

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук Повещенко Александра Федоровича на диссертацию Стениной Анастасии Сергеевны **«Особенности нейроиммунного взаимодействия у больных раком желудка с различной функциональной межполушарной асимметрией головного мозга»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология»

Диссертационная работа Стениной Анастасии Сергеевны посвящена изучению нейроиммунных взаимодействий у больных раком желудка (РЖ), а также влияния межполушарной асимметрии на указанные взаимодействия.

Актуальность работы связана с тем, что заболеваемость и смертность от рака желудка в мире высоки и составляют важнейшую медицинскую и социальную проблему. Рак желудка является многофакторным заболеванием. Индивидуальные различия функционирования регуляторных систем, а также интегративный характер взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем могут определять прогрессию опухолевого роста и оказывать влияние на исход заболевания. Диссертационное исследование Стениной Анастасии Сергеевны посвящено проблеме изучения закономерностей и механизмов межсистемных нейроиммунных взаимодействий при онкогенезе с учетом индивидуальных особенностей пациентов, страдающих РЖ, что является актуальным для иммунологии и онкологии. Автором в разделе «Актуальность проблемы» обозначены все основные аспекты изучаемой проблемы: обобщены известные данные о процессах онкогенеза, которые сопровождаются многочисленными нарушениями количественных и функциональных характеристик иммунной системы, на всех этапах иммунного ответа. При этом нарушения процессов

пролиферации, дифференцировки и дисбаланс Т-клеточного звена, а также изменение эффекторной функции клеток врожденного и адаптивного иммунитета ассоциированы с тяжелым течением заболевания, низкой эффективностью лечения и неблагоприятным прогнозом при РЖ. Автор подчеркивает, что индивидуальные различия функционирования регуляторных систем, а также интегративный характер взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем могут определять прогрессию опухолевого роста и оказывать влияние на исход заболевания.

Обращено внимание на то, что функциональная активность вегетативной нервной системы (ВНС) вносит вклад в клинко-иммунологические особенности и прогноз РЖ. При этом медиаторы ВНС, влияние которых зависит от исходного уровня экспрессии рецепторов и функциональной активности ИКК, могут как подавлять, так и стимулировать иммунный ответ. Функциональная межполушарная асимметрия головного мозга (ФМА) определяет результирующее влияние иммунной и нейроэндокринной систем на функции организма, что в конечном счете обеспечивает неспецифическую резистентность и выживание. Накоплены сведения о разных иммунорегуляторных влияниях правого и левого полушарий головного мозга в условиях различной патологии и у здоровых людей. При этом одним из основных механизмов, опосредующим иммуномодулирующую функцию полушарий головного мозга, является вегетативная нервная система.

Общепризнано, что фактором риска развития РЖ является хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, вызванное носительством бактерии *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), распространенность которой среди взрослого населения России достигает 75%. Тем не менее накопленные данные не являются однозначными, что свидетельствует об актуальности комплексного анализа роли хронической персистенции *H.pylori* в развитии РЖ с учетом интеграции нервной и иммунной систем, что и послужило поводом для настоящего исследования.

Цель диссертационного исследования Стениной Анастасии Сергеевны сформулирована как изучение особенностей функционирования иммунной системы у больных РЖ в зависимости от характера функциональной межполушарной асимметрии головного мозга и статуса вегетативной нервной системы, а также хронической персистенции *Helicobacter pylori* и их влияния на течение заболевания.

Цель исследования сформулирована четко, соответствует теме и заявленной специальности, замечаний к ней нет. Задачи соответствуют цели и полностью раскрывают ее, сформулированы логично.

Обзор литературы изложен достаточно полно и вводит в изучаемые автором проблемы, представлены фундаментальные и новые концепции различных авторов, проведен их анализ, что, несомненно, свидетельствует об эрудиции автора.

Материал и методы исследования. Последовательно и квалифицированно описаны все методы исследования, этапы сбора первичной информации и ее статистической обработки. Выбранные автором методы современны и адекватны поставленным задачам. Полученные результаты изложены логично.

Диссертационная работа Стениной А.С. написана в классическом стиле изложена на 150 страницах, содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов, практические рекомендации, список литературы, список сокращенных терминов, список иллюстраций. Библиография включает в себя 401 литературных источников: 80 отечественных и 321 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 19 рисунками.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором исследованы структурно-функциональные нарушения иммунной системы больных РЖ: обнаружен дисбаланс Т-клеточного звена у мужчин, снижение содержания В-лимфоцитов и повышение НК-клеток у женщин на фоне подавления фагоцитарной активности в обеих группах и отсутствие значимых различий иммунологических показателей, а также клинических характеристик и прогноза заболевания между группами больных мужчин и женщин. У больных РЖ, как «правшей», так и «амбидекстров», установлено преобладание симпатической и подавление парасимпатической активности ВНС на фоне истощения общей мощности спектра и централизации управления сердечным ритмом. Впервые выявлены обусловленные характером ФМА разнонаправленные изменения иммунной системы у больных РЖ с высоким уровнем симпатической активности: повышение Соп-А-, 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⁺, CD20⁺ лимфоцитов, а также подавление уровня фагоцитарной активности моноцитов у «амбидекстров». Установлена ассоциация хронической персистенции *H. pylori* у больных РЖ с повышением активности фагоцитарного звена иммунной системы и парасимпатического отдела ВНС. Впервые показано, что особенности иммунных реакций и активности отделов ВНС при хронической персистенции *H. pylori* у больных РЖ опосредованы ФМА.

Результаты исследования тщательно проанализированы и обсуждены с привлечением современной зарубежной и отечественной литературы. Все положения и выводы основаны на фактах, полученных лично автором.

Результаты были доложены на международных научных конференциях различного уровня. Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Стениной А.С., сомнений не вызывают. Весь материал проанализирован лично автором. В диссертационной работе Стениной А.С. 5 выводов. Выводы соответствуют полученным результатам, основаны на большом фактическом материале, полученном лично автором, содержат доказательства положений, выносимых на защиту.

Результаты диссертации были доложены автором и обсуждены на научных конференциях и съездах. По материалам исследований опубликовано 15 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Результаты исследования являются **значимыми для медицинской науки, исследовательской и клинической практики**. Проведенное исследование расширяет представления о том, что в условиях злокачественного процесса и разобщения основных регуляторных систем организма у больных РЖ установлено существование особенностей функционирования иммунной и вегетативной нервной систем, опосредованных латерализацией функций головного мозга, а также хронической персистенцией *H. pylori*. Полученные в работе результаты являются новыми и углубляют современные представления о роли межсистемных взаимодействий в течении рака желудка и расширяют понимание патогенеза злокачественных новообразований.

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.

Результаты проведенных исследований внедрены в учебный процесс и используются в курсе лекций для подготовки клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НИИ КИ» СО РАМН. Объем данных собственного исследования, представленных в работе, более чем достаточен.

По существу работы одно замечание общего характера: при наличии очень обширного фактического материала словесное описание и анализ результатов полученных в диссертационной работе могли бы быть более подробными. Замечание редакционного характера: список литературы избыточен и составляет 401 источник.

Вопрос Анастасии Сергеевне: существует ли иерархическая градация роли или влияния латерализации полушарий, функционального состояния вегетативной нервной системы и носительства *H.pylori* в патогенезе и прогнозе течения рака желудка? В связи с этим можно ли выделить прогностически значимые индивидуальные особенности, которые необходимо учитывать при обследовании и лечении больных с указанной патологией?

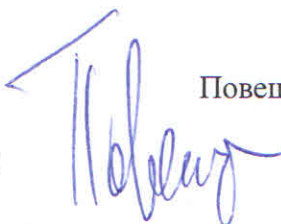
В целом диссертация Стениной А.С. производит хорошее впечатление, как важная, необходимая фундаментальная работа, результаты которой имеют практическое применение для прогноза течения рака желудка. В работе встречаются единичные опечатки и неудачные выражения, но они не умаляют достоинств работы. Основные результаты исследования опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК. Автореферат полностью отражает содержание работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Стениной Анастасии Сергеевны «Особенности нейроиммунного взаимодействия у больных раком желудка с различной функциональной межполушарной асимметрией головного мозга», представленная на соискание учёной степени кандидата **медицинских наук** по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология,» является законченной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для понимания роли межсистемного взаимодействия в течении рака желудка и расширяет понимание патогенеза злокачественных новообразований. Диссертация соответствует требованиям п. 9, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор Стенина Анастасия Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология».

Официальный оппонент
доктор медицинских наук,
Зав. лаборатории физиологии
протективной системы
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно исследовательского института
клинической и экспериментальной
лимфологии»
630117 г. Новосибирск, Ул. Тимакова, 2
(383)335-95-32, poveshchenkoa200@mail.ru

Повещенко Александр Федорович



начальник научно-организационного
отдела, и.о. ученого секретаря НИИКЭЛ

Власова Наталья Васильевна



Подпись _____
заведующий
Начальник ОК _____

