

### **Отзыв официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», заведующей лабораторией иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене Бодиенковой Галины Михайловны на диссертационную работу Губанова Бориса Геннадьевича «Закономерности изменений показателей системы “перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита” и функциональной активности нейтрофилов у мужчин с механической желтухой различного генеза», представленную к защите в диссертационный совет Д 001.038.02 при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.3- Патологическая физиология.

#### **Актуальность диссертационного исследования**

На протяжении последних лет отмечается значительный рост числа больных механической желтухой, при этом треть случаев приходится на механическую желтуху злокачественного генеза. Современные фундаментальные исследования свидетельствуют о том, что важными ключевыми патогенетическими факторами в развитии и прогрессировании многих заболеваний являются система “перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита” и иммунной система, при этом синдром механической желтухи не является исключением. Дисбаланс в системе иммунитета проявляется в виде нарушений процесса фагоцитоза, изменений уровня секреции про- противовоспалительных цитокинов, дегрануляцией нейтрофилов с последующим развитием окислительного стресса способствующего системному повреждению тканей и тяжёлому течению заболевания. Избыточное количество активных форм кислорода, образующихся при фагоцитозе нейтрофильных гранулоцитов и принимающих участие в перекисном окислении мембран, может зависеть от

генеза обструкции желчевыводящих путей. Вместе с тем до настоящего времени не достаточно изученными остаются вопросы касающиеся комплексной оценки нарушений функционирования про- и антиоксидантного статуса, функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с механической желтухой доброкачественного и злокачественного генезов в зависимости от уровня билирубина в крови до и после лечения. Все это определяет актуальность диссертационной работы Б.Г. Губанова «Закономерности изменений показателей системы “перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита” и функциональной активности нейтрофилов у мужчин с механической желтухой различного генеза».

### **Научная новизна**

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Автором впервые получены данные о том, что у мужчин с синдромом механической желтухи вне зависимости от генеза заболевания и уровня билирубина в крови отмечаются однонаправленные изменения в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» характеризующиеся увеличением первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) и снижением активности ферментативного звена АОЗ (супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза, церулоплазмина) выраженных в большей степени при злокачественном процессе. Показатель коэффициента окислительного стресса подтверждает наличие сниженной антиоксидантной активности у пациентов в группе со злокачественным процессом.

Впервые показано, что функциональная активность нейтрофилов у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза значительно увеличена, а у пациентов со злокачественным процессом – снижена и коррелирует с уровнем билирубина в крови.



На основе полученных данных разработана концептуальная схема изменений в системе ПОЛ–АОЗ и функциональной активности нейтрофилов у пациентов с синдромом механической желтухи различного генеза.

### **Теоретическая практическая значимость**

Важной характеристикой представленной на отзыв работы является наличие новых сведений, дополняющих современные представления о патогенезе механической желтухи различного генеза.

Практическая значимость исследования определяется тем, что полученные в ходе диссертационного исследования данные, могут быть использованы в качестве лекционного материала и проведения практических занятий по дисциплинам «Патологическая физиология», «Общая патология» в ВУЗах медицинского и биологического направления, а также – в программах подготовки аспирантов и соискателей, прикрепленных к научно-исследовательским учреждениям. Результаты исследования могут быть также использованы при подготовки методических рекомендаций для органов практического здравоохранения.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, сформулированных в диссертации**

Научные положения и выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам и цели. Результаты, представленные в работе, базируются на достаточном объеме исследований, научном анализе и применении современных и адекватных поставленным задачам методов исследования (спектрофотометрических, хемилюминесцентных и др.), выполненных в соответствии с утвержденными методическими указаниями, рекомендациями. Статистическая обработка полученных результатов проведена в соответствии с международными правилами и стандартами. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и сформулированы на основе системного подхода к решению поставленных задач. Выводы сформулированы на основе анализа фактического материала и логично вытекают из содержания работы.

Все это позволяет рассматривать полученные результаты как достоверные и объективные. Материалы диссертационного исследования прошли апробацию на конференциях международного, всероссийского и межрегионального уровней, опубликовано 9 печатных работ, из них 7 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, из которых 5 работ – в рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. Получен 1 патент.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенность**

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 рисунками и 13 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав с обсуждением результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы. Список литературы содержит 334 источника, в том числе 173 отечественных и 161 зарубежных авторов.

Во введении автор аргументировано, со ссылками на источники современной литературы, обосновывает актуальность исследования, степень разработанности темы, формулирует цель, четыре основные задачи и три положения, выносимые на защиту.

Цель и задачи диссертации адекватны теме исследования и отражают основное ее содержание. Научная новизна, практическое значение, положения, выносимые на защиту, апробация материалов диссертации, публикации в основном соответствуют требованиям, предъявляемым к содержанию введения кандидатских диссертаций.

В обзоре литературы Губанов Б.Г. анализирует современные данные литературы и дает характеристику механической желтухи, процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты, роли неспецифического звена иммунитета при механической желтухе различного генеза.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автор обосновывает методические приемы исследования. Проведено обследование



192 пациентов в возрасте от 45 до 59 лет, среди них группа сравнения – 100 доноров, с механической желтухой доброкачественного генеза – 47 пациентов, механической желтухой злокачественного генеза, обусловленной холангиокарциномой на I – II стадиях – 45 пациентов. В качестве методов исследования использованы: клинико-anamнестические, спектрофотометрические методы определения ПОЛ – АОЗ системы, метод оценки хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов, статистические методы.

В третьей главе «Результаты собственных исследований и их обсуждение» Б.Г. Губановым представлены полученные результаты с обсуждением закономерностей изменения показателей системы "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита", функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза. Автором проанализированы функциональные взаимосвязи между показателями функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и ПОЛ-АОЗ систем у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза. В ходе исследования показано, превалирование вторичных продуктов липопероксидации в межсистемных взаимоотношениях в группе пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза и рассогласованность показателей хемилюминесцентной активности нейтрофилов и активности антиоксидантных факторов в группе пациентов с механической желтухой злокачественного генеза. С помощью дискриминантного анализа обоснованы наиболее информативные показатели системы ПОЛ-АОЗ и функциональной активности нейтрофилов, которые могут быть использованы в качестве дополнительных критериев в диагностике механической желтухи различного генеза. Заключение диссертационной работы содержит обобщение полученных результатов. На основании полученных результатов и данных литературы автором предложена концептуальная схема закономерностей перекисного окисления

липидов, антиоксидантной защиты и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин при механической желтухе различного генеза. Полученные данные проанализированы, что обеспечило объективность выдвинутых положений и выводов.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. Вместе с тем, хотелось бы уточнить следующие вопросы:

1. Что послужило основанием для формирования групп обследуемых в зависимости от уровня билирубина в крови? И каковы особенности изменения биохимических параметров в группах разного генеза?
2. До оперативного лечения высокие уровни билирубина у пациентов с механической желтухой злокачественного генеза Вы расцениваете как компенсаторную реакцию, а при механической желтухе доброкачественного генеза высокие значения билирубина в сыворотке крови до операции как расцениваете?
3. Возможно ли влияние билирубина на течение заболевания с точки зрения его антиоксидантных свойств?
4. Согласно Вашим данным, какова эффективность лечения заболевания в группах, с учетом уровня билирубина?

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении степеней**

Диссертация Губанова Бориса Геннадьевича «Закономерности изменений показателей системы “перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита” и функциональной активности нейтрофилов у мужчин с механической желтухой различного генеза» является научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно, на высоком научном уровне. По своей актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости представленная работа соответствует п. 9,10,11 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления



Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым ВАК Минобрнауки и науки РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.3. – Патологическая физиология.

Согласна на сбор, обработку, хранение, размещение в сети “Интернет” моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015), необходимых для работы Диссертационного Совета 24.1.187.01 (Д 001.038.02).

Заведующая лабораторией иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»

д.м.н., профессор

Бодиенкова Галина Михайловна

Подпись Г.М. Бодиенковой заверяю:

11.03.2022г.

начальник



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» г. Ангарск, 665827, Иркутская область, г. Ангарск, 12 «А» микрорайон, дом 3, e-mail: imt@irmail.ru, тел. (3955) 58-69-10, доб. 1112