

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное**  
**образовательное учреждение высшего**  
**образования**

**«Хакасский государственный**  
**университет им. Н.Ф. Катанова»**  
**(ХГУ им. Н.Ф. Катанова)**

Ленина пр., д. 90, г. Абакан,  
Республика Хакасия, 655000  
Тел. (3902)24-30-18, факс (3902)24-30-04  
E-mail:univer@khsu.ru  
<http://www.khsu.ru>

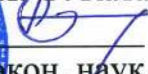
ОКПО 02079141, ОГРН 1021900524854,  
ИНН/КПП 1901021449/190101001

24.05.2018 № 419

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО «Хакасский  
государственный университет  
им. Н.Ф. Катанова»

 Т. Г. Краснова  
Д-р экон. наук, профессор

«24.05» \_\_\_\_\_ 2018 г.



## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

на диссертацию 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 диссертационного исследования**

Актуальность темы диссертационного исследования А. А. Синякова «Закономерности изменений показателей иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты у больных хроническими гастритами, ассоциированными с *Helicobacter pylori* – инфекцией» не вызывает сомнений и заключается в недостаточности данных относительно комплексной оценки взаимодействия иммунных нарушений с изменениями функционирования про- и антиоксидантного статуса организма в условиях развития хронического гастрита и хронического атрофического гастрита. До конца не определены взаимосвязи между особенностями

реагирования иммунной системы и прогрессированием *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-ассоциированных заболеваний. Практически полностью отсутствуют исследования по изучению прооксидантной и антиоксидантной систем при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией.

В настоящее время считается, что основным патогенетическим фактором возникновения хронического гастрита является инфекция *H. pylori*, причем степень выраженности гастрита зависит от вирулентности штаммов *H. pylori*. Установлено, что наличие бактериальной инфекции способствует развитию глубоких дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Многочисленные иммунные нарушения приводят к активации провоспалительных интерлейкинов, в частности, ИЛ-8 стимулирует продукцию активных форм кислорода, что способствует усугублению иммунных нарушений в слизистой оболочке желудка больных. Однако, несмотря на расширение исследований иммунного статуса при хронических гастритах, до сих пор остаются не ясными механизмы, препятствующие саногенетическим реакциям со стороны иммунной системы.

Выяснено, что частота изменений слизистой оболочки желудка на фоне гастрита и их выраженность повышаются с возрастом больного, а также во многом зависят от места и условий проживания людей, что четко связано с инфицированностью *H. pylori*. Согласно каскаду Корреа мужчины среднего возраста входят в группу риска по инфицированности *H. pylori*. В связи с чем, изучение иммунологических и метаболических аспектов патогенеза ХГ и ХАГ, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией у мужчин среднего возраста позволит прогнозировать не только течение заболеваний, но и разработать патогенетически обоснованные способы коррекции *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Актуальность диссертационного исследования, посвящённого выявлению закономерности 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 неоспорима для патогенетического обоснования принципов профилактики и коррекции. Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость рассматриваемой проблемы, автором обоснованно сформулирована цель исследования и закономерно вытекающие из неё задачи.

### **Общая характеристика работы**

Представленная диссертационная работа Синякова Александра Александровича является законченным научным исследованием, состоит из введения, трех глав и заключения, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 рисунками, 10 таблицами. Список литературы состоит из 258 источников, в том числе 154 отечественных и 104 зарубежных.

Цель исследования заключалась в выявлении 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 для патогенетического обоснования принципов профилактики и коррекции. Для достижения цели были сформулированы 6 задач. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

**В первой главе** проведён анализ существующих на сегодняшний день сведений по изучаемой проблеме. Обзор литературы написан грамотно, логично, на современном уровне освещает изучаемую проблему. Каждый подраздел закономерно вытекает из предыдущего. В изучении обзора отечественной и зарубежной литературы показана значимость развития иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты больных хроническими гастритами, ассоциированными с *H. pylori*-инфекцией у лиц мужского пола. Подводя итоги по первой главе, можно отметить, что на сегодняшний день существует



необходимость изучения иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты у мужчин страдающих хроническими гастритами ассоциированными с *H. pylori* – инфекцией.

**Во второй главе** дана общая характеристика обследуемых пациентов, приводятся критерии их отбора, описаны этапы, методы исследования. Клинический материал достаточный. Настоящая работа основана на результатах проведенного исследования больных хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом с и без *H. pylori*-инфекцией. Выбранные методы исследования современны и корректны: непрямая иммунофлюоресценция - определение основных популяций и субпопуляций иммунных клеток ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD95^+$ , HLA-DR – клеток); твердофазный иммуноферментный анализ - определение цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-4, TNF- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ ) и иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE); метод хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов и спектрофотометрии. Для статистической обработки результатов использовали описательные статистики, корреляционный анализ, дискриминантный анализ. Объем проведенных исследований достаточен для обоснования достоверных научных положений и выводов.

**В третьей главе** дана подробная характеристика показателей клеточного, гуморального звеньев иммунной системы, дана характеристика хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты у больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе работы и обработанных современными методами статистики. Достижение цели работы автором осуществляется поэтапно, в каждой из глав своей работы он проводит исследования, позволяющие выйти на комплексный результат, содержащий научную новизну.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам. В заключении представлены ведущие патогенетические

факторы, способствующие развитию *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, которые могут быть использованы для разработки дифференцированного подхода в профилактике и лечении данных патологических состояний. Кроме того, в данной главе диссертантом была предложена концептуальная схема закономерностей изменений иммунной, цитокиновой регуляции и ПОЛ-АОЗ систем при ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

Таким образом, отмечена новизна данного диссертационного исследования, которая заключается в том, что впервые у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом 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. 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.

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

Научные положения, сформулированные в диссертации Синякова А.А., обоснованы, базируются на использовании в исследовании современных методов и достаточного объема исследований, корректно обработанных статистически, обеспечивающих статистически значимые заключение и выводы.

Обследовано 173 пациента, из них 58 с хроническим гастритом, 61 с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом, 28 пациентов с хроническим атрофическим гастритом и 26 больных хроническим атрофическим гастритом с *H. pylori*. 63 мужчины были включены в группу контроля.

Автором, с применением современных методов, выполнено большое по объему исследование. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе работы.

Основные положения доложены и обсуждены на межрегиональных, всероссийских и международных конференциях и конгрессах, По теме диссертации опубликовано 17 работ, из них 12 статей в журналах ВАК. Оформлен патент «Способ диагностики хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*».

## **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации**

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения актуальных проблем патологической физиологии. Доказано, что у мужчин, больных хроническим гастритом, хроническим атрофическим гастритом 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. У мужчин с ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией выявлено нарушения функциональных свойств нейтрофильных гранулоцитов (увеличение времени их активации), хемилюминесцентная активность нейтрофилов не изменена при хроническом гастрите и увеличена при хроническом атрофическом гастрите вне зависимости от инфицированности *H. pylori*. При наличии *H. pylori*-инфекции - более выражены изменения в системе ПОЛ и АОЗ. 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 разработана концептуальная схема изменений иммунной и ПОЛ-АОЗ систем у пациентов с ХГ, ХАГ без и в сочетании с *H. pylori*-инфекцией.

## **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.

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

Диссертация «Закономерности изменений показателей иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты у больных хроническими гастритами, ассоциированными с *Helicobacter pylori* – инфекцией» выполнена в лаборатории клинической патофизиологии в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН), обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС) (г. Красноярск) в рамках темы государственного задания рег. номер ЦИТИС 1201351111 «Распространенность, факторы риска и клинические проявления предраковых изменений пищевода и желудка у коренных и пришлых жителей различных регионов Восточной Сибири в онтогенезе» и в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) в рамках НИР №01201282418 «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных тендерных и возрастных группах.

Поставленная цель диссертационной работы достигнута, задачи решены. Теоретические и практические разработки автора отличаются глубиной исследования, в достаточной степени аргументированы.

Содержание автореферата и опубликованных работ соответствует теме и материалу диссертации.



Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет.

### **Вопросы по диссертационной работе**

1. Какую роль играет *H. pylori* в изменениях, выявленных у пациентов в Т-клеточном звене иммунитета при хроническом гастрите и хроническом атрофическом гастрите?

2. Каковы особенности механизмов цитокиновой регуляции у больных с хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом, ассоциированными с *H. pylori* - инфекцией?

3. Каковы механизмы активации системы перекисного окисления липидов – системы антиоксидантной защиты у пациентов с хроническим гастритом и хроническим атрофическим гастритом при *H. pylori* - инфекции?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Синякова А. А. «Закономерности изменений показателей иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты у больных хроническими гастритами, ассоциированными с *Helicobacter pylori* – инфекцией» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология (биологические науки), представляет собой законченную научно-исследовательскую квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача по выявлению закономерностей изменений показателей иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты у мужчин страдающих хроническими гастритами, ассоциированными с *Helicobacter pylori* – инфекцией, а также предложены методы коррекции выявленных нарушений.

По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, объёму исследований, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Синякова

Александра Александровича соответствует требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (с изменениями от 21.04.2016г. №335 «О внесении изменений в «Положение о порядке присуждения ученых степеней»), в части требований предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Синяков Александр Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на расширенном заседании кафедры фундаментальной медицины и гигиены 22 мая 2018 г. (протокол №10).

Заведующий кафедрой фундаментальной медицины и гигиены Медико-психолого-социального института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова», доктор медицинских наук (14.03.03 Патологическая физиология, 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология), доцент по кафедре патофизиологии

Подпись Агева удостоверяю  
наим. отф. управления кадрами  
ХГУ им. Н.Ф. Катанова  
С. С. Синяков  
22. 05 2018 г.



Е.С. Агева

655017, г. Абакан, ул.Ленина, 92  
Тел.: +7 (3902) 22-36-64  
e-mail: agevaeliz@rambler.ru