және бөгде тітіркендіргіштерді танып, жою және емдеу процесін бастайтын процесс. Қабыну жедел немесе созылмалы болуы мүмкін.

Созылмалы қабыну. Созылмалы қабынуды бірнеше айдан бірнеше жылға дейін созылатын баяу, ұзақ мерзімді қабыну деп те атайды. Жалпы алғанда, созылмалы қабынудың дәрежесі мен әсері жарақаттың себебіне және дененің зақымдануды қалпына келтіру және жеңу қабілетіне байланысты өзгереді. Созылмалы қабынудың себептерінің бірі: иммундық жүйе ағзаның қалыпты компонентін бөтен антиген ретінде танитын және ревматоидты артрит (РА), жүйелі қызыл жегі (SLE) сияқты ауруларды тудыратын сау тіндерге шабуыл жасайтын аутоиммундық бұзылыс. Жедел қабыну белгілерінің көпшілігі қабыну созылмалы болған сайын жалғасады, соның ішінде қан тамырларының кеңеюі (тамырлардың кеңеюі), қан ағымының жоғарылауы, капиллярлардың өткізгіштігі және

нейтрофилдердің капилляр қабырғасы арқылы зақымдалған тінге миграциясы (диapedез). Дегенмен, ақ қан жасушаларының құрамы көп ұзамай өзгереді және макрофагтар мен лимфоциттер қысқа өмір сүретін нейтрофилдерді алмастыра бастайды. Созылмалы қабынуға тән белгілер макрофагтар, лимфоциттер және плазмалық жасушалар сияқты тіндік аймақта қабыну цитокиндерін, өсу факторларын, ферменттерді өндіретін және осылайша тіндердің зақымдануының және екінші реттік қалпына келтірудің прогрессиясына ықпал ететін тіннің орнында инфильтрация болып табылады, соның ішінде фиброз және гранулема түзілуі және т.б.

Бөтен немесе өзіндік антигендерге жауап ретінде макрофагтар және дендритті жасушалар сияқты тіндердің иммундық жасушалары IL-1 және TNF- α сияқты цитокиндерді шығарады. Бұл цитокиндер зақымдану орнындағы эндотелий жасушаларын айналымдағы лейкоциттердің хемотаксисі мен диapedезін ынталандыратын Селектиндер мен Интегриндерді шығаруға итермелейді. Лейкоциттерді жинақтаумен қатар, тіндік макрофагтар мен дендритті жасушалар да фагоцитоз арқылы антигенді тазартуда, цитокиндерді босатуда және лимфоциттерге антигенді ұсынатын жасушалар ретінде қызмет етеді. Айналымдағы лейкоциттер жергілікті жарақат орнына енгеннен кейін макрофагтар мен дендрит жасушалары бөлетін әртүрлі цитокиндер мен хемокиндердің әсерінен белсендіріледі. Белсендірген кезде лейкоциттер одан әрі цитокиндер мен қабыну медиаторларын шығарады. Нейтрофилдер бастапқы жасушалар болып табылады және қабынудың жедел кезеңінде ең басым болады. Нейтрофилдердің құрамында лизоцимге, матрицалық металлопротеиназаларға, миелопероксидазаға бай түйіршіктер бар, олар бөгде немесе өздігінен антигенге бөлініп, оның жойылуына әкеледі. Нейтрофилдер сонымен қатар антигенді фагоцитоз, оттегінің реактивті түрлерін және IL-1, IL-6 және TNF- α сияқты цитокиндерді шығару арқылы жояды. Лимфоциттер, соның ішінде Т-лимфоциттер мен В-лимфоциттер келесі қорғаныс желісі болып табылады және олар цитокиндердің секрециясы, лимфоциттердің костимуляциясы және антиденелер мен иммундық кешендердің түзілуі сияқты бірнеше күрделі механизмдер арқылы қабынуды делдаттауда шешуші рөл атқарады. Айналымдағы тромбоциттер сонымен қатар тромбоциттер агрегациясы, тромб түзілуі және дегрануляция, химокиндер мен қабыну медиаторларын шығару арқылы қабынуда рөл атқара алады.

Созылмалы қабынудың түрлері. Бейспецификалық пролиферативті: моноклеарлы жасушалардың (лимфоциттер, макрофагтар, плазмалық жасушалар) инфильтрациясынан және фибробласттардың, дәнекер тіндердің, тамырлардың және эпителий жасушаларының пролиферациясы нәтижесінде түзілетін спецификалық емес грануляциялық тіннің болуымен

сипатталады, мысалы, қабыну мұрын тәрізді полип немесе жатыр мойны полипі және өкпе абсцесі.

Гранулематозды қабыну: Белсендірілген макрофагтардың немесе әдетте лимфоциттермен қоршалған эпителиоидты жасушалар деп аталатын оның туынды жасушаларының бірігуімен түзілген айқын түйінді зақымданулардың немесе гранулемалардың болуымен сипатталатын созылмалы қабынудың ерекше түрі. Гранулемалардың ішіндегі макрофагтар немесе эпителиоидты жасушалар жиі бірігіп, ланганстарды немесе бөгде дене, Асхофф, Рид-Штернберг және ісік алып жасушалары сияқты алып жасушаларды құрайды. Екі түрі бар: Бөтен дененің немесе Т-жасушалық иммундық жауаптың әсерінен пайда болған гранулема бөгде заттың гранулемасы деп аталады, мысалы, силикоз. Созылмалы инфекция нәтижесінде пайда болған гранулема жұқпалы гранулема деп аталады, мысалы, туберкулез және алапес. Созылмалы қабынумен байланысты қауіп факторларының бірі:

Семіздік: Көптеген зерттеулер май тінінің көптеген адипокиндерді және басқа қабыну медиаторларын шығаратын эндокриндік орган екенін хабарлады. Кейбір есептер жеке адамның дене салмағының индексі бөлінетін қабынуға қарсы цитокиндердің мөлшеріне пропорционалды екенін көрсетеді. Метаболикалық синдром мұны жақсы сипаттайды.

Диета: Қаныққан майларға, транс-майларға немесе тазартылған қантқа бай диета, әсіресе қант диабеті бар немесе артық салмағы бар адамдарда қабынуға қарсы молекулалардың жоғары өндірісімен байланысты.

Стресс және ұйқының бұзылуы: физикалық және эмоционалдық стресс цитокиндердің қабынуымен байланысты. Стресс ұйқының бұзылуына да себеп болуы мүмкін. Ұйқының тұрақты емес кестесі бар адамдар тұрақты ұйықтаушыларға қарағанда созылмалы қабынуға бейім болғандықтан, ұйқының бұзылуы созылмалы қабынудың тәуелсіз қауіп факторларының бірі ретінде қарастырылады.

Созылмалы қабынудың белгілері: Денедегі ауырсыну, артралгия, миалгия. Созылмалы шаршау және ұйқысыздық. Депрессия, мазасыздық және көңіл-күйдің бұзылуы. Іш қату, диарея және қышқылдық рефлюкс сияқты асқазан-ішек жолдарының асқынулары. Артық салмақ немесе салмақ жоғалту. Жиі инфекциялармен жұғымдалу [11].

Жедел (өткір) қабыну белгілі бір жарақаттан кейін басталады, ол нейтрофилдер мен макрофагтардың қабыну аймағына көшуіне ықпал ететін цитокиндер, жедел фазалық ақуыздар және хемокиндер сияқты еритін медиаторларды тудырады. Бұл жасушалар жедел қабынуда белсенді рөл атқара алатын табиғи туа біткен иммунитеттің бөлігі болып табылады. Егер бұл қабыну алты аптадан кейін жойылмаса, бұл Т-лимфоциттердің және плазмалық жасушалардың қабыну орнына көшуімен жедел қабынудың

субакуталықтан созылмалы түріне дейін дамуын тудырады. Егер бұл қалпына келмесе, тіндердің зақымдалуы және фиброз пайда болады. Макрофагтар мен моноциттер сияқты жасушалардың басқа түрлері жедел және созылмалы қабынуда рөл атқарады.

Жедел қабынудың басқа медиаторлары мен биомаркерлеріне реактивті оттегі және реактивті азот оксидінің түрлері (ROS және RNOS), IL-6, TNF-альфа сияқты цитокиндер және хемокиндер, ДНҚ қосымшаларының түзілуі, С-реактивті сияқты жедел фазалық ақуыздар жатады. ақуыз (CRP), қабынуға байланысты өсу факторлары және транскрипция факторлары (NF-КарраВ) және иммундық жасушалардың негізгі түрлері. Барлық қатысатын медиаторлар мен иммундық жасушалардың түрі өзгермелі және индуктор түрі, жарақаттың ұзақтығы және көптеген генетикалық локустар сияқты бірнеше факторларға байланысты [12]. Осы екі қабынулардың бір-бірінен айырмашылығы. Қабынудың екі түрі бар; біріншісі – қысқа уақытқа созылатын және лейкоциттердің ісінуімен және миграциясымен сипатталатын жедел қабыну, екіншісі – ұзақ уақытқа созылатын және лимфоциттер мен макрофагтардың болуымен және қан тамырларының пролиферациясымен сипатталатын созылмалы қабыну [13].

1.5 Иммуитеттегі негізгі ойыншылар.

1.5.1 Иммундық жүйенің медиаторлары

Цитокиндер - бұл иммундық жүйенің басқа жасушалары мен қан жасушаларының өсуі мен белсенділігін бақылауда шешуші маңызы бар шағын ақуыздар. Қан айналымына секрецияланған кезде олар иммундық жүйеге өз жұмысын орындауға сигнал береді. Цитокиндер барлық қан жасушаларының және дененің иммундық және қабыну реакцияларына көмектесетін басқа жасушалардың өсуіне әсер етеді. Олар сондай-ақ аномальды жасушалардың өлуіне және қалыпты жасушалардың ұзағырақ өмір сүруіне көмектесетін сигналдар жіберу арқылы ісікке қарсы белсенділікті арттыруға көмектеседі [14]. Цитокин - жалпы атау; басқа атауларға лимфокин (лимфоциттер түзетін цитокиндер), монокин (моноциттер түзетін цитокиндер), хемокин (химотактикалық белсенділігі бар цитокиндер) және интерлейкин (бір лейкоциттен жасалған және басқа лейкоциттерге әсер ететін цитокиндер) жатады. Цитокиндер оларды шығаратын жасушаларға (автокриндік әсер), жақын орналасқан жасушаларға (паракриндік әсер) немесе кейбір жағдайларда алыстағы жасушаларға (эндокриндік әсер) әсер етуі мүмкін [15]. Күтілетін мөлшерден жоғары май тінінің артық болуы адипонектинді - қабынуға қарсы цитокинді - төмендететін және резистин, IL-6 және IFN- γ сияқты қабынуға қарсы цитокиндерді арттыратын цитокиндік теңгерімсіздікті тудырады. Бұл

теңгерімсіздік инсулинге төзімділікпен (IR) байланысты төмен дәрежелі жүйелі қабынуды тудырады [16].

Лептин – май тінінен және аш ішектен, негізінен энтероциттерден алынатын гормон; ол аштықты басу арқылы энергетикалық тепе-теңдікті реттеуге көмектеседі, нәтижесінде адипоциттерде май массасы азаяды. Лептиннің вентромедиальды және доға тәрізді ядроларында және гипоталамустың басқа бөліктерінде және вентральды тегментальды аймақта қоректену орталығында арнайы рецепторлары бар. Ол сондай-ақ май жасушаларынан басқа реттеуші аспектілерде рөл атқарады, мысалы, семіздік, бұл лептиндік рецепторлардың сезімталдығының жоғалуымен байланысты, бұл қанықтыруды тудыру мүмкін еместігіне және тағамды тұтынудың жоғарылауына әкеледі. Сонымен қатар, лептин лактацияда, сүйек тығыздығында, иммундық жүйеде, қант диабетін емдеуде және гипертриглицеридемияда рөл атқарады [17]. Лептин гормоны май тінінен алынған, бұл май тінінің бұрын ойлағандай инертті май қоймасы ғана емес, ішкі секреция безі екенін көрсетеді [18]. Сонымен қатар, лептин анорексиялық факторларды тудыру және тәбет факторларын басу, тұтынуды азайту және энергия шығынын арттыру үшін қолданылатын қатар, лептин анеттегіші ретінде әрекет етеді [19]. Дегенмен, зерттеулер көрсеткендей, төмен лептин деңгейі тағамның сіңуін арттырып, энергия шығынын басуы мүмкін; керісінше, лептин деңгейінің жоғарылауы тәбетті басуы және энергия тұтынуды арттыруы мүмкін [20].

Май тінін екі негізгі түрге бөлуге болады: қоңыр және ақ майлы тін. Жаңа туылған адамдарда қоңыр май тіндері қосылмайтын ақуыз-1 (UCP1) экспрессиясы арқылы термогенез арқылы энергия шығынын реттеуге көмектеседі. Ересек адамдарда қоңыр май тінінің мөлшері дене салмағының индексіне (BMI), әсіресе егде жастағы адамдарда кері корреляцияланады, бұл ересек адамның метаболизміндегі қоңыр май тінінің әлеуетті рөлін көрсетеді.

Екінші жағынан, ақ майлы тін енді негізінен энергияны сақтауға арналған инертті тін болып саналмайды, бірақ иммунитет пен қабынуды қоса, физиологиялық және патологиялық процестерді реттеудің белсенді қатысушысы ретінде пайда болады. Макрофагтар май тінінің құрамдас бөлігі болып табылады және оның қызметіне белсенді қатысады. Сонымен қатар, лимфоциттер мен адипоциттер арасындағы өзара сөйлесу иммундық реттеуге әкелуі мүмкін. Май тіндері әртүрлі қабынуға қарсы және қабынуға қарсы факторларды, соның ішінде лептинді, адипонектинді және резистинді, сондай-ақ TNF- α , IL-6 және MCP-1 сияқты цитокиндер мен хемокиндерді шығарады [21].

1.5.2 Иммундық жүйенің жасушалары

Миелоидты жасушалар - Жалпы миелоидты жасушалар деп аталатын гранулоциттер мен моноциттер жалпы прекурсорлардың сараланған ұрпақтары болып табылады, сүйек кемігінің гемопоэтикалық дің жасушаларынан алынған. Миелоидты жасуша линияларының кез келгеніне жатады әртүрлі транскрипция факторларымен бақыланады, содан кейін нақты колонияны ынталандыратын факторларға жауап ретінде соңғы дифференциация және шеткі қанға миграцияланады. Патоген инвазиясында миелоидты жасушалар әртүрлі химокиндердің көмегімен жергілікті тіндерге тез енеді. рецепторлар, олар фагоцитозға, сондай-ақ қабыну цитокиндерінің секрециясын белсендіріледі, осылайша туа біткен иммунитеттегі маңызды рөл атқарады. Миелоидты жасушалардағы генетикалық өзгерістер жетілген миелоидты немесе бластикалық жасушалардың қалыптан тыс ұлғаюына әкелуі мүмкін. Миелоидты жасушалардың негізгі функцияларының бірі бөтен денелердің немесе патогендік микроорганизмдердің фагоцитозы. Бұл сияқты әртүрлі рецепторлармен делдал болуы мүмкін бактериялардың жасуша қабырғаларына ғана тән қайталанатын қант құрылымдарын танитын маннозды макрофаг рецепторлары, және белгілі бір липопроteidтерді байланыстыратын сіңіргіш рецепторлар. Бұл рецепторлар арқылы фагоцитарлық белсенділік шектеулі болуы мүмкін, бірақ тиімділік байқалуы мүмкін комплемент рецепторлары (CR1) және иммуноглобулин рецепторлары (FcR) арқылы сигнал беру арқылы жоғарылайды, патогендер опсониндермен жабылған кезде, мысалы комплемент ретінде (C3b) немесе арнайы антиденелер. Осылайша, миелоидты жасушалар сонымен қатар иммундық жүйенің маңызды эффекторлары болып табылады. Бұл да балалық шақтағы созылмалы гранулематозды аурумен (HCG) суреттелген, онда балалар бактериялық бұзылыстың нәтижесінде қайталанатын іріңді инфекциядан зардап шегеді. Миелоидты жасушалардың тағы бір маңызды қызметі-TNF, IL-1, IL-6 және IL-12 сияқты қабыну цитокиндерінің, сондай-ақ қабыну реакциясын күшейтетін және жүре пайда болған Th1 типті иммундық реакциялардың басталуына ықпал ететін химокиндердің секрециясы. Toll тәрізді рецепторлар (TLR), дрозфила сүтқоректілеріндегі Toll генінің гомологтары миелоидты жасушаларды белсендіру үшін сигнал беруде маңызды рөл атқарады. Бұл TLR грам-теріс бактериялардың липопроteidтері, грам-позитивті бактериялардың пептидті гликандары, бактериялық флагелла және ДНҚ сияқты бірегей бактериялық өнімдердің әртүрлі түрлерін тікелей немесе оларды байланыстыратын молекулалармен біріктіре алады. Мысалы, CD14-пен байланысты макрофагтардағы TLR4 LPS байланыстыратын ақуызмен (LBP) байланысты LPS-ті алады және TNF өндірісін индукциялау арқылы NF- κ B-ді белсендіреді. LPS макрофагтарының жүйелік активтенуі сепсистегі токсикалық шок синдромына жауап береді, ал

TLR4 гені жетіспейтін тышқандарда LPS макрофагтарының активтенуі байқалмайды және өлімге әкелетін токсикалық шоктың дамуына төзімді [22]. Миелоидты жасуша сүйек кемігінде пайда болатын қан жасушаларының бір түрі. Ол жетілген қан жасушасына айналғанда, ол базофил, эозинофил, эритроцит, макрофаг, Моноцит, нейтрофил немесе тромбоциттің ерекше рөлін алады.

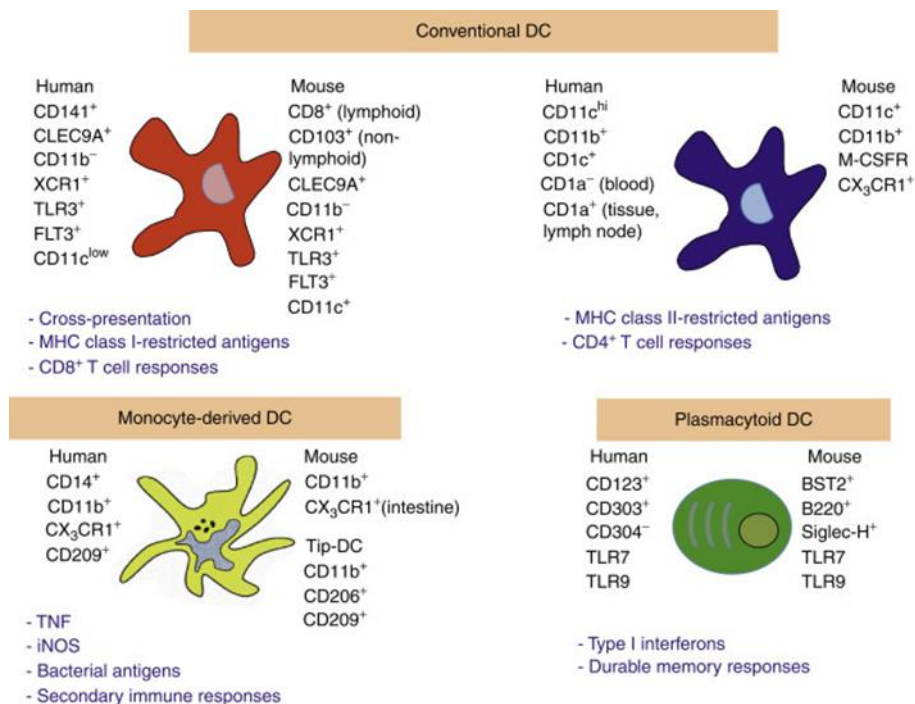
Артық майдың жиналуы метаболизмдегі, иммундық және эндокриндік жүйелердегі жүйелі өзгерістерді тудырады, бұл инсулиннің, инсулин тәрізді өсу факторларының (IGF), жыныстық гормондардың, липидтердің, цитокиндердің және лептинді қоса алғанда, адипокиндердің қалыпсыз концентрациялары мен сигнализациясына әкеледі. Сонымен қатар, майлы тіннің бұзылуы миелоидты жасушалардың поляризациясының ығысуына және жүйелі және жергілікті созылмалы төмен дәрежелі қабынуға ықпал етеді. Созылмалы қабынудың ерекшелігі канцерогендік қасиеттері бар қабынуға қарсы реакцияларды тежеу қабілеті бар миелоидты жасушалардың индукциясы болып табылады. Семіздікте метаболикалық және қабыну гомеостазын қалпына келтіру үшін миелоидты жасушалардың иммундық реттеуші фенотипке қарай жиналуы және поляризациясы ықпал етеді; дегенмен, бұл миелоидты жасушалар иммундық супрессияның және қабынудың маңызды қозғағышы болып табылады, олар да ісіктің дамуын жеңілдетеді [23].

Дендрит жасушалары (ДЖ) - өзіне және зиянсыз қоршаған орта антигендеріне төзімділікті күшейте отырып, инвазиялық патогендерге қарсы күресті хабарлайтын кәсіби антигенді ұсынатын жасушалар. Олар патогендерді ұстап алады және иммундық жауаптардың нәтижесіне әсер ететін патогендерден сигналдарды алады. Осы сигналдардың негізінде дендритті жасушалар антигенге тән Т-жасушаның дифференциациясын ұйымдастырады. Сонымен қатар, олар дефляцияны, энергия өндіруді немесе реттеуді (Treg) тудыратын өздігінен реактивті Т жасушаларын тежей алады.

ДЖ лимфоидты емес мүшелердің көпшілігінде және қоршаған ортамен байланысатын барлық эпителий беттерінде де кездеседі. Жүрек, өкпе, бүйрек, терінің тері қабаты, мидың ми қабықтары мен хороидты өрім сияқты органдарда олар лимфа тамырларымен ағызылатын интерстициалды кеңістіктерде кездеседі. Теріде эпидермиялық қабатта Fc рецепторларын білдіретін Лангерганс жасушасы және праймерленген Т жасушаларына антиген беруге қабілетті МНС II класы бар; терінің тері қабаты да ДЖ -мен толтырылған. Эпидермальды Лангерганс жасушалары мен тері ДЖ -ларының шығу тегі әртүрлі, бірақ екеуі де ДЖ ретінде қызмет етеді, яғни антигенді ұсынады және Т жасушаларын белсендіреді. ДЖ сонымен қатар қынап, жатыр мойны, анус, жұтқыншақ және өңеш сияқты барлық көп қабатты жалпақ эпителийлерде, сондай-ақ басқа эпителийлерде, мысалы,

өкпенің, ішектің, ирис пен кірпікті дененің тыныс алу жолдарында кездеседі. ДЖ сүйек кемігінде және тимуста, перифериялық лимфоидты органдарда, көкбауырда және иммундық жауап басталатын лимфа түйіндерінде орналасады. Наив Т - жасушалары көкбауыр мен лимфа түйіндеріндегі жетілген Т - жасушаларға айналады. Бұл аймақтарда ДЖ кең желіге біріктірілген және олар Т - жасушаның клондық кеңеюінің алдындағы маңызды сканерлеу қадамы болып табылатын іргелес Т-жасушаларды өз процестерімен белсенді түрде зерттейді. ДЖ антигенді ұстау, тасымалдау және ұсынудың кең желісін құрайды. Көптеген ДЖ ішкі жиындары иммундық жауапты бірлесіп ұйымдастырады.

Тышқанда тұрақты күйде дендритті жасушалардың үш негізгі тобы бар: плазмацитoidты DCs (pDCs), әдеттегі DCs (cDCs) және миграциялық DCs (mDCs). Қабыну кезінде моноциттерден (mo-DCs) DC жаңа популяциясы пайда болады. cDC екі негізгі жиынтықтан тұрады, атап айтқанда CD8 α + және CD11b + cDCs . Олардың қабаттасатын функциялары бар; екеуі де Т-жасушаларына антигендерді көрсете алады және ұсына алады; екі топтама да патогендерге Т - жасушалық реакциясының соңғы поляризациясын хабарлай алатын IL-12 сияқты цитокиндерді шығарады. Дегенмен, екі ішкі жиынның да айқын анатомиялық локализациясы және *in vivo* функциялары бар және артық емес. Мысалы, тышқан көкбауырында CD8 α + cDC Т - жасуша аймақтарына локализацияланады және CD8+ Т жасушаларын толтыруға маманданады, ал CD11b+ cDC көпірлік арнаға локализацияланады және CD4 Т жасушаларын толтыруға маманданады. mDCsmDC бауыр, ішек, тері, өкпе және аорта сияқты лимфоидты емес тіндерде болады және олар да CD103+ және CD103– DC екі негізгі жиынтықтарынан тұрады. Бұл лимфоидты емес DCs mDC деп аталады, өйткені олар тіндерден лимфоидты мүшелерге өтеді. CD103+ тіндік DCs CD8 α + cDCs дамуымен байланысты. Адам қанында дендритті жасушалардың үш түрлі ішкі жиыны табылды. Бұл ішкі жиындар жасуша бетінің маркерлерінің экспрессиясына негізделген BDCA1 (CD1c), BDCA2 (CD303) және BDCA3 (CD141) DC деп аталады (Коллин және т.б. , 2011 ж . қаралған). BDCA1+ DC тышқанның CD11b+cDC-ге ұқсайтыны кеңінен қабылданған; BDCA2+CD11c- DCs тышқанның pDC-леріне баламалы; BDCA3+ DC тышқанның CD8 α + cDC (2 - суретке сәйкес). Бұл тұраралық бірлестіктер бастапқыда адам мен тышқанның DC ішкі жиындары арасындағы ген экспрессиясының ұқсастығына негізделген [24].



2-сурет - Адам мен тышқаның функционалды корреляцияланған дендритті жасушалар

Ескерту - Автормен дереккөз негізінде жасалынған

Кәсіби антигенді ұсынатын жасушалар болып табылады. Оларды көбінесе адаптивті және туа біткен иммундық реакциялар арасындағы делдалдар деп атайды, өйткені олардың жетілу кезеңіне байланысты иммундық реакцияларды қоздыруға немесе тежеуге қабілеті бар. ДЖ дененің барлық тіндерінде жетілмеген / толерогенді күйде болады. Олар әдетте иммунологиялық төзімділікті қамтамасыз ететін және тіндік гомеостазды қолдайтын лимфоциттерге аутоантигендерді ұсынатын дренажды лимфа түйіндеріне қоныс аударады. Сыртқы тітіркендіргіштердің немесе "қауіп сигналдарының" әсерінен ДЖ күрделі және күрделі жетілу процесіне ұшырайды, бұл оларға Т жасушаларын белсендіру және адаптивті иммундық жауаптарды бастау үшін маңызды беттік молекулалар мен цитокиндерді көрсетуге мүмкіндік береді. Семіздіктен туындаған созылмалы қабынуға жауап ретінде иммундық жасушалар, соның ішінде дендритті жасушалар (ДЖ) және макрофагтар қабынуға қарсы реакцияны ынталандыру үшін май тініне тартылады [25].

MDSC - Мелоидты тегі мен жетілмеген макрофагтардан, жетілмеген гранулоциттер мен жетілмеген дендритті жасушалардан тұратын мелоидты жасушалардың гетерогенді популяциясы. Белсендірілген күйде болады, ол реактивті оттегі мен азот түрлерінің және аргиназа өндірісінің жоғарылауымен сипатталады. Өртүрлі Т-жасуша функцияларының күшті супрессорлары. Тышқандарда олардың фенотипі CD11b+Gr1+ болып

табылады, дегенмен осы популяцияның ішінде функционалды түрде әр түрлі ішкі жиындар анықталған. Адамдарда олардың фенотипі Lin-HLA-DR-CD33+ немесе CD11b+CD14-CD33+. Адам жасушалары Gr1 тышқанына гомологты маркерді білдірмейді. Сондай-ақ MDSC адамның шеткергі қанындағы CD15 + популяциясында анықталған. Стационарлық күйде жетілмеген миелоидты жасушалар супрессиялық белсенділікке ие емес және сүйек кемігінде болады, бірақ қайталама лимфоидты органдарда болмайды. Әртүрлі өсу факторлары мен цитокиндерге жауап ретінде лимфоидты органдарда және ісіктерде MDSC жинақталуы әртүрлі патологиялық жағдайлармен байланысты (ең алдымен қатерлі ісік). Ісік тіндерінде MDSC-терді ісікпен байланысты макрофагтардан (TAM) олардың Gr1 жоғары экспрессиясы (TAM-мен көрсетілмеген) F4/80-нің төмен экспрессиясы (TAM-мен экспрессиялануы) арқылы ажыратуға болады. MDSC-тердің гранулоцитарлы морфологиясы бар және аргиназаның да, индукцияланатын азот оксиді синтазасының да TAM емес, MDSC арқылы реттелетін экспрессиясына негізделген [26]. Миелоидты супрессорлық жасушалар қатерлі ісік, созылмалы жұқпалы аурулар, аутоиммундық және басқа патологиялық жағдайларда иммундық жауаптарды реттейтін жасушалық желіде маңызды рөл атқарады [27]. Күшті иммуносупрессивті белсенділікке және басқа иммунологиялық емес функцияларға ие болған жетілмеген миелоидты жасушалардың функционалды анықтамасы. Олар сондай ақ жетілген миелоидты жасушаларға дифференциациялану қабілетінің супрессивті белсенділікке және басқа иммунологиялық емес функцияларға ие [28]. MDSC жинақталуы күрделі құбылыс болып табылады. MDSC жинақталуы күрделі құбылыс болып табылады. Біз бұрын осы процесті сипаттайтын екі сигналдық модельді ұсынған болатынбыз. Бұл модель MDSC жинақталуына ішінара қайталанатын сигналдардың екі түрлі түрін қажет ететінін бекітеді: біріншісі олардың терминалды дифференциациясының тежелуімен байланысты жетілмеген миелоидты жасушалардың кеңеюіне жауап береді, ал екіншісі осы жасушалардың патологиялық активтенуіне жауап береді, жетілмеген миелоидты жасушаларды MDSC-ге айналдырады [29].

Қатты ісіктермен байланысты созылмалы қабыну ісік тудыратын MDSC жинақталуының басым қозғаушы күші болып табылады және қабынудың қатерлі ісіктің өршуіне ықпал ететін механизмдерінің бірі ісікке қарсы иммунитетті тежейтін MDSC индукциясы деген гипотезаға әкелді. Созылмалы қабыну семіздікпен де байланысты, бұл семіздікпен ауыратын адамдарда MDSC деңгейінің жоғарылауы мүмкін екенін көрсетеді [30].

Макрофагтар - барлық омыртқалыларда болатын туа біткен немесе спецификалық емес иммундық жүйенің маңызды жасушалары. Барлық иммундық жасушалар сияқты, макрофагтар сүйек кемігінің плюрипотентті

гемопэтикалық дiң жасушаларынан келедi [31]. Бактериялар мен басқа да зиянды организмдердi анықтауға, фагоцитозға және жоюға қатысатын арнайы жасушалар. Сонымен қатар, олар антигендi Т-жасушаларына ұсына алады және басқа жасушаларды белсендiретiн молекулаларды (цитокиндер деп аталады) шығару арқылы қабынуды бастайды.

Макрофагтар сияқты иммундық жасушалар метаболикалық органдарда өмiр сүретiнi немесе семiздiк кезiнде оларға енетiнi және инсулиннiң әсерiн нашарлататын, инсулинге төзiмдiлiктiң дамуына әкелетiн жалқау қабыну немесе Мета-тұтануды тудыратыны көрсетiлген [32]. Жүктiлiктiң ортасынан бастап өмiр бойы макрофагтар барлық тiндерде болады. Олар орналасқан тiнге байланысты макрофагтардың пiшiнi әртүрлi, мысалы, бауырдағы Купфер жасушалары немесе терiдегi Лангерганс жасушалары . Тышқандарда көптеген тiндерде, соның iшiнде терiде, бауырда, бүйректе және мида болатын макрофагтар ұрықтың сарысы немесе бауырынан шығады. Макрофагтар бiрiншi қорғаныс сызығының маңызды бөлiгi болып табылады. Инфекция, қабыну немесе тiндердiң зақымдануы кезiнде олар химотактикалық сигналдарды орындай алады және зақымдалған тiнге/қабыну аймағына ауыса алады, онда олар фагоцитоз деп аталатын процесс арқылы қоздырғыштар мен жасуша қалдықтарын сiңiрiп, фаголизосомаларда қорытады, бұл фагосомалардың бiрiгуi нәтижесiнде пайда болады лизосомалар. Лизосомалар-макромолекулалардың әртүрлi кластарын ыдыратуға қабiлеттi гидролазалар жиынтығы бар мембранамен қапталған органеллалар. Бұл деградация, мысалы, қоздырғышты жоюға және қабыну ошағын тазартуға ықпал етiп қана қоймайды, сонымен қатар алынған пептидтердi Т немесе В лимфоциттерi сияқты белгiлi бiр иммундық жүйенiң жасушаларына жiберудi жеңiлдетедi. Бұл негiзгi гистосәйкестiк II кешенiнiң (МНС II) молекулаларының презентациясы арқылы жүзеге асады. Осылайша антигенге тән иммундық жауап басталуы мүмкiн. Сонымен қатар, фаголизосомалармен байланысты ферменттер организмге енген қоздырғыштарды тиiмдi түрде өлтiретiн оттегiнiң белсендi түрлерiнiң (ROS) көп мөлшерiн өндiруге ықпал етедi. Иммундық жасушаларды iрiктеу және белсендiру макрофагтардың басқа екi негiзгi эффекторлық функциясын бiлдiредi. Макрофагтар тiтiркендiргiшке немесе тiндердiң резиденттерiне жауап ретiнде қабылданса да, басқа иммундық жасушаларды тартатын және белсендiретiн механизмдердiң бiрi интерлейкин-1 β (IL-1 β) және iсiк некрозының факторы-альфа (TNF α) сияқты қабынуға қарсы цитокиндердi қамтитын еритiн факторларды өндiру және шығару болып табылады. IL-6, IL-12, сондай-ақ с-Х-с мотивi сияқты химокиндер химокин лиганд 8 (CXCL8, IL-8). Бұл макрофагтар патогендерге/зақымға тап болғаннан кейiн пайда болады. IL-1 β және TNF α , басқалармен қатар, эндотелийдiң белсендiрiлуiн, қан тамырларының өткiзгiштiгiнiң жоғарылауын және

лимфоциттердің белсендірілуін тудырса, IL-12 туа біткен иммундық жүйе үшін маңызды цитотоксикалық лимфоциттердің бір түрі болып табылатын табиғи өлтіруші (NK) жасушалардың белсендірілуіне әкеледі [33]. Тышқан фенотиптері: CD68 (макросиалин), CD11b (бета-цепь Mac-1), CD68 (макросиалин), CD204, CD36, CD14, CD18, CD11b, CD64, CD32, CD16, CD88, CD303, CD209, CD205, CD282, CD284, CD80, CD86 [34]. Адам фенотиптері: CD163, CD169, CD206, CD68, CD9 [35].

Моноциттер - Моноциттер туа біткен иммундық жүйенің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. Моноцит - әсіресе инфекция мен қабыну жағдайында жасушалық гомеостазды реттеу үшін макрофагтар мен дендрит жасушаларының популяцияларына бөлінетін ақ қан жасушаларының бір түрі. Моноциттер екі түрлі рөл атқарады; олар микробтық жасушалар үшін денені үнемі патрульдейді және инфекция мен қабыну кезінде иммундық реакцияны ұйымдастырады. Моноциттердің беттерінде инвазияланған микроб жасушаларында табылған PAMPs (патогенмен байланысты молекулалық үлгілер) әрекеттесетін ақылы рецепторлары бар. Осындай тітіркендіргіштерге жауап ретінде моноциттер сүйек кемігінен қан айналымына көшіп, 12-24 сағат ішінде тіндерге енеді. Жалпы CD маркерлеріне CD4, CD11b, CD14, CD16 және CD33 жатады [36]. Адам фенотиптері: CD14⁺⁺ CD16⁻, CD14⁺⁺CD16⁺, CD14⁺CD16⁺⁺. Тышқан фенотиптері: Ly6C жоғары, Ly6C төмен [37]. Иммундық жүйедегі ақ қан жасушаларының бір түрі. Микроб немесе бактерия ағзаға енген кезде моноциттер макрофагтарға немесе дендритті жасушаларға айналады. Жасушалар басқыншыны өлтіреді немесе оны жоюға және инфекцияның алдын алуға көмектесетін басқа қан жасушаларын ескертеді. Моноциттер сүйектің жұмсақ тіндерінде (сүйек кемігінде) түзіледі. Жасушалар жетілгеннен кейін олар сіздің тіндеріңізге ауысады, онда олар сіздің денеңізді иммундық жүйеңіздегі басқа жасушалармен бірге инфекциядан қорғайды жүйедегі ақ қан жасушаларының бір түрі.

Моноцитоз моноциттер саны тым көп болған кезде пайда болады. Бұл көбінесе созылмалы инфекциямен немесе сіздің денеңіз күресетін аурумен байланысты. Моноцитоздың себептеріне мыналар жатады:

- * Аутоиммунды аурулар(лупус, ревматоидты артрит).
- * Қанның бұзылуы .
- * Қатерлі ісік (лейкемия, лимфома).
- * Жүрек-қан тамырлары аурулары .
- * Инфекция (моноклеоз).
- * Қабыну ауруы (саркоидоз).

Моноцитопения моноциттер саны тым төмен болған кезде пайда болады. Бұл лейкоциттер санының төмендеуінің нәтижесі. Моноцитопенияның себептері:

* Апластикалық анемия .

* Қанмен улану.

* Күйік жарақаттары.

* АИТВ .

* Химиотерапияға Реакция [38].

Ауыр семіздік перифериялық қан моноциттерінің жоғары санымен, CD16+ моноциттерінің субпопуляцияларының салыстырмалы түрде жоғарылауымен және арық физикамен салыстырғанда барлық популяциялардағы қабыну маркерлерінің беткі деңгейінің жоғарылауымен сипатталады. Адамдарда классикалық моноциттер пулынан аралық және классикалық емес моноциттік популяциялар шығатыны анықталды, моноциттер классикалық (СМ, CD14++CD16-), классикалық емес (NCM, CD14dimCD16+) (немесе CD14+CD16++) және аралық (IM, CD14+CD16+HLA-DR) болып бөлінеді. +CD86+CD11c+) (және CD14++ CD16+). Сонымен қатар, семіздік май тініндегі (MT-майлы тін) жоғары динамикалық макрофаг популяциясымен байланысты 40-60% (жұқа популяциямен салыстырғанда, бұл көрсеткіш 10-15% MT болды), қабынуға қарсы потенциалмен сипатталады. Функционалдық қасиеттеріне негізделген макрофагтардың дәстүрлі жіктелуі қабынуға қарсы M1 жасушаларының (F4/80 беттік маркерлері, CD11c, iNOS) және M2 қабынуға қарсы жасушаларының (IL4, IL10, IL13 секрециясы және беттік маркерлер CD206, CD301, CD68, CD11b, аргиназа 1 және F4/80). Сонымен қатар, MT макрофагтары (MTM) моноциттерден түзілетін резиденттік және рекруиттік макрофагтарға бөлінеді. Майлы тіндердегі адамның банкоматтары CD11c (M1), CD206 және CD163 (M2) жалпы көрінісімен сипатталатын семіздікте аралас фенотипті көрсетеді деп саналады. Сонымен бірге CD11c+ және CD206+ макрофагтары инсулинге төзімділікпен, ал CD11c+ және CD163+ жасушаларының саны BMI-мен байланысты [39].

Natural Killer. NK жасушалары бастапқыда ісік жасушаларына қарсы табиғи цитотоксикалық әсері бар ірі түйіршікті лимфоциттер ретінде сипатталды. NK жасушалары кейінірек цитотоксикалық және цитокинді өндірушілері бастапқыда ісік жасушаларына қарсы табиғи цитотоксикалық әсері бар жасуша цитотоксикалық қасиетін алу цитолитикалық процестердің басталуын бақылайтын және тіндердің зақымдануын болдырмайтын өте күрделі және сенімді механизмдердің дамуымен байланысты болды. Осы бағытта соңғы он бес жыл ішінде NK жасушаларын басқа сау «өзіндік» жасушалардан мақсатты жасушаларды ажыратуға мүмкіндік беретін механизмдерді бөлуде үлкен прогреске қол жеткізілді. Бұл деректер бірнеше танудың стратегияларын анықтауға және

«динамикалық тепе-теңдік тұжырымдамасының» пайда болуына маңызды рөл атқарды. NK жасушаларын анықтау жүйесі әртүрлі жасуша бетін белсендіретін және тежейтін рецепторларды қамтиды, олардың қосылуы NK жасушаларының қызметін реттейді. Осылайша, көрші жасушалармен өзара әрекеттесу кезінде антагонистік жолдардың интеграциясы NK жасушаларының белсендірілуін реттейтін динамикалық тепе-теңдікті басқарады және NK жасушаларының мақсатты жасушаларды өлтіру үшін белсендірілгенін немесе белсендірілмегенін анықтайды [40]. NK жасушалары-туа біткен иммунитеттің жұмысына қатысатын цитотоксикалық лимфоциттердің бір түрі. Функционалды түрде NK жасушалары омыртқалылардың адаптивті иммунитетінің цитотоксикалық t-лимфоциттеріне (t-өлтіруші) ұқсас. NK жасушалары жұқтырған жасушаларды жою арқылы жасушаішілік бактериялар мен вирустардың инфекциясына жауап береді, сонымен қатар ісікке қарсы иммунитеттің жұмысына қатысады. Басқа иммундық жасушалардан айырмашылығы, NK жасушалары жұқтырған жасушаларды олардың мембранасындағы негізгі гистосәйкестік кешенінің (MHC), сондай-ақ антиденелердің қатысуынсыз таниды, бұл NK жасушаларының делдалдық реакциясын өте жылдам етеді.

Адамдардағы бірнеше зерттеулер семіздікке шалдыққан ересектер мен жасөспірімдерде перифериялық қандағы NK жасушаларының санының айқын төмендегенін анықтады [41,42]. Сонымен қатар, семіздіктің тышқандарға жүргізген үлгілері май тінінде NK жасушаларының жиналуын көрсетеді [43,44].

Туа біткен күзетші ретіндегі қызметіне сәйкес NK жасушалары лимфоидты және лимфоидты емес ұлпаларда кең таралған. Көптеген тіндерде NK жасушалары жалпы лимфоциттердің аз ғана бөлігін құрайды (тышқанның көкбауырында 2% - дан тышқанның өкпесінде 10% - ға дейін және адамның перифериялық қанында 2% - дан 18% - ға дейін). Адамның NK жасушаларының қандағы айналымы шамамен 2 апта 12 құрайды, бұл тышқандардағы деректерге сәйкес келеді. Тышқандар мен адамдарда фенотиптік, функционалдық және анатомиялық ерекшеліктеріне қарай NK жасушаларының ерекше ішкі жиындары анықталды. Тышқанда CD11b және CD27 өрнектерімен ерекшеленетін NK жасушаларының үш ішкі жиыны сипатталған. NK жасушалары CD11bdimCD27+ NK жасушаларынан CD11b+CD27+ қос оң NK жасушалары арқылы ең жетілген CD11b+CD27 dim NK жасушаларына дейін дифференциацияланады. Қос оң және CD11b+CD27dim NK жасушалары мақсатты жасушаларды өлтіру және *in vitro* ынталандыру жағдайларының кең ауқымында IFN- γ бөлу үшін салыстырмалы мүмкіндіктерді көрсетеді, бірақ CD11b+CD27 бұлыңғыр NK жасушалары репликативті қартаюуда. NK жасушаларының үш ішкі жиыны тіндердің таралуы бойынша кеңінен ерекшеленеді: CD11bбұлыңғыр CD27+ NK жасушалары негізінен сүйек кемігі мен лимфа түйіндерінде кездеседі, Ал CD11b+CD27 бұлыңғыр NK жасушалары қанда, көкбауырда, өкпеде және бауырда көбірек кездеседі, ал қос оң NK жасушалары біркелкі бөлінеді.

Адамдарда NK жасушаларын CD56dim және CD56bright NK жасушаларының ішкі жиындарына бөлуге болады, олар өздерінің гомингтік қасиеттерімен ерекшеленеді. Перифериялық қан мен көкбауырдың NK жасушаларының шамамен 90%-ы CD56dimCD16+ және экспресс-перфоринді құрайды. Бұл CD56dim NK жасушалары цитотоксикалық болып табылады және *in vitro* ісік жасушаларымен әрекеттескенде IFN- γ шығарады. Керісінше, лимфа түйіндері мен бадамша бездердегі NK жасушаларының көпшілігі CD56 bright CD16 - және перфорин жетіспейді. Бұл жасушалар интерлейкин (IL)-12, IL-15 және IL-18 арқылы ынталандыруға жауап ретінде IFN- γ сияқты цитокиндерді оңай шығарады. тышқан NK жасушаларында CD56 экспрессиясының болмауы адам мен тінтуірдің NK жасушаларындағы CD27 және CD11b өрнектерінің айырмашылығымен біріктіріліп, адам мен тышқандардағы NK жасушаларының ішкі жиындары арасындағы тікелей сәйкестікті анықтау әрекеттерін бұлдыратады. Дегенмен, бірқатар бақылаулар CD56 жарқын адамның NK жасушалары мен CD11 бұлыңғыр тышқанның NK жасушалары арасындағы ықтимал ұқсастықты көрсетеді: олардың анатомиялық орналасуы (мысалы, лимфа түйіндерінің байытылуы көкбауырдың, шеткергі қанның және өкпенің аздығына қарсы), фенотипі (мысалы, жасуша бетінің KIR немесе Lu49 болмауы, төмен интрацитоплазмалық перфорин мөлшері, IL-7R және с-киттің жасуша бетінің экспрессиясы) және пролиферативті потенциалдың жоғарылауы. Осы жол бойында NK жасушаларының биологиясында лимфа түйіндерінің және басқа қосалқы лимфоидты органдардың, мысалы, миндалиндердің рөлі пайда болады. Бұл тіндерде NK жасушалары айналымдағы және көкбауырдың NK жасушаларынан фенотиптік және функционалды түрде өте ерекшеленеді және бірнеше зерттеулер олардың тышқандар мен адамдарда NK жасушаларының өндірісі мен жетілу орындары болуы мүмкін екенін көрсетеді [45].

T жасушалары. T - жасушалар лимфоциттердің алуан түрлі және маңызды тобы болып табылады, олар жетіледі және тимуста оң және теріс іріктеу процестерінен өтеді. Бұл жасушалар белсенді иммунитеттің екі компонентінде де маңызды рөл атқарады, соның ішінде жасушалық және белгілі бір дәрежеде гуморальды иммунитет. T жасушаларының бірнеше түрі бар; ең кең тараған және белгілі CD4+ T жасушалары (көмекші T жасушалары) және CD8+ T жасушалары (цитотоксикалық T жасушалары немесе өлтіруші T жасушалары). T-жасушалар еритін, бос антигендерді тани алмайды. T - жасушалар тек ақуызға негізделген, рецепторлармен байланысқан антигендерді тани алады. Бұл тану TCR-мен (T-жасуша рецепторлары) қарастырылып отырған антигенді байланыстыратын және T-жасушасының антигенді тануына мүмкіндік беретін кешен құрайтын MHC (сонымен қатар HLA ретінде белгілі) 1 және 2 рецепторларын пайдалану арқылы жүзеге асады. CD4+ T жасушалары MHC 2 байланысқан антигендерді таниды, ал CD8+ T жасушалары MHC 1 байланысқан

антигендерді таниды. CD4+ Т жасушаларында да, CD8+ Т жасушаларында да TCR (және CD3 қосалқы рецепторы) бар, бірақ (олардың атымен дәлелденетіндей) олардың басқа рецепторлары әртүрлі. CD4+ Т жасушаларында CD4 бар, ал CD8+ Т жасушаларында қосымша рецептор ретінде CD8 болады. Т жасушалары ЭМ немесе жарық микроскопиясына қарағанда CD маркерлері үшін ағындық цитометрия арқылы анықталады. CD4+ Т - жасушалары, сондай-ақ көмекші Т-жасушалар ретінде белгілі, жасушалық иммунитетке арналған эффекторлық жасушалар. Бастапқыда CD4+ Т жасушалары аңғал және эффекторлық функцияларды (яғни, иммундық функцияларды) бастау үшін белсендірілуі керек. Бұл белсендіру про-АПК («кәсіби» антиген беретін жасушалар), негізінен лимфа түйіндеріндегі/фолликулалардағы дендритті жасушалармен өзара әрекеттесу арқылы жүзеге асады, бұл Т-жасушасындағы антиген-спецификалық TCR-ларды жоғары реттейтін жасушаішілік жолға әкеледі және эффекторлық функциялар. Т-жасушалары тек ақуыз негізіндегі антигендерді тани алады. CD4+ Т жасушаларының үш түрлі ішкі түрі бар, олардың әрқайсысының өзіндік қызметі бар: TH1 CD4+ Т жасушалары, TH2 CD4+ Т жасушалары және TH17 CD4+ Т жасушалары. TH1 CD4+ жасушалары макрофагтарды белсендіруде және жасушаішілік инфекциялармен күресуде маңызды. CD4+ Т жасушаларының үш түрлі ішкі түрі бар, олардың әрқайсысының өзіндік қызметі бар: TH1 CD4+ Т жасушалары, TH2 CD4+ Т жасушалары және TH17 CD4+ Т жасушалары. TH1 CD4+ жасушалары макрофагтарды белсендіруде және жасушаішілік инфекциялармен күресуде маңызды. TH1 Т жасушалары сонымен қатар бірнеше аутоиммундық реакциялар мен ауруларда, атап айтқанда кешіктірілген жоғары сезімталдықта (DTH) рөл атқарады. TH2 CD4+ Т жасушалары гельминтикалық инфекциялармен күресуде маңызды. Бұл Т жасушалары паразиттік инфекцияны тазарту үшін мастикалық жасушалар мен эозинофилдерді белсендіретін және кеңейтетін IL-4, IL-5 және IL-13 шығарады. TH2 жасушалары аллергиялық ауруларда/аллергияларда да рөл атқарады. TH17 CD4+ Т жасушалары шырышты иммунитетте маңызды және жасушадан тыс бактериялар мен саңырауқұлақтармен күресуге қатысады. TH17 жасушалары IL17A, IL17F және IL-22 шығарады. Бұл цитокиндер нейтрофилдер мен моноциттерді белсендіреді, сонымен қатар қабынуды арттырады. Дәл осы қабынуға қарсы функция, жауап патогенді болған кезде аутоиммунды қабыну ауруларының (мысалы, ішектің қабыну ауруы және ревматоидты артрит) дамуында рөл атқаратын көрінеді. CD8+ Т жасушалары, сондай-ақ киллер Т-жасушалары (немесе цитотоксикалық Т-жасушалар) ретінде белгілі, жасушалық иммунитеттің эффекторлық жасушалары болып табылады. Бастапқыда CD8+ Т жасушалары аңғал және эффекторлық функцияларды (яғни, иммундық функцияларды) бастау үшін

белсендірілуі керек. Бұл белсендіру про-АПК («кәсіби» антиген беретін жасушалар), негізінен лимфа түйіндеріндегі/фолликулдардағы дендритті жасушалармен өзара әрекеттесу арқылы жүреді және Т - жасушасындағы антигенге спецификалық ТCR-ларды жоғары реттейтін жасушаішілік жолға әкеледі және эффекторлық функциялар. Т-жасушалары тек ақуыз негізіндегі антигендерді тани алады. Т-жасушалардың соңғы негізгі түрі - реттеуші Т жасушасы (сондай-ақ супрессорлық Т-жасушалар деп аталады). Бұл жасушалар иммундық жауаптарды модуляциялайды және аутоиммундық процестерді тежейді (мысалы, автореактивті иммундық жасушалар). Т реттеуші жасушалар иммундық жауаптарды бақылау үшін ингибиторлық IL-10 және IL-35 цитокиндерін шығарады [46].

Семіздік жүйелік органдардың иммундық реакциясына айқын әсер етеді, бұл инсулинге төзімділікке ғана емес, сонымен қатар жұқпалы аурулар мен қатерлі ісіктерге иммундық реакциялардың өзгеруіне әкеледі. Семіздікке байланысты микроортадағы өзгерістер Т жасушаларындағы транскрипция экспрессиясы мен метаболизмін өзгертеді, бұл Т жасушаларының дифференциациясының, көбеюінің, жұмысының және өмір сүруінің өзгеруіне әкеледі. Семіздікке арналған висцеральды май тінінен (ҚКС) алынған адипокиндер, цитокиндер және липидтер де семіздікке тән патогенезге әкелетін Т жасушаларының жүйелік фенотипіне ықпал етуі мүмкін. Гомеостазды реттеуде, энергияны пайдалануда және қоздырғыштардан қорғауда көптеген рөл атқаратын VAT(висцеральды май тіні) Т жасушалары семіздікке ең сезімтал. Атап айтқанда, көптеген зерттеулер CD4-Т жасушалары дененің эндокриндік және метаболикалық функцияларының гомеостазына және семіздікке байланысты созылмалы қабынуға терең қатысатынын көрсетті. Семіздік кезінде VAT (висцеральды май тіні) құрамындағы макрофагтар мен адипоциттер антигенді ұсынатын жасушалар ретінде жұмыс істейді және CD4-Т жасушаларының негізгі II класты гистосәйкестік кешені мен Т-жасушалық рецепторлар арасындағы өзараындағы макрофагтар мен адипоциттер антигенді ұсынатын жасушалар ретінде жұмыс істейді және CD4 - Т жасушаларының негізгі II класты гистосәйкестік кешені мен Т-жасушалық рецепторлар арасындағы абынуға терең қатысатынын көрсетізак уақыт ынталандыру, антигендермен қайта ынталандыру, стресс реакцияларының белсендірілуі және гипоксия VAT (висцеральды май тіні) - де CD4 - Т жасушаларының сарқылуын тудырады. Т жасушаларының сарқылуы шектеулі эффекторлық функциямен, ингибиторлық рецепторлардың тұрақты экспрессиясымен және функционалды эффекторлық Т жасушалары мен жад Т жасушаларынан басқа транскрипция күйімен сипатталады. Сонымен қатар, семіздік тимустың регрессиясын тудырады, бұл Т жасушаларының метаболизміндегі өзгерістер мен VAT(висцеральды май тіні)-дағы ген экспрессиясына

байланысты семіздікке тән Т жасушаларының гомеостатикалық көбеюіне әкелуі мүмкін. Т жасушаларының сарқылуынан басқа, семіздік CD4 Т жасушаларының жасушалық қартаюын тездетеді. Қартайған CD4-Т жасушалары остеопонтинді шығарады, бұл тамырлардың одан әрі қабынуын тудырады. Семіздікке байланысты CD4-Т жасушаларының трансформациясы салмақ жоғалтқаннан кейін де теріс мұра болып қала береді, бұл семіздікке байланысты жағдайларды емдеуге төзімділікті тудырады [47].

CD8 жасушалар. Пісіп жетілмеген Т жасушалары тимусқа көшкеннен кейін олар CD8+ жасушаларына айналуға дайын. Барлық Т жасушалары сүйек кемігінен тимусқа көшетін лимфоидты ізашар жасушалардан пайда болады. Тимуста антигенді тану үшін қажетті Т-жасуша рецепторлары әлі дамымаған жетілмеген Т жасушалары орналасқан. Инфекция кезінде аңғал CD8+ Т жасушалары бастапқыда лимфоидты мүшелердегі APC-мен әрекеттесу арқылы ынталандырылады. Көбінесе цитотоксикалық Т лимфоциттер (КТЛ) деп аталады, CD8+ Т жасушалары олардың бетінде CD8 экспрессиялайтын субпопуляцияға жатады. CD8 - CD8+ Т жасушаларына МНС I класс ақуыздары ұсынған пептидтерді тануға мүмкіндік беретін димерлі ко-рецептор. CD8+ Т жасушасының активтенуі: Оң таңдаудан өткен аңғал CD8+ Т жасушалары олардың ұзақ мерзімді тағдырын анықтау үшін қосымша сигнал беру процестерін қажет етеді. Мысалы, CD4+ көмекші Т жасушалары аңғал CD8+ Т жасушаларына күшті антиген сигналдарын ұсыну үшін АҰЖ-(антиген ұсынатын жасуша) модуляциялай алады. Көмекші Т жасушалары немесе дендритті жасушалар (DC) CD80/86, сондай-ақ IL-12 цитокинi сияқты костимуляциялық сигналдар арқылы цитотоксикалық Т - жасушаның белсендірілуіне делдал бола алады. TCR-ді костимуляциялық Т-жасуша кофакторларымен бір мезгілде белсендіру белсендірілген CD8+ Т-жасушаларының эффекторлық және жады Т-жасушаларының түрлерін қамтитындан өткен аңғал CD8+ Т жасушалары олардың ұзақ мерзімді тағдырын анықтау үшін қосымша сигнал беру процестерін қажет на кеңеюі клондық таңдаудың соңғы сатысы болып табылады. Адамдарда Tcm жасушалары фенотиптік түрде CD127, CD27 және CD28 беттік маркерлерінің бірлескен экспрессиясымен сипатталады. CD8+ Т - жасушаларының реттелуі TTP арқылы болатын ынталандырушы және тежеу механизмдерінің жиынтығына байланысты. CD8+ Т - жасушалары өздерінің арнайы антигенімен ұсынылғанда, олар адаптивті иммундық жауап үшін қажетті сараланған жасуша түрлерін тудыратын көптеген клондық кеңеюлерден өтеді. TCR (Т-жасуша рецепторлары) арқылы антигеннің көрсетілуіне тәуелсіз CD8+ Т жасушалары цитокиндердің секрециясы арқылы патогендерге немесе ісік жасушаларына жанама түрде шабуыл жасай алады. 6 Дегенмен, реттелмеген CTL (цитотоксикалық Т лимфоциттер)

белсенділігі сау жасушаларға қарсы аутоиммундық жауаптарға ықпал етуі мүмкін. Мұндай жағдайларда CD8+ Т - жасуша процестерін тереңірек түсіну тиімді вакциналарды әзірлеу немесе нақты уақыт режимінде жасушалық иммундық жауаптарды басқару қабілеттерімізді арттыруы мүмкін [48].

В жасушалар. В жасушалары немесе В лимфоциттері (Бурсадан алынған жасушалар) сүтқоректілердегі гуморальдық иммунитетке жауап беретін адаптивті иммундық жауаптың негізгі ойыншысы болып табылады. Адамдағы в жасушаларының өндірісі-бұл ұрықтың бауырында және туылғаннан кейін сүйек кемігінде басталатын өмір бойы процесс. Олардың дамуы гемопозитикалық дің жасушаларынан туындайды. В жасушаларының дамуы жетілгенге дейін антигенмен әрекеттесу, антигенмен әрекеттесу және сайып келгенде антидене синтезі болмаған кезде ерте дифференциацияның барлық кадамдарын білдіреді. Осы процестің арқасында В жасушалары адаптивті иммунитеттің екі маңызды ерекшелігіне ие болады: (1) Олардың және басқалардың арасындағы айырмашылық (В жасушаларының өз антигендерін емес, бөтен антигендерді тану қабілеті) (2) жады (антигендермен бұрынғы байланысын еске түсіру қабілеті, демек, кейінгі өзара әрекеттесу тиімдірек және жылдам жауап береді). Әртүрлі молекулалар в жасушаларында дамудың/жетілудің және белсендірудің әртүрлі кезеңдерінде ұсынылған. Мысалы, CD10 про - В жасушалары, Пре - В жасушалары және ұрық орталықтарының жасушалары сияқты В жасушаларының бірінші сатысындағы жасушаларда көрінеді. CD19 және CD20 плазмалық жасушаларды қоспағанда, В жасушаларының барлық жасушаларында көрінеді. Алайда, CD27 тек жад жасушаларында және плазмалық жасушаларда көрінеді. Сондай-ақ, В - 1 жасушалары CD5 молекуласымен сипатталады.

В жасушасын ақуыз антигенімен белсендіру В жасушасының МНС II Т көмекшілеріне ақуыз эпитоптарын ұсынатын APC ретінде жұмыс істеуін талап етеді, сондықтан бұл механизмге Т-жасушаға тәуелді активация атауы беріледі. Дегенмен, полисахаридтер, липополисахаридтер және басқа ақуызға жатпайтын антигендер Т - тәуелсіз антигендер болып саналады, өйткені олар антигенді өңдеусіз және Т - жасушаларына ұсынбай В жасушаларын белсендіре алады.

Т - жасушадан тәуелсіз в жасушаларының активтенуі:

Белсендірудің бұл түрі В жасушалары Т - тәуелсіз антигендермен әрекеттескенде пайда болады-екі сигналдан тұратын белсендіру процесі. Бірінші сигнал-бірнеше BCRS-ті антиген бетінде қайталанатын эпитоппен айқастыру. Екінші сигнал-toll тәрізді рецепторлардың PAMP-пен өзара әрекеттесуі немесе комплемент жүйесінің факторларымен өзара әрекеттесуі. В жасушалары белсендірілгеннен кейін В жасушалары клондық пролиферациядан және аналық жасушалардың плазмалық жасушаларға

соңғы дифференциациясынан өтеді. Сайып келгенде, В жасушаларының рецепторлары жоғалады. Алайда, плазмалық жасушалар BCR (пентамерлі IgM) сияқты ерекшелікпен IgM типті антиденелерді өндіруде басым болады. Бұл процесс қысқа мерзімді және жад жасушаларын шығару қабілетіне әсер етеді.

В жасушаларының Т - жасушаға тәуелді активтенуі:

Бұл процесс Т-тәуелді антигендерге жауап ретінде жүреді (ақуыз материалы, бос немесе бұзылмаған қоздырғыштармен байланысты). Еркін антигеннің өзара әрекеттесуі тікелей интеръеризацияға әкеледі. Алайда, бұзылмаған патогендермен өзара әрекеттесу антигеннің бұзылмаған патогеннен бөлінуіне және бөлінуіне әкеледі. Ақыр соңында, антиген в жасушаларының сыртқы мембранасында МНС 2 класында ұсынылады, оны осы антигенге тән т көмекші жасушалар таниды. Т - көмекші жасушалар мен В жасушалары арасында байланысты тану болады, бұл т-көмекші жасушалардың TCR В жасушаларында ұсынылған антигенді және CD4 молекуласының В жасушаларында МНС-II-мен әрекеттесуін танитындығымен түсіндіріледі. TH2 жасушалары шығаратын кейбір цитокиндер в жасушаларының Плазмалық және жад жасушаларына көбеюін және дифференциациясын ынталандырады.

В жасушаларының дамуының негізгі кезеңдері автореактивті жасушаларды жою және аутоиммунитеттің алдын алу мақсатында теріс іріктеу процесіне ұшырайтын жасушалардың пайда болуына әкеледі. Теріс іріктеуден аман қалған В жасушалары қан айналымы арқылы перифериялық лимфоидты мүшелерге тасымалданады, антигендердің реакциясын күтеді және ақырында антидене бөлетін жасушаларға немесе плазмалық жасушаларға айналады. Алайда, в жасушалары антигендермен соқтығыспаса, бағдарламалық жасушалық өлімнен өтеді.

Лимфоидты фолликулалар екіншілік лимфоидты органдарда болады және В жасушаларының дұрыс жұмыс істеуі үшін антиген концентрациясының арнайы ортасын қамтамасыз етеді. Онда антигендерді аңғал В жасушаларына көрсету үшін фолликулярлық дендритті жасушалар бар. Екіншілік лимфоидты тін орналасқан жері мен қоршаған ортаға байланысты әртүрлі көздерден антигендерді ұстайды, (1) көкбауыр қан арқылы берілетін антигендерді жинайды, (2) лимфа түйіндері лимфа жүйесінде ұсталған антигендерді жинайды, (3) шырышты қабықпен байланысқан лимфоидты тін (MALT) қоршаған шырышты эпителийден антигендерді алады қабықтар.

Гуморальдық иммунитеттегі шешуші рөлінен басқа, В жасушалары иммундық гомеостазға қажетті көптеген басқа функцияларға делдалдық етеді/реттейді. Эксперименттік зерттеулер тышқандардың дамуы кезінде В жасушаларының сарқылуы ауыр зардаптарға және иммундық жүйенің туа

біткен ауытқуларына (т.б., Т жасушаларының саны мен әртүрлілігінің жалпыланған төмендеуіне, пейер дақтарының органогенезінің болмауына және дендритті жасушалардың ішіндегі ақауларға) әкелетінін көрсетті. . Сонымен қатар, иммундық жүйені сақтау үшін В жасушалары қажет. Мысалы, В жасушалары Т жасушалары мен дендритті жасушалар сияқты иммундық жасушалардың жұмысына әсер ететін, лимфоидты тіндердің органогенезін, жаралардың жазылуын және трансплантацияланған тіндердің қабылданбауын реттейтін иммуномодуляциялық цитокиндерді шығарады. Сонымен қатар, реттеуші в жасушалары ІІ-10 өндіру арқылы Т-жасушалық қабыну реакцияларын реттейтін маңызды жасушалар ретінде анықталды [49]. Тышқанда кездесетін В жасушасының фенотиптері: CD19, CD 20, CD 22, CD 138, CD 23 [50]. Адамда кездесетін В жасушасының фенотиптері: CD19, IgM, IgD, CD27, CD38, CD24, CD21 [51].

ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

2. Зерттеу материалдары және әдістері

2.2.1 Зерттеу нысандары

Жұмыста CD-1 зертханалық тышқандардың көкбауырынан оқшауланған иммундық жасушалары қолданылады.

2.2.2 Құрал – жабдықтар

Airstream AC2-3ei (ESCO, Сингапур) және BioWizard standard Std-100 (Kojoair, Финляндия) ламинарлы стерильді қораптар, АРТ CO2 инкубаторлары.line C150 (Binder, Германия) және INCO 153 (Memmert, Германия), инвертелген микроскоп (Leica, Германия), SIGMA 3k30 центрифугасы, SIGMA 2-16k центрифугасы (Sigma, Германия), су ионизаторы (Elgastat, Англия), pb11 pH метр (Sartorius, Германия), аквадистиллятор 2008 (GFL, Германия), mm2a магнитті араластырғыш (Labmark, Чехия), KS-65 кептіру шкафы (Германия), multitemp 2209 Су моншасы (Lkb, Швеция), te601 электронды таразы (Sartorius, Германия), перистальтикалық сорғы (Millipore, АҚШ), ауа термостаты (Binder, Германия), tts2 түтіктерін шайқауға арналған шейкер (Imlab, Франция), minispin микроцентрифугасы (Eppendorf, Германия), биомедициналық мұздатқыш-30oC MDF-U537D (Sanyo, Жапония), FACS ағынды цитофлуориметр Calibur (BD, АҚШ), магниттік Vario MACS сепараторы (Miltenyi Biotech, Германия), stat-Fax 2100 иммуноферментті анализаторы, biotek иммуноферментті анализаторы (BIOTEK Instruments, USA).

2.2.3 Зерттеу әдістері

Бұл зерттеу жұмысы барысында тәжірбиелік тышқандардың үлгісінде жасушалардың құрам өзгерісін ағынды иммуноцитофлуориметрия арқылы анықталды.

2.2.4 Қоректік орталарды дайындау

Қоректік орта (ACS) RPMI-1640 ((Sigma Life-science, АҚШ)) немесе DMEM (Дульбекко әдісімен өзгертілген ине ортасы) (Sigma-Aldrich, АҚШ) негізінде дайындалды. Ол үшін rpmi-1640 және DMEM сұйық культура ортасы құрғақ препараттан дайындалып, оны ионсыздандырылған суда ерітіп, pH-ны 7,4-ке дейін жеткізді, деп хабарлайды өндіруші компания. Содан кейін, перистальтикалық сорғыны, ультрафилтрация арқылы соңғы өнімді пайдаланып, тері тесігі диаметрі 0,22 мкм стерильді мембраналық сүзгі арқылы зарарсыздандырылды және оған 10% ұрық бұқа сарысуы (FBS), 100 мкг/мл пенициллин/стрептомицин және 2 мМ глутамин қосылды.

2.2.5 Натрий-фосфат буферін (PBS) дайындау

Жасушаларды жуу және бағаналы буферлік ерітінді дайындау үшін қолданылатын PBS дайындау үшін 0,005 М NaH_2PO_4 және 0,15 М NaCl

тазартылған суда ерітіліп, 3m NaOH көмегімен ерітіндінің рН 7,4 дейін жеткізілді. Содан кейін барлық алынған ерітінділер зарарсыздандырылды, оларды тесік диаметрі 0,22 мкм стерильді мембраналық сүзгіден өткізіп, +4-8 оС қолданғанға дейін тоңазытқышта сақталды.

2.2.6 Реактивті оттегі түрлері (ROS)

Екі пробиркаға жасушаларды 10 мкл ден бөлеміз біріншісі «ROS», екіншісін «FMO» деп жазылады. «ROS» жазуы бар пробиркаға 1:1000 қатынасында жасушаны суспензиялап, 200 мкл аламыз. «FMO» жазуы бар пробиркаға таза 200 мкл RPMI қосамыз. 30 мин термостатта инкубацияланады. Екі пробиркаға 200 мкл 10% RPMI суспензияланды. Әр түтікшеге 2 мл PBS қосылады. Центрифугада 7 мин 300g/10 мин. шаймалау. Суперін төгіп тасталып әрқайсысына антигендер суспензияланды 0,6 мкл CD11b, 1,2 мкл LybG вортекста араластырып холодильникке инкубацияға 20 мин. Әр түтікшеге 50 мкл фиксирующий буфер суспензияланды. 20 мин холодильникке. 100 мкл PBS суспензияланды.

2.2.7 3% Бекіту буферін дайындау (Фиксирующий буфер)

Техникалық, жоғарғы сорттағы 40% формалинді дистилденген сумен 13:3 қатынасында сұйылтамыз.

2.2.8 Лизис буфер дайындау

500 мл Лизис буферін дайындау үшін 4,15 гр NH_4Cl +0,5 гр KHCO_3 +EDTA (Na_2 EDTA немесе $\text{Na}_2\text{EDTA}+2\text{H}_2\text{O}$) + 30-50 мл дистилденген H_2O . рН деңгейін 7,2-7,4(+HCL) сәйкестендіреміз. Артынан 500 мл ге дейін жеткізіп толтырамыз. Инкубациялау уақыты 20 мин холодильникте. 1:1 қатынасында қанмен қолданылады.

2.2.9 Тәжірибелік жануарлар

Зерттеу жұмыстары үшін салмақтары 20-28 г. 5-7 апталық тышқандар алынды, Эксперименттік жұмыстарды жүргізу кезінде тышқандар молекулалық биология және биохимия институтының жанындағы виварий бөлмесінде поликарбонат торларында (торда 4 тышқанға дейін) ұсталды. М. А. Айтхожина табиғи жарық циклі кезінде $23\pm 3\pm\text{C}$ температурада. Тышқандарға таза су мен арнайы диеталық зертханалық жем берілді (HFD 60% май; 20% ақуыз; 20% көмірсу. LFD 10% май; 20 ақуыз; 70% көмірсу. Әдеттегі жем 3.8% май, 18,5% ақуыз; Sniff, Германия). Барлық жануарлар адамгершілікпен күтім мен қаралды; зерттеу хаттамасын М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институтының жергілікті этикалық комитеті мақұлдады.

Тәжірибелік жануарлар (ТЖ) мен бақылау жануарлар (БЖ) топтары қолданылды. Анестезияланған жануарлардан хирургиялық әдіспен көкбауыры алынды. Әрбір эксперименттік топқа кемінде 4 тышқан кірді.

2.3 Көкбауыр моноклеарлы жасушалардың суспензиясын алу

Бақылау және тәжірбиелік тобындағы тышқандардан этикалық ережелерге сәйкес хирургиялық жолмен алынған көкбауыр әйнек гомогенизатор көмегімен PBS ерітіндісінде гомогенизация жасалды. Тікелей цитометриялық талдау үшін көкбауыр моноклеар жасушалар суспензиясынан эритроциттер лизис буффер ерітіндісімен 4 мин. бойы бөлме температурасында ұстау арқылы лизис жасалды. Жасушалар PBS ерітіндісінде 300g/10 мин. центрифугалау арқылы жуылып, диаметрі 40 мкм болатын сүзгі арқылы ұлпа бөлшектерімен макро қалдықтардан тазаланды.

2.3.1 Көкбауыр моноклеарлы жасушаларының өміршендігін анықтау

Жасушалар тышқанның артқы аяғының сүйек кемігінен PBS буферімен жуу арқылы алынды. Алынған суспензия залалсыз пластикалық пробиркаларда біртекті суспензия болғанға дейін суспензияланды. Алынған суспензия 300g/10 мин. Бөлме температурасында центрифугаланады. Жасуаша тұнбасы PBS буферлік ортасында қалпына келтірілді және Горяев камерасында жасушалардың өміршендігін пайызын трипан көк бояғышының көмегімен есептеледі. Трипан көк (0,4 ерітінді) мен жасушалар суспензиялық ара қатынасы 1:1 бойыншы орындалды. Жасушалар инкубацияланғаннан кейінде олардың өміршендігін анықтау үшін осы әдіс қолданылды.

2.3.2 Ағынды цитофлуориметрия

Жасуша фенотипі ағынды цитофлуориметрия арқылы CD маркерлерін анықтау арқылы бағаланды. Жасушаішілік бояу үшін жасушалар алдымен өндіруші фирмалардың хаттамаларына сәйкес беттік маркерлерге тән антиденелермен инкубацияланды, содан кейін Fixation/Permeabilization (BD Biosciences, АҚШ) ерітіндісімен бекітіліп, пермеабилзацияланды, 2-8 о С қараңғыда араластырылды және инкубацияланды, 20 мин. жасушалар буферлік ерітіндімен (BD) Perm/Wash жуылды Biosciences, АҚШ) және жасушаішілік молекулаларға тән антиденелермен боялған. Осыдан кейін жасушалар PBS-ті жуып, ағынды цитометрияны жүргізу үшін ерітіндіде қайта суспензияланды және BD accuri C6 plus (BD Biosciences, АҚШ) BD accuri C6 plus (BD Biosciences, АҚШ) бағдарламасы арқылы BD accuri C6 Plus (BD Biosciences) ағын цитометрінде талданды.

Антиденелердің спецификалық емес байланысын блоктау үшін бояу алдында тінтуірдің Fc рецепторын (Miltenyi Biotec, Германия) блоктау үшін реагент пайдаланылды. Беттік бояу үшін флюорохромдармен белгіленген келесі антиденелер қолданылды: APC Anti-CD11b, PERCP eFluor 710 Anti-Ly6G, PE Anti-LAP, percp-Cy5.5 Anti-Gr1 (Invitrogen, АҚШ), Af 488 Anti-Ly6C, pe Anti-Ly6C, pe Anti-CD11a, FITC Anti-CD11a (eBioscience, АҚШ), APC Anti-CD4, PerCP Anti-CD8a, FITC Anti-CD11b, PE Anti-MHCII, FITC

Anti-CD11c, FITC Anti-CD3, APC Anti-CD3 (Biolegend, АҚШ), антиденелері пайдаланылды.

Жұмыс алдында ағындық цитофлуориметрдің жұмыс сапасын бақылау BD™ CS&T RUO (BD Biosciences, АҚШ) жиынтығын пайдалана отырып жүргізілді. Антиденелердің әр панелі үшін флуоресценцияны өтеудің математикалық алгоритмін қолдана отырып, автоматты режимде түс компенсациясы орнатылды. Ол үшін антиденелердің әрқайсысымен жеке боялған жасуша үлгілері қолданылды. Өтемақы медианалық мәнге қойылды флуоресценция негізгі емес детекторлардағы антиденені байланыстыратын жасушалар популяциясының (оң популяция) антиденені байланыстырмайтын жасушалардың (теріс популяция) медианалық флуоресценция мәніне сәйкес келеді. Барлық эксперименттерді жүргізу кезінде "минус бір флуоресценция" (FMO) қолданылған белгілердің спектрлік қабаттасуын бағалауға мүмкіндік беретін бақылаулар. Алынған нәтижелерді талдау кезінде бір-біріне жабысатын жасушалар FCS-Area vs FCS-Height нүктелік графигінде жойылды.

2.3.2 Деректерді статистикалық өңдеу

Алынған мәліметтер Prizm 6 software (Graph Pad) және *STATISTICA 6.0* қолданбалы бағдарламаларын қолдана отырып, дербес компьютерде математикалық статистика әдістерімен өңделді. Кестелер мен суреттерде медиана (M) және стандартты ауытқу (SD) түріндегі ақпарат бар. Ағындық цитофлуориметрия деректерінің дизайны BD Accuri C6 Plus (BD Biosciences, АҚШ) бағдарламалық жасақтамасының көмегімен жүргізілді. Айырмашылықтың дұрыстығы Р Манн-Уитни критерийі бойынша немесе деректердің қалыпты таралуы жағдайында студенттік критерий бойынша есептелді. Егер нөлдік гипотезаның ықтималдығы 5%-дан аспаса, айырмашылықтар маңызды емес деп саналды ($p < 0,05$).

3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

3.1 Зертханалық тышқандарда семіздік моделін алу

Зерттеу іске асыру шеңберінде семіздіктің тәжірибелік үлгісін аутбред CD1 тышқан линиясы арқылы алу мақсатында жемнің ең оңтайлы түрін таңдау үшін ғылыми әдебиеттерге талдау жүргізілді. Майлылығы жоғары жем D12494 (60% май, 20% ақуыз және 20% көмірсу) таңдалып, сатып алынды. Бақылау жем ретінде D12450H тамақ (13% май, 20% ақуыз және 67% көмірсу) пайдаланылды. Осы жемдер арқылы жануарларды апта сайын 2 рет арнайы жеммен таза су берілумен қоса тордың ішіндегі тазалығыда қадағаланып отырды. Аптасына 2 рет қана келу себебі барынша қолайлы жағдайда қоректеніп артық стресс тудырмас үшін. Бастапқы аптада есептеп және бақылай келе әр тышқанға бір күнге 3 граммдай арнайы жем берілуі шешілді. Әр апта сайын тышқандардың салмақтары өлшеніп семіру қандай бағытта жүріп жатқаны толық бақыланып отырды. Төмендегі кестеде тышқандардың салмағының өзгерісі көрсетілді (кесте-1, 2).

Кесте 1. - Бақылау тобындағы тышқандардың салмағы

Жемнің түрі	Бақылау жемі (10% LFD)		
	8 апта	12 апта	16 апта
Бақылау аптасы	8 апта	12 апта	16 апта
1- тышқан салмағы	33г	34г	34г
2- тышқан салмағы	31г	33г	34г
3- тышқан салмағы	36г	36г	37г
Орташа салмағы	33.33г	34.33г	35г

Кесте 2. - Тәжірибелік тобындағы тышқандар салмағы

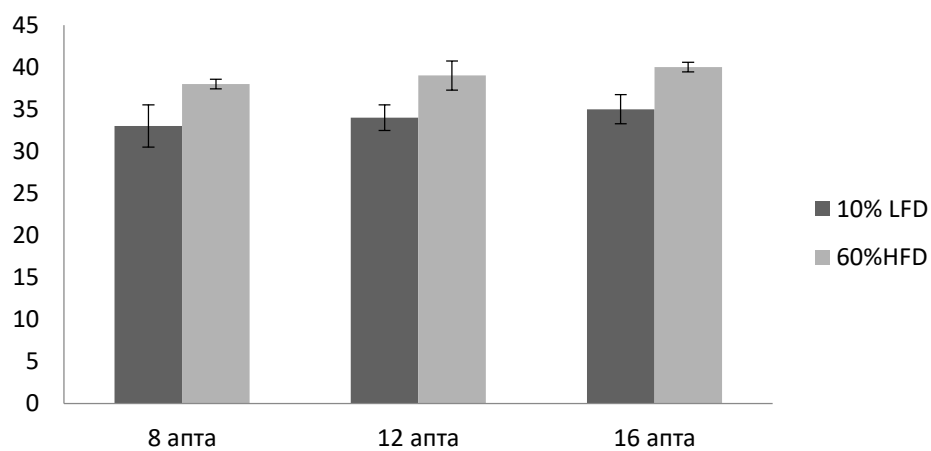
Жемнің түрі	Тәжірибелік жемі (60% HFD)		
	8 апта	12 апта	16 апта
Бақылау аптасы	8 апта	12 апта	16 апта
1- тышқан салмағы	37г	39г	41г
2- тышқан салмағы	37г	42г	41г
3- тышқан салмағы	38г	39г	40г
Орташа салмағы	37.33г	40г	40.66г

Зерттеу нәтижелері бойынша тәжірибелік тышқандардың салмағы 8-аптасынан бастап бақылау тышқандармен салыстырғанда артатыны анықталды (1-графикке сәйкес) көрсетілді. Сонымен бірге, тәжірибелік топтардың іш қуысында майдың пайда болу мөлшері жоғарлады. Ал бақылау топтарында май болмады немесе өте аз болды (3 – сурет).



3-сурет – Тәжірибелі топтағы (60% HFD) жемімен қоректендірілген тышқан (41г) мен бақылау тобындағы (10% LFD) жемімен қоректендірілген тышқан (31г)

Бақылау аптасындағы тышқандар салмағының өзгерісі



1-график - Бақылау аптасындағы тышқандар салмағының өзгерісі

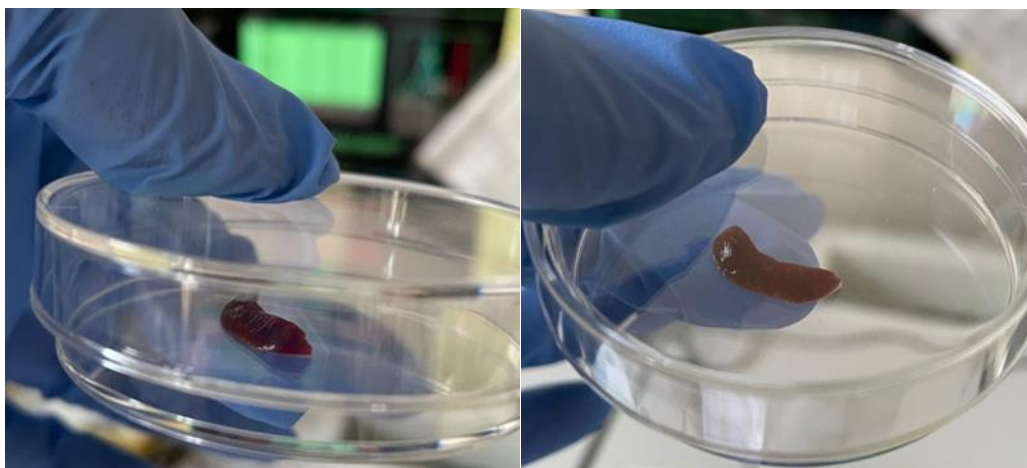
Семірудің нәтижесі «4-суретке сәйкес» тышқанның артық майы көрсетілген.



4-сурет - Тәжірибелік тышқанның артық салмақтағы майы.
Таразыда есептелгенде 2 грамм болды

3.2 Тышқандардан көкбауыр моноклеарлық жасушаларын бөліп алу

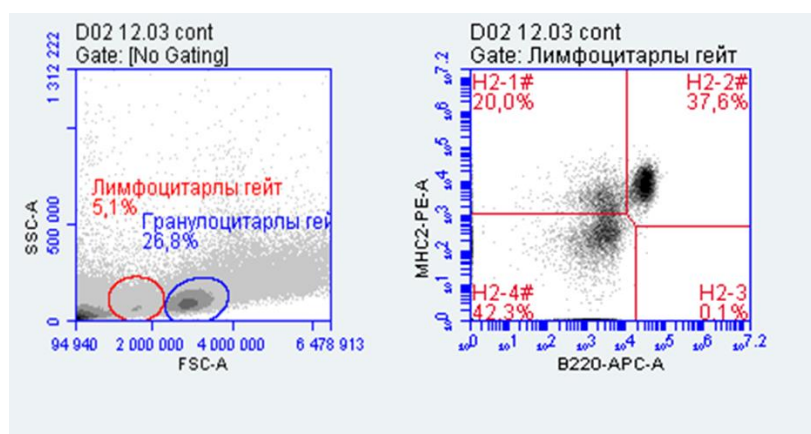
Тәжірибелі тышқанды этикалық ережелерге сәйкес хирургиялық жолмен алынған көкбауыр (5 – сурет) әйнек гомогенизатор көмегімен PBS ерітіндісінде гомогенизация жасалып тікелей цитометриялық талдау үшін көкбауыр моноклеар жасушалар суспензиясынан эритроциттер лизис буффер ерітіндісімен 4 мин. бойы бөлме температурасында ұстау арқылы лизис жасалды. Жасушалар PBS ерітіндісінде 300g/10 мин. центрифугалау арқылы жуылып, диаметрі 40 мкм болатын сүзгі арқылы ұлпа бөлшектерімен макро қалдықтардан тазаланды. Содан кейін микроскоп арқылы көкбауыр моноклеар жасушалар саны анықталды. Бұл үшін сүзілген жасушамыздан 10 мкл алып бір құтыға құямыз оның үстіне 90 мкл CIB (cell isolation buffer) құямыз. Содан тағы 10 мкл алып жаңа құтыға құямыз оның үстіне 10 мкл трипан көк (0,4 ерітінді) қосып жақсылап араластырып камера горяеваға құйып микроскоптың көмегімен қарап санаймыз. Мысалы микроскоппен қарап санағанда $105 \cdot 10^6$ жасуша шықты енді соны 4 ке бөлеміз себебі сол 4 тордың ішіндегі жасушалар саналды және ары қарай көйбейтеміз формула бойынша $225 \cdot 1111 \cdot 20$, 20 мкл ол алынған жасуша көлемі. Нәтижесінде $105 \cdot 10^6 / 4 \cdot 225 \cdot 1111 \cdot 20 = 131 \cdot 10^6$ жасуша барын анықтадық.



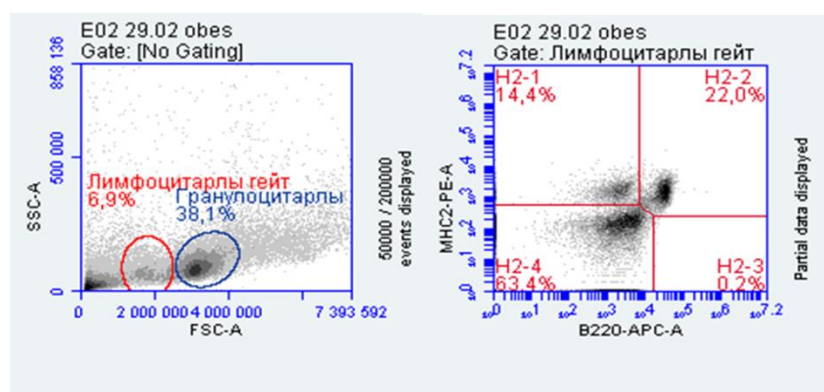
5-сурет - Тәжірбиелік тышқанның көкбауыры

3.3 Ағынды цитофлуориметриялық талдаудың көмегімен алынған нәтижелері.

Ағындық цитометрия әдісін қолдана отырып, бақылау және эксперименталды жануарлардың (семіздік) көкбауырдағы жасушалар популяциясының құрамы талданды. Зерттеу нәтижесінде CD220⁺МНСII⁺ фенотипті және CD220⁻МНСII⁺ фенотипті В жасушалардың үлесінде айрмашылықтар анықталды. Ал басқа иммундық жасушаларда айрмашылық байқалмады(мәліметтер көрсетілмеді). В жасушалар олар лимфоциттерге жатады. Сондықтан біз көкбауыр жасушаларының ішінен лимфоцитарлы жасушалар фракциясын белгілеп алдық. Бақылау тобында оның үлесі 5.1 % болды. Осы лимфоцитарлы фракцияның ішіндегі CD220⁺МНСII⁺ фенотипті В жасуша үлесі бақылау тобында 37 % болды. Ал семіздік тобында лимфоцитарлы фракция 6.9 % болып, осы лимфоцитарлы фракцияның ішіндегі CD220⁺МНСII⁺ В жасуша үлесі семіздік тобында 22 % болып, оның бақылау мен салыстырғанды асауыуы байқалды «6,7 – суретке сәйкес».



6 Сурет – 1) Бақылау топ



7 Сурет– 2)Тәжірбиелі топ

3.4 Алынған нәтижелерге талдау жасау

Тәжірибелі топпен бақылау тобының көкбауыр жасушалар құрамын салыстырғанда айқын өзгерістер байқалған. В220- МНСII бұл екі маркер бір жасуша мембранасында экспрессиялануы, жетілген В жасушалардың болуын көрсетеді. Бақылау тобындағы көкбауыр жасушаларының ішіндегі лимфоцитарлы фракциясылық үлесі 5.1 % болды. Осы лимфоцитарлы фракцияның ішіндегі В жасуша үлесі 37 % болды. Тәжірибелі топқа келетін болсақ ол жерде лимфоцитарлы фракциясы 6.9 %, соның лимфоцитарлы фракциясындағы В жасушасының үлесі 22 % болғанын көреміз. Бұны бақылау тобымен салыстырғанда лимфоцитарлы фракциясының ішіндегі В жасуша үлесінің төмендеуін байқадық.

В-жасушасы мен Т жасушаларының өзара әрекеттесуі кезінде МНС II⁺ В жасушаларының белсендірілуі, пролиферациясы және дифференциациясы үшін де маңызды. МНСII⁻ В жасушаларымен салыстырғанда, МНС II⁺ В жасушалары пролиферацияда, плазмабластарға немесе герминальды орталық В жасушаларына дифференциацияда және изотипті ауыстыруда айтарлықтай артықшылыққа ие болды. Семіздік кезінде МНС II⁺ В жасушалардың азаюы иммундық жүйе қуаттылығына әсер етуі мүмкін.

Бұл нәтижелерден біз семіздіктің жалпы иммундық жүйедегі жасушалардың ара-қатынасына кері әсері барын байқаймыз. Көкбауырдағы бұндай өзгерістер ұзақ уақыт бойы сақталса организмдегі әртүрі патологиялық аурулардың дамуының бір себебі болуы мүмкін екенін көрсетеді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Семіздік қазіргі замандағы денсаулық сақтау жүйесінің негізгі мәселелерінің бірі болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) мәліметтері бойынша, семіздік әлемнің көптеген елдерінде таралуда, және оның таралуы жыл сайын артып келеді. Семіздік метаболикалық синдром, қант диабеті, жүрек-қан тамырлары аурулары және кейбір қатерлі ісіктер сияқты ауыр және созылмалы аурулардың даму қаупін арттырады. Бұл жағдай денсаулық сақтау жүйесіне үлкен жүктеме болып, қоғамның жалпы денсаулығына әсер етеді.

Алынған мәліметтерге статистикалық талдау барысында бақылау тышқандарымен ($3,5 \pm 3,0\%$) салыстырғанда $CD11b^+Ly6G^+Ly6C^{low}$ фенотипті MDSC субпопуляциясының деңгейі бақылау тышқандарымен салыстырғанда семіздік және тобындағы тышқандардың көкбауырда $CD11b^+Ly6G^-Ly6C^{high}$ фенотипті моноцитарлық ($7 \pm 1,2\%$ $p=0,03$) және $CD11b^+Ly6G^+Ly6C^{low}$ фенотипті гранулоцитарлы ($33,7 \pm 2,2\%$, $p=0,002$) MDSC популяцияларының (сәйкесінше, $5,2 \pm 1,2\%$ және $20,2 \pm 2,2\%$) үлесі айтарлықтай жоғарлады. сондай-ақ бұл өзгеріс $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ фенотипті Treg жасушалардың үлесінің жоғарлауымен қатар жүрді.

Бұл нәтижелер иммунорегуляторлық жасушалар MDSC, Treg және B жасушаларының семіздікке байланысты патологиялық процестерде иммундық жауапты реттеуге қатысатынын көрсетеді.

Зерттеу нәтижелері семіздіктің көкбауырдағы иммундық жасушаларға және жалпы иммундық жүйеге қалай әсер ететінін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді. Бұл нәтижелер семіздікпен байланысты аурулардың алдын алу және емдеу үшін жаңа терапиялық стратегияларды әзірлеуге маңызды ақпарат береді. Семіздіктің иммундық жүйеге әсерін одан әрі зерттеу осы саладағы білімімізді толықтыруға және семіздікпен күресте тиімді әдістерді табуға ықпал етеді.

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

- BMI (Body mass index) – дене салмағының индексі
CRP (C-reactive protein) – С-реактивті ақуыз
CR1 (Complement receptor type 1) – 1 типті комплемент рецепторы
DC (Dendritic cells) – дендритті жасушалар
FoxP3 (forkhead/winged-helix transcription factor localized on the X chromosome) – локализацияланған және Х-байланысты аутоиммундық-иммундық тапшылық синдромына қатысатын айыр/қанатты-спиральды транскрипция факторы
IL (Interleukin) – интерлейкин
IFN- γ (Interferon gamma) – интерферон гамма
IGF (insulin-like growth factor) – инсулинге ұқсас факторы
IR (Insulin resistance) – инсулинге төзімділік
LPS (lipopolysaccharide) – липорсахарид
MDSC (Myeloid-derived suppressor cells) – миелоидтан алынған супрессорлық жасушалар
PAMPS (Pathogen-associated molecular pattern) – патогенмен байланысты молекулалық үлгілер)
SLE (Systemic Lupus Erythematosus) – жүйелі қызыл жиегі
TNF- α (Tumor necrosis factor alpha) – ісік некрозының факторы альфа
TREG (Regulatory T cells) – Реттеуші т жасушалары
TLR (Toll-like receptors) – толл тәріздес рецепторлар
UCP1 (uncoupling protein 1) – ақуызды ажырату 1

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesity. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-2 <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/diabetes-rates-by-country>.
- 3 <https://tengrinews.kz/mixnews/skolko-kazahstantsev-imeyut-lishniy-ves-opredelili-uchenyie-362138/>.
- 4 <https://www.who.int/europe/ru/news/item/16-04-2022-new-who-data-on-childhood-obesity-in-kazakhstan--higher-physical-activity-levels-but-more-screen-time>.
- 5 Michael W Schwartz, Randy J Seeley, Lori M Zeltser, Adam Drewnowski, Eric Ravussin, Leanne M Redman, Rudolph L Leibel, Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement, Endocrine Reviews, Volume 38, Issue 4, 1 August 2017, Pages 267–296.
- 6 <https://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-nutricion-english-edition-412-articulo-obesity-etiological-pathophysiological-analysis-S2173509313000081>.
- 7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10442580/>.
- 8 https://www.umc.edu/Research/Centers-and-Institutes/Centers/Mississippi-Center-for-Obesity-Research/Resources/Obesity_and_Chronic_Diseases.html.
- 9 Lalita Khaodhjar, Karen C. McCowen, George L. Blackburn, Obesity and its comorbid conditions, Clinical Cornerstone, Volume 2, Issue 3, 1999, Pages 17-31.
- 10 Sanchez-Pino, M. D., Gilmore, L. A., Ochoa, A. C., & Brown, J. C. (2021). Obesity-Associated Myeloid Immunosuppressive Cells, Key Players in Cancer Risk and Response to Immunotherapy. Obesity (Silver Spring, Md.), 29(6), 944–953.
- 11 Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic Inflammation. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
- 12 Hannoodee S, Nasuruddin DN. Acute Inflammatory Response. [Updated 2022 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
- 13 Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., & Abed, Y. (2017). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. Archives of medical science : AMS, 13(4), 851–863.
- 14 <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/immunotherapy/cytokines.html#:~:text=Cytokines%20affect%20the%20growth%20of,cytokine%20is%20called%20a%20chemokine>.

- 15 Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *International anesthesiology clinics*, 45(2), 27–37.
- 16 Miguel Klünder-Klündera, Miguel Cruzb, Rebeca García-Macedob, Samuel Flores-Huertaa. Inflammatory cytokines adiponectin, resistin, IL-6 and IFN- γ are associated with insulin resistance in eutrophic and obese children. pages 8-14 (January 2014).
- 17 Al-Hussaniy, H. A., Alburghaif, A. H., & Naji, M. A. (2021). Leptin hormone and its effectiveness in reproduction, metabolism, immunity, diabetes, hopes and ambitions. *Journal of medicine and life*, 14(5), 600–605.
- 18 Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., & Carreira, M. C. (2019). Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later. *Nutrients*, 11(11), 2704.
- 19 Caron, A., Lee, S., Elmquist, J. K., & Gautron, L. (2018). Leptin and brain-adipose crosstalks. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(3), 153–165.
- 20 Klok, M.D.; Jakobsdottir, S.; Drent, M.L. The Role of Leptin and Ghrelin in the Regulation of Food Intake and Body Weight in Humans: A Review. *Obes. Rev.* 2007, 8, 21–34.
- 21 Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., & Abed, Y. (2017). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of medical science : AMS*, 13(4), 851–863.
- 22 Kawamoto, H., & Minato, N. (2004). Myeloid cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(8), 1374–1379.
- 23 Sanchez-Pino, M. D., Gilmore, L. A., Ochoa, A. C., & Brown, J. C. (2021). Obesity-Associated Myeloid Immunosuppressive Cells, Key Players in Cancer Risk and Response to Immunotherapy. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 29(6), 944–953.
- 24 Liu K. (2016). Dendritic Cells. *Encyclopedia of Cell Biology*, 741–749.
- 25 Sundara Rajan, S., & Longhi, M. P. (2016). Dendritic cells and adipose tissue. *Immunology*, 149(4), 353–361.
- 26 Gabrilovich, D. I., & Nagaraj, S. (2009). Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature reviews. Immunology*, 9(3), 162–174.
- 27 Youn, J. I., & Gabrilovich, D. I. (2010). The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity. *European journal of immunology*, 40(11), 2969–2975.
- 28 Youn, J. I., & Gabrilovich, D. I. (2010). The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity. *European journal of immunology*, 40(11), 2969–2975.
- 29 Gabrilovich D. I. (2017). Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer immunology research*, 5(1), 3–8.

- 30 Suzanne Ostrand-Rosenberg, 2018, Myeloid derived-suppressor cells: their role in cancer and obesity, *Current Opinion in Immunology*, Pages 68-75.
- 31 Lendeckel, U., Venz, S., & Wolke, C. (2022). Macrophages: shapes and functions. *Chemtexts*, 8(2), 12.
- 32 Kawamoto, H., & Minato, N. (2004). Myeloid cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(8), 1374–1379.
- 33 Sanchez-Pino, M. D., Gilmore, L. A., Ochoa, A. C., & Brown, J. C. (2021). Obesity-Associated Myeloid Immunosuppressive Cells, Key Players in Cancer Risk and Response to Immunotherapy. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 29(6), 944–953.
- 34 Zhang, X., Goncalves, R., & Mosser, D. M. (2008). The isolation and characterization of murine macrophages. *Current protocols in immunology*, Chapter 14, 14.1.1–14.1.14.
- 35 Wei, Q., Deng, Y., Yang, Q., Zhan, A., & Wang, L. (2023). The markers to delineate different phenotypes of macrophages related to metabolic disorders. *Frontiers in immunology*, 14, 1084636.
- 36 Todosenko, N., Khaziakhmatova, O., Malashchenko, V., Yurova, K., Bograya, M., Beletskaya, M., Vulf, M., Mikhailova, L., Minchenko, A., Soroko, I., Khlusov, I., & Litvinova, L. (2023). Adipocyte- and Monocyte-Mediated Vicious Circle of Inflammation and Obesity (Review of Cellular and Molecular Mechanisms). *International journal of molecular sciences*, 24(15), 12259.
- 37 Stansfield, B. K., & Ingram, D. A. (2015). Clinical significance of monocyte heterogeneity. *Clinical and translational medicine*, 4, 5.
- 38 <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/immunotherapy/cytokines.html#:~:text=Cytokines%20affect%20the%20growth%20of,cytokine%20is%20called%20a%20chemokine>.
- 39 Espinoza VE, Emmady PD. Histology, Monocytes. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-40 Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M. et al. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 9, 503–510 (2008).
- 41 Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., & Abed, Y. (2017). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of medical science : AMS*, 13(4), 851–863.
- 42 Gabrilovich, D. I., & Nagaraj, S. (2009). Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature reviews. Immunology*, 9(3), 162–174.
- 43 Youn, J. I., & Gabrilovich, D. I. (2010). The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity. *European journal of immunology*, 40(11), 2969–2975.

- 44 Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic Inflammation. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-45
- 45 Lauterbach, M. A., & Wunderlich, F. T. (2017). Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 469(3-4), 385–396.
- 46 Gabrilovich D. I. (2017). Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer immunology research*, 5(1), 3–8.
- 47 Gabrilovich D. I. (2017). Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer immunology research*, 5(1), 3–8.
- 48 <https://www.technologynetworks.com/immunology/articles/cd8-t-cells-348043>.
- 49 Althwaiqeb SA, Bordoni B. Histology, B Cell Lymphocyte. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- 50 <https://www.akadeum.com/b-cell/murine-b-cells/?cn-reloaded=1>.
- 51 Sanz, I., Wei, C., Jenks, S. A., Cashman, K. S., Tipton, C., Woodruff, M. C., Hom, J., & Lee, F. E. (2019). Challenges and Opportunities for Consistent Classification of Human B Cell and Plasma Cell Populations. *Frontiers in immunology*, 10, 2458.

**Satbayev University, химиялық және биохимиялық инженерия
кафедрасының 4 курс студенті Сабыр Болат Байжанұлының «Семіздіктің
тәжірибелік үлгісіндегі көкбауыр иммундық жасушаларының құрам
ерекшелігін зерттеу» атты жұмысына**

Ғылыми кеңесшісі Абдолла Нұршаттың

ШҚІРІ

Семіздік, медициналық жағдай ретінде, бүгінгі күні әлемде кең тараған және күрделі қоғамдық денсаулық мәселесіне айналды. Сондай-ақ, семіздік 2-типті қант диабеті, қатерлі ісік сияқты т.б. кейбір аурулардың қаупін арттыратыны және өмір сүру сапасының төмендеуіне әкелетіні анық көрсетілген. Семіздік дене салмағының жоғарылауымен және май ұлпасының шамадан тыс жиналуымен ғана емес, сонымен қатар май ұлпаларынан бөлінетін адипокиндерінің, иммундық жасушалар және қабынудың молекулалық медиаторларының қатысуынан туындаған созылмалы қабыну процесімен сипатталады. Созылмалы қабыну процесі иммундық жүйе жасушаларының функциялық ерекшелігіне әсер ететіні анық. Сондықтан, семіздіктің тәжірибелік үлгісіндегі көкбауыр иммундық жасушаларының құрам ерекшелігін зерттеу, семіздікпен байланысты созылмалы аурулардың дамуындағы иммундық механизмдер үшін маңызды саналады.

Сабыр Болат Байжанұлы 2020 жылы Satbayev University, химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасына 6B05101 – «Химиялық және биохимиялық инженерия» мамандығы бойынша бакалавриатқа оқуға түскен. Сабыр Болат 2023-2024 оқу жылының басынан М.Ә Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институтындағы молекулалық иммунология және иммунобиотехнология зертханасында осы заманғы иммунология әдістермен танысып практикадан өтті. Институттағы жобалардың мақсат міндеттерімен танысып, өзіне жүктелген тапсырмаларды жауапкершілікпен атқарды. Сабыр Болаттың молекулалық иммунология және иммунобиотехнология бағытында қызығушылығымен ынтасы байқалады, болашақта осы бағыт бойынша магистратураға түсіп ғылыммен айналысуға ниеті барын көрсетті.

Студент дипломдық зерттеу жұмысын жазу барысында Satbayev University-нің химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының тьюторы Белкожаев А.М жетекшілігімен әдебиетке шолу және диплом жазу қағидаларымен өзара жұмыс жасады.



Метаданные

Название
Семіздіктің тәжірибелік үлгісіндегі көкбауыр иммундық жасушаларының құрам ерекшелігін зерттеу

Автор Научный руководитель / Эксперт
Сабыр Болат Аяз Белкожаев

Подразделение
ИГИНГД

Тревога

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще, характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

Замена букв		16
Интервалы		0
Микропробелы		1
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		14

Объем найденных подоби

КП-ия определяют, какой процент текста по отношению к общему объему текста был найден в различных источниках. Обратите внимание! Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.



25

Длина фразы для коэффициента подобия 2



12002

Количество слов



93767

Количество символов

Подобия по списку источников

Ниже представлен список источников. В этом списке представлены источники из различных баз данных. Цвет текста означает в каком источнике он был найден. Эти источники и значения Коэффициента Подобия не отражают прямого плагиата. Необходимо открыть каждый источник и проанализировать содержание и правильность оформления источника.

10 самых длинных фраз		Цвет текста	
ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ)	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	2022_БАК_Мірақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	38	0.32 %
2	Ішкі иммундық жүйесін реттеудеі микроРНҚдың ролін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	37	0.31 %
3	2022_БАК_Мірақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	27	0.22 %

4	https://emisaba.org/kursti/qms-tajrbi-semizdik-aldin-aludafi-mq rbkxlik-qmc.htm?page=2	24	0.20 %
5	Ішкe имундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың ролін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГиНГД)	23	0.19 %
6	https://emisaba.org/kursti/qms-tajrbi-semizdik-aldin-aludafi-mq rbkxlik-qmc.htm?page=2	19	0.16 %
7	2022_БАК_Міразақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГиНГД)	16	0.13 %
8	https://repository.tamu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/16965/%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB%20%D0%97%D0%9A%D0%95%D0%9C%202020.pdf?sequence=4&isAllowed=y	9	0.07 %
9	https://repository.tamu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/16965/%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB%20%D0%97%D0%9A%D0%95%D0%9C%202020.pdf?sequence=4&isAllowed=y	9	0.07 %
10	https://official.satbayev.university/download/document/25828/2022_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%90%D0%9C%D0%90%D0%9D%D0%9E%D0%9F%D0%9B%20%D2%AE%D0%BC%D1%96%D1%82%D0%B6%D0%B0%D0%BD.pdf	7	0.06 %

из базы данных RefBooks (0.00 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИФИКАЦИОННЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	--

из домашней базы данных (1.24 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИФИКАЦИОННЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	2022_БАК_Міразақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГиНГД)	81 (3)	0.67 %
2	Ішкe имундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың ролін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГиНГД)	65 (3)	0.54 %
3	Толырақтың токсинділігін анықтау үшін экспресс-тестер құрастыру 6/6/2023 Satbayev University (ИГиНГД)	3 (1)	0.02 %

из программы обмена базами данных (0.00 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИФИКАЦИОННЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	--

из интернета (0.57 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИФИКАЦИОННЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	https://emisaba.org/kursti/qms-tajrbi-semizdik-aldin-aludafi-mq rbkxlik-qmc.htm?page=2	43 (2)	0.36 %
2	https://repository.tamu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/16965/%D0%B6%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB%20%D0%97%D0%9A%D0%95%D0%9C%202020.pdf?sequence=4&isAllowed=y	18 (2)	0.15 %
3	https://official.satbayev.university/download/document/25828/2022_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%90%D0%9C%D0%90%D0%9D%D0%9E%D0%9F%D0%9B%20%D2%AE%D0%BC%D1%96%D1%82%D0%B6%D0%B0%D0%BD.pdf	7 (1)	0.06 %

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	СОДЕРЖАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	------------	---