

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Цырендоржиева Дондока Дамдиновича на диссертацию Егоровой Елены Владимировны «Патогенез хронических рецидивирующих риносинуситов и их иммунокорректирующая терапия», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.03 – болезни уха, горла и носа и 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность проблемы исследования обусловлена чрезвычайно распространенностью заболеваемости хроническим синуситом (ХС), и в том числе – хроническим полипозным риносинуситом. Запуск и развитие хронического синусита во многом определяются негативными воздействиями экологических факторов, аллергенов, вирусных, бактериальных и грибковых инфекций, приводящими к снижению местного и общего иммунитета человека.

Многообразие клинических форм, характера течения и сложность механизмов развития заболеваний околоносовых пазух затрудняют выбор адекватного лечения больных данной категории. В связи с этим всестороннее исследование причин и механизмов развития разных форм хронических синуситов позволит разработать новые подходы и методы лечения больных, включая и клеточные технологии.

Таким образом, целью диссертационной работы Е.В. Егоровой является исследование патофизиологических механизмов развития хронического гнойного и гнойно-полипозного риносинусита и возможности иммунокорректирующей терапии.

Для достижения цели исследования автором сформулированы 8 задач.

Диссертация изложена на 239 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 рисунками и 54 таблицами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания клинического материала и методов исследования, собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 343 отечественных и 174 зарубежных источников.

Во введении автор обосновывает необходимость и важность предпринятого исследования. Четко сформулирована цель работы и конкретизированы вытекающие из нее задачи.

В главе «Обзор литературы» отражены современные аспекты патогенеза и лечения полипозного риносинусита и риносинусита без полипов. Подробно представлены сведения о роли микрофлоры в формировании иммунной системы слизистых оболочки полости носа и околоносовых пазух. В этой главе автор подробно описывает роль клеток, в частности нейтрофилов, а также отдельных факторов местного иммунитета – иммуноглобулинов и цитокинов в формировании местной защиты и в воспалительном процессе околоносовых пазух.

В отдельных подглавах «Обзора литературы» представлены сведения о роли аутоантител, эндотелина, нейронспецифической енолазы, миелин-ассоциированного гликопротеина, эндогенных противомикробных пептидов, а также белков теплового шока в ринопатологии и в резистентности организма. Достаточно подробно описано прокоагулянтное свойства назального секрета, реализуемого тканевым фактором моноцитов.

Все вопросы, затронутые в главе «Обзор литературы», в основном представлен работами последних лет.

Для достижения цели и решения задач диссертантом выполнено клинико-лабораторное обследование 100 пациентов, которые находились на лечении в оториноларингологических отделениях НУЗ Дорожной клинической больницы и ГУЗ Городской клинической больницы № 1 г. Читы с 2008 по 2013 г. в возрасте от 16 до 50 лет. Все пациенты были распределены на группы со следующими нозологическими формами: 46 больных ХГРС и 54 пациентов ХГПРС в стадии обострения. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев в возрасте от 16 до 50 лет без соматической и ЛОР-патологии.

Автором применены современные методы лабораторного исследования, к числу которых относятся определение уровня иммуноглобулинов, цитокинов, эндотелина 1-21, нейронспецифической енолазы, АНТИ-MAG аутоантител,

белка теплового шока-70, α -дефензинов, содержания аутоантител к различным антигенам, прокоагулянтной активности назального секрета и исследование фагоцитарной активности нейтрофилов, а также иммуноцитохимическое исследование отпечатков слизистой оболочки полости носа.

Результаты исследования подвергнуты корректной статистической обработке материала, включающая методы непараметрической статистики, в связи с ненормальным распределением значений в вариационных рядах. При сравнении двух независимых выборочных совокупностей по одному признаку использовался критерий Манна-Уитни.

Глава III состоит из 3 глав, где последовательно и логично изложены результаты исследования, которые преимущественно иллюстрированы таблицами.

В «заключении» диссертант подробным образом обсуждает собственные результаты, сопоставляя их с работами других авторов. Суждения соискателя последовательны, обоснованы. Выводы работы аргументированы, результаты исследований статистически достоверны.

В результате проведенного исследования и анализа данных, автором сформулированы ряд новых научных положений, имеющие как теоретическое, так и практическое значение.

Научная новизна диссертации Егоровой Елены Владимировны достаточно подробно изложена в тексте и не вызывает сомнения. К ним бы я отнес в первую очередь необычайно широкое представительство различных антигенов, представленных в назальном секрете. Не подлежит никакому сомнению в новизне факта открытия аутоантител класса sIgA к аутоантигенам назального секрета и их участие в хронизации острых воспалительных процессов.

В работе показано, что содержание про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов всех классов не равнозначно в назальном секрете и сыворотке крови, что определяется как селективностью гематоназального барьера, так и местными резистентными механизмами. Кроме того, установле-

но, что интактные лейкоциты, инкубируемые с назальным секретом, усиливают экспрессию и секрецию тканевого фактора, повышающего прокоагулянтные свойства слизи. Доказано, что это соединение визуализируется иммуногистохимическим методом не только моноцитами, а так же гранулоцитами и эпителиальными клетками слизистой полости носа.

Интересен факт полученный автором свидетельствующий о том, что местная резистентность носа в значительной степени определяется фагоцитарной активностью нейтрофилов, которая значительно усиливается после инкубации интактных лейкоцитов со слизью носа в условиях *in vitro*. На основе этого автором разработан метод иммунокорректирующей терапии этой категории больных. Так, введение в пазухи носа взвеси аутолейкоцитов, предварительно активированных тимогеном экстракорпорально, сопровождается закономерными изменениями всех исследуемых показателей, свидетельствующих о развитии саногенетических реакций, что подтверждается клиническим улучшением течения воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах у больных хроническим гнойным риносинуситом.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что полученные данные существенно расширяют современные представления о патогенезе различных форм хронических гнойных риносинуситов. В частности, предложена принципиально новая концепция роли аутоантител к различным биологически активным молекулам при развитии клинических вариантов хронических риносинуситов. Разработана и внедрена оригинальная схема иммунокорректирующей терапии, доказана ее эффективность.

Таким образом, анализ диссертационной работы свидетельствует, что полученные результаты и выводы являются достоверными и обоснованными, а также обладают несомненной научной новизной.

По теме диссертации опубликовано 42 печатные работы, среди которых 15 в журналах рекомендованных ВАК. Автореферат и опубликованные труды полностью отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний к оформлению диссертации и сути полученных результатов нет. Однако автор в формулировках научной новизны пишет, например: «Доказано, что в механизмах развития хронических риносинуситов принимают участие цитокины: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФ α » и «Впервые показано участие эндотелина, HSP-70, HNP 1-3, NSE в патогенезе данного заболевания», что, на мой взгляд, является только лишь констатацией факта, хотя при обсуждении результатов исследования дается аргументация их роли в патогенезе этих заболеваний.

Отмечу, что мои замечания имеют рекомендательный характер и не влияют на общую положительную оценку.

Вопросы автору: Вопрос 1. Каковы источники образования аутоантител класса секреторного иммуноглобулина А в назальном секрете?

Вопрос 2. Почему у здоровых лиц в назальном секрете регистрируется высокий уровень провоспалительных цитокинов?

Таким образом, диссертация Егоровой Елены Владимировны «Патогенез хронических рецидивирующих риносинуситов и их иммунокорректирующая терапия» помимо специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа соответствуют паспорту 14.03.03 – патологическая физиология по пунктам: п. 2 «изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», п. 3 «анализ механизмов саногенеза, направленных на предотвращение повреждающего действия патогенного агента на организм, его органы и системы, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических механизмов», п. 4 «изучение состояния болезни, его взаимоотношения с состоянием здоровья, исследование патогенетических и саногенетических механизмов, функционирующих на всем протяжении этого процесса – от состояния предболезни до выздоровления».

Заключение. Диссертация Егоровой Елены Владимировны «Патогенез хронических рецидивирующих риносинуситов и их иммунокорригирующая терапия», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационным трудом, в котором разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное значение в развитии медицины и отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.03 – болезни уха, горла и носа – патологическая физиология.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник лаборатория иммунобиологии стволовой клетки
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт фундаментальной и клинической
иммунологии»,

доктор медицинских наук, профессор

Д.Д. Цырендоржиев

Адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская,
Тел.: +7(383)333-56-42, e-mail: tsdon@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора Д.Д. Цырендоржиева заверяю:

Ученый секретарь НИИФКИ к.б.н.

Е.Д. Гаврилова

18.02.2015 г.

