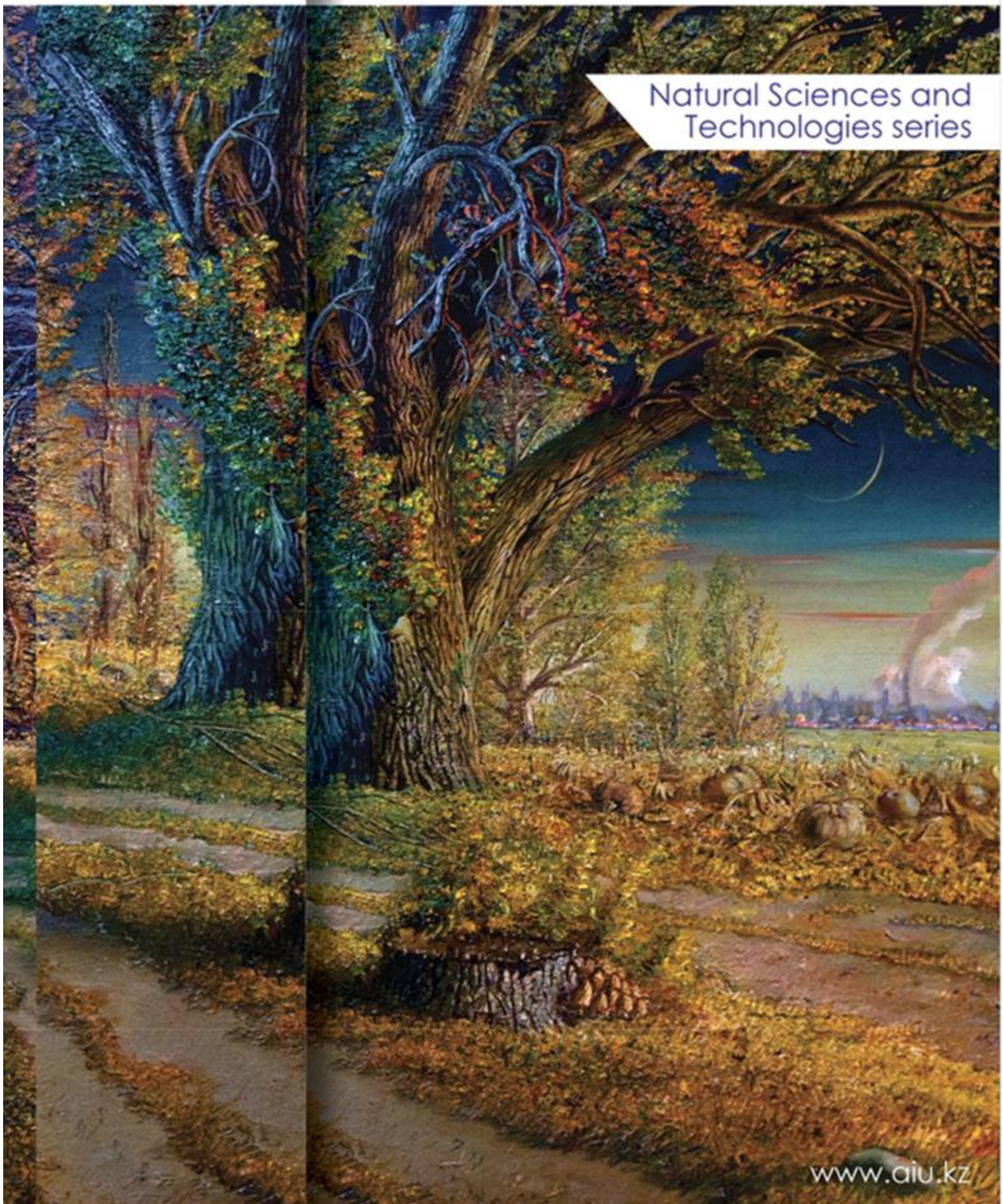


INTERNATIONAL SCIENCE REVIEWS



№4 (4) 2023

Natural Sciences and
Technologies series





INTERNATIONAL SCIENCE REVIEWS

Natural Sciences and Technologies series

Has been published since 2020

№4 (4) 2023

Astana

EDITOR-IN-CHIEF:

Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Academician of NAS RK, Professor
Kalimoldayev M. N.

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF:

Doctor of Biological Sciences, Professor
Myrzagaliyeva A. B.

EDITORIAL BOARD:

- | | |
|----------------------------|--|
| Akiyanova F. Zh. | - Doctor of Geographical Sciences, Professor (Kazakhstan) |
| Seitkan A. | - PhD, (Kazakhstan) |
| Baysholanov S. S | - Candidate of Geographical Sciences, Associate professor (Kazakhstan) |
| Zayadan B. K. | - Doctor of Biological Sciences, Professor (Kazakhstan) |
| Salnikov V. G. | - Doctor of Geographical Sciences, Professor (Kazakhstan) |
| Mukanova A.S. | - PhD, (Kazakhstan) |
| Tasbolatuly N. | - PhD, (Kazakhstan) |
| Abdildayeva A. A. | - PhD, (Kazakhstan) |
| Chlachula J. | - Professor, Adam Mickiewicz University (Poland) |
| Redfern S.A.T. | - PhD, Professor, (Singapore) |
| Cheryomushkina V.A. | - Doctor of Biological Sciences, Professor (Russia) |
| Bazarnova N. G. | - Doctor Chemical Sciences, Professor (Russia) |
| Mohamed Othman | - Dr. Professor (Malaysia) |
| Sherzod Turaev | - Dr. Associate Professor (United Arab Emirates) |

Editorial address: 8, Kabanbay Batyr avenue, of.316, Nur-Sultan,
Kazakhstan, 010000
Tel.: (7172) 24-18-52 (ext. 316)
E-mail: natural-sciences@aiu.kz

International Science Reviews NST - 76153

International Science Reviews

Natural Sciences and Technologies series

Owner: Astana International University

Periodicity: quarterly

Circulation: 500 copies

CONTENT

Г.Қрықпаева, С.Ниғметжанов ГИДРОХИМИЧЕСКИЙ РЕЖИМ УСТЬ-КАМЕНОГОРСКОГО ВОДОХРАНИЛИЩА ПРИ САДКОВОМ ВЫРАЩИВАНИИ РЫБЫ.....	5
Д.С.Оразымбетова, О.З.Ілдербаев МЕТАБОЛИКАЛЫҚ СИНДРОМ КЕЗІНДЕГІ ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕНІҢ РӨЛІ.....	15
Ү.Н. Нұркен, О.З.Ілдербаев СҮЙЕК РЕГЕНЕРАЦИЯСЫНА АРНАЛҒАН МЕЗЕНХИМАЛДЫ БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРДЫ ҚОЛДАНУ ТИІМДІЛІГІ	27
Қ.Б.Сапар ТАҢДАЛҒАН CHARA ТҮРЛЕРІНІҢ КҮШЕЙТІЛГЕН ФРАГМЕНТ ҰЗЫНДЫҒЫ ПОЛИМОРФИЗМІНЕ (AFLP) НЕГІЗДЕЛГЕН ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯСЫ	35
А.А.Бериков, Т.Н.Самарханов ОЦЕНКА ТУРИСТСКО-РЕКРЕАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА РЕГИОНА (НА ПРИМЕРЕ БАЯНАУЛЬСКОГО РАЙОНА).....	49
З.М.Абылқасымова, А.Д.Спанбаев БИОЛОГИЯ ПӘНІНЕН ОҚУШЫЛАРДЫ ҰБТ – ҒА ДАЙЫНДАЙТЫН ОҚУ ҚҰРАЛЫН ПАЙДАЛАНУДЫҢ ТИІМДІЛІГІН АНЫҚТАУ.....	55
Р. Смадинов СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ КЛАССИФИКАЦИИ В ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОМ АНАЛИЗЕ ДАННЫХ	74
N. Z. Kossym CHARACTERISTICS AND STANDARDS OF SOFTWARE QUALITY.....	84

МЕТАБОЛИКАЛЫҚ СИНДРОМ КЕЗІНДЕГІ ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕНІҢ РӨЛІ

Д.С.Оразымбетова¹, О.З.Ілдербаев²

¹Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ, 2 курс магистранты

E.mail: orazymbetova1@mail.ru

²Профессор, медицина ғылымдарының докторы

E.mail: oiz5@yandex.ru

Аннотация. Эволюция барысында қоректік заттарды тиімді сезіну және жүйелік энергия гомеостазын бақылау иммундық және метаболикалық белсенді жасушалар арасындағы тығыз физикалық және функционалды өзара әрекеттестікке сүйенді. Дегенмен, қазіргі семіздікпен қарсы күресуші ортада бұл иммунометаболикалық интерфейс бұзылған. Нәтижесінде созылмалы қабыну жағдайлары және иммундық жасушалардың аберрантты активтенуі семіздікке байланысты метаболикалық бұзылулардың, соның ішінде инсулинге төзімділіктің, жүрек-қан тамырларының асқынуларының және 2 типті қант диабетінің негізгі белгілері ретінде пайда болды, ал негізгі зерттеулер метаболикалық дисфункция аясында өзара әрекеттесуге байланысты адипоцит-макрофагқа аударылды; Жақында жүргізілген зерттеулер осы жағдайда тиісті иммундық жасушалардың ауқымын кеңейтіп қана қоймайды, сонымен қатар әртүрлі метаболикалық органдардың, соның ішінде бауырдың иммундық метаболикалық бақылауға, метаболикалық аурулардың дамуына және семіздікке негізделген патологиялардағы ықтимал қабынуға қарсы терапиялық нұсқаларға әсерін көрсететінін анықтады. Осылайша, бұл мақала метаболикалық зерттеулердің осы дамып келе жатқан саласындағы соңғы жетістіктерді қорытындылайды.

Кілт сөздер: иммундық жасушалар, май ұлпасы, бауыр, метаболизм, диабет, инсулин.

ИНСУЛИНГЕ ТӨЗІМДІЛІК, СЕМІЗДІК ЖӘНЕ ҚАБЫНУ ПРОЦЕСТЕРІ. Эпидемиологиялық зерттеулер 2030 жылға қарай әлемде 2,2 миллиард адам артық салмақпен және 1,1 миллиард адам семіздікпен ауырады деп есептейді. Семіздік метаболикалық бұзылулардың кластері болып табылатын метаболикалық синдромның негізгі құрамдас бөлігі болып табылады, оның ішінде инсулинге төзімділік, семіздік, бауырды май басуы, гипергликемия, дислипидемия және гипертония. Бұл аурулардың негізгі себептері артық калориядан, қозғалыссыз өмір салты мен генетикалық бейімділікке байланысты. Жоғарыда аталған бұзылулардың дамуы 2 типті қант диабеті, атеросклероз және ақыр соңында қатерлі ісік сияқты ауруларға әкелуі мүмкін. Демек, метаболикалық синдромның құрамдас бөліктері осы науқастарда байқалған өлімнің жоғарылауымен тығыз байланысты [1].

Қазіргі уақытта қабыну метаболикалық дисфункцияның негізгі белгісі ретінде танылады. 1990 жылдардан бері қабыну медиаторларының маңызды рөлі, яғни ісік некрозының альфа факторы (TNF α) семіздік пен онымен байланысты

асқынулардың көрінісінде, әсіресе инсулинге төзімділікте сипатталған. Семіздікке шалдыққан адамдар мен тышқандардың майлы тіндері қабыну макрофагтарының көбеюімен және $TNF\alpha$ айналымдағы деңгейлерінің индукциясымен сипатталса, ерте зерттеулер антиденелер арқылы $TNF\alpha$ бейтараптандырылуы немесе $TNF\alpha$ тышқандардағы үлгілерінің функциясының генетикалық жоғалуы диетадан туындаған семіздікте инсулинге сезімталдықты жақсартатынын көрсетті. Сондай-ақ, транскрипция факторы ядролық каппа В ($NF\kappa B$), оның жоғары ағынындағы киназа ИКК немесе $jun-N$ -терминал киназа (JNK) сияқты қабыну сигналының маңызды молекулалық эффекторлары семіздік жағдайында және профилактикада аберрантты түрде белсендірілгені анықталды. $NF\kappa B/JNK$ сигналы инсулинге төзімді семіздікпен байланысты метаболикалық дисфункцияның маңызды бөліктерін жақсартты. Осы нәтижелерге сәйкес, салицилатпен емдеу адамдарда да, тышқандарда да инсулинге сезімталдықты және глюкоза гомеостазын жақсартты, бұл энергия гомеостазын бақылаудағы қабыну және метаболикалық белгілердің арасындағы тығыз өзара әрекеттесуді тағы да атап өтті[2].

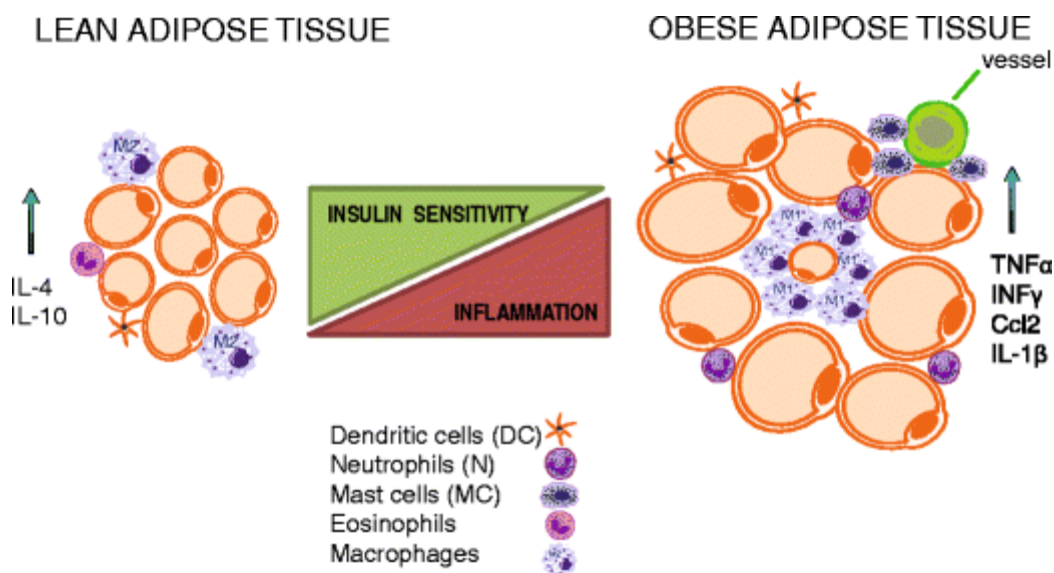
Бір кездері инертті энергия сақтау қоймасы болып саналған май тіндері қазір жалпы энергетикалық гомеостаз үшін маңызы бар күшті эндокриндік орган болып саналады. Шынында да, адипоциттер қабынуға, тәбетті реттеуге, қан қысымын бақылауға және энергия балансына қатысатын ақуыздарды шығарады. Қалыпты физиологиялық жағдайларда май тінінің қызметі азық-түлік қолжетімділігінің әртүрлі жағдайларына жүйелі бейімделумен тығыз байланысты; ораза кезінде май тінінде сақталған липидтер тез шығарылып, перифериялық органдар, әсіресе қаңқа және жүрек бұлшықеттері мен бауырды қоса, энергия үшін пайдаланылуы мүмкін; дегенмен, шамадан тыс май тіндері инсулинге төзімділік, жүрек-қан тамырлары аурулары және қатерлі ісік қаупінің жоғарылауымен байланысты [3].

Жүйелік айналымдағы орталық орналасуын ескере отырып, бауыр жүйелі энергетикалық гомеостазды қолдау үшін дененің маңызды органдарының бірі ретінде қызмет етеді. Шынында да, бауыр тағамның қорытылуынан немесе эндогендік көздердің ыдырауынан, олардың метаболикалық түрленуінен немесе сақталуынан және периферияға түпкілікті (қайта) таралуынан туындайтын шағын молекулаларды қабылдаудағы маңызды бақылауды білдіреді. Демек, сүтқоректілердегі энергия субстраттары үшін басым конверсия нүктесі ретінде бауыр күнделікті/периодты аштық-тамақтану циклддары кезінде адаптивті метаболикалық жауапта маңызды рөл атқарады. Осыған байланысты, бауыр инсулинінің сигнал беруіндегі ақаулар жүйелі перифериялық инсулинге төзімділіктің дамуына маңызды ықпал ететіні көрсетілді [4].

Қабыну және инсулинге төзімділік белгілі бір жағдайларда организмдер үшін эволюциялық артықшылықты қамтамасыз ететін бейімделгіш белгілер ретінде дамыды. Тиісті қабыну реакциясы инвазия қоздырғыштарымен күресу және өзгерген ісік жасушаларын тану үшін өте маңызды. Бұл сондай-ақ энергетикалық маңызды процесс, сондықтан иммундық жасушаларды қуаттандыру үшін қабыну

орнында инсулинге төзімділік дамиды. Қазіргі уақытта обзогоендік ортада бастапқы пайдалы реакция метаболикалық дисфункцияның негізгі ықпал етушілерінің біріне айналды. Жалпы қоректік заттарды өңдеу және метаболизмді бақылау үшін май тінінің де, бауырдың да маңыздылығын ескере отырып, метаболикалық және қабыну жасушалары арасындағы май/бауыр ішлік байланыс жолдары энергия гомеостазының және метаболикалық дисфункцияның шешуші детерминанттары болып табылады, әсіресе семіздікпен байланысты инсулинге төзімділік және 2 типті қант диабеті.

Туа біткен немесе бейспецификалық иммундық жауап инвазивті патогендерге қарсы қорғаныстың бірінші желісін білдіреді және іс жүзінде туа біткен иммундық жасушалардың барлық түрлері май тінінде анықталған және май гомеостазын сақтауға немесе қабынудан туындаған метаболикалық ауруға қатысты [5].



Сурет 1. Семіздіктегі майлы тіндердің туа біткен иммундық жасушаларының популяцияларындағы өзгерістердің схемалық көрінісі

Майлы тін туа біткен иммундық жасушалардың аз болуымен сипатталады және негізінен қабынуға қарсы цитокиндер бөледі. Семіздікпен инсулинге сезімталдық май тінінің қабынуының жоғарылауына пропорционалды түрде төмендейді. Майлы тіндердің семіздігі иммундық жасушалардың инфильтрациясының жоғарылауымен және қабыну цитокиндерінің өндірісімен байланысты. IL-4 интерлейкин 4, ИЛ-10 интерлейкин 10, TNF α ісік некрозының факторы α , IFN γ интерферон γ , CCL2 хемокин (C-C мотиві) лиганд 2, IL-1 β интерлейкин 1 β

ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕГЕ ЖАУАПТЫ ЖАСУШАЛАР. Классикалық иммундық жауапта нейтрофилдер қабыну ошағында болатын алғашқы иммундық жасушалар болып табылады және әрі қарай макрофагтарды тартуға көмектеседі. Дәл осылай

семіздікте олар майлы тіндерге жоғары майлы тамақтандыруды бастағаннан кейін 3 күннен соң инфильтрацияланады және макрофагтардың инфильтрациясынан бұрын болады. Нейтрофилдер қабынуға қатысатын белгілі протеазалардың бірнеше түрін бөледі. Эластазаның, жақсы сипатталған пептидазаның экспрессиясы маймен қоректенетін тышқандардың майында маймен қоректенетін жануарлармен салыстырғанда жоғарылады және ол инсулин рецепторларының субстратының ыдырауы арқылы қабынудан туындаған инсулинге төзімділікке қатысты. Базофилдер адам қанындағы ең сирек гранулоциттер болып табылады және аллергиялық қабынуды реттеуге және модуляциялауға қатысады.

Эозинофилдер әдетте аллергиялық реакциямен және паразиттік инфекциямен байланысты. Семіздікке шалдыққан адамдар мен жануарлардың сарысуында жоғарылауына қарамастан, олардың май ұлпаларындағы саны семіздікпен бірге азаяды [6]. Эозинофилдер май тініндегі интерлейкин (IL)-4 негізгі көзі болып табылады, осылайша альтернативті белсендірілген M2 фенотипінде май макрофагтарын ұстап тұрады және тіндерді қабынудан қорғайды. Майы жоғары диетадағы эозинофил жетіспейтін тышқандар майдың жоғарылауын, глюкозаға төзімділіктің нашарлауын және классикалық белсендірілген макрофагтардың үлесінің жоғарылауын көрсетті, ал жалпы саны өзгерген жоқ. Бұл эозинофилдердің макрофагтардың поляризациясын реттеудегі қызметін көрсетеді және осылайша инсулинге сезімталдыққа әсер етеді.

Мастикалық жасушалар аллергиялық реакцияларда эффекторлар ретінде маңызды рөл атқарады және жараларды емдеуге және тіндерді қайта құруға қатысады. Бағаналы жасушалары шырышты және дәнекер тіндерге локализацияланады, олар вирустық және бактериялық қоздырғыштарға бірінші жауап ретінде әрекет етеді. Олар сүйек кемігінде пайда болады, бірақ басқа туа біткен иммундық жасушалардан айырмашылығы, олар мақсатты тінге жеткенше жетілмейді. Бұған қоса, майлы тіндерде бұрын мастикалық жасушалардың ізашарларының популяциясы анықталған, бұл сүйек кемігінен басқа, майлы тіндердің мастикалық жасушалардың басқа көзі болуы мүмкін екенін болжайды. Майлы тіндердегі мастикалық жасушалардың саны салыстырмалы түрде төмен, бірақ адамдарда, сондай-ақ жануарлар үлгілерінде майдың жиналуымен артады, бұл диетадан туындаған семіздікке және инсулинге төзімділікке үлес қосады. Аллергияның клиникалық емінде қолданылатын бағаналы жасушаларының тұрақтандырғыштарын, Кромалинді (DSCG) және Задиторды (кетотифен) енгізу ұқсас нәтижелерге әкелді. Дің жасушалары азайған жануарлардағы дене салмағының төмендеуі, кем дегенде, ішінара термогенездің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін, өйткені олар тыныштықтағы метаболизм жылдамдығының жоғарылауын және қоңыр майдағы негізгі термогендік ақуыз UCP1 экспрессиясының жоғарылауын көрсетті [7].

Табиғи өлтіруші (NK) жасушалар - вирустық инфекция кезінде антигенге тәуелсіз цитотоксикалық жауапты белсендіру және ісікке қарсы жауапқа қатысу

қабілеті бар үлкен түйіршікті лимфоциттер. Олардың май тініндегі қызметі нақты анықталмаған. NK жасушалары май тінінде көп кездеседі, стромальды-тамырлы фракциядағы жасушалардың шамамен 30% құрайды. Олардың саны басқа лейкоциттермен реттелетін сияқты, өйткені В және Т жасушаларының жетіспеушілігі май тініндегі NK жасушаларының санының айқын артуына әкелді. Сонымен қатар, NK жасушаларының функциясының маңызды реттеушісі, IL-15, май тініндегі NK жасушаларының санына әсер ету ұсынылды. IL-15-ті шамадан тыс экспрессиялайтын трансгенді тышқандарда май тінінде NK жасушалары көп және майсыз фенотипті көрсетті, ал IL-15 тапшылығы дене салмағының жоғарылауымен және май тінінде NK жасушаларының азаюымен байланысты болды [8].

Лептин, адипоциттерден арнайы бөлінетін гормон, дене салмағы мен тәбетті реттеуге қатысады. Оның деңгейі лептинге төзімділікпен жүретін семіздікте жоғарылайды. Лептин инфекция кезінде қабыну реакциясын күшейтеді, көптеген цитокиндердің, мысалы, IL-1 β , IFN γ , IL-6, TNF α , макрофагтардың белсендірілуіне ықпал етеді. Пролиферативті және антиапоптотикалық әсерлер және осылайша семіздік пен иммундық дисфункция арасындағы сенімді байланысты қамтамасыз етеді.

Адамның бастапқы NK жасушаларының қысқа мерзімді лептинді ынталандыруы IFN γ секрециясын және ісік жасушаларының жасушаға тәуелді цитотоксикалық лизисін арттырғаны көрсетілген. Дегенмен, керісінше, семіздік жағдайларын жақсырақ еліктейтін ұзақ мерзімді лептинді ынталандыру үшін дұрыс, өйткені бұл NK жасушаларының қабыну және цитотоксикалық агенттердің секрециясының төмендеуіне әкелді [9]. Демек, лептинге төзімділік орталық иммундық функцияны нашарлатуы мүмкін және семіз адамдардың қатерлі ісікке бейімділігін тудыруы мүмкін.

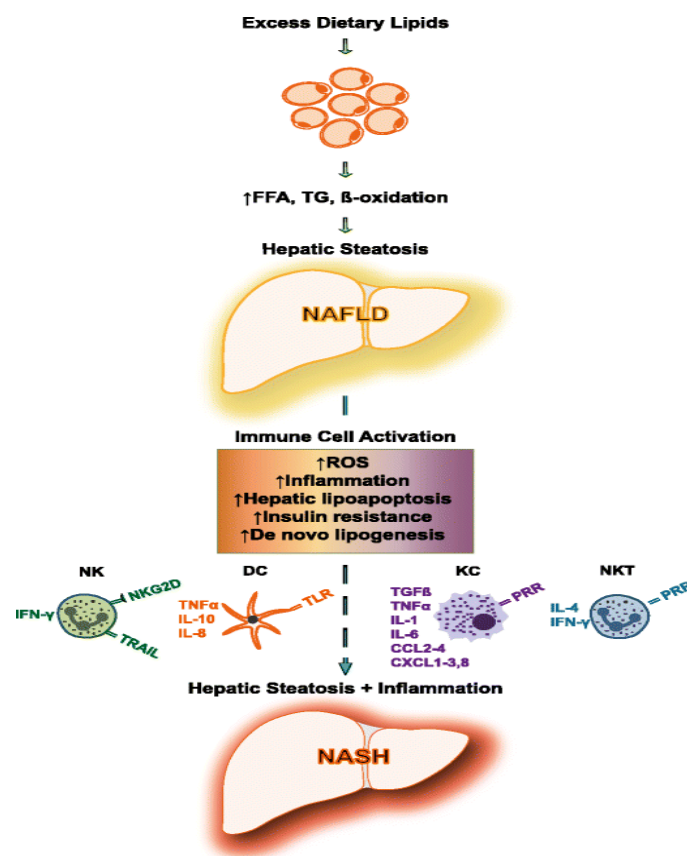
Табиғи өлтіруші Т (NKT) жасушаларының отбасы туа біткен және адаптивті иммунитет арасындағы көпір болып табылады және NKT жасушаларының бірнеше түрін қамтиды. Ең жақсы сипатталғандар инвариантты NKT жасушалары деп аталатын I типті NKT жасушалары болып табылады, олар май тінінде де көп. NKT жасушалары NK жасушаларының сипаттамаларын бөліседі және бір мезгілде инвариантты Т жасушалар рецепторларын және CD3-Т лимфоцит маркерлерін экспрессиялайды. Олар тағамдық немесе иммунологиялық нақты жағдайларда берілген ынталандыруларға байланысты қабыну немесе қабынуға қарсы бағытқа иммундық жауапты бұрмалауға қабілетті. NKT жасушалары антигенді ұсынатын жасушаларда МНС класс I тәрізді CD1d молекуласы ұсынған липидті антигендерді таниды және белсендіреді. Сонымен қатар, кейбір зерттеулерде NKT жасушаларының саны майы жоғары және аз майлы тамақтандыру арасында салыстырмалы болып қалады, бірақ жасушалар майы жоғары тамақтандырумен белсендірек және қабынуға қарсы цитокиндерді көбірек шығаратыны көрсетілген [10]. Тышқандардан айырмашылығы, NKT жасушалары адамның май тінінде сирек кездеседі және семіздікпен тіпті төменгі жиілікте де кездеседі. Неліктен кейбір

зерттеулерде NKT жасушаларында липидті белсендіру кезінде қабынуға қарсы цитокиндердің өндірісін ұлғайту үшін семіздікпен байланысты патогенездің нашарлауымен бірге жүретіні туралы сұрақ қалады, ал басқалары семіздікпен байланысты жағдайлардың жақсарғанын көрсетті. Себептердің бірі тышқандардың әртүрлі штаммдарын, әртүрлі липидтердің мазмұнын, диеталар құрамын немесе азықтандыру мерзімін пайдалану болуы мүмкін. Май тінінің қызметіндегі NKT жасушаларының рөлін анықтау үшін болашақ зерттеулер қажет болады.

Дендрит жасушалары (ДК) – кәдімгі немесе миелоидты, плазмациитоидты және жаңа сипатталған қабынулық ДК бар гетерогенді антиген беретін жасуша популяциясы. Олар патогенді қорғауға үлес қосады және макрофагтарды қабыну ошағына тартуға және CD4⁺ Т жасушаларын дайындауға қатысады. Дегенмен, ДК және олардың семіздікке байланысты төмен дәрежелі май тінінің қабынуындағы қызметі және инсулинге төзімділік туралы қол жетімді деректер көп емес. DCs тышқандар мен адамдардың май тінінде анықталды және олардың саны семіздікке байланысты өсті. Әрі қарай, DCs шамадан тыс тамақтану кезінде макрофагтарды майға тартуға қатысады [11], ал ДК жоқ тышқандар жоғары майлы индукцияланған семіздікке төзімді екенін көрсетті. DCs CD4⁺ Т-жасушаларына антигендер бере алады, содан кейін олар арық жануарларда Th1 иммундық реакциясын көрсететін эффекторлық жасушаларға айналады. Керісінше, семіздік немесе 2 типті диабеттік тышқандардың май тіндері Th1 реакциясынан Th17 реакциясына ауысады. Жақында Th17 иммундық реакциясының аутоиммунитеттің нашарлауы көрсетілді және метаболизм процесінде маңызды рөл атқаруы мүмкін; дегенмен, бұл түсінік қосымша зерттеуді қажет етеді.

Жасушалардың, тіндердің және мүшелердің үйлестірілген желісі патогендік және немесе зақымдалған «өзіндік» сигналдардан қорғаныстың бірінші желісі болып қалатын туа біткен иммундық жүйені құрайды. Адам бауырының анатомиялық орналасуы және қосарлы қанмен қамтамасыз етілуі (бауыр артериясынан 20 % оттегімен қаныққан қан және қолқа венасынан 80 % қоректік заттарға бай қан) әртүрлі антигендердің, патогендік тітіркендіргіштердің және токсиндердің тұрақты әсерін қамтамасыз етеді; органның иммунологиялық жауапқа қатыстылығын атап көрсетеді. Бауырдың туа біткен иммундық жасушаларына фагоцитарлық және лимфоцитарлы топтамалар кіреді. Купфер жасушалары (резиденттік бауыр макрофагтары) лимфоцитарлы табиғи өлтіруші жасушалармен, дендритті жасушалармен және табиғи өлтіруші Т жасушаларымен бірлескен күш-жігерде бауырдың иммундық күйін модуляциялайды. Адамның клиникалық зерттеулерімен сүйемелденген эксперименталды жануарлар үлгілері бауыр микроортасында базальды және зақымдану жағдайларында жоғарыда аталған иммундық жасушалардың (басқалармен қатар) қатысуын көрсетеді. Атап айтқанда, туа біткен бауыр иммундық жүйесінің жасушаларымен бақыланатын цитокиндік тепе-теңдік/теңгерімсіздік метаболикалық синдромнан дамидындарды қоса, аурудың патогенезін сыни реттейді [12].

ЖҮЙЕЛІК МЕТАБОЛИКАЛЫҚ БҰЗЫЛУЛАР ЖӘНЕ БАУЫР ИММУНИТЕТІНІҢ ТҰА БІТКЕН АКТИВТЕНУІ. Метаболикалық синдромның көрсеткіштері бауырдың стеатозының немесе бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының дамуының белгілі себепші факторлары болып табылады. Майдың шамадан тыс жиналуы және бауырдағы триглицеридтердің жоғарылауы висцеральды майдың липолизінен де жаңа липогенезден немесе диетада майы жоғары қантты тағамдарды/сусындарды тұтынудан бос май қышқылдарының жеткізілуінен туындауы мүмкін. Май қышқылдарының вена арқылы тасымалдануы инсулиннің бауыр экстракциясын нашарлатады және глюконеогенез/триглицеридтер синтезін ынталандырады. Метаболикалық синдром/семіздік жаһандық пандемияға айналды, өйткені АҚШ-та және шетелде NAFLD пайда болу деңгейі өте жоғары, мұнда NAFLD қазіргі уақытта Батыс әлеміндегі ең көп таралған бауыр ауруы болып табылады. Бауырдың созымалы ауруларының классикалық патогенезіне NAFLD-дан алкогольсіз стеатогепатитке (NASH), стеатозбен, қабынудың күшеюімен және паренхималық жасушалардың жоғары зақымдануымен сипатталатын неғұрлым ауыр жарақат жағдайы жатады. Липидтердің асқын тотығуының және реактивті оттегі түрлерінің артуы үнемі цитокиндердің артық өндірілуін тудырады, майлы бауыр ауруында жасушалық дисфункцияны одан әрі күшейтеді. Осылайша, NASH пациенттерінің шамамен 20%-ы метаболикалық синдромның бауыр көріністерінің маңыздылығын көрсете отырып, соңғы сатыдағы бауыр ауруына (циррозына) ауысады. Бұл саладағы іргелі ғылыми зерттеулер кеңейген сайын, иммунологиялық компонентке көп көңіл бөлінді, нәтижесінде NAFLD және NASH кезінде туа біткен иммундық жауаптың үлестерін нақты анықтайтын көптеген зерттеулер жүргізілді [13].



Сурет 2. Иммундық жасуша арқылы болатын NAFLD патогенезі

NAFLD патогенезі көбінесе «екі соққы» гипотезасымен сипатталады. Тағамдық майларды шамадан тыс тұтыну генетикалық немесе басқа да ықтимал метаболикалық бұзылулармен бірге триглицеридтердің, β -тотығуының және глюкоза гомеостазының бұзылуының бір мезгілде жоғарылауымен май қышқылдары синтезінің жоғарылауын ынталандырады. Қарапайым стеатоз қосымша жарақатпен немесе «екінші соққымен» ұлпаның қабынуымен белгіленген NASH зақымдану жағдайын ілгерілетуі мүмкін. NAFLD-де байқалатын иммундық жасушалардың белсендіруі және NASH-да байқалған қабыну жасушаларының жоғарылауы инфильтраттың жоғарылауы бауыр микроортасын қабыну цитокиндерімен бұзады, кейіннен липопотоз, тотығу стрессі және инсулинге төзімділік артады. Туа біткен иммундық жасушалар бұл процестің маңызды медиаторлары болып табылады; осы шолуда ерекшеленгендер жоғарыда маңызды секреторлық факторлар мен рецепторлармен диаграммада көрсетілген. Тұрақты ток дендритті жасуша, KC Kupffer жасушасы, NK табиғи өлтіруші жасуша, NKT табиғи өлтіруші Т жасушасы.

Купфер жасушаларымен бірлесе отырып, ДК бірінші болып шабуылдайтын патогенді анықтайды және иммунитет пен төзімділікті реттейтін кәсіби антигенді ұсынатын жасушалар ретінде жіктеледі. DCs, сондай-ақ Т-жасушаларының жауаптарын дайындау арқылы туа біткен және бейімделген иммундық жүйелер арасындағы маңызды байланысты қамтамасыз етеді. DC екі негізгі популяцияға

бөлінеді: плазмацитоидты (ИФН CD123+ түзетін) және миелоидты (CD11c+), екеуі де адам бауырында. Бір қызығы, дендритті жасушалардың қасиеттері мен функциялары тіндердің түрлері арасында үлкен дәрежеде өзгереді (мысалы, адам DC және егеуқұйрық, бұл жасуша бетінің маркерлері арқылы DC популяцияларын анықтауды қиындатады). Холестатикалық аурудың тәжірибелік үлгілерінде ДК жинақталуы туралы хабарланды; дегенмен, бауыр метаболикалық синдромы және NASH прогрессиясы кезінде DC функциясы туралы азырақ белгілі. Сонымен қатар, DCs CD8 + T жасушаларының және қабыну моноциттерінің кеңеюін тоқтатты. Хеннинг пен оның әріптестерінің бұл талғампаз зерттеулері некротикалық және апоптотикалық жасуша қалдықтарын тазарту арқылы NASH-тегі DC үшін оң рөлді көрсетеді. Бұл деректер фиброздық ортадағы ДК рөлін зерттейтін алдыңғы зерттеулерді қолдайды, бұл жасуша түрі бауыр ауруларының өршуінде маңызды болуы мүмкін деп болжайды[14].

Бауырлық ДК сияқты, NKT жасушалары иммундық жауаптың туа біткен және бейімделген қолдары арасындағы маңызды байланыс желісін қамтамасыз етеді. NK жасушаларының сипаттамаларын білдіретін NKT жасушалары T-жасуша рецепторларының және NK жасушаларының маркерлерінің ауыспалы үлгісін көрсетеді және CD1d липидті антигенін таниды. Бауыр ішілік NKT жасушалары (тимуста дамиды) CD3 және CD56 үшін де оң және классикалық түрде I, II немесе III (CD1-тәуелсіз) типтерге бөлінеді, барлық ішкі типтері маңызды тамырішілік иммундық бақылауды қамтамасыз етеді. Бауыр антигенін ұсынатын жасушалар NKT жасушаларына микробтық гликолипидті антигендерді береді, Th1 немесе Th2 цитокиндерінің секрециясын ынталандырады, олар кейіннен көрші туа біткен иммундық жасушаларды және адаптивті T жасушаларын белсендіреді. NAFLD прогрессиясында NKT жасушаларының рөлі қалыптаса бастады, майлы бауырда NKT жасушаларының азаюы хабарланады, бірақ NASH-қа байланысты фиброзда жоғары жинақталады. Бауырдағы NKT жасушаларының мазмұнының бұл төмендеуі NAFLD бар науқастарда шеткі аймақтарда көрінеді. Жоғары майлы диета және семіздік IL-12 индукциясы арқылы NKT жасушаларының апоптозын қоздыратыны белгілі және жетілмеген миелоидты жасушалардың көбеюі тек NKT жасушаларының өлімін бағыттай алады. Инвариантты NKT жасушалары (iNKT, I типті жасушалар) арық және семіз тышқандардан алынған майлы тіндерде кеңінен зерттелген [15]. Линч және т.б. адам және тышқан майы мен бауыр тінінде iNKT жасушаларының жоғары байытылуын көрсетті. Семіздік үлгісінде iNKT жасушаларының азаюы байқалды, бұл макрофагтардың инфильтрациясының болуымен корреляцияланды [16]. iNKT жасушаларында жетіспейтін тышқандарда салмақ жоғалту, майлы бауыр және инсулинге төзімділік жоғарылады. Бауыр NKT жасушаларының сонымен қатар остеопонтин (OPN) шығару мүмкіндігі бар, олардың екеуі де NAFLD/NASH және фиброздың үдеуіне ықпал ететіні белгілі. Sun және т.б. талғампаз зерттеулер. NKT азайған және MCD диетасымен қоректенетін тышқандарда Hh және OPN экспрессиясының әлсірегенін және бауырдың күрт зақымдалғанын хабарлады, бұл бауыр NKT жасушалары OPN және Hh

лигандтарын өндіру арқылы NASH прогрессиясын басқаратынын көрсетеді. Бұл зерттеулер II типті NKT жасушаларының бауырдың қабынуын бастайтыны және инсулинге төзімділікке әкелетін семіздікті күшейтетіні туралы алдыңғы дәлелдерді қолдайды. Hh сигналдарының әсерінен басқа, NFκB сигнализациясы NKT реттеуі үшін маңызды болуы мүмкін. Жақсартылған NASH дамытатын NFκB1 жетіспейтін тышқандар жабайы типтегі тышқандармен салыстырғанда бауыр NKT тартылуының жоғарылауын көрсетті [17]. NKT жасушаларының жиналуы IL-15 экспрессиясының жоғарылауымен байланысты болды, бұл NKT жетілуіне және өмір сүруіне әсер ететін цитокин. Бір қызығы, NFκB жоғалуы NKT жасушаларының тартылуын арттырып, кейіннен IFNγ өндірісін күшейтсе де, бауыр фиброзы (оны IFNγ арқылы әлсіретуі керек) әлі де байқалды, бұл NKT арқылы туа біткен жауаптардың айтарлықтай күрделілігін көрсетеді [18].

ҚОРЫТЫНДЫ

Этиологиясы мен аурудың жай-күйіне жоғары тәуелді болатын жасуша фенотиптерінің/функцияларының үлкен күрделілігін ескере отырып, метаболикалық бұзылуларға терапиялық араласу үшін (туа біткен) иммундық жасушалардың ішкі жиынтықтарын пайдалану мүмкіндігін тексеру үшін болашақ жұмыс қажет екені анық. Инсулинге төзімділікті және семіздікке байланысты басқа бұзылуларды емдеуге арналған классикалық қабынуға қарсы стратегияларға салицилаттың жоғары дозасын енгізу [7], TNFα бейтараптандыру және интерлейкин-1 сигнализациясын тежеу, дегенмен әртүрлі тиімділікпен байланысты. Осыған байланысты, сонымен қатар диабетке қарсы препараттардың негізгі класы, TZD отбасының PPARγ агонистері, қабынуға қарсы әсер ететіні анықталды, бірақ сонымен бірге ауыр (жүрек-қан тамырлары) жанама әсерлерімен байланысты болды. Аурудың ауырлығына сәйкес келетін қабыну жасушаларының маркерлерін ашу үшін NAFLD және NASH пациенттеріндегі қабыну инфильтратын сипаттайтын жаңа тәсілдер басталды. Таңқаларлық емес, педиатриялық NAFLD кезінде иммундық жасуша профильдерін жақында бағалау CD136+ Купфер жасушаларының санының жоғарылауы аурудың ауырлығына байланысты екенін көрсетеді, ал CD3+ жасушаларында керісінше әсер байқалады. Бұл зерттеулердің саны аз болғанымен, басқа тиісті орган нысандарына, соның ішінде майлы тіндер мен қаңқа бұлшықеттеріне де кеңею күтілуде, бұл тиісті бақылаулары бар пациенттердің үлкен топтарынан маңыздырақ деректер бере алады. Әрбір иммундық субпопуляцияның сәйкес микроортадағы қызметі бірегей екені және белгілі бір жасуша түрлерінің азаюы немесе кеңеюі аурудың дамуын өзгерте алатыны анық. Осылайша, иммунометаболизмдегі болашақ зерттеулер семіздікке қарсы және диабетке қарсы терапияның жолдарын одан әрі анықтайды деп күтуге болады.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР

1. Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414(6865):813–820
2. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, Hotamisligil GS (2002) A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 420(6913):333–336. doi:[10.1038/nature01137](https://doi.org/10.1038/nature01137) [nature01137](https://doi.org/10.1038/nature01137)
3. Hotamisligil GS (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444(7121):860–867
4. Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI (2000) Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem* 275(12):8456–8460
5. Biswas SK, Mantovani A (2012) Orchestration of metabolism by macrophages. *Cell Metab* 15(4):432–437. doi:[10.1016/j.cmet.2011.11.013](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.11.013)
6. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, Jones PH, Smith EO, Sweeney JF, Corry DB, Ballantyne CM (2006) Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 91(1):256–261. doi:[10.1210/jc.2005-1280](https://doi.org/10.1210/jc.2005-1280)
7. Altintas MM, Azad A, Nayer B, Contreras G, Zaias J, Faul C, Reiser J, Nayer A (2011) Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice. *J lipid Res* 52(3):480–488. doi:[10.1194/jlr.M011338](https://doi.org/10.1194/jlr.M011338)
8. Herlong JL, Scott TR (2006) Positioning prostanoids of the D and J series in the immunopathogenic scheme. *Immunol lett* 102(2):121–131. doi:[10.1016/j.imlet.2005.10.004](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.10.004)
9. Barra NG, Chew MV, Reid S, Ashkar AA (2012) Interleukin-15 treatment induces weight loss independent of lymphocytes. *PloS One* 7(6):e39553. doi:[10.1371/journal.pone.0039553](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039553)
10. La Cava A, Matarese G (2004) The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 4(5):371–379. doi:[10.1038/nri1350](https://doi.org/10.1038/nri1350)
11. Ji Y, Sun S, Xia S, Yang L, Li X, Qi L (2012) Short-term high-fat-diet challenge promotes alternative macrophage polarization in adipose tissue via natural killer T cells and interleukin-4. *J Biol Chem*. doi:[10.1074/jbc.M112.371807](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.371807)
12. Gao B, Jeong WI, Tian Z (2008) Liver: an organ with predominant innate immunity. *Hepatology* 47(2):729–736. doi:[10.1002/hep.22034](https://doi.org/10.1002/hep.22034)
13. Seki E, Schnabl B (2012) Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 590(Pt 3):447–458. doi:[10.1113/jphysiol.2011.219691](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.219691)

14. Odegaard JI, Chawla A (2008) Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4(11):619–626. doi:[10.1038/ncpendmet0976](https://doi.org/10.1038/ncpendmet0976)
15. Gao B, Radaeva S (2012) Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. doi:[10.1016/j.bbadis.2012.09.008](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.09.008)
16. Tian Z, Chen Y, Gao B (2012) Natural killer cells in liver disease. *Hepatology*. doi:[10.1002/hep.26115](https://doi.org/10.1002/hep.26115)
17. Liaskou E, Wilson DV, Oo YH (2012) Innate immune cells in liver inflammation. *Mediat Inflamm* 2012:949157. doi:[10.1155/2012/949157](https://doi.org/10.1155/2012/949157)
18. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehses JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY (2007) Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 356(15):1517–1526. doi:[10.1056/NEJMoa065213](https://doi.org/10.1056/NEJMoa065213)