

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН,  
академик РАМН, профессор, д-р мед. наук

В.А. Козлов

« 19 » \_\_\_\_\_ 2014 г.

печать

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН).

Диссертация на тему: «Характеристика нейроиммунных взаимоотношений у больных раком желудка» выполнена в лаборатории нейроиммунологии экспериментального отдела ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН.

В период подготовки диссертации соискатель Стенина Анастасия Сергеевна проходила обучение в аспирантуре (заочная форма) федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН) и работала в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1» (ГБУЗ НСО «ГКБ №1») в должности врача-невролога 2 неврологического отделения.

В 2004 году окончила Новосибирскую Государственную Медицинскую Академию по специальности «педиатрия».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2013 году в ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН.

Научный руководитель – доктор медицинских наук Абрамова Татьяна Яковлевна ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН.

По результатам рассмотрения диссертации принято следующее заключение:

Исследование Стениной А.С., результаты которого изложены в диссертации, посвящено решению важной для клинической иммунологии задачи - 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.

В условиях злокачественного процесса и разобщения основных регуляторных систем организма у больных раком желудка (РЖ) установлено существование особенностей функционирования иммунной и вегетативной нервной систем (ВНС), опосредованных латерализацией функций головного мозга, а также хронической персистенцией *H. pylori*. Полученные данные свидетельствуют о роли межсистемного взаимодействия в течении рака желудка и расширяют понимание патогенеза злокачественного новообразования.

Личное участие автора. Автор принимала непосредственное участие в получении исходных данных и научных экспериментах. Экспериментальная работа с культурами клеток включала выделение мононуклеарных клеток из периферической крови больных РЖ, определение уровня спонтанной и митоген-индуцированной пролиферации. Автор также принимала участие в предцитометрической подготовке проб для определения количественной и функциональной активности мононуклеарных клеток (МНК), а также проб для определения специфических антител IgG к *H. pylori* в периферической крови иммунохемилюминисцентным методом и определения уровней гормонов (пролактина, ТТГ, утреннего кортизола и инсулина) в сыворотке крови методом усиленной хемилюминесценции. Подбор больных на базе онкологического отделения ГБУЗ НСО «ГКБ №1» осуществлялся непосредственно автором. Автором сформированы массивы данных больных раком желудка, определен характер функциональной межполушарной асимметрии головного мозга пациентов и доноров, проведена оценка активности отделов ВНС методом вариационной кардиоинтервалографии. Статистическая обработка и интерпретация полученных данных проведена лично автором. Подготовка основных публикаций по выполненной работе проведена при непосредственном участии автора.

Достоверность полученных данных. Основные положения и выводы работы сформулированы на основании глубокого изучения специальной научной литературы и анализа результатов собственных исследований. Работа выполнена на высоком методическом уровне с привлечением современных методов исследования. Для математической обработки данных использована программа Statistica 7.0 для Windows с пакетом прикладных программ. Достоверность данных не вызывает сомнений. Проверка первичной документации подтвердила ее наличие и соответствие данным, представленным в диссертационном исследовании. Количество наблюдений достаточное.

Выводы соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных данных.

Научная новизна. Установлено, что развитие РЖ ассоциировано с изменением иммунологических параметров у больных относительно здоровых людей аналогичного пола (снижение  $CD20^+$ -лимфоцитов и повышение НК-клеток у женщин; снижение  $CD8^+$  и повышение  $CD4^+$ -лимфоцитов у мужчин на фоне низкой фагоцитарной активности в обеих группах), при этом различия иммунологических показателей между группами больных РЖ мужчин и женщин становятся минимальными и не влияют на клиническое течение и прогноз заболевания. Определено преобладание симпатической и подавление парасимпатической активности ВНС на фоне истощения общей мощности спектра и централизации управления сердечным ритмом у больных РЖ, как «правшей», так и «амбидекстров». Впервые установлены обусловленные характером ФМА разнонаправленные изменения параметров иммунной системы у больных РЖ с высоким уровнем симпатической активности: повышение  $Con-A$ -, PWM-индуцированной пролиферации ИКК и количества  $CD8^+$ -клеток у «правшей»; низкий уровень спонтанной, митоген-индуцированной пролиферативной активности Т- и В-клеток и содержания  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ -лимфоцитов у «амбидекстров». Выявлена ассоциация хронической персистенции *H. pylori* у больных РЖ с повышением активности фагоцитарного звена иммунной системы и парасимпатического отдела ВНС, а также с лучшими отдаленными результатами хирургического лечения (трехлетней выживаемостью). Впервые показано, что особенности иммунологических показателей и активности отделов ВНС при хронической персистенции *H. pylori* у больных РЖ опосредованы ФМА. Определена сопряженность лучших отдаленных результатов хирургического лечения рака желудка (трехлетняя выживаемость) с особенностями иммунной и вегетативной нервной систем больных с различной доминантностью полушарий головного мозга.

Практическая значимость. Практическая ценность работы заключается в обосновании необходимости комплексной оценки состояния иммунной и нервной систем больных РЖ с целью индивидуализированного подхода в обследовании и лечении. Дифференцированный подход с учетом характера ФМА и вегетативного баланса при решении вопроса об эрадикации *H. pylori* и применения иммуно- и вегетокорректоров будет способствовать повышению эффективности иммунотерапии и улучшению прогноза у больных РЖ.

Материалы диссертационной работы полностью отражены в публикациях автора. Всего по теме диссертации автором опубликовано 15 печатных работ, из них 3 в рецензируемых периодических изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертационных работ:

1. Соловьева И.Г., Зарубенков О.А., Егоров Д.Н., Черенкова М.М., Стенина А.С., Кожевников В.С., Труфакин С.В., Абрамов В.В. Функциональная асимметрия головного мозга и отдаленные результаты лечения больных раком желудка//Иммунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике/Под ред. В.А.Козлова.- Новосибирск, 2006.- С.221-226.
2. Стенина А.С., Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Кожевников В.С., Абрамов В.В. Персистенция helicobacter pylori и иммунный статус у больных раком желудка с различными параметрами межполушарной асимметрии// Омский научный вестник.- 2007. - №3 (61), приложение 2.-с.256-258.
3. Соловьёва И.Г., Катерлина И.Р., Стенина А.С., Елисеенко В.Н., Кожевников В.С., Меняева Е.В., Абрамов В.В. Сопряженность объема щитовидной железы с нейрофизиологическими параметрами у здоровых // Материалы международной научной конференции «Актуальные вопросы и достижения современной антропологии». – Новосибирск. – 2008. – С.129-131.
4. Соловьева И.Г., Стенина А.С., Егоров Д.Н., Вардосанидзе В.К., Кожевников В.С., Абрамова Т.Я., Труфакин С.В., Абрамов В.В. Гуморальное звено иммунной системы, нейрофизиологические параметры и особенности клинического течения рака желудка//Сибирский медицинский журнал.- Том 23.-№3.- 2008.-стр.115-116.
5. Соловьева И.Г., Губина М.В., Стенина А.С., Соболева Д.Е., Лещинская В.В., Ромашенко А.Г., Абрамов В.В. Полиморфизм гена дофамин-β-гидроксилазы и психонейроиммунологические параметры у здоровых европеоидов// Вторая Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии».- Томск, 2008.-стр. 215-217.
6. Соловьева И. Г., Губина М. А., Стенина А.С., Абрамова Т. Я., Соболева Д. Е., Кожевников В. С., Ромашенко А. Г., Короленко Ц. П., Абрамов В. В. Молекулярно-генетические аспекты психонейроиммунных взаимоотношений у здоровых европеоидов//**Сибирский вестник психиатрии и наркологии.-2009.-№2 (53).-С.10-13.**
7. Стенина А.С., Соловьева И.Г., Кожевников В.С. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Козлов В.А. Персистенция helicobacter pylori и иммунной статус у больных раком желудка с различной функциональной межполушарной асимметрией головного мозга//**Вестник Уральской медицинской академической науки.-№3(31).-2010.-с.128-132**
8. Стенина А.С., Абрамова Т.Я., Соловьева И.Г., Кожевников В.С. Абрамов В.В. Вегетативный баланс и параметры иммунной системы у больных раком желудка с различным характером функциональной межполушарной асимметрии головного мозга//Материалы Всероссийской конференции с международным участием

«Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрией и пластичности мозга. Экспериментальные и теоретические аспекты нейропластичности».- М.: Научный мир.-2010.-с.251-256

9. Стенина А.С., Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Кожевников В.С., Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Влияние латерализации функций головного мозга на иммунный ответ у больных раком желудка при хронической персистенции *helicobacter pylori*.- Патогенез, том 8, N1, 2010, С. 60
10. Стенина А.С., Абрамова Т.Я., Соловьева И.Г., Кожевников В.С., Абрамов В.В. Иммунный статус и вегетативный баланс у больных раком желудка с различной функциональной межполушарной асимметрией головного мозга// Российский аллергологический журнал, 2011, N4, вып.1, С.361-362.
11. Стенина А.С., Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Кожевников В.С., Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Влияние латерализации функций головного мозга на иммунный ответ у больных раком желудка//Сибирского онкологического журнала.- 2011.-прил № 1 «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», Материалы VI региональной конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В.Васильева.-с.108-109.
12. Стенина А.С., Абрамова Т.Я., Соловьева И.Г., Кожевников В.С., Абрамов В.В. Параметры иммунной системы и вегетативный баланс у больных раком желудка с различной функциональной межполушарной асимметрией головного мозга при персистенции *Helicobacter pylori*//«Имунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике» Материалы 8-й отчетной конференции НИИ КИ СО РАМН, Новосибирск, 2011, С.110-112.
13. Соловьева И.Г., Губина М.А., Ромашенко А.Г., Черенкова М.М., Широков Р.В., Стенина А.С., Кожевников В.С., Абрамова Т.Я., Козлов В.А. Полиморфизм гена дофамин-β-гидроксилазы 444 G/A: параметры иммунной системы и клинические характеристики рака желудка//«Имунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике» Материалы 8-й отчетной конференции НИИ КИ СО РАМН, Новосибирск, 2011, С.49-50.
14. Соловьева И.Г., Стенина А.С., Княжева М.А., Соколов А.Б., Абрамова Т.Я., Чердынцева Н.В., Козлов В.А., Абрамов В.В. Функциональная асимметрия мозга и иммунная система: влияние на клинко-патологические характеристики рака желудка//Российский иммунологический журнал.- 2012.- том 6 (14).- №3 (1).- С. 139-140.

15. Стенина А.С., Абрамова Т.Я., Соловьева И.Г., Кожевников В.С., Козлов В.А.  
Влияние латерализации функций головного мозга и персистенции *Helicobacter pylori* на  
иммунный ответ и отдаленные результаты хирургического лечения у больных раком  
желудка // **Российский иммунологический журнал**, 2013, том 7 (16), №4, с.418-427.

Соответствие специальности. Основное содержание диссертации посвящено  
исследованию фенотипических и функциональных свойств иммунокомпетентных клеток  
больных раком желудка с различными типологическими особенностями личности,  
обусловленными характером ФМА, вегетативным статусом и хронической персистенцией  
*H.pylori*. Таким образом, диссертация соответствует специальности 14.03.09 «Клиническая  
иммунология, аллергология».

Диссертация Стениной А.С. «Характеристика нейроиммунных взаимоотношений у  
больных раком желудка» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология».

Заключение принято на расширенном семинаре ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН  
24.03.2014. Присутствовало на семинаре 36 человек. Результаты голосования: «за» - 36  
человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек. Протокол № 15 от «24» марта  
2014 года.

Председатель семинара:

А.А. Останин, д.м.н., проф., главный научный  
сотрудник ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН

Секретарь семинара:

Л.В. Гришина, к.б.н. научный сотрудник  
лаборатории клинической иммунопатологии  
ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН

Личную подпись	
заверяю	
Начальник ОК ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН	
« 19 »	мая 20 14 г.

