

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский
научно-исследовательский институт онкологии»
академик РАН, доктор мед. наук,
проф. Чойнзонов Евгений Лхамациренович
31 октября 2014 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации об актуальности и научно-практической значимости
диссертационной работы Стениной Анастасии Сергеевны
на тему «Характеристика нейроиммунных взаимоотношений у больных раком
желудка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.**

Актуальность темы диссертации

Несмотря на медленное снижение заболеваемости раком желудка, он остается в числе лидеров по смертности, и представляет важную медико-социальную проблему современного общества. Рак желудка, как правило, выявляется на поздних стадиях, и основным лечением местнораспространенных форм является оперативное удаление опухоли. При этом прогноз для большинства пациентов неутешительный в связи с рецидивированием процесса в результате опухолевой прогрессии. Согласно современным представлениям, рак является мультифакториальным системным заболеванием, исход которого через регуляцию биологического поведения опухоли в существенной мере определяется регуляторными системами организма. Регуляция онтогенеза клеточных популяций, в том числе эволюции соматической опухолевой клетки, осуществляется, благодаря комбинированному воздействию нервной, эндокринной и иммунной систем. Наличие гендерных различий в частоте заболеваемости, разной представленности и разных механизмов патогенеза и прогноза развития интестинального и диффузного гистологических типов аденокарциномы желудка у мужчин и женщин, возрастные различия клинико-патологических характеристик злокачественного процесса, - все это указывает на важное значение иммуно-нейро-эндокринной оси и психоэмоциональных особенностей в определении исхода злокачественных новообразований у каждого индивидуума.

Исследованиями последних лет была подтверждена роль взаимосвязанного функционирования указанных систем в обеспечении индивидуальных особенностей адаптации здоровых людей и патогенетической разнородности иммунодефицитных, аллергических и аутоиммунных заболеваний. В настоящее время не подлежит сомнению сопряженность состояния эмоционально-психической сферы человека, структурно-функциональных нарушений в центральной нервной системе и вегетативных дисфункций с неопластическими процессами. В свою очередь, интегративным компонентом взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем является функциональная межполушарная асимметрия головного мозга, которая опосредует влияние указанных систем на функции организма, обеспечивая неспецифическую резистентность и выживание. Известно, что роль иммунной системы трансформируется в процессе онкогенеза от противоопухолевого иммунного ответа к толерантности, анергии и, более того, иммунная система становится фактором опухолевой прогрессии. В процессе адаптации организма индивидуальные особенности указанной трансформации функционирования иммунной системы изменяются под воздействием внешних и внутренних факторов. Одним из таких важных «внешних» факторов патогенеза РЖ считается носительство *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). Следует отметить, что в последние годы, по мере накопления данных, стали обращать на себя внимание противоречия в результатах исследований, посвященных роли *H.pylori* в иммунопатогенезе РЖ.

На современном этапе развития нейроиммунологии интегративные взаимоотношения между иммунной, эндокринной и нервной системами в процессе развития онкологических заболеваний изучены недостаточно, что определяет актуальность таких исследований. Принципиально важные события на уровне микроокружения опухоли, определяющие ее биологическое поведение (опухолевая прогрессия) могут регулироваться системными факторами организма, и результирующая взаимодействия основных гомеостатических систем вносит вклад в определение исхода заболевания (S.Mc Allister, Nat cell biol, 2014).

Научная задача, сформулированная в диссертации А.С.Стениной и посвященная изучению особенностей функционирования иммунной системы у больных раком желудка в зависимости от характера функциональной межполушарной асимметрии головного мозга и вегетативного статуса, а также хронической персистенции *Helicobacter pylori* и их влияния на течение заболевания, является, безусловно, актуальной. Ее решение позволит выявить новые дополнительные критерии прогноза и возможные мишени для патогенетической регуляции злокачественного процесса, а также выбора адекватной тактики лечения больных РЖ.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна проведенных исследований не вызывает сомнений. Автором получены новые данные о нарушении функционирования и взаимодействия иммунной, вегетативной нервной и эндокринной систем у больных раком желудка. Установлено, что развитие рака желудка ассоциировано со значимыми изменениями иммунологических параметров у больных по сравнению со здоровыми лицами, при этом не отмечено существенных гендерных различий как в изучаемых показателях, так и в характере клинического течения. Установлено преобладание симпатической активности ВНС и подавление парасимпатического отдела на фоне истощения общей мощности спектра и централизации управления сердечным ритмом у больных РЖ, как «правшей», так и «амбидекстров». Впервые получены данные о том, что у больных РЖ «правшей» с высоким уровнем симпатической активности повышаются уровень митоген-индуцированной пролиферации лимфоцитов, $CD8^+$ -Тлимфоцитов, в то время, как у амбидекстров с симпатикотонией отмечены низкий уровень спонтанной, митоген-индуцированной пролиферативной активности Т- и В-клеток и $CD3^+$, $CD4^+$ -лимфоцитов. Это свидетельствует о влиянии характера функциональной межполушарной асимметрии на параметры иммунной системы у больных РЖ.

Впервые получены данные о связи более благоприятного клинического течения процесса у правшей в период наблюдения 3 года после оперативного лечения с высоким содержанием $CD4^+$ и $CD20^+$ - лимфоцитов и более выраженной функциональной активацией лимфоцитов в ответ на митогены перед проведением лечения. У больных с более благоприятным течением было выявлено относительное повышение активности парасимпатического отдела ВНС. Подобное относительное повышение парасимпатической активности было установлено в группе «амбидекстров» с более благоприятным течением заболевания, при этом у них выявлен высокий уровень экспрессии HLA-DR моноцитами, что можно рассматривать как косвенное указание на возможность иммунного ответа против клеток опухоли. Таким образом, автором выявлена сопряженность отдаленных результатов хирургического лечения рака желудка, которые, по сути, объективно характеризуют клиническое течение процесса, с особенностями иммунной и вегетативной нервной систем больных с различной доминантностью полушарий головного мозга.

Интересной находкой автора являются данные о том, что хроническая персистенция *H. pylori* связана с лучшими отдаленными результатами лечения, что было ассоциировано с относительным повышением активности парасимпатического отдела

ВНС и фагоцитарной активности поли- и мононуклеаров у данной группы пациентов. Показано, что различия в клиническом течении процесса у правой и амбидекстров, как оказалось, связаны с разными изменениями показателей иммунного статуса. По-видимому, хроническая персистенция *H. pylori* у больных РЖ определяет характер иммунологических и вегетативных сдвигов, опосредованных функциональной межполушарной асимметрией, что также свидетельствует о возможной регуляторной роли инфицирования нейроиммунных взаимоотношений при РЖ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научная значимость работы Стениной А.С. состоит в получении новых фундаментальных знаний о существовании особенностей функционирования иммунной и вегетативной нервной систем, опосредованных латерализацией функций головного мозга, а также хронической персистенцией *H. pylori* в условиях злокачественного процесса и разобщения основных регуляторных систем организма у больных раком желудка. Полученные результаты свидетельствуют о том, что межсистемное взаимодействие на уровне психонейроиммунной оси регуляции целостного организма может вносить вклад в определение клинического течения рака желудка, то есть регулировать опухолевую прогрессию. Эти данные расширяют понимание патогенеза аденокарциномы желудка и открывают горизонты медикаментозной коррекции гомеостатических систем в интересах снижения риска прогрессирования заболевания.

Практическая значимость работы определяется тем, что в ней обоснована необходимость при обследовании и лечении больных раком желудка учитывать индивидуальные особенности характера функциональной межполушарной асимметрии и вегетативного баланса. Это касается как решения вопроса об эрадикации *H. pylori*, так и рекомендаций по использованию лекарственной коррекции иммунной и вегетососудистой системы для улучшения индивидуального прогноза.

Результаты проведенных исследований внедрены в учебный процесс и используются в курсе лекций для клинических ординаторов и аспирантов в ФГБУ «НИИ КИ» СО РАМН.

Достоверность полученных результатов

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе А.С.Стениной, основаны на достаточно большом экспериментальном материале, и полностью вытекают из полученных результатов.

Цель и задачи исследования сформулированы четко, конкретно и соответствуют названию и профилю диссертации.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений, так как работа выполнена на репрезентативных выборках клинического материала с использованием современных адекватных поставленным задачам, методов исследования. Автором проведено тестирование функциональной межполушарной асимметрии мозга, показателей вегетативной нервной системы, инфицированности *Helicobacter pylori*, морфофункциональная оценка иммунной системы, параметров гормонального фона, что позволило получить комплексную характеристику изучаемых систем и их взаимодействий для каждого больного. Полно представлены патогенетически значимые характеристики злокачественного процесса, учет которых позволяет автору делать корректное заключение о роли изучаемых ею нейроиммунных параметров. При этом для оценки связи со злокачественным процессом автором был проведен комплексный анализ изучаемых показателей у больных РЖ с различными отдаленными результатами хирургического лечения, которые оценивались по показателям трёхлетней выживаемости, в зависимости от состояния вегетативной нервной системы, латерализации полушарий головного мозга. Это позволило получить доказательные данные о связи изучаемых факторов с особенностями клинического течения злокачественного процесса.

Все использованные методики подробно и ясно описаны в разделе «Материалы и методы». Полученные в работе результаты обработаны с применением адекватных методов статистического анализа данных.

Представленный в диссертации иллюстративный материал достаточно полно и подробно отражает основные результаты, включает 31 таблицу и 19 рисунков. Выводы корректно сформулированы, аргументированы, соответствуют поставленным задачам, и следуют непосредственно из фактического материала представленной работы. Обсуждение полученных результатов выполнено на основании современных представлений по изучаемой проблеме, которые подробно описаны в литературном обзоре, свидетельствует о широкой научной эрудиции автора. В списке использованной литературы представлены современные зарубежные источники научной информации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования представляют интерес для научно-исследовательских и лечебно-диагностических учреждений иммунологического и онкологического профиля. Использование результатов исследования, полученных Стениной А.С., представляется целесообразным клиническими иммунологами, онкологами и гастроэнтерологами.

Результаты работы могут быть использованы в образовательном процессе студентов медицинских университетов, при подготовке клинических ординаторов и аспирантов, а также в курсах повышения квалификации врачей соответствующих специальностей.

Общая характеристика работы

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов. Материал изложен на 150 страницах машинописного текста, включающего 31 таблицу и 19 рисунков. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 401 литературный источник, в том числе, на 321 иностранный.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на научных конференциях и форумах, в том числе, с международным участием, опубликованы в 15 печатных работах, из которых 3 – статьи в журналах, рекомендованных ВАК для освещения результатов кандидатских диссертаций.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако есть ряд мелких замечаний, не носящих принципиального характера и не влияющих на положительную оценку работы в целом. В главе «Материалы и методы» резонно было бы указать, в какие сроки проводилось обследование больных, хотя в последующем при описании результатов автор уточняет этот момент. Формулировка второго положения, выносимого на защиту, по нашему мнению, могла бы быть дополнена с точки зрения выявления связи изучаемых факторов с объективными показателями клинического течения заболевания, тем более, что в выводах эти сведения представлены.

В процессе рецензирования возник вопрос:

- автор полагает, что отсутствие различий клинических характеристик и отдаленных результатов хирургического лечения больных раком желудка разного пола может являться закономерным следствием ослабления вклада гендерного фактора в иммунопатогенез заболевания. Чем, по Вашему мнению, определяется закономерность этого факта?

Заключение

Диссертационная работа Стениной Анастасии Сергеевны «Характеристика нейроиммунных взаимоотношений у больных раком желудка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-

квалификационной работой, в которой на основании полученных автором данных осуществлено решение актуальной задачи – изучены особенности функционирования иммунной системы у больных раком желудка в зависимости от характера функциональной межполушарной асимметрии головного мозга и статуса вегетативной нервной системы, а также хронической персистенции *Helicobacter pylori* и их влияние на течение заболевания. Выявленные особенности функционирования иммунной системы у больных РЖ с различной ФМА, активностью ВНС и хронической персистенцией *H.pylori*, а также их влияние на течение и прогноз заболевания свидетельствуют о важной роли нейроиммунных взаимоотношений в патогенезе рака желудка.

Таким образом, по актуальности темы, объему проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов работа Стениной А.С., выполненная под руководством доктора медицинских наук Абрамовой Т.Я, полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 29.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор достоин присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв заслушан и обсужден на заседании Ученого совета Томского НИИ онкологии «_31_» октября__ 2014 г. протокол № __8__

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский научно-
исследовательский институт онкологии»
Заведующий лабораторией молекулярной
онкологии и иммунологии Томского НИИ
онкологии, д-р. биол. наук, профессор

Чердынцева Н.В.

Подпись профессора Н.В. Чердынцева
удостоверяю:
Ученый секретарь к.м.н.

Киселева Н.Д.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский научно-исследовательский институт онкологии» (Томский НИИ онкологии)
Адрес учреждения: 634050, г.Томск, пер. Кооперативный, 5
Телефон: (3822) 51-25-29
E-mail: nvcherd@mail.ru