

### ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Саранчиной Ю.В. на тему: “Оценка функционального состояния некоторых показателей иммунного ответа в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита”, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология.

Диссертационная работа Саранчиной Ю.В. посвящена одной из актуальных проблем в современный период – изучению роли иммунных механизмов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита. В последние годы, несмотря на значительное количество публикаций, как в отечественной, так и зарубежной литературе, касающихся изучения закономерностей формирования иммунного ответа при *H. pylori*-инфекции, недостаточно изучены механизмы, препятствующие процессам саногенеза на уровне местной иммунной системы и эпителия слизистой оболочки желудка. Известно, что основная роль в патогенезе *H.pylori*- ассоциированного хронического гастрита отводится нарушению антигенспецифического реагирования лимфоцитов, что обусловлено дисрегуляцией цитокиновой продукции. Именно цитокины являются медиаторами первого ряда, которые сами способны вызывать каскады гуморальных реакций. Нормальная работа цитокиновой сети во многом базируется на механизмах, лежащих в основе регуляции экспрессии генов цитокинов. Вместе с тем, недостаточно изученными остаются вопросы функционирования полиморфных вариантов генов цитокиновой сети при *H. pylori*-инфекции, а также прогнозирования и диагностики *H.pylori* - ассоциированного хронического гастрита.

**Цель работы** - выявление закономерностей изменения количества и функционального состояния лейкоцитов крови у больных с *H. pylori* - ассоциированным поверхностным и атрофическим гастритом отражает актуальность проблемы и по существу ее суть. Задачи исследования конкретны, последовательны, логически вытекают из поставленной цели работы.

**Научная новизна исследования** заключается в впервые выявленных особенностях количественного состава и функциональной активности нейтрофилов и мононуклеаров периферической крови при *H. pylori*-ассоциированном атрофическом и поверхностном хроническом гастритах. Впервые установлены закономерности изменений фагоцитарной активности нейтрофилов при атрофическом и поверхностном хронических гастритах. Приоритетными являются сведения о роли медиаторов воспаления, в иммунопатогенезе указанных заболеваний. Показана прогностическая и патогенетическая роль аллельного полиморфизма некоторых генов цитокиновой сети. Установлена ассоциативная связь между генотипами IL1 $\beta$  (+3953) C/T, IL2 (-330) T/G, IL8 (-251) T/A и концентрацией интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8 при поверхностном и атрофическом хронических гастритах у европеоидов Республики Хакасия.

**Теоретическая и практическая значимость** работы определяется тем, что результаты выполненных автором исследований расширяют и дополняют существующие представления о роли цитокинов и их генетического полиморфизма в патогенезе *H. pylori* -ассоциированного поверхностного и атрофического гастритов. Впервые на основании количественного соотношения клеток периферической крови автором были рассчитаны интегральные лейкоцитарные индексы интоксикации и неспецифической резистентности у пациентов с хронической инфекцией *H. pylori* (поверхностный хронический и атрофический гастриты). Полученные сведения могут быть использованы в качестве основы для оценки и прогнозирования *H. pylori* -ассоциированного поверхностного и атрофического гастритов. Саранчиной Ю.В. обоснован способ оценки риска развития атрофического гастрита у европеоидов Хакасии, подтвержденный патентом.

Исходя из изложенного диссертационная работа Саранчиной Ю.В. является актуальной в теоретическом и практическом плане.

Диссертационная работа построена по классическому образцу и представляет собой рукопись, изложенную на 159 страницах машинописного текста на русском языке. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований включающей семь подразделов, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов.

Литературный указатель содержит 291 источник, в том числе 128 зарубежных авторов. Иллюстрационный материал представлен 30 таблицами и 16 рисунками. Информативен, отражает наиболее ключевые и важные результаты.

**Во введении** автор аргументировано, со ссылками на источники современной литературы, обосновывает актуальность темы.

В обстоятельном **обзоре литературы (глава 1)** представлена общая характеристики *H. pylori* - инфекции (история открытия *H. Pylori*, особенности строения, факторы патогенности, эпидемиология *H. Pylori* инфекции). Приведены сведения об особенностях иммунного ответа *H. pylori* - инфекции. С привлечением современных данных литературы подробно рассматриваются основные аспекты физиологической и патогенетической роли цитокинов и их генетического полиморфизма при *H. pylori*-инфекции. В заключение главы Саранчина Ю.В. обосновывает актуальность выбранного направления исследования.

**В главе 2 “Материалы и методы исследования”** автор представляет методические приемы исследования. Степень обоснованности и достоверность научных положений не вызывает сомнений. Объем исследований достаточен для достижения поставленной цели (обследованы 64 здоровых донора и 180 пациентов с хроническим гастритом).

Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением широкого спектра современных высокотехнологичных и адекватных поставленным задачам методов исследования. Статистическая обработка

полученных результатов проведена в соответствии с международными правилами и стандартами.

**Результаты собственных исследований** представлены в третьей главе, которая состоит из 7 разделов, изложенных в логической последовательности в соответствии с поставленными задачами исследования. При описании полученных результатов автор приводит клинко-морфологическую характеристику обследованных пациентов, дает исчерпывающую оценку количественного содержания лейкоцитов в периферической крови, обосновывает особенности фагоцитарной активности нейтрофилов, продукции цитокинов при *H. pylori*-ассоциированном хроническом гастрите, а также анализирует аллельные варианты генов отдельных цитокинов. Особого внимания заслуживает системный анализ показателей, характеризующих состояние иммунного ответа у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом. В результате которого, были обоснованы показатели, позволяющие дифференцировать поверхностных хронический гастрит и атрофический хронический гастрит (ПХГ и АХГ).

**Обсуждение полученных результатов** приводится в четвертой главе. Данный раздел написан грамотно, с высокой степенью научной доказательности и знанием не только собственного фактического материала, но и знанием соответствующей литературы. Следует отметить, что автор обсуждает как результаты собственных исследований, так и совокупность исследований других авторов, что позволило представить ряд концептуальных схем, отражающих отдельные звенья патогенеза хронического поверхностного гастрита и хронического атрофического гастрита с учетом генетического полиморфизма цитокинов. В результате автор обосновывает основные иммунопатогенетические факторы, способствующие развитию ПХГ и АХГ при персистирующей бактериальной инфекции. Выявленные отличительные особенности количественного

содержания лейкоцитов и их цитокинпродуцирующей способности могут быть использованы для оценки риска развития атрофического гастрита.

**Выводы и научные положения работы** логично вытекают из полученных результатов, статистически обоснованы.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на представительных научных международных, всероссийских и региональных конференциях, симпозиумах. По теме диссертации опубликовано 57 печатных работ, в том числе 9 статей в журналах рекомендованных ВАК РФ.

Следует отметить, что работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ № 11-04-98051 р\_сибирь\_a – “Выявление ключевых патогенетических механизмов развития опухолевой трансформации у больных атрофическим гастритом и разработка технологии их коррекции” (2011), в рамках государственного задания Минобрнауки РФ “Исследование особенностей иммунопатогенеза и разработка технологий персонализированной диагностики распространенных и социально значимых заболеваний у жителей Республики Хакасия” (2014-2015 гг.).

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет. Вместе с тем, хотелось бы обратить внимание автора на отдельные замечания, предложения и задать вопросы.

– В актуальности исследования не отражены сведения о роли полиморфных вариантах генов цитокиновой сети в патогенезе *H. pylori* - инфекций. Поскольку такая задача автором поставлена, в чем будет заключаться ее новизна?

– Поясните, почему Вы ограничились исследованием спонтанной и ФГА - индуцированной продукцией IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 мононуклеарами крови? Указанные цитокины вырабатываются и многими другими клетками.

– Отдельные моменты научной новизны требуют конкретного изложения (например, абз. 1, 2, 3).

– На защиту Вы выносите положение, что “Ключевым механизмом прогрессирования воспаления при *H. pylori* - ассоциированном поверхностном и атрофическом гастритах является преобладание пула провоспалительных цитокинов над противовоспалительными на фоне снижения IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10 и повышения IL-8” (IL-1 $\beta$ , IL-2 провоспалительные цитокины). Обоснуйте. Может быть (исходя из Ваших исследований (табл. 15) одним из механизмов, способствующих прогрессированию воспаления при *H. pylori*-ассоциированном хроническом гастрите является нарушение цитокинового баланса, обусловленного снижением концентрации как про-, так и противовоспалительных медиаторов воспаления.

– В качестве группы сравнения Вы использовали практически здоровых доноров. Возникает вопрос, это первичные доноры? В тоже время, поскольку, группы обследованных пациентов и группы сравнения не сопоставимы по возрасту (разница почти в 20 лет), могут ли эти различия отразиться на изменениях отдельных иммунологических показателей?

– Выходили ли за границы референсных значений установленные Вами различия по количеству отдельных популяций лейкоцитов в периферической крови между группами пациентов ПХГ и АХГ и относительно контроля?

– На рис. 16 представлена схема, показывающая роль IL-1 $\beta$  в формировании поверхностного и атрофического хронических гастритов, на которой гипосекреция ведет к поверхностному гастриту, а гиперсекреция - к атрофическому. В Вашем исследовании медианные значения IL-1 $\beta$  достоверно не различались между указанными группами. Поясните?

– В разделе “Заключение” автор обделил себя, представив лишь, ведущие иммунопатогенетические факторы, способствующие развитию ПХГ и АХГ,

характеризуя изменения отдельных показателей (повышение, снижение) при различных формах хронического гастрита.

–Отдельные выводы (например, 2) перегружены цифровым материалом, который излагается в результатах. На мой взгляд, выводы желательнее было бы изложить с позиций выявленных закономерностей, особенностей, а не ограничиваться снижением или повышением изучаемых показателей.

–Требует уточнения вывод № 4. В частности, на каком основании Вы утверждаете о гиперпродукции IL-1β?


–В работе имеются технические ошибки и неудачные литературные обороты.

**Заключение.** Диссертационная работа Саранчиной Ю.В. на тему: “Оценка функционального состояния некоторых показателей иммунного ответа в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита”, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований решена важная задача патологической физиологии - выявлена роль функционального состояния некоторых показателей иммунного ответа в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует п. 9 Положения “О порядке присуждения ученых степеней...”, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология. Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а именно п. 2 “Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного

фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний” и п. 8 “Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса”.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор  
Заведующая лабораторией иммуно-биохимических  
и молекулярно-генетических исследований  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Восточно-Сибирский  
институт медико-экологических исследований»

 Г.М. Бодиенкова

Адрес: 66582, Россия, Иркутская область,  
г. Ангарск, 42а микрорайон, д.3, а/я 1170  
E-mail: [immun11@yandex.ru](mailto:immun11@yandex.ru)  
тел.+7(3953)55-75-66

Подпись д.м.н., профессора Г.М. Бодиенковой  
Заверяю:

Начальник отдела кадров





Е.А. Мандрик

« 19 » ноября 2015 г.