

**Отзыв официального оппонента
доктора биологических наук В.И. Дубровиной**

на диссертационную работу Синякова Александра Александровича «Закономерности изменений показателей иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты у больных хроническими гастритами, ассоциированными с *Helicobacter pylori* – инфекцией» представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению иммунного ответа на инфицирование *Helicobacter pylori*, механизмы препятствующие процессам саногенеза на уровне иммунной системы до конца не выяснены. Известно, что *H. pylori* оказывает влияние на функциональную способность клеток иммунофагоцитарной системы, приводящие к снижению бактерицидных свойств и, как следствие, длительной персистенции возбудителя.

Имеются данные, что при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, непосредственное участие окислительного стресса усугубляет выраженные изменения в иммунной системе. Вместе с тем, взаимосвязь между особенностями реагирования иммунной системы и прогрессированием *H. pylori*-ассоциированных заболеваний изучена не в полной мере. В связи с чем диссертационная работа А.А. Синякова, посвященная выявлению закономерностей изменений показателей иммунной системы, процессов липопероксидации и их взаимосвязей у мужчин, больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori* – инфекцией представляет несомненный интерес, а ее актуальность не вызывает сомнений.

Диссертационная работа Синякова Александра Александровича изложена в классическом стиле на 123 страницах машинописного текста и

состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов исследования, заключения, выводов и списка литературы, хорошо иллюстрирована (9 рисунков и 10 таблиц). Список литературы состоит из 258 источников, в том числе 154 – отечественных и 104 – зарубежных. Объем выполненной диссертантом экспериментальной работы вполне соответствует цели и задачам исследования.

Во введении излагается актуальность данного исследования, степень разработанности темы, представлены цели и задачи работы, положения, выносимые на защиту. В «Обзоре литературы» анализируются современные представления о показателях иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты у больных хроническими гастритами, ассоциированными с *H. pylori* – инфекцией.

В главе «Материалы и методы» представлены критерии включения и исключения из данного исследования, характеристика больных хроническим и хроническим атрофическим гастритами в сочетании и без *H. pylori*, описание лабораторных и диагностических методов, использовавшихся в работе и методов статистической обработки полученных данных.

В главе «Результаты собственных исследований» подробно представлены полученные автором данные, свидетельствующие о том, что нарушения иммунорезистентности, цитокиновой регуляции и дисбаланс в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты являются важными, взаимозависимыми патогенетическими механизмами развития и прогрессирования *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Автором показано, что в прогрессировании заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией у мужчин, важную роль играют нарушения молекулярных и клеточных механизмов иммунного статуса: угнетение Т-клеточного звена иммунитета, нарушения процессов активации лимфоцитов, односторонние изменения в гуморальном звене иммунитета, увеличение хемилюминесцентной активности нейтрофильных

гранулоцитов, а также нарушения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов.

На основании полученных данных А.А. Синяков выявил наиболее информативные показатели, позволяющие осуществлять комплексный дифференцированный подход к проведению коррекционных мероприятий у мужчин с хроническим гастритом (ХГ), хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией являются: уровень NK-клеток у пациентов ХГ с *H. pylori*; концентрация CD19⁺-лимфоцитов, IgG, NK-клеток, ИЛ-2, INF- γ и MDA – у пациентов с ХАГ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

Материал изложен последовательно и логично подводит к выводам диссертации.

Научная новизна исследования.

Диссертантом впервые у мужчин, больных ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori* установлены нарушения реактивности иммунной системы и системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, свидетельствующие о развитии воспалительного процесса при *H. pylori* – ассоциированных гастритах.

Новыми являются данные о том, что у пациентов с хроническим гастритом с *H. pylori*, хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией отмечается угнетение активности Т-клеточного звена иммунитета в виде снижения рап-маркеров Т-лимфоцитов и их субпопуляций, нарушений процессов активации лимфоцитов.

Приоритетными являются данные о наличии у мужчин, больных хроническим атрофическим гастритом без и в сочетании с *H. pylori* – инфекцией выраженных нарушений функциональных свойств нейтрофильных гранулоцитов, проявляющихся увеличением времени их активации, при этом хемилюминесцентная активность нейтрофилов не изменена при хроническом гастрите и увеличена при хроническом атрофическом гастрите вне зависимости от инфицированности *H. pylori*.

Впервые показано, что у мужчин с ХГ и ХАГ выявляются определенные особенности цитокиновой регуляции в виде активации иммунитета по Th1-типу, у пациентов с ХГ и ХАГ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией – активации иммунитета по Th1- и Th2-механизмам.

Впервые доказано, что наличие *H. pylori*-инфекции в группах пациентов с хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом характеризуется более выраженными изменениями в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, что сопровождается накоплением первичных и конечных продуктов липопероксидации на фоне резкой недостаточности антиоксидантных компонентов – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и восстановленной формы глутатиона в сравнении с контролем и пациентами, не инфицированными *H. pylori*. Использование для оценки степени выраженности прооксидантных процессов интегративного коэффициента подтверждает развитие антиоксидантной недостаточности в исследуемых группах пациентов.

Впервые установлены наиболее значимые показатели иммунной регуляции и системы липопероксидации у мужчин с ХГ и ХАГ без и при наличии *H. pylori*-инфекции, позволяющие рекомендовать комплексный дифференцированный подход к проведению коррекционных мероприятий у данного рода пациентов.

На основе полученных результатов автором диссертации разработана концептуальная схема изменений иммунной и ПОЛ-АОЗ систем у пациентов с ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Основой достоверности полученных автором данных является материал с достаточным для проведения статистического анализа количеством наблюдений. Обследованы 5 групп мужчин в возрасте от 45 до 59 лет, 1-я группа – 63 мужчины контрольной группы, 2-я группа – 58 пациентов с хроническим гастритом, 3-я группа – 61 больного хроническим гастритом с

H. pylori, 4-я группа – 28 пациентов с хроническим атрофическим гастритом, 5-я группа – 26 больных хроническим атрофическим гастритом с *H. pylori*.

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований, проведенных с применением современных методов, аргументированных анализом полученных результатов на сертифицированном оборудовании. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Полнота изложения основных результатов работы в научной печати.

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из которых 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, определенных ВАК РФ для публикации основных материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а также 8 работ в ведущих зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных по научным публикациям Scopus и Web of Science.

Основные положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные в результате исследования данные расширяют фундаментальные представления о патогенетических механизмах *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Изменения в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета у мужчин с ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией могут являться дополнительными критериями оптимизации диагностики и лечения больных в зависимости от вида патологического состояния.

Учитывая патогенетическую значимость дисбаланса иммунной регуляции, системы перекисного окисления липидов в обеспечении резистентности при прогрессировании ХГ и ХАГ, ассоциированных с *H. pylori*, необходима своевременная диагностика иммунных нарушений и

проявлений окислительного стресса и эффективная коррекция их с помощью иммуномодуляторов и средств антиоксидантной терапии.

Основные положения работы внедрены в учебный процесс кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского Федерального Университета.

В автореферате изложены основные идеи и выводы диссертации, показана новизна и практическая значимость результатов исследований, приведен список публикаций, в которых отражены основные научные результаты диссертации. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

По существу изложенных в диссертации материалов принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, в процессе ознакомления с диссертационным исследованием возникли вопросы для обсуждения:

1. Какие особенности иммунного статуса у больных хроническими гастритами, ассоциированными с *H. pylori* – инфекцией выявили?
2. Как изменялся показатель коэффициента окислительного стресса (КОС) у больных хроническими гастритами, ассоциированными с *H. pylori* – инфекцией?

Заключение

Таким образом, по актуальности, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости диссертация Синякова Александра Александровича «Закономерности изменений показателей иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты у больных хроническими гастритами, ассоциированными с *Helicobacter pylori* – инфекцией», отвечает требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ п.9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 29.09.2013 №842 (с изменениями от 21.04.2016г. №335 «О внесении изменений в «Положение о порядке присуждения ученых

степеней»), в части требований, предъявляемых кандидатским диссертациям, а ее автор Синяков Александр Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Заведующая лабораторией патофизиологии Федерального казённого учреждения здравоохранения «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, +79025100004, E-mail: dubrovina-valya@mail.ru

Доктор биологических наук 14.00.16 – патологическая физиология (биологические науки).

Дубровина Дубровина Валентина Ивановна

Подписи Дубровиной В.И. заверяю начальник отдела кадров и спецчасти Федерального казённого учреждения здравоохранения «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Шангареева Шангареева Наталья Ильинична

Сведения об организации:

Федеральное казённое учреждение здравоохранения «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора). 664047, СФО, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78. Телефон: 8(3952)22-01-35. Факс: +7(3952)22-01-40; Сайт: <http://www.irknipchi.ru/>; E-mail: adm@chumin.irkuts.ru