

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, заведующего лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов Виткиной Татьяны Исааковны на диссертационную работу Елмановой Нины Георгиевны «Патофизиологические механизмы иммунной регуляции, процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у больных механической желтухой желчнокаменного генеза», представленной в объединённый совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 999.199.02, на базе ФГБНУ «ДНЦ ФПД» и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03. – «патологическая физиология» (биологические науки)

Актуальность работы. Представленное диссертационное исследование посвящено актуальной теме – изучению патогенетических механизмов развития механической желтухи. Механическая желтуха – тяжелое состояние, развивающееся из-за блокирования оттока желчи в двенадцатиперстную кишку; непроходимость желчных протоков может быть как абсолютной, так и частичной. В зависимости от этого данное состояние может развиваться крайне остро или постепенно. Калькулезный холецистит служит самой частой причиной возникновения механической желтухи. Имеется прогноз, что встречаемость болезней желчных протоков увеличится в мире в ближайшие 15 лет и составит в структуре заболеваемости 30-50 %, что в свою очередь грозит ростом числа больных механической желтухой. Также в научной литературе отмечается тенденция к «омоложению» пациентов с подпеченочным холестазом и рост смертности при механической желтухе у трудоспособного населения. В литературе встречаются труды с исследованиями этиологии и распространенности механической желтухи, в которых отмечается важная роль в развитии данной патологии нарушений иммунного ответа и окислительного стресса. Проведенный автором сравнительный анализ иммунологических и биохимических показателей имеет научную новизну и представляет большой интерес как для фундаментальной, так и для прикладной медицины.

Объем и структура диссертации. Диссертация написана по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, глав

«Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», заключения, выводов и списка литературы. Объем работы составляет 124 страниц машинописного текста. В список литературы включено 213 источников (149 отечественных и 64 зарубежных). Работа содержит 9 таблиц и 22 рисунка.

Во введении автор обосновывает целесообразность проведенного диссертационного исследования, ссылаясь на недостаточную изученность данного вопроса. Поставлена конкретная цель исследования – установить патофизиологические механизмы взаимодействий систем иммунной регуляции, перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у больных механической желтухой желчнокаменного генеза с различным уровнем билирубина в крови. Определенные автором задачи позволяют раскрыть поставленную цель.

Научная новизна диссертационной работы Елмановой Н.Г. состоит в том, что с использованием современных методов исследования получены новые данные, касающиеся патогенетических механизмов развития механической желтухи желчнокаменного генеза. Автором определены особенности Т-клеточного звена иммунной системы у больных механической желтухой желчнокаменного генеза, активация иммунного ответа по Th-1-механизму при нарастании билирубинемии. Автором изучены выраженные нарушения в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты: при нарастании билирубинемии усугубляется дисбаланс системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты. Аргументирована роль показателей прогнозирования тяжелого течения механической желтухи желчнокаменного генеза. Вынесенные на защиту положения можно считать доказанными и обоснованными.

Теоретическая и практическая значимость работы вытекает из полученных результатов и заключается в обосновании целесообразности дифференцированного подхода к изучению механизмов развития механической желтухи. Полученные новые данные о взаимосвязи показателей иммунного ответа, цитокиновой регуляции, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при механической желтухе желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина расширяют представления о механизмах прогрессирования с данной патологией. Разработан новый способ прогнозирования тяжелого течения механической желтухи доброкачественного генеза (патент РФ № 2677468, 17.01.2019).

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета, в работу лаборатории

клинической патофизиологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (НИИ МПС) – обособленного подразделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН).

Первая глава посвящена аналитическому обзору литературы. В ней автор, используя отечественные и зарубежные публикации, освещает современные представления о факторах риска, клинико-эпидемиологических особенностях, иммунореактивности и цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при механической желтухе. Обзор литературы показывает достаточную эрудицию автора и глубокое знание изучаемой проблемы. Автор не только цитирует, но и высказывает свой взгляд на проблему.

Глава вторая посвящена материалам и методам исследования. Автором было обследовано 209 человек, в том числе 84 больных (механической желтухой) и 125 практически здоровых лиц. Все группы сопоставимы по возрасту и полу. Для определения показателей автор использовала современные лабораторные методы исследования, в частности твердофазный иммуноферментный анализ для определения уровня цитокинов иммуноглобулинов в крови, иммунофенотипирование для определения субпопуляций лимфоцитов и спектрофотометрический для определения активности ферментов и концентраций веществ.

Полученные результаты исследования подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 с помощью следующих методик: непараметрического критерия Манна-Уитни; метода непараметрического корреляционного анализа Спирмена, дискриминантного анализа. Достаточный фактический материал, современные методы исследования и серьезный статистический анализ убеждают в достоверности полученных данных и в правомерности изложенных в диссертации положений и выводов.

В главе «Результаты собственных исследований» представлен детальный анализ показателей клеточного звена иммунитета. Были найдены параметры нарушения иммунной реактивности, зависящие от уровня билирубина в крови, которые характеризуют развитие Т-клеточного иммунодефицита при механической желтухе желчнокаменного генеза. Также важнейшими патогенетическими звеньями в прогрессировании заболевания будут являться уменьшение числа Т-лимфоцитов, дисфункция клеточно-эффекторного звена и цитотоксической активности, увеличение лейко-Т- и

лейко-В-клеточного индексов. В гуморального звене иммунитета наблюдаются нарушения, которые характеризуются разнонаправленным изменением показателей иммуноглобулинов при увеличении содержания билирубина. При этом у больных механической желтухой желчнокаменного генеза развивается дисбаланс в продукции про- и противовоспалительных цитокинов с Th1-типом иммунного ответа. Было описано развитие окислительного стресса у пациентов с данной патологией, проявления которого определяются степенью выраженности патологического процесса и прямо зависят от содержания билирубина в крови. Комплексный подход позволил выявить взаимодействия показателей иммунного ответа и системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при прогрессировании механической желтухи желчнокаменного генеза.

В работе Елмановой Н.Г. описаны корреляционные связи между изученными параметрами (клеточное и гуморальное звено иммунитета, содержание цитокинов, системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты), характеризующие сложные взаимодействия иммунологических и биохимических показателей. Проведен дискриминантный анализ, результаты которого подтверждают важную роль в патогенезе механической желтухи желчнокаменного генеза изменений клеточного, гуморального, цитокинового звеньев иммунитета и системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты и позволяют выделить наиболее значимые показатели для оценки возможного ухудшения состояния больных с механической желтухой.

В заключении автором проанализированы полученные результаты в соответствии с уже имеющимися научными фактами. Выводы диссертации сформулированы корректно, лаконично, изложены четко и полностью вытекают из результатов исследования.

Основные результаты работы по теме диссертации были представлены на форумах различных уровней, опубликованы в 30 научных работах, в том числе 12 статей – в журналах, рекомендованных ВАК. Публикации и автореферат дают полное понимание содержания выполненного исследования.

Замечания и вопросы

Текст содержит небольшое количество опечаток и стилистических погрешностей, в некоторых разделах (например, стр. 8, 59) отмечается небрежность в редактировании текста. В рисунках 1-11 допущены ошибки в пояснении. В ряде терминов (стр. 34) фиксируется неточное написание. Не указан возрастно-половой состав групп. В главе 2.3 автор пишет «В случае нормального распределения признаков данные представляли в виде среднего

значения (М)...», однако в диссертации в таблицах этот параметр отсутствует. В главе 3.5 в недостаточно полной мере раскрыты механизмы взаимодействия исследуемых иммунологических параметров и показателей системы ПОЛ-АОС.

В ходе чтения работы возник ряд вопросов:

1. С чем Вы связываете значительное снижение уровня TNF- α в группе больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л по сравнению с группами 2 и 4?
2. Оказывали ли влияние на исследуемые параметры возрастные и половые характеристики контингента?
3. Проводился ли сравнительный анализ данных между подгруппами пациентов?

Сделанные замечания носят рекомендательный характер и не снижают общей оценки диссертационной работы Елмановой Нины Георгиевны.

Заключение

Диссертационная работа Нины Георгиевны Елмановой «Патофизиологические механизмы иммунной регуляции, процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у больных механической желтухой желчнокаменного генеза», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология» (биологические науки), является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалификационным трудом, содержит решение актуальной задачи выявления значимых параметров для диагностики и предупреждения тяжелого течения механической желтухи желчнокаменного генеза. Представленная к защите диссертация Нины Георгиевны Елмановой соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология» (биологические науки).

Официальный оппонент

доктор биологических наук, профессор,
заведующий лабораторией медицинской
экологии и рекреационных ресурсов
Владивостокского филиала Федерального

государственного бюджетного научного
учреждения «Дальневосточный научный
центр физиологии и патологии дыхания» –
Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии
и восстановительного лечения



Татьяна Исааковна Виткина

Адрес учреждения:

690105, Россия, Владивосток, Русская, 73г

Тел.: +7 (423) 2788-205, +7 (423) 2788-201

E-mail: tash30@mail.ru

Сайт: <http://niivl.ru/>

«30» ноября 2020 г.

Подпись д.б.н., профессора Т.И. Виткиной заверяю



«30» ноября 2020 г.