

Сведения о результатах публичной защиты

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной Егоровой Е.В. на тему: «Патогенез хронических рецидивирующих риносинуситов и их иммунокорректирующая терапия»

по специальностям 14.01.03 – болезни уха, горла и носа и 14.03.03-патологическая физиология.

Решением диссертационного совета Д 208.090.04 при ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 апреля 2015, протокол № 66, Егоровой Елене Владимировне присуждена ученая степень доктора медицинских наук по специальностям 14.01.03 - болезни уха, горла и носа и 14.03.03-патологическая физиология. Присутствовало 23 члена диссертационного совета, из них по специальности: 14.01.03 -5 человек, по специальности 14.03.03-5 человек, из 29 человек, входящих в состав совета.

№ п/п	Ф.И.О.	Ученая степень, ученое звание	Шифр специальности в совете, отрасль науки
1	Яременко Андрей Ильич	доктор медицинских наук, профессор	14.01.14 медицинские науки
2	Карпищенко Сергей Анатольевич	доктор медицинских наук, профессор	14.01.03 медицинские науки
3	Ткаченко Татьяна Борисовна	доктор медицинских наук, доцент	14.01.14 медицинские науки
4	Антонова Ирина Николаевна	доктор медицинских наук, доцент	14.01.014 медицинские науки
5	Астахов Юрий Сергеевич	доктор медицинских наук, профессор	14.01.07 медицинские науки
6	Астахов Сергей Юрьевич	доктор медицинских наук, профессор	14.01.07 медицинские науки
7	Бобошко Мария Юрьевна	доктор медицинских наук,	14.01.14 медицинские

			науки
8	Бржеский Владимир Всеволодович	доктор медицинских наук, профессор	14.01.07 медицинские науки
9	Васильев Алексей Викторович	доктор медицинских наук, профессор	14.01.14 медицинские науки
10	Гофман Виктор Робертович	доктор медицинских наук, профессор	14.01.03 медицинские науки
11	Гребнев Геннадий Александрович	доктор медицинских наук, профессор	14.01.14 медицинские науки
12	Дискаленко Виталий Васильевич	доктор медицинских наук, профессор	14.01.03 медицинские науки
13	Куглеев Александр Александрович	доктор медицинских наук, профессор	14.01.07 медицинские науки
14	Лавренова Галина Владимировна	доктор медицинских наук, профессор	14.01.03 медицинские науки
15	Лиленко Сергей Васильевич	доктор медицинских наук, профессор	14.01.03 медицинские науки
16	Николаенко Вадим Петрович	доктор медицинских наук, профессор	14.01.07 медицинские науки
17	Новиков Сергей Александрович	доктор медицинских наук, профессор	14.01.07 медицинские науки
18	Орехова Людмила Юрьевна	доктор медицинских наук, профессор	14.01.14 медицинские науки
19	Рябова Марина Андреевна	доктор медицинских наук, профессор	14.01.03 медицинские науки
20	Соловьев Михаил Михайлович	доктор медицинских наук, профессор	14.01.14 медицинские науки
21	Трезубов Владимир Николаевич	доктор медицинских наук, профессор	14.01.14 медицинские науки
22	Улитовский Сергей Борисович	доктор медицинских наук, профессор	14.01.14 медицинские науки
23	Устинова Елена Ивановна	доктор медицинских наук, профессор	14.01.07 медицинские науки
24	Хацкевич Генрих	доктор медицинских наук, профессор	14.01.14

	Абович	наук, профессор	медицинские науки
25.	Шаповалов Константин Геннадьевич	доктор медицинских наук, профессор	14.03.03 медицинские науки
26.	Богомолова Ирина Кимовна	доктор медицинских наук, профессор	14.03.03 медицинские науки
27.	Гаймоленко Инесса Никандровна	доктор медицинских наук, профессор	14.03.03 медицинские науки
28.	Пинелис Иосиф Семенович	доктор медицинских наук, профессор	14.03.03 медицинские науки
29.	Щербак Владимир Александрович	доктор медицинских наук, профессор	14.03.03 медицинские науки

Результаты голосования: за – 22, против – 1, недействительных бюллетеней – нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.090.04 НА БАЗЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело №_____

решение диссертационного совета от 23.04.2015г. N 66

О присуждении Егоровой Елене Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Патогенез хронических рецидивирующих риносинуситов и их иммунокорректирующая терапия» по специальностям: 14.01.03 - болезни уха, горла и носа и 14.03.03 – патологическая физиология принята к защите 22.01.2015 года, протокол №51 диссертационным советом Д 208.090.04 на базе

Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, приказ N 402/нк от 12 августа 2013г.

Соискатель Егорова Елена Владимировна, 1973 года рождения, в 1996 году окончила ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему : «Комплексная диагностика и лечение больных хроническими стенозами гортани и трахеи различной этиологии» защитила в 2005году, в диссертационном совете, созданном на базе Федерального государственного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию г.Москва, работает доцентом кафедры офтальмологии с курсом оториноларингологии Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедрах офтальмологии с курсом оториноларингологии и патологической физиологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

- доктор медицинских наук, профессор Карпищенко Сергей Анатольевич, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра оториноларингологии с клиникой, заведующий кафедрой;

- доктор медицинских наук, профессор Цыбиков Намжил Нанзатович, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Пашинин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, профессор кафедры оториноларингологии;

- Блоцкий Александр Антонович – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий кафедрой оториноларингологии;

- Цырендоржиев Дондок Дамдинович – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры патологической и клинической патофизиологии, ФГБУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунобиологии стволовой клетки, дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, в своем положительном заключении, подписанном заместителем директора Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи по научно-координационной работе доктором медицинских наук профессором С.В. Рязанцевым, ведущим научным сотрудником разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения доктором медицинских наук Г.П. Захаровой, указала, что диссертация является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне. Работа представляет научную и практическую значимость, содержит решение

актуальной научно-практической проблемы : изучение новых звеньев патогенеза хронических гнойных риносинуситов и иммунокорректирующем лечении, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальностям: 14.01.03 - болезни уха, горла и носа и 14.03.03 – патологическая физиология.

Соискатель имеет 42 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 42 работы, опубликованных в рецензируемых научных изданиях 15.

1. Цыбиков, Н.Н. Уровень цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови и назальном секрете при хроническом полипозном риносинусите / Н.Н. Цыбиков, Е.В. Егорова, Е.В. Пруткина [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал – 2010. - №1. – С. 67-69.

1. В научной статье приведены данные о содержании цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови и назальном секрете здоровых и больных хроническим полипозным риносинуситом. Показано, что хронический полипозный риносинусит развивается на фоне разнонаправленных сдвигов в концентрации про- и противовоспалительных цитокинов. Личный вклад автора- 75% (2 страницы из 3).

2. Цыбиков Н.Н. Белок теплового шока HSP-70 и аутоантитела к нему при хроническом гнойном риносинусите / Н.Н. Цыбиков, Е.В. Егорова, В.И. Пересторонин // Рос. оториноларингология – 2011. – №6 (55). – С. 183-186.

Исследовали содержание белка теплового шока-70 и аутоантител к нему в сыворотке крови и назальном секрете здоровых и больных хроническим гнойным риносинуситом. Обнаружено увеличение концентрации этого белка у больных, что обусловлено гиперпродукцией этого белка, как фагоцитирующими клетками, так и микроорганизмами. В полости носа нет ожидаемого повышения уровня аутоантител, что связано спостоянным присутствием микроорганизмов

на слизистой носа и формированием иммунной толерантности. Личный вклад автора- 95% (3 страницы из 4).

3.Егорова Е.В. Экстракорпоральная стимуляция аутолейкоцитов в лечении хронических гнойных риносинуситов / Е.В. Егорова, В.И. Пересторонин, Н.Н. Цыбиков // Фундаментальные исследования. – 2012. – №12. – С. 250-254.

Предложена оригинальная методика лечения хронического гнойного риносинусита, основанная на предварительной экстракорпоральной активации аутолейкоцитов. Выяснилось, что предлагаемый способ терапии по сравнению с традиционными методами лечения сопровождается более быстрой санацией околоносовых пазух. Личный вклад автора – 95%

(4 страницы из 5).

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от:

1. Полетаева Александра Борисовича, доктора медицинских наук, профессора, научного руководителя медицинского исследовательского центра «Иммункулус». В отзыве отмечено, что все аутоантитела выполняют двойную функцию: с одной стороны элиминируют избыток антигенов, а с другой усиливают альтернативную фазу воспаления и тем самым участвуют в хронизации процесса.
2. Волкова Александра Григорьевича, заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Автор указывает на большое количество пациентов, которым проводилась местная терапия путем введения в пазухи носа взвеси аутолейкоцитов, предварительно инкубированных тимогеном экстракорпорально, что сопровождалось закономерным изменением всех исследуемых показателей, свидетельствующих о развитии саногенетических реакций и подтверждается клиническим улучшением.

3. Киселева Алексея Борисовича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой оториноларингологии стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Отзыв содержит заключение о том, что объем наблюдений с использованием контрольной группы больных, полученные результаты, подвергнутые статистической обработке, являются достаточными для обоснования достоверности основных научных положений, сформулированных в диссертации. Отмечено, что местная резистентность обусловлена фагоцитарной активностью нейтрофилов, которая значительно усиливается после инкубации интактных лейкоцитов с назальным секретом.

4. Гюсана Арсентия Ониковича, заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой оториноларингологии – хирургии головы и шеи Медицинского института ФГБОУ ВПО Северо-Кавказской государственной гуманитарно-технологической академии Минобрнауки РФ.

Продемонстрировано участие цитокинов, иммуноглобулинов, нейронспецифической енолазы, белка теплового шока-70, α -дефензинов и эндотелина в патогенезе хронического гнойного риносинусита на местном и системном уровне. Показана роль аутоантител к этим антигенам в механизмах развития этого заболевания.

5. Куликова Владимира Павловича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Автор отмечает высокую научную новизну проделанной работы. Особый интерес представляют новые сведения об участии эндотелина, белка теплового шока-70, α -дефензинов, нейронспецифической енолазы в патогенезе данного заболевания. Одним из важных результатов диссертационного исследования является обнаружение аутоантител класса sIgA к изучаемым антигенам.

6. Хрусталевой Елены Викторовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой оториноларингологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Очень интересные данные получены при инкубации лейкоцитов с назальным секретом, вследствие чего усиливается экспрессия и секреция тканевого фактора и повышаются прокоагулянтные свойства слизи. Оригинальный способ местного лечения больных хроническим гнойным риносинуситом, основанный на экстракорпоральной активации аутолейкоцитов тимогеном с последующим введением в пазухи носа, сопровождается снижением уровня провоспалительных цитокинов, α -дефензинов, увеличением концентрации IgA, sIgA и уровня аутоантител в назальном секрете, а также клиническим улучшением.

7. Еникеева Дамира Ахметовича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии ГБОУ ВПО «Башкирского государственного Медицинского университета».

Научная новизна работы состоит в изучении новых звеньев патогенеза ХГРС и разработке на их основе метода иммунокоррекции на фоне стандартной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы несомненны, так как доказана роль про- и противовоспалительных цитокинов, эндотелина, белков теплового шока, нейронспецифической енолазы и антител к миелин-ассоциированному гликопротеину в патогенезе хронических риносинуситов.

Разработанный способ местного лечения больных хроническим гнойным риносинуситом позволяет быстрее купировать обострение заболевания и сократить сроки лечения.

8. Каде Азамат Халидовича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Отзыв содержит заключение о том, что диссертационная работа Е.В. Егоровой является завершенным научным исследованием, решающим крупную научную

задачу и имеющую важное теоретическое и практическое значение. Практические рекомендации, предлагаемые автором, могут служить руководством для других клиник, занимающихся лечением патологии ЛОР-органов.

9. Никитина Константина Александровича, доктора медицинских наук, профессора кафедры оториноларингологии с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

Отмечено, что диссертационное исследование Егоровой Е.В. посвящено актуальным проблемам – патогенезу и повышению эффективности лечения больных ХГРС. В автореферате ясно и достаточно полно отражены материалы диссертации, выводы и практические рекомендации сформулированы четко, полностью соответствуют задачам исследования и в полной мере подтверждаются материалами работы, анализом клинических данных и современными статистическими методами.

10. Филимонова Сергея Владимировича, доктора медицинских наук, профессора кафедры оториноларингологии с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

Отмечено, что достоверность положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных автором, не вызывает сомнений, так как они основаны на большом клиническом материале.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их активной научной и практической деятельностью в области лечения и профилактики заболеваний околоносовых пазух и патологии ЛОР органов, что соответствует требованиям Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней».

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана научная концепция патогенеза хронического гнойного риносинусита, доказана патогенетическая роль дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФа. Впервые показано, что при развитии хронического гнойного риносинусита в назальном секрете накапливаются: белок теплового шока (HSP-70), α -дефензины (HNP- 1-3) и нейронспецифическая енолаза (NSE), принимающие участие в патогенезе данного заболевания;

- предложена оригинальная научная гипотеза, заключающаяся в том, что аутоантитела не только элиминируют избыток антигенов, но и формируют иммунные комплексы в назальном секрете, которые приводят к вторичному повреждению слизистых носа и пазух и хронизации воспаления;

- предложен новый и эффективный способ лечения хронического гнойного риносинусита, путем введения в пазухи носа взвеси аутолейкоцитов, предварительно активированных тимогеном *in vitro*, что сопровождается активацией самогенетических реакций и клиническим улучшением течения заболевания;

- доказано, что в механизме развития хронического гнойного риносинусита принимают участие аутоантитела к цитокинам, белку теплового шока HSP-70, α - дефензинам, нейромаркерам, эндотелину. Причем в сыворотке крови аутоантитела представлены классом IgG, а в назальном секрете – sIgA;

- введено новое понятие «гематоназальный барьер», обладающий селективной проницаемостью для биологически активных веществ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказаны патогенетические звенья развития хронического гнойного риносинусита, реализуемые дисбалансом компонентов врожденного иммунитета полости носа и пазух, применительно к проблематике диссертации результативно эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов использован способ лечения заболевания путем введения в пазухи носа, активированных тимогеном аутолейкоцитов;

- изложены идеи, аргументы и выводы, которые вносят существенный вклад в формирование целостного представления о патогенетических механизмах развития хронического воспалительного процесса слизистых организма вообще, и хронического гнойного риносинусита в частности;

- раскрыты основные патофизиологические механизмы развития хронического гнойного риносинусита, заключающиеся во вторичном повреждении слизистой носа и околоносовых пазух избытком местно сформированных провоспалительных цитокинов, разнообразными иммунными комплексами, протеазами, с последующим формированием «порочного» круга;

- изучены саногенетические реакции организма в ответ на введение в пазухи носа аутолейкоцитов, активированных *in vitro* тимогеном и заключающихся в нормализации показателей врожденного иммунитета в полости носа и околоносовых пазухах;

- проведена модернизация известного способа иммунотерапии хронических гнойных риносинуситов, заключающаяся в активации аутолейкоцитов тимогеном с последующим введением в околоносовые пазухи.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработана и внедрена схема местного лечения больных хронического гнойного риносинусита, которая позволяет улучшить показатели врожденного и приобретенного иммунитета, а так же оценить эффективность медикаментозной терапии при обострении хронического гнойного риносинусита;

- определены перспективы практического использования динамики антигенов и аутоантител в слизи носа в диагностике, прогнозе и течении хронических риносинуситов;

- создана модель эффективного применения новой терапии хронических риносинуситов;

- представлены рекомендации практическим врачам-оториноларингологам «Прогностические критерии течения хронических гнойных риносинуситов» по

динамике цитокинов, нейромаркеров, белка теплового шока-70, эндотелина, α -дефензинов и аутоантител к ним.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- результаты получены на современном сертифицированном оборудовании с использованием современных статистических программ с использованием компьютерных программ Statistica, версия 6,0, пакета программ Biostat и Microsoft Excel 2003;

- теория построена на основе известных данных о резистентности полости носа и отдельных звеньях патогенеза хронических риносинуситов. Теория согласуется с ранее опубликованными исследованиями;

- идея базируется на обобщении мирового опыта представлений о механизмах хронических воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух, а так же современных клинических наблюдениях;

- использованы собственные данные, а так же известные ранее сведения, в которых обобщены теоретические предпосылки формирования патогенеза хронических риносинуситов, а так же практическое использование методов иммунотерапии воспалительных процессов;

- установлено совпадение полученных результатов с данными представленными в различных источниках литературы по диагностике, прогнозированию и местной иммунотерапии хронических гнойных риносинуситов;

- использованы современные статистические способы обработки полученных результатов, соответствующие общепринятым принципам статистического анализа.

Личный вклад соискателя (95%) состоит в:

- определении проблематики исследования, изучении данных литературы, формулировании цели и задач, сборе полученных сведений, интерпретации результатов анализов лабораторного обследования пациентов под руководством научного руководителя, формулировании выводов и практических рекомендаций.;

- доля участия автора: в сборе информации – до 90%, в математико-статистической обработке – более 85%, в обобщении и анализе материала – 100%, формировании выводов и рекомендаций – 100%. В целом вклад автора превышает 90%.

На заседании 23.04.2015г. диссертационный совет Д 208.090.04 принял решение присудить Егоровой Елене Владимировне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 5 докторов наук по специальности 14.01.03- болезни уха, горла и носа и 5 докторов наук по специальности 14.03.03-патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 5 человек, проголосовали: «за» - 22, «против» - 1, «недействительных бюллетеней» - нет.

Председатель
диссертационного совета Д 208.090.04
доктор медицинских наук
профессор

ОРЕХОВА Людмила Юрьевна

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.090.04
доктор медицинских наук
доцент

ТКАЧЕНКО Татьяна Борисовна

«23» апреля 2015