

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии  
Маркеловой Елены Владимировны 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 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 диссертационного исследования**

Представленное диссертационное исследование посвящено решению важной медико-социальной задачи: выявлению патофизиологических закономерностей нарушений в системах иммунной и перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при механической желтухе желчнокаменного генеза. Исследования заболеваний билиопанкреато-дуоденальной области имеют большое значение, т.к. число больных, страдающих от данных патологий, увеличивается с каждым годом. При этом из всех случаев заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной зоны механическая желтуха встречается до 45%. Известно, что причин развития механической желтухи может быть несколько и в зависимости от генеза могут быть разные механизмы развития данной патологии. Наиболее часто встречающейся причиной возникновения механической желтухи считается желчнокаменная болезнь, которая наблюдается до 70% случаев. В Российской Федерации ежегодно выявляется до 800 000 больных механической желтухой. Работы, посвященные комплексному изучению патогенеза механической желтухи, среди которых важны нарушения иммунного ответа, дисбаланс системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты и интоксикация организма, единичны. Исходя из выше перечисленного, полагаю, что исследование патогенетических механизмов прогрессирования механической желтухи является значимым и актуальным.

Проведенное диссертационное исследование является самостоятельным фрагментом плановой научно-исследовательской работы Научно-

исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (НИИ МПС).

### **Научная новизна основных выводов и результатов**

Научная новизна исследования соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертационная работа посвящена установлению патогенетических механизмов прогрессирования механической желтухи. Представляет научный интерес исследование взаимодействия двух систем: иммунной и перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты. Автор выявил угнетение Т-клеточного иммунитета с разнонаправленными изменениями гуморального звена в зависимости от уровня билирубинемии. Дополнительно зарегистрирована активация иммунного ответа по Th1-механизму. Исследовались особенности окислительного стресса у больных механической желтухой желчнокаменного генеза. Это позволило определить, что при нарастании содержания билирубина усугубляется дисбаланс системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты. Установленные особенности иммунного реагирования, сочетанные с выраженным дисбалансом про- и антиоксидантной системы, позволили выявить параметры прогнозирования тяжелого течения механической желтухой желчнокаменного генеза. Используемые в работе информативные методы исследования, адекватная статистическая обработка материала, приоритетность результатов, подтвержденная Патентом РФ, позволяют считать новизну исследования полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации Елмановой Н.Г., обоснованными.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Получены новые данные о взаимосвязи показателей клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновой регуляции, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при механической желтухе желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина. Расширение представлений о механизмах прогрессирования механической желтухи желчнокаменного генеза имеет существенное теоретическое и практическое значение и открывает новые возможности в прогнозировании и профилактике ухудшения состояния больных, что позволит персонифицировать ведение данной категории пациентов. 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).

### **Достоверность полученных результатов, оценка содержания диссертации, её завершенности**

Диссертационное исследование имеет четкую логическую структуру: цель соответствует теме работы, задачи способствуют достижению цели, выводы основываются на фактическом материале и соответствуют поставленным цели и задачам. Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, определяется теоретической базой, состоящей из трудов как отечественных, так и зарубежных ученых, объемом экспериментальных исследований и адекватностью примененных методов математического анализа полученных данных.

Результаты диссертационного исследования Елмановой Н.Г. получены на сертифицированном оборудовании, основаны на достаточном объеме материала и корректной статистической обработке данных, что убеждает в их достоверности. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах и качественно согласуется с опубликованными клиническими данными. Выводы, положения, выносимые на защиту, логически следуют из полученных результатов работы. Они научно обоснованы и опираются на использованный в работе адекватный комплекс современных, информативных и широко апробированных методов исследования, соответствующих поставленным цели и задачам представленной диссертационной работы. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязями поставленных задач и выводов.

Диссертация построена по традиционному плану, хорошо структурирована и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», заключения, выводов. Указатель литературы содержит 213 источников, из которых 149 отечественных. Диссертация изложена на 124 страницах, иллюстрирована 9 таблицами и 22 рисунками. Сформулированы цель и задачи исследования, методология исследования, приведены положения, выносимые на защиту.

В главе I «Современные представления о патогенезе механической желтухи» обобщены и проанализированы данные зарубежных и отечественных источников, включающих в себя клинико-эпидемиологические характеристики при механической желтухе. Приставлены данные об особенностях цитокиновой регуляции при механической желтухе. Рассмотрена система перекисного

окисления липидов – антиоксидантной защиты при механической желтухе. Обзор литературы содержит достаточно полную информацию по изучаемой проблеме, которая адекватно проанализирована.

В разделе «Материалы и методы» детально описана методология работы. Дана характеристика обследованных групп, критерии включения и исключения, используемого материала, методов исследования, указаны применяемые в работе приборы, перечислены реактивы и наборы для проведения иммунологических и спектрофотометрических методов. Объем исследования, иммунологические и биохимические данные, статистическая обработка позволили автору получить достоверные результаты.

В главе «Результаты собственных исследований» представлен детальный сравнительный анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновой регуляции, системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при механической желтухе желчнокаменного генеза. Комплексный подход позволил выявить взаимодействия иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты при прогрессировании механической желтухи желчнокаменного генеза. Подробно проиллюстрированы изменения показателей в зависимости от уровня билирубинемии.

В своей работе Елманова Н.Г. представила убедительную информацию об угнетении Т-клеточного иммунитета, разнонаправленных изменениях показателей гуморального звена иммунитета, преобладании Th1-типа иммунного реагирования и усиливающимся дисбалансе системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при прогрессировании механической желтухи желчнокаменного генеза. В диссертационной работе содержится большой объем объективных иммунологических и биохимических данных, представляющих реальный интерес не только для патофизиологов. Детально описаны проявления Т-клеточного иммунодефицита, дисфункции гуморального звена иммунитета и антиоксидантной защиты при прогрессировании механической желтухи желчнокаменного генеза. В работе Елмановой Н.Г. проведена адекватная статистическая обработка результатов, в том числе корреляционный анализ, благодаря которому были выявлены взаимосвязи показателей иммунитета и системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при прогрессировании механической желтухи желчнокаменного генеза. Примененный дискриминантный анализ позволил выявить наиболее значимые показатели иммунитета и системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты для оценки возможного ухудшения состояния больных с механической желтухой. Представлены концептуальные схемы изменений иммунной, ПОЛ-АОЗ систем при

механической желтухе в зависимости о уровня билирубинемии. На основании полученных данных был предложен новый способ прогнозирования тяжелого течения механической желтухи доброкачественного генеза (патент РФ № 2677468, 17.01.2019).

В заключении автором проанализированы полученные результаты в соответствии с уже имеющимися научными фактами. Автор констатирует, что выявленные в ходе исследования патофизиологические закономерности развития механической желтухи являются следствием взаимно обусловленного влияния обструкции желчевыводящих протоков и действия токсического фактора, системной и местной воспалительной реакции, измененной иммунной регуляции, усиления ПОЛ с дисфункцией АОЗ. И завершает заключение схемой патофизиологических изменений иммунной системы, ПОЛ-АОЗ при механической желтухе желчнокаменного генеза. И в целом, можно заключить, что в результате проделанной научной работы цель исследования достигнута, а сделанные выводы соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, и выводы соответствуют описанному в диссертации материалу и представляются весомыми. Выводы изложены в строгом соответствии с полученными результатами.

Автореферат диссертации Елмановой Н.Г. соответствует требованиям ВАК, содержит все необходимые разделы, материал отражает защищаемые положения диссертации. Экспертиза материалов диссертации проведена на достаточно высоком уровне, о чем свидетельствует соответствующий раздел введения, из которого видно, что результаты работы были доложены и продемонстрированы на научных форумах, в том числе и международного уровня.

Материалы диссертации могут служить для более глубокого понимания механизмов прогрессирования механической желтухи желчнокаменного генеза, что может способствовать разработки персонифицированной коррекции состояния данных больных. Диссертация написана грамотно, доступно, логично с профессиональной точки зрения.

По теме диссертации опубликованы 30 работ, из них 12 статей в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, и отражают основные результаты исследования. Получен 1 патент РФ на изобретение.

#### **Замечания по оформлению работы, вопросы**

Принципиальных замечаний по существу и оформлению по диссертации нет. Имеющиеся отдельные неудачные выражения, стилистические неточности и опечатки не уменьшают общей положительной оценки работы.

При оппонировании работы возникло ряд вопросов:

1. Чем обоснован выбор исследованных цитокинов?

3. Почему при дискриминантном анализе сравнения проведены в основном с контрольной группой, а не с основными группами (по уровню гипербилирубинении).

### Заключение

Таким образом, диссертация Елмановой Нины Георгиевны «Патофизиологические механизмы иммунной регуляции, процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у больных механической желтухой желчнокаменного генеза» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решается актуальная задача выявления патогенетически значимых показателей развития механической желтухи желчнокаменного генеза и ее тяжести, что соответствует требованиям к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с дополнениями), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (биологические науки).

### Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой нормальной  
и патологической физиологии Федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Тихоокеанский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Елена Владимировна Маркелова

Адрес учреждения:  
690002, г. Владивосток, пр. Острякова,  
Тел.: 8 (423) 245-07-00  
E-mail: [markey2010@mail.ru](mailto:markey2010@mail.ru)  
Сайт: [www.tgmu.ru](http://www.tgmu.ru)

«18» *исход* 2020 г.



Подпись *Маркеловой Е.В.* заверяю.  
Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор Просекова Е.В.