

«Алшақ кезеңде стрессті факторлардың бірлескен әсеріне ағзаның иммунды реактивтілігінің өзгерісі және оларды коррекциялау»
(эксперименталды зерттеу) тақырыбына

Утегенова Айгуль Маратовнаның

6D110100 – Медицина мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
дәрежесін алуға ұсынылған диссертациялық жұмысының

АННОТАЦИЯСЫ

Адам ағзасыны теріс әсер ететін факторлардың ішінде иондаушы сәуле әсерінің алатын орны ерекше, себебі тек қана бір рет әсер еткеннің өзінде қайта қалпына келмейтін өзгерістер тудыруы мүмкін. Қоршаған ортадағы алуан түрлі факторлардың адам ағзасына бірлескен түрде әсерлердің заңдылықтарын зерттеу өзекті мәселелердің біріне жатады.

Төтенше (100бэр), максималды (35-100 бэр) және жоғары (7-35 бэр) аймақтарында орналасқан Семей облысы аударында тұратын тұлғалар арасында өткізілген көптеген жылғы медициналық зерттеулер материалдары сәулеленген организмнің негізгі әлсіз жүйелерін (перифериялық қан, генетикалық аппарат, иммундық жүйе, тамырлар тамыр арнасы, нерв жүйесі) анықтауға мүмкіндік берді, олардағы өзгерістерді эквивалентті дозаларына қалыптастырғаннан кейін де жақын және алшақ кезеңіндегі көрсеткіштері бақылау тобымен салыстырғанда нақты жоғары көрсеткіштермен сипатталды (Шакенов Е.Р., және т.б., 2007).

Үлкен аумақтардың радиоактивті заттарды тастау және жойылып кету, атом қаруын пайдалану, жетілмеген технологияларды қолдану түріндегі радиациялық ластануымен байланысты сәулеленудің алшақ зардаптарының даму мәселесі иондық сәулеленудің ұзақ әсері жағдайында өте маңызды болып келеді. Осының барлығы осы аумақтарда тұратын миллиондаған адамдар денсаулығына нақты қауіп төндіреді және адам организміне иондық сәуленің алшақ зардаптар әсерін бағалау өзекті және жеткілікті әдістелмеген болып қалуда (Ghazy A.A., et al., 2015).

Иондық сәулелену әсеріне шалдыққан тұлғалардағы иммунологиялық жетіспеушілік синдромын қалыптастыру механизмі зерттеушілердің терең назарында болып табылады (Melekhin S.V., et al., 2014).

Иондық әсер сияқты эмоциялық стресс те әсердің ауырлығы және ұзақтығына қарай иммундық жетіспеушілікті тудырады, онда иммундық жүйенің барлық тізбектері іске қосылған (Жетписбаева Х.С., басқа авторлармен, 2015). Стресс тердің әртүрлі түрлері (гиподинамиямен, жарақатпен, жоғары және төмен температура әсерінен болған психоэмоционалды, физикалық, операциялық, радиациялық) шырышты қабаттардың жергілікті иммунитеті механизмдерін қоса алғанда иммундық жүйенің барлық тізбектерін тартумен иммундық жүйенің тежелуін шақырады (Volker K., Heijnen C., 2006 ; Авакян А.Р., Лазарев А.И., 2002).

Радиациялық зақымданудың алдын алу және емдеу мәселесі биологиялық нысандарға иондық сәулеленудің әсері анықталғаннан кейінгі сол сәттен бастап шықты. Атом энергетикасы нысандарында апатты жағдайлар шыққан кезде, соғыста және соғыс қақтығыстарында ядролық қарудың қолдану кезінде, террористік немесе диверсиялық мақсаттарда радиоактивті заттарды қолданған кезде радиацияға қарсы қорғау іс – шараларының ерекше маңыздылығы пайда болады. Сондықтан радиациялық әсер нәтижесінде шыққан иммундық бұзылыстар патогенезінің әртүрлі тізбектеріне әсер ететін дәрілік заттар қызығушылық тудырады және практикалық және теориялық маңызды мәні бар (Васин М.В., 2010).

Әдебиеттер шолуына сүйене отырып қазіргі таңда Эминиум Регель экстракты мен төгілген қайың қабығының үштерпеноидтар экстрактының сәулеленген ағза иммундық жүйесіне әсері зерттелмегеніне көз жеткіздік. Сондықтан сәулелі зақымдану кезіндегі иммундық реактивтіліктің бұзылысын фитопрепараттармен мүмкін болатын коррекциялау жолын құрастыру Отандық фитотерапияға үлкен ат салысады деген оймен жұмысымызды осы бағытқа арнадық.

Зерттеу мақсаты: алшақ кезеңде стрессті факторлардың бірлескен әсерінен иммунологиялық реактивтіліктің өзгерісін экспериментте зерттеу және ағзаның резистенттілігін арттыратын тиімді заттарды пайдалану мүмкіндігін негіздеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Алшақ кезеңде түрлі дозамен гамма - сәулеленген ағзаның иммунологиялық реактивтілігіне және цитокинді бейініне эмоциялық стресстің әсерін зерттеу.

2. Эминиум Регель экстрактының жедел токсикалығын зерттеу.

3. Интактілі және сәулеленген ағзаның иммунологиялық реактивтілігіне Эминиум Регель және үштерпеноидтар қоспасының экстракттарының әсерін зерттеу.

6. Алшақ кезеңде әртүрлі стресстік факторлардың бірлескен әсері кезінде Эминиум Регель экстрактының әсерін зерттеу.

Зерттеу нысаны: Осы жұмыста зерттеу нысаны ретінде Оңтүстік Қазақстан облысының Ақсу-Жабағылы мемлекеттік табиғи қорық аумағындағы өсетін Эминиум Регель жабайы өсімдігі алынды. Бұрын апробацияланбаған Отандық фитопрепараттың құрамында химиялық флавоноидтар, С витамині, өсімдік түйнектерінде илік заттары бар. Салыстыру препараты ретінде төгілген қайың қабықтарының үштерпеноидтары қосындысынан экстракт қолданылған, ол бетулиннен және әртүрлі 80% флавоноидтар қосындысынан тұрады. Этанолда, ацетонда және хлороформда еритін, ал суда ерімейтін ақ түсті кристалды ұнтақ.

Эксперименттер 180,0±20 грамм салмақта, тұқымы белгісіз, жыныс мүшелері жетілген, қос жынысты ақ егеуқұйрықтарда орындалды. Егеуқұйрықтар эксперименталды – биологиялық клиникалар құрылғылары, жабдықтары және ұстау бойынша тиісті санитарлық ережелерге сәйкес

эксперименталды жануарлардың талаптарына сай қарапайым тамақ рационнда болды.

Зерттеу әдістері: эксперименталды зерттеулер 252 жануарларда жүргізілді. Эксперимент кезінде Семей қ. ММУ локалды этикалық комитеттің этикалық нормаларына сәйкес барлық жарақаттық манипуляциялар эфирлі наркозбен өткізілді (хаттамадан көшірме №2 13.11.2013 ж.). Жануарларды сәулелендіру зерттеуге дейін 90 күн бұрын Шығыс Қазақстан Семей қ. №2 өңірлік онкологиялық диспансерінің радиология бөлімінде 0,2 Гр (шағын), 2+2+2Гр (3 апта ішінде аптасына 1 рет фракциялы) және 6Гр (сублеталды) дозаларымен гамма-сәулеленді. Сәулелендіру кезінде жануарлар әрбір жануарға арналған оқшауланған камерамен органикалық шыныдан жасалған арнайы тордың ұяшықтарына бір мезгілде егеуқұйрықтар жеке-жеке орналастырылды (инновациялық патент №21532. Авторлық куәлік №61036). Сәулелендіру «Teragam» гамма-шұғылаларымен ⁶⁰Со Чехиялық радиотерапевтік құрылғыда жүргізілді. Осы үшін сәулелендіруге эксперименталды жануарларды топометриялық-дозиметриялық даярлау әдісі қолданылды (алдын ала патент №12-2/1640 03.06.2009 ж.). Жануарлардың эмоционалды стрессін Б.А.Жетписбаевтың және авторлардың әдісі бойынша модельдеді (Авторлық куәлік №25907. Ұсақ және ірі зертханалық жануарлардағы стресстік жағдайды көрсету әдісі 02.04.1999). Эминимум Регельэкстрактының токсикалығын зерделеу бойынша эксперименттер 14 күн ішінде таңертең аш қарынға асқазанішіне этанолды эминимум Регельэкстракты есептеліп берілді.

Жануарлар иммундық жүйесіне Эминимум Регель фитопрепаратының әсерін зерделеу бойынша эксперименттер өткізу үшін жіберілді: дозалары 1,5; 2,5 мл/кг, төгілген қайың қабықтары үштерпеноидтар қосыныдысынан экстрактпен салыстырғанда сыналатын препарат 50 мг/кг дозада тағайындалды.

Зерттеулердің иммунологиялық әдістері өткізілді: 1. лейкоциттердің жалпы санын анықтау; 2. В- және Т-лимфоциттер санын және субпопуляциялары антиденелерді, FITC конъюгирленгендерді қолданумен ағзаларды иммунофлуоресцентті бояу әдісімен анықтау; 3. Қан сарысуындағы цитокиндер концентрациясын: TNF- α , IL-2, IL-6, IFN- γ «BenderMedSystems» фирмасы тест-жүйесін пайдаланумен сандық иммуноферментті әдісімен анықтау 4. А.Г.Артемованың әдісімен лейкоциттер миграциясын тежеу реакциясы анықтау (ЛМТР); 5. Ю.А.Гринкевич әдісімен айналымдағы иммунды комплекстерді анықтау (АИК); 6. Кост Е.А. және Стенко М.И. әдістемесі бойынша полинуклеарлардың фагоцитарлы белсенділігін анықтау; 7. моноклеарлы-фагоцитарлы жүйе көрсеткіштерін анықтау (Б.С. Нагоев әдісі бойынша НСТ-тест); 7. иммундыферментті талдаумен IgA IgG және IgM, иммуноглобулиндерді анықтау.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0 нұсқа Windows үшін (Семей қ. ММУ лицензия) бағдарлама статистикалық пакеті көмегімен өткізілді. Екі және одан да көп топтарды зерделеу кезінде әрбір топ үшін мәліметтерді бөлу түрі анықталды. Сол

сияқты бөлу квантильді диаграммалар көмегімен анықталды. Қалыпты бөлуі бар сандық мәліметтерді сипатату үшін орташа арифметикалық (Ор.) және стандартты ауытқу (СА) қолданылды. Топтар арасындағы айырмашылық Стьюдентт-критерий бойынша есептелді. Салыстырылатын көрсеткіштердің сыни деңгейі $p < 0,05$ статистикалық маңызды болып саналады.

Ғылыми жаңалығы

Жалпы бейімделу синдромының ерте және кеш кезеңінде гамма-сәулелендірудің түрлі дозаларының (0,2Гр, 2+2+2Гр, 6Гр) алшақ кезеңде эмоциялық стресстің ағзаның иммундық жүйесінің қызметтік бұзылыс заңдылықтары алғашқы рет анықталды. Алшақ кезеңде эмоциялы стресс және гамма-сәулелендірудің әртүрлі дозаларына ұшыраған жануарлардағы иммундық жүйенің және цитокинді бейін ИЛ-2, ИЛ-6, TNF α және IFN- γ реакциясының ерекшеліктері зерделенген.

Алғаш рет Эминиум Регель экстракты токсикалығы төмен 4 топқа жататан препарат екені дәлелденді.

Интактілі және гамма-сәулеленген ағзаның иммунологиялық реактивтілігіне төгілген қайың қабықтарының үштерпеноидтары қосындысынан экстарктының әсері алғашқы рет зерттелді. Эминиум Регель экстракты интактілі және сәулеленген ағзада 2,5 мл/кг дозада иммунитеттің клеткалық тізбегін белсендіріп, ағзаның арнайы емес фагоцитарлық резистенттілігін арттыратыны алғашқы рет дәлелденді. Цитокинді бейінде ИЛ-2 деңгейінің төмендеуі және ИЛ-6 және IFN- γ құрамының артуы анықталды.

Эминиум Регель экстрактын қолдану арқылы стресстен кейінгі бұзылыстарды (алшақ кезеңде сублеталды, фракциялы және аз дозалы гамма-сәулеленген ағза + эмоциялы стресс) түзету әдісі әдістелді және ғылыми негізделді. Алшақ кезеңде аз дозалы гамма-сәулеленген ағзадағы жалпы бейімделу синдромының ерте және кеш мерзімдерінде иммундық статусқа және цитокинді бейінге 2,5мг/кг салмағына есептелген мөлшердегі Эминиум Регель экстрактының әсері зерттелді.

Қорғауға шығарылған зерттеудің негізгі қағидалары:

1. Алшақ кезеңде сублеталды гамма-сәулеленген ағзаға эмоциялық стресс клеткалық және гуморалды иммунитет тізбектерін басып, қан сарысуында ИЛ-2, IFN- γ деңгейінің төмендеуі және ИЛ-6, TNF α мөлшерінің артуымен арнайы емес фагоцитарлық резистенттіліктің иммундық жетіспеушілік жағдайының туындауымен сипатталады. Қосарлы фракциялы әсерде иммунитеттің барлық тізбектерінде бір бағытты тежеледі, ЖБС ерте мерзімінде TNF α қан сарысуындағы мөлшері артады. Эмоциялы стресс пен аз дозалы сәулеленген ағзада ЖБС ерте кезеңінде клеткалық және гуморалды тізбектерде сандық- сапалық тежелуі болса, кеш кезеңінде IFN- γ мен арнайы емес фагоцитарлық резистенттілік төмендейді.

2. Эминиум Регель экстракты токсикалығы төмен заттар санатына жатады.

3. Төгілген қайың үштерпеноидтары қоспасының экстракты интактты және сублеталды гамма-сәулеленген ағза иммунды жүйесінің барлық

тізбектерін жоғарылатып, ИЛ-2 мен ИЛ-6 және INF- γ мөлшерін арттырады. Эминиум Регель фитопрепараты 2,5 мл/кг дозада интактты және сәулеленген ағзаның гуморалды тізбегін белсендіріп, нейтрофильдердің қызметтік-метаболикалық қасиетін, қан сарысуындағы TNF- α , ИЛ-6 және INF- γ мөлшерлерін жоғарылатады.

4. Эминиум Регель экстракты және төгілген қайың қабықтары үштерпеноидтары қосындысынан экстракт иммундық модельдеуші заттар ретінде тиімді, өйткені олар стрессті факторлардың бірлескен әсері кезіндегі иммунитеттің клеткалық және гуморалды тізбектерін, арнайы емес фагоцитарлық резистенттілігі көрсеткіштерін қалпына келтіреді.

Жұмыстың теориялық және практикалық маңыздылығы:

1. Иммунитеттің әртүрлі тізбектері және цитокинді бейіні жағдайының анықталған ерекшеліктері иондық сәулелендіру дозалық жүктемелерімен анықталады және адам ағзаның радиациялық қауіпсіздігі сұрақтарын шешу кезінде практикалық денсаулық сақтау үшін маңызды роль атқарады.

2. Өткізілген зерттеулер нәтижелері Эминиум Регель экстрактын және төгілген қайың қабықтарының үштерпеноидтары қосындысы экстрактын сресорті әсерден кейінгі иммундық жетіспеушілік жағдайын және цитокинді бейін бұзулыстарын түзету кезіндегі иммундық модельдеу заттары ретінде қолдануға мүмкіндік береді.

3. Стрессті факторлардың біріккен әсері кезіндегі Т- және В-клеткалық иммунитетпен цитокинді бейінің өзара байланысын зерделеу төтенше жағдайлар кезіндегі ағзаның иммундық жүйе жағдайына толығырақ баға беруге мүмкіндік береді.

4. Алшақ кезеңде әртүрлі дозамен гамма – сәулеленген ағзаның иммунологиялық реактивтілігі анықталған заңнамалық өзгерістері және эмоционалды стресстің әсері кезіндегі оларды түзету жолдары Эминиум Регель экстрактын және қайың қабықтары үштерпеноидтары қосындысынан экстракты олардың терапевтік ықпалы механизмдері туралы біздің көруімізді толықтырады және әрі қарайғы әдістемелер барысында үлкен қызмет аудартады.

5. Патологиялық стресс ті әсерден кейінгі терапия құрамына Эминиум Регель экстрактын және қайың қабықтары үштерпеноидтары қосындысынан экстрактыны енгізу жөн, олар ағзалық және гуморалды иммунитеттің сапалық және сандық көрсеткіштерін және цитокинді бейінді тұрақтандыруға көмек көрсетеді.

6. Стресстен кейінгі жағдайлар терапиясы және патогенезді зерделеумен айналысатын ғылыми – зерттеу зертханаларында, ҒЗИ эксперименталды зерттеу материалдары қолданылуы мүмкін.

Қорытынды:

1. Алшақ кезеңде сублеталды, фракциялы және аз дозалы сәулеленген ағзаның жалпы бейімделі синдромының (ЖБС) ерте және кеш кезеңдерінде иммунитеттің клеткалық, гуморальды, бейарнайы фагоцитарлық резистенттілік тізбектерінің сандық және сапалық көрсеткіштерінің төмендеуі анықталды. Сублеталды сәулеленудің ЖБС ерте және кеш

кезеңдерінде қан сарысуындағы ИЛ-2 мен INF-γ мөлшері төмендеп, ИЛ- 6 және TNF-α жоғарылаған, супрессия индексінің $45,2 \pm 4,32$ мөлшеріне дейін төмендеуімен сипатталады. Фракциялы сәуле әсірінен ЖБС ерте кезеңінде IgM мен TNF-α мөлшерінің төмендеуі болса, кеш кезеңінде IgG мен супрессия индексі $15,7 \pm 2,2\%$ көрсеткішке дейін жоғарылағаны анықталды.

Аз дозалы сәулеленуден соң ЖБС ерте кезеңде клеткалық иммунитеттің сандық көрсеткіштері төмендейді және лейкоциттердің лимфокинөндіруші қасиеті мен ИЛ-6 жоғарылайды, ал ИЛ-2 мен INF-γ төмендеуге бейім. ЖБС кеш кезеңінде гуморальды иммунитетте супрессия индексі $16,8 \pm 1,4\%$ ға дейін, бейарнайы фагоцитарлық резистенттілік пен INF-γ төмен көрсеткіштер көрсетеді.

2. Эминиум Регель экстракты токсикалығы төмен 4 топ заттар қатарына жатады.

3. Төгілген қайың үштерпеноидтары қоспасының экстракты интактты және сублеталды гамма-сәулеленген ағза иммунды жүйесінің барлық тізбектеріне оң әсер көрсетіп, ИЛ-2 мен ИЛ-6 және INF-γ мөлшерін 4,1 есеге дейін арттырады.

Эминиум Регель фитопрепараты 2,5 мл/кг дозада интактты және сәулеленген ағзаның гуморалды тізбегін белсендіріп, нейтрофильдердің қызметтік-метаболикалық қасиетін, қан сарысуындағы TNF-α, ИЛ-6 және INF-γ мөлшерлерін жоғарылатады.

4. Алшақ кезеңдегі стрессті факторлардың біріккен әсерінде ЖБС ерте және кез кезеңдерінде иммунитеттің клеткалық және гуморалды тізбектерінің сандық және сапалық көрсеткіштері жоғарылайды. Фракциялы және аз дозалы гамма-сәулеленген ағза ЖБС екі кезеңінде де бейарнайы фагоцитарлық резистенттілік жоғарылайды, ал сублеталды сәулеленгенде ЖБС кеш кезеңінде қан сарысуында ИЛ-6 мен INF-γ жоғарылап, супрессия индексі $8,0 \pm 1,2\%$ төмендейді.

Фракциялы сәулеленген ағзаның ЖБС ерте кезеңінде TNF-α мөлшері жоғарылап, кеш кезеңінде ИЛ-6 мөлшері төмендеген, сол кезде аз дозалы гамма-сәулеленген ағзада ИЛ-6 мен INF-γ мөлшері жоғарылайды.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар

Диссертациялық зерттеудің тақырыбы бойынша 17 ғылыми басылым жарияланды, оның ішінде: цитирленуі бойынша халықаралық Thomson Reuters базасына кіретін импакт-факторы нөлдік емес халықаралық журналда – 1 тезис («FASEB Journal» - 2014 жылдағы импакт-факторы – 5,043); халықаралық Scopus базасына кіретін «Georgian Medical News» халықаралық ғылыми журналда 1 мақала; 1 шетелдік мақала «Life Science Journal»; 1 ғылыми монография; ҚР Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда – 6 мақала; Халықаралық ғылыми конференция материалдарында 4 тезис жарияланды. 1 автор құқығы мен 1 рационализаторлық ұсыныс алынды.

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D110100 – Медицина

Утегеной Айгуль Маратовны

«Сочетанное действие стрессогенных факторов на иммунологическую реактивность организма и способы их коррекции»
(экспериментальное исследование)

Материалы многолетних медицинских исследований, проведенных среди лиц, проживающих в районах Семипалатинской области, расположенных в зонах чрезвычайного (свыше 100 бэр), максимального (35-100 бэр) и повышенного (7-35 бэр) радиационного риска, позволили установить основные уязвимые системы облученного организма (периферическая кровь, генетический аппарат, иммунная система, сосуды и сосудистое русло, нервная система) изменения в которых фиксировались достоверно чаще, чем в контрольных зонах, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после формирования эффективных эквивалентных доз облучения (Шакенов Е.Р., и соавт., 2007).

Проблема развития отдаленных последствий облучения, становится наиболее значимой в условиях длительного воздействия ионизирующего излучения, связанного с радиационным загрязнением больших территорий, в виде выброса и утечки радиоактивных веществ, использованием атомного оружия, применением несовершенных технологий. Все это создает реальную угрозу здоровью миллионов людей, проживающих на этих территориях и оценка отдаленных последствий действия ионизирующего излучения на организм человека остается актуальной и недостаточно разработанной (Ghazy A.A., et al., 2015).

Механизм формирования синдрома иммунологической недостаточности у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующих излучений, является предметом пристального внимания исследователей (Bogdandi E.N, et al., 2010; Melekhin S.V, et al., 2014).

Как и ионизирующее воздействие, так и эмоциональный стресс, в зависимости от тяжести и длительности воздействия вызывает иммунодефицитное состояние, в котором задействованы все звенья иммунной системы (Жетписбаева Х.С., и др., 2015). Различные виды стрессов, (психоэмоциональный, физический, операционный, радиационный, вызванных гиподинамией, травмой, действием высокой и низкой температуры) вызывают угнетение иммунной системы с вовлечением практически всех звеньев иммунной системы, включая механизмы местного иммунитета слизистых оболочек (Volker K., Heijnen C., 2006, Авакян А.Р., Лазарев А.И., 2002).

Проблема профилактики и лечения радиационного поражения возникла с того момента, как было установлено действие ионизирующего облучения на биологические объекты. Особую значимость мероприятия противорадиационной защиты приобретают при возникновении аварийных ситуаций на объектах атомной энергетики, в случае применения ядерного оружия в войнах и военных конфликтах, при использовании радиоактивных веществ в террористических или диверсионных целях. Поэтому представляют интерес те лекарственные средства, которые оказывают влияние на различные звенья патогенеза иммунных нарушений, возникающих в результате радиационного воздействия имеют важное теоретическое и практическое значение (Васин М.В., 2010).

Цель исследования: изучить в эксперименте изменение иммунологической реактивности организма при сочетанном действии стрессогенных факторов в отдаленном периоде и обосновать возможность использования эффективных средств, повышающих резистентность организма.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние эмоционального стресса на иммунологическую реактивность и цитокиновый профиль облученного разными дозами организма в отдаленном периоде.
2. Изучить острую токсичность экстракта Эминиум Регеля.
3. Исследовать влияние экстракта Эминиум Регеля и экстракта из смеси тритерпеноидов на иммунологическую реактивность интактного и облученного организма.
4. Изучить влияние экстракта Эминиум Регеля при сочетанном действии различных стрессогенных факторов в отдаленном периоде.

Объект исследования: В настоящей работе в качестве объектов исследования было дикорастущее растение Эминиум Регеля, произрастающее в приграничной зоне государственного природного заповедника Аксу-Жабаглы Южно-Казахстанской области. Ранее не апробированный Отечественный фитопрепарат исследовался в сравнении с н экстрактом из смеси тритерпеноидов коры повислой, который содержит до 80% бетулина и примеси различных флавоноидов. Кристаллический порошок белого цвета, растворим в этаноле, ацетоне и хлороформе. Не растворим в воде.

Эксперименты выполнялись на беспородных половозрелых белых крысах обоего пола, весом $180,0 \pm 20$ грамм. Животные находились на стандартном пищевом рационе, согласно требованиям по содержанию экспериментальных животных, соответственно санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально - биологических клиник.

Методы исследования: Для экспериментальных исследований использовано 252 животных, распределенных в 4 сериях опытов. Во время эксперимента все травматические манипуляции у животных проводились под эфирным наркозом, согласно этическим нормам локального этического

комитета ГМУ г.Семей (выписка из протокола №2 от 13.11.2013 г.). Облучение животных проводилось за 90 дней до исследования в отделении радиологии Восточно-Казахстанского Регионального онкологического диспансера № 2 г.Семей дозами 0,2 Гр (малая), 2+2+2Гр (фракционированная в месяц 1 раз в течении 3 месяцев) и 6Гр (сублетальная). Во время облучения животные находились в специально сконструированной камере из органического стекла с изолированными ячейками для каждого животного (инновационный патент №21532. Авторское свидетельство №61036). Облучение производилось на Чешском радиотерапевтическом устройстве «Teragam» гамма-лучами ^{60}Co . Для этого был разработан способ топометрически-дозиметрической подготовки экспериментальных животных к облучению (предварительный патент №12-2/1640 от 03.06.2009 г.). Эмоциональный стресс животных моделировали по методу Б.А.Жетписбаева и соавт. (Авторское свидетельство №25907. Способ воспроизведения стрессового состояния у мелких и средних лабораторных животных 02.04.1999). Эксперименты по изучению токсичности экстракта Эминиум Регеля в течении 14 дней внутрижелудочно утром натощак вводился этанольный экстракт Эминиум Регеля в дозах 0,5-5,0 мл/кг веса. Для проведения экспериментов по изучению влияния фитопрепарата Эминиум Регеля на иммунную систему животных вводили: в дозах 1,5; 2,5 мл/кг, испытуемого препарата по сравнению с экстрактом из смеси тритерпеноидов коры березы повислой назначался в дозе 50 мг/кг. Проводили иммунологические методы исследования: 1. определение общего количества лейкоцитов; 2. определение количества В- и Т-лимфоцитов и их субпопуляций методом иммунофлуоресцентного окрашивания клеток с использованием антител, конъюгированных с FITC; 3. концентрацию цитокинов в сыворотке крови: TNF- α , IL-2, IL-6, IFN- γ определение количественным иммуноферментным методом используя тест-систему фирмы «BenderMedSystems 4. реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) по методу Артемовой А.Г.; 5. определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом Гринкевич Ю.А.; 6.определение фагоцитарной активности полинуклеаров по методике Кост Е.А. и Стенко М.И. 7.определение показателей мононуклеарно-фагоцитарной системы (НСТ-тест по методу Нагоева Б.С.); 7. определение иммуноглобулинов IgA IgG и IgM, иммуноферментным анализом.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0 для Windows (лицензия ГМУ г. Семей). При изучении двух и более групп, тип распределения данных определялся для каждой группы. Распределение также определялось графически с помощью квантильных диаграмм. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (Ср.) и стандартное отклонение (СО). Различия между группами рассчитывали по t-критерию Стьюдента. Критический уровень $p < 0,05$ сравниваемых показателей считали статистически значимыми.

Научная новизна:

Впервые выяснены закономерности дисфункции иммунной системы при действиях эмоционального стресса на облученный организм в отдаленном периоде после различных доз гамма-излучения (0,2 Гр, 2+2+2 Гр, 6 Гр) в ближайшем и отдаленном периодах общего адаптационного синдрома.

Изучены особенности реакции иммунной системы и цитокинового профиля ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α и интерферона- γ у животных, подвергнутых различными дозами гамма-излучения в отдаленном периоде и эмоционального стресса.

Впервые установлено, что экстракт Эминиум Регеля относится к 4 группе малотоксичных веществ.

Впервые изучено в интактном и облученном гамма-лучами организме влияние экстракта из смеси тритерпеноидов коры березы повислой на иммунологическую реактивность организма. Впервые установлено, что экстракт Эминиум Регеля в дозе 2,5 мл/кг в интактном и облученном организме активизирует клеточное звено иммунитета, повышает неспецифическую фагоцитарную резистентность организма. В цитокиновом профиле установлено снижение уровня ИЛ-2 и повышение содержаний ИЛ-6 и INF- γ .

Разработан и научно обоснован способ коррекции постстрессорных нарушений (облученный организм фракционированной и малой дозой гамма-излучений в отдаленном периоде + эмоциональный стресс), с применением экстракта Эминиум Регеля. Изучено влияние экстракта Эминиум Регеля в дозе 2,5 мг/кг массы тела на иммунный статус и цитокиновый профиль облученного организма малой дозе гамма-излучения в отдаленном периоде в ранней и поздней стадии общего адаптационного синдрома.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Эмоциональный стресс в облученном сублетальной дозе гамма-излучения организма в отдаленном периоде вызывает угнетение клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической фагоцитарной резистентности организма с развитием иммунодефицитного состояния, сопровождающееся снижением содержаний ИЛ-2 и интерферона- γ , повышение уровней ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови. Эмоциональный стресс и фракционированное гамма-облучение в отдаленном периоде оказывает однонаправленное угнетающее действие на все звенья иммунитета, в ранней стадии ОАС повышается уровень ФНО- α в сыворотке крови. Эмоциональный стресс и малая доза гамма-излучения в отдаленном периоде вызывает только в ранней стадии адаптационного синдрома угнетение количественного и качественного показателей клеточного и гуморального иммунитета. В поздней стадии ОАС снижает уровень интерферона- γ и неспецифической фагоцитарной резистентности организма.

2. Экстракт Эминиум Регеля относится к разряду малотоксичных веществ.

3. Экстракт из смеси тритерпеноидов коры березы повислой оказывает положительное влияние на все звенья иммунной системы интактного и

облученного сублетальной дозой гамма-излучения организма, нормализует содержания ИЛ-2 и ИЛ-6 и снижает уровень интерферона- γ и повышает неспецифическую фагоцитарную резистентность организма.

4. Экстракт Эминиум Регеля и экстракт из смеси тритерпеноидов коры березы повислой эффективны в качестве иммуномодулирующих средств, так как способствуют нормализации показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифической фагоцитарной резистентности организма и цитокинового профиля при сочетанном действии стрессогенных факторов.

Теоретическая и практическая значимость работы.

1. Выявленные особенности состояния различных звеньев иммунитета и цитокиновый профиль определяются дозовыми нагрузками ионизирующего излучения и играют важную роль для практического здравоохранения при решении вопросов радиационной безопасности организма человека.

2. Результаты проведенных исследований позволяют использовать экстракт Эминиум Регеля и экстракт из смеси тритерпеноидов коры березы повислой в качестве иммуномодулирующих средств при коррекции постстрессорного иммунодефицитного состояния и нарушений цитокинового профиля.

3. Изучение цитокинового профиля во взаимосвязи с Т- и В-клеточным иммунитетом при сочетанном действии стрессогенных факторов дает возможность более полной оценки состояния иммунной системы организма при экстремальных воздействиях.

4. Выявленные закономерности изменений иммунологической реактивности облученного организма различными дозами гамма-излучения в отдаленном периоде и при действии эмоционального стресса на фоне коррекции их экстрактом Эминиум Регеля и экстрактом из смеси тритерпеноидов коры березы повислой дополняют наши представления о механизмах их терапевтического действия и могут быть приняты во внимание в ходе дальнейших разработок.

6. В состав патогенетической постстрессорной терапии целесообразно включение экстракта Эминиум Регеля и экстракта из смеси тритерпеноидов коры березы повислой, которые способствуют нормализации качественного и количественного показателей клеточного и гуморального иммунитета и цитокинового профиля.

7. Материалы экспериментального исследования могут быть использованы в научно-исследовательских лабораториях, НИИ, занимающихся изучением патогенеза и терапии постстрессорных состояний.

Выводы:

1. При действии эмоционального стресса на облученный организм в отдаленном периоде после сублетальной и, фракционированной дозы гамма-излучений в ближайшем и отдаленном периодах общего адаптационного синдрома (ОАС) отмечаются снижение количественных и качественных

показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета и неспецифической фагоцитарной резистентности организма.

Снижение содержаний ИЛ-2 и INF- γ , повышение уровней ИЛ-6 и TNF- α в сыворотке крови, повышение индекса супрессии до $45,2 \pm 4,32\%$ происходит в отдаленном периоде после действия сублетальной дозы гамма-излучения, в ранней стадии ОАС происходит уменьшение содержания IgM и TNF- α в сыворотке крови, в поздней стадии повышается уровень IgG в сыворотке крови и индекса супрессии до $15,7 \pm 2,2\%$ после действия фракционированной дозы гамма-излучения

В отдаленном периоде после действия малой дозы гамма-излучения в ранней стадии адаптационного синдрома в клеточном звене иммунитета снижаются количественные показатели и повышается лимфокинпродуцирующая способность лейкоцитов, снижаются уровни ИЛ-2 и INF- γ и повышается уровень ИЛ-6; в поздней стадии ОАС активация гуморального иммунитета характеризуется снижением индекса супрессии до $16,8 \pm 1,4\%$, неспецифической фагоцитарной резистентности организма и уровня INF- γ .

2. Экстракт Эминиум Регеля является низкотоксичным препаратом и относится к 4 классу безопасных веществ.

3. Экстракт из смеси тритерпеноидов коры березы повислой оказывает положительное влияние на все звенья иммунной системы интактного и облученного сублетальной дозой гамма-излучения организма, нормализует содержания ИЛ-2 и ИЛ-6 и снижает уровень интерферона- γ в 4,1 раза.

Фитопрепарат Эминиум Регеля в дозе 2,5 мл/кг в интактном и облученном организме активизирует гуморальное звено иммунитета, функционально-метаболическую способность нейтрофилов, повышает концентрацию TNF- α , ИЛ-6 и INF- γ , снижает содержания ИЛ-2 в сыворотке крови.

4. Под воздействием экстракта Эминиум Регеля и эмоционального стресса на облученный организм в сублетальной, фракционированной и малой дозе гамма-излучений в отдаленном периоде в ранней и поздней стадии общего адаптационного синдрома повышаются количественные и качественные показатели в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. Повышение неспецифической фагоцитарной резистентности организма во всех стадиях ОАС проявляется у облученных фракционированной и малой дозе гамма-облучения, тогда как у облученных сублетальной дозой только в поздней стадии ОАС, повышение уровня интерферона - γ , ИЛ-6 в сыворотке крови и снижение индекса супрессии до $8,0 \pm 1,2\%$

У облученных фракционированной дозой гамма-излучения в ранней стадии ОАС происходит увеличение TNF- α , в поздней стадии ОАС отмечается повышение уровня ИЛ-6, тогда как у облученных малой дозой гамма-излучения в периферической крови повышается количество ИЛ-6 и снижается содержание INF- γ .

Сведения о публикациях: По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 1-тезис в журнале «The FASEB Journal» (The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology) международное рецензируемое научное издание Thomson Reuters с импакт-фактором 5,043; 1-статья «Georgian Medical News» входящую в международную базу данных SCOPUS; 1 зарубежная статья «Life Science Journal» ; 5 статьи опубликованных в изданиях рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; 4 тезисов в материалах международной научно-практической конференции; одна монография, получено 1 авторское право и 1 рационализаторское предложение «Способ коррекции нарушений в гуморальном звене иммунитета при сочетанном действии эмоционального стресса и малой дозы гамма облучения в отдаленном периоде».

ANNOTATION

the dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD)
by specialty 6D110100 – Medicine

Done by: Utegenova Aigul Maratovna

"The combined effect of stressors on immune reactivity of the organism and the ways of their correction"
(Experimental research)

Materials many years of medical research carried out among people living in areas of the Semipalatinsk region, located in the emergency zones (more than 100 rem), the maximum (35-100 REM) and high (7-35 rem) radiation risk, possible to establish the main vulnerable systems irradiated organism (peripheral blood, genetic system, immune system, blood vessels, and vascular system, nervous system) in which the changes were recorded significantly more frequently than in the control areas, both in the immediate and in the long-term period after the formation of effective equivalent dose (Shakenov E.R., et al., 2007).

The problem of long-term effects of radiation, becoming the most important in conditions of prolonged exposure to ionizing radiation associated with radioactive contamination of large areas in the form of emissions and leaks of radioactive substances, the use of nuclear weapons, the use of imperfect technology. All this creates a real threat to the health of millions of people living in these areas and assessment of long-term effects of ionizing radiation on the human body remains relevant and insufficiently developed (Ghazy A.A., et al., 2015).

The mechanism of immune deficiency syndrome in persons exposed to ionizing radiation is the subject of attention of researchers (Bogdandi EN, et al., 2010; Melekhin S.V, et al., 2014).

As the ionizing effects, and emotional stress, depending on the severity and duration of exposure causes immunodeficiency, which involves all parts of the immune system (HS Zhetpisbayeva, et al., 2015) The various types of stress (psycho-emotional , physical, operational, radiation caused by physical inactivity, injury, the influence of high and low temperature) cause depression of the immune system, involving almost all parts of the immune system, including the local immune mechanisms of the mucous membranes (Volker K., Heijnen C., 2006, A. Avagyan R. Lazarev AI, 2002).

The problem of prevention and treatment of radiation injury occurred since it was established effects of ionizing radiation on biological objects. The special importance of radiation protection measures gain in case of emergencies at nuclear facilities in the event of use of nuclear weapons in wars and armed conflicts, the use of radioactive materials for terrorist or subversive purposes. Therefore, interest those drugs that have an impact on the various links in the pathogenesis of immune disorders resulting from radiation exposure have important theoretical and practical value (Vasin M.V., 2010).

Objective: to study experimentally the change of immunological reactivity in the combined action of stress factors in the long term and to justify the use of effective tools that enhance the body's resistance.

Research objectives:

1. To study the effect of emotional stress on the immune reactivity and cytokine profile of the irradiated organism several dose of gamma radiation in the long term.

2. To study the acute toxicity of the extract Eminium Regel.

3. To investigate the effect of the extract Eminium Regel and extract from a mixture of triterpenoids on the immunological reactivity of intact and irradiated organism.

4. To study the effect of the extract Eminium Regel in the combined action of various stress factors in the long term.

The object of study: In this work, as the objects of the study were wild plant Eminium Regel, native to the border area of the state natural reserve Aksu-Zhabagly South Kazakhstan region. Early Domestic untested herbal remedies, with a chemical content of total flavonoids, vitamin C, tannins in the tubers of the plant. As a comparison, the drug used in the extract from a mixture of bark hung triterpenoids, which contains up to 80% of betulin and impurities of various flavonoids. White crystalline powder, soluble in ethanol, acetone and chloroform. Insoluble in water.

The experiments were performed on adult mongrel white rats of both sexes, weighing 180.0 ± 20 grams. The animals were on a standard diet, according to the requirements on the content of the experimental animals, according the sanitary rules on the device, equipment and maintenance of experimental - biological clinics.

Methods:

In experimental studies used 252 animals, distributed in 4 series of experiments. During the experiment, all animals traumatic manipulations were performed under ether anesthesia, according to the ethical standards of the local ethics committee of Semey State Medical University (extract from the report №2 from 13.11.2013, the). Irradiation of animals was carried out 90 days before the study in radiology department of the East Kazakhstan Regional oncological clinic of Semey number 2 doses of 0.2 Gy (small), 2 + 2 + 2g (fractional per month 1 time per 3 months) and 6Gr (sublethal). During irradiation the animals were kept in a specially designed chamber plexiglass with isolated cells for each animal (innovative patent №21532. Copyright certificate №61036). Irradiation was carried out in the Czech radiotherapy device «Teragam» Gamma rays 60Co. To do this, a method was developed topometrichesko-dosimetric preparation of experimental animals to radiation (provisional patent №12-2 / 1640 of 03.06.2009, the). Emotional stress animals modeled by the method B.A.Zhetpisbaeva et al. (Copyright certificate №25907. Playback method of stress state in the small and medium-sized laboratory animals 02.04.1999). Experiments on the toxicity of extract Eminium Regel 14 day morning fasting intragastric ethanol extract was administered Eminium Regel at doses of 0.5; 1.0; 1.5; 2.0; 2.5; 3.0; 3.5; 4.0; 4.5

and 5.0 ml / kg body weight. For the experiments on the effect of phytopreparation Eminium Regel on the immune system of animals injected: in doses of 1.5; 2.5 ml / kg of the test drug, compared with an extract from a mixture of triterpenoids drooping birch bark was administered at a dose of 50 mg / kg (AS Argymbekovoy innovative patent 2007 / 1200.1 from 15.07.2008.).

Was conducted immunological methods: 1. The determination of the total white blood cell count; 2. The determination of the number of B and T lymphocytes and their subpopulations by immunofluorescent staining of cells with antibodies conjugated with FITC; 3. The concentration of cytokines in the blood serum: TNF- α , IL-2, IL-6, IFN- γ ELISA quantitative determination using the test system of the company «BenderMedSystems 4. reaction inhibition of leukocyte migration (RTML) method Artemova AG ; 5. determination of circulating immune complexes (CIC) by Grinkevich YA .; 6. opredelenie polynuclears phagocytic activity by the method of E. Coast and wall MI 7. opredelenie indicators mononuclear phagocyte system (NBT-test method Nagoeva BS); 7. determination of immunoglobulins IgA IgG, and IgM, enzyme immunoassay.

Statistical analysis was performed using the statistical software package SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20.0 for Windows (the license of Semey State Medical University). In the study of two or more groups, the type of data distribution was determined for each group. The distribution also determined graphically using quantile diagrams. To describe the quantitative data with normal distribution, used the arithmetic average (Avg.) And standard deviation (SD). The difference between groups was calculated using the Student t-test. The critical level of $p < 0.05$ compared indicators were considered statistically significant.

Scientific novelty:

For the first time clarified the laws dysfunction of the immune system in the action of emotional stress on the irradiated organism in the long term after sublethal, and fractionated low dose of gamma radiation in the near and distant periods of the general adaptation syndrome.

The features of immune response and cytokine profile IL-2, IL-6, TNF- α and IFN- γ in animals treated with different doses of gamma radiation in the long term, and emotional stress.

For the first time it found that the extract Eminium Regell falls into to the category of low-toxiferous substances.

For the first time studied in the intact and irradiated with gamma rays impact the body extract from a mixture of triterpenoids birch bark on the immunological reactivity of the organism. For the first time it found that the extract Eminium Regel at 2.5 ml / kg and irradiated in the intact organism activates cellular immunity, phagocytic increases nonspecific resistance of the organism. The cytokine profile found reducing the IL-2 and elevated levels of IL-6 and IFN- γ .

For the first time I learned that under the influence of extract Eminium Regel and emotional stress on the irradiated organism to a sublethal dose of 6 Gy in the long term increase the quantitative and qualitative indicators in cellular and

humoral immunity and nonspecific phagocytic resistance in the late stage of the CCA.

Developed and scientifically based method for correcting stress disorders (irradiated organism and fractionated low dose of gamma radiation in the long-term emotional stress +), using extract Eminium Regel. The effect of the extract Eminium Regel at a dose of 2,5mg / kg body weight on the immune status of the body irradiated low dose of gamma radiation in the long term in the early and late stage of the general adaptation syndrome

The original positions submitted for protection:

1. An emotional stress in irradiated to a sublethal dose gamma organism radiations in the remote period are caused by depressing of cell-like and humoral immunity, nonspecific phagocytic resistance organism with development of an immunodeficiency, followed decrease in maintenance of SILT-2 and interferon- γ , increase in the SILT-6 levels and TNF- α in blood serum. An emotional stress and the fractioned gamma irradiation the remote period has the unidirectional oppressing effect on all links of immunity, in an early stage of OAS the TNF- α level increases in to blood serum. An emotional stress and a small dose of a gamma radiation in remote the period causes only in an early stage of an adaptation syndrome depressing of the quantitative and qualitative indexes cell-like and humoral immunity. In a late stage of OAS reduces level of interferon- γ and nonspecific phagocytic resistance of an organism.

2. Extract of EminiumRegell falls into to the category of low-toxiferous substances.

3. Extract from mix of triterpenoid of bark of a birch exerts positive impact on all links of immune system of the organism gamma radiation irradiated with a sublethal dose, normalizes contents of SILT-2 and the OOZE-6 and reduces interferon level and increases nonspecific phagocytic resistance of an organism.

4. Extract of EminiumRegell and extract from mix of triterpenoid of bark birches are effective as immunomodulators, so as contribute to normalization of indexes cell-like and humoral links of immunity, nonspecific phagocytic resistance organism and a cytoline profile at combined actions of the stressor factors.

Theoretical and practical significance of work:

1. The revealed features of a condition of various links of immunity and a cytokine profile are defined by dose loadings of the ionizing radiation and play an important role for practical health care at the solution of questions of radiation safety of a human body.

2. Results of the conducted researches allow to use extract of Eminium Regell and extract from mix of triterpenoid of bark of a birch as immunomodulators at correction of a poststressic immunodeficiency and violations of a cytokine profile.

3. Studying of a cytokine profile in interrelation with T - and V-cell-like immunity at combined actions of the stressor factors gives the chance more overall estimate of a condition of immune system of an organism at extreme influences.

4. The revealed regularities of changes of an immunologic reactivity of the irradiated organism and at actions of an emotional stress against the background of correction by their extract of Eminium Regell and extract from mix of triterpenoid

of bark of a birch supplement with various doses of a gamma radiation in the remote period our ideas of mechanisms of their therapeutic action and can be taken into consideration during further developments.

6. In structure of pathogenetic poststressic therapy inclusion extract of Eminium Regell and extract from mix of triterpenoid of bark of a birch which contribute to normalization of qualitative and quantitative indexes of cell-like and humoral immunity and a cytokine profile is expedient.

7. Materials of the pilot study can be used in research laboratories, scientific research institutes which are engaged in studying of a pathogenesis and therapy of poststressic states.

Conclusions:

1. Under the influence of extract of Eminium Regell and an emotional stress on the irradiated organism in a sublethal dose of 6 grey in the remote period is marked out increase in the quantitative and qualitative indexes in cell-like and humoral links of immunity, nonspecific phagocytic resistance in a late stage of OAS. In an early and late stage of OAS causes increase in number of CD19+ lymphocytes, AOK in a spleen, IgA IgG and IgM, both INF- γ in blood serum and decrease in an index of a suppression.. Extract of Eminium Regell in the irradiated organism to the fractioned gamma radiation dose in the remote period the emotional stress in an early and late stage of OAS causes increase in number of CD19+ lymphocytes, in blood serum concentration of the CEC and the maintenance of IgA, IgG and IgM, nonspecific phagocytic resistance of an organism.

2. Extract of Eminium Regell is to low-toxiferous medicines and fall into to the 4th class of safe substances.

3. Extract from mix of triterpenoid of bark of a birch in intact organism causes a leuco-lymphocytosis, decrease in quantity of T-lymphocytes, concentration of the CEC in blood serum, contents of SILT-2 by 1,32 time and an interferon by 2,66 times, increase in lymphokine producing ability of leukocytes and activation of functional and metabolic ability of neutrophils. Phytomedicine of Eminium Regell in a dose of 2,5 ml/kg in an intact organism activates humoral and cell-like links of immunity, increases nonspecific phagocytic resistance of an organism. In a cytokine profile decrease in quantity of SILT-2 by 1,29 times and strengthening of the OOZE-6 by 1,27 time and an interferon by 1,57 times is noted.

4. Extract of Eminium Regell in the irradiated organism has no significant effect on a cell-like link of immunity, activates a humoral link of immunity, the TNF - α increases functional and metabolic ability of neutrophils, concentration, INF- γ reduces contents of SILT-2 in blood serum. Extract from mix of triterpenoid of bark of a birch exerts positive impact on all links of immune system of the organism gamma radiation irradiated with a sublethal dose, normalizes contents of SILT-2 and the OOZE-6 and reduces interferon level by 4,1 times.

Data on publications:

On a thesis 17 works, including 1 thesis are published in the FASEB Journal magazine (The Journal of the Federation of American Societies for Experimental

Biology) the international reviewed scientific publication Thomson Reuters c by an impact-factor 5,043; 1 article "Georgian Medical News" entering the international SCOPUS database; 1 foreign article "Life Science Journal"; 4 articles published in the editions recommended by Committee on monitoring in education and MAUN RK'S sciences; 4 theses in materials of the international scientific and practical conference; one monograph, 1 improvement suggestion "A way of correction of violations in a humoral link of immunity at the combined action of an emotional stress and a small dose of gamma irradiation in the remote period" is received.