

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Калининой Наталии Михайловны о диссертационной работе Безруковой Евгении Валерьевны «Иммуотропная терапия воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы исследования

Эпидемиология таких заболеваний как острый назофарингит, острый и хронический риносинусит отражает их высокую распространенность, социально-экономическое значение и влияние на здоровье населения. В среднем взрослый человек переносит 2-4 эпизодов острой респираторной инфекции, а дети до 6-10 эпизодов в год. Хронические риносинуситы встречаются у 5-12% населения.

Изучение мукозального иммунитета при заболеваниях верхних дыхательных путей является крайне актуальным направлением в современной медицине. Это связано с ключевой ролью мукозального иммунитета в защите организма от инфекции, поддержания гомеостаза слизистых оболочек и предотвращении развития хронических воспалительных процессов. Аналитическая оценка механизмов мукозального иммунитета может способствовать разработке новых подходов к профилактике и лечению воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Это особенно важно в условиях роста хронических заболеваний, атопий, антибиотикорезистентности, а также повышения качества жизни пациентов. Однако применение иммуотропных средств в оториноларингологии изучено недостаточно.

Диссертационная работа Безруковой Евгении Валерьевны направлена на решение этих проблем. В своем исследовании автор предложил клинико-диагностический алгоритм оценки функциональной активности

мукозального иммунитета, включающего определение концентраций цитокинов семейства интерлейкина-1: провоспалительного цитокина IL-1 β и противовоспалительного IL-1Ra, функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа, структуры эпителиоцитов цилиндрического назального эпителия, тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы носовых секретов.

Интерес в изучении IL-1 β заключается в том, что цитокины семейства IL-1 служат ключевыми медиаторами воспаления и защитных реакций и регулируют процессы посттравматического восстановления тканей. Цитокин IL-1 секретируется непосредственно в очаге поражения и его уровень в биологических жидкостях часто коррелирует с тяжестью клинических проявлений. В настоящее время изучены системные реакции и уровень секреции IL-1 β и его рецепторного антагониста в крови у пациентов с затяжными и хроническими формами риносинусита, тогда как на локальном уровне участие его в патогенезе заболеваний носа и околоносовых пазух практически не изучено.

Иммуномодулирующие препараты, предлагаемые автором диссертации для комплексного лечения острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, представляют собой, с одной стороны разные классы препаратов: рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$, синтетический дипептид γ -D-глутамил-L-триптофан, натуральные грибные β -D-глюканы, рекомбинантный IL-1 β , с другой стороны, эти средства являются модификаторами биологических реакций, т.е. веществами, регулирующими иммунный ответ организма, воздействующими на терапевтические мишени – важные для патогенеза заболевания.

Несмотря на то, что интерфероны 1 типа и, в частности IFN- $\alpha 2b$, имеют длительную историю применения для лечения и профилактики вирусных заболеваний, сложилось мнение, что эти препараты хорошо зарекомендовали себя в терапии вирусных гепатитов, но при сезонных ОРВИ они более эффективны в качестве профилактических средств. Однако,

интерфероны обладают мощным иммуномодулирующим действием и способны оптимизировать иммунный ответ. Дипептид γ -D-глутамил-L-триптофан обладает иммуностимулирующим действием на клеточный и гуморальный иммунитет, повышает антибактериальную и противовирусную резистентность, обладает иммуномодулирующими свойствами, в частности принимает участие в нормализации количества Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток и их соотношений.

Важной разработкой является консервативное лечение хронического полипозного риносинусита, осложненного сопутствующей бронхиальной астмой на основе локального применения композиции иммуотропных средств: рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и дипептида γ -D-глутамил-L-триптофан. Предлагаемые средства способствуют переключению Т2 - профиля иммунного ответа на Т1, способствуя уменьшению объема полипозной ткани. Это особенно важно, учитывая, что в настоящее время стала внедряться генно-инженерная биологическая терапия, которая применяется для лечения тяжелых форм неконтролируемого полипозного процесса, тогда как начальные формы, практически остаются без внимания.

Особого внимания заслуживает применение иммуотропного лечения на основе грибных β -D-глюканов, таких социально важных заболеваний, как острого назофарингита вирусного генеза, острого гнойного риносинусита и оптимизация применения новой формы рекомбинантного IL-1 β в виде геля для лечения затяжной и хронической формы риносинусита.

Таким образом, работа Безруковой Евгении Валерьевны вносит значительный вклад в совершенствование консервативных методов лечения острой и хронической патологии верхних дыхательных путей, повышая эффективность лечения, улучшая качество жизни и риски развития осложнений.

Научная новизна

Научная новизна диссертации Безруковой Е.В. заключается в том, что автор разработал и внедрил в клиническую практику алгоритм диагностики мукозального иммунитета, основанный на определении соотношения провоспалительного цитокина IL-1 β и противовоспалительного цитокина IL-1Ra, бактерицидной активности нейтрофилов, структурной целостности эпителиоцитов цилиндрического эпителия слизистой оболочки носа. Впервые предложена оценка состояния тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы на локальном уровне, что подтверждено Патентом РФ.

В работе показано, что при острых и хронических заболеваниях происходят разнонаправленные изменения концентраций цитокинов семейства интерлейкина-1, что позволило дифференцировано подойти к назначению иммуномодулирующих средств.

Важным вкладом является разработка новых композиций рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном для лечения острого назофарингита и хронического полипозного риносинусита, осложненного бронхиальной астмой (патент РФ № 2672861 от 20.11.2018 г., патент РФ №2789513 от 06.02.2023 г.).

Предложено применения новой лекарственной формы рекомбинантного IL-1 β в виде геля и доказана его эффективность в лечении затяжной и хронической формы гнойного риносинусита.

Внедрено применение β -D-глюканов грибного происхождения для лечения острых воспалительных процессов вирусного и бактериального генеза, а также при коинфекциях (сочетание ОГРС и Ковид-19).

Теоретическая и практическая значимость

В работе расширено представление об иммунопатогенезе хронического полипозного риносинусита, что позволило выделить 3 эндотипа заболевания, различающихся по продукции провоспалительного цитокина — интерлейкина-1 β , соотношению содержания в назальных секретах IL-1Ra/IL-1 β и характера клеточной инфильтрации ткани полипов.

Проанализирована роль иммунных механизмов в регенерации слизистой оболочки ВДП при лечении препаратами, активирующими механизмы врожденного иммунитета, и препаратами заместительного действия, реактивирующими течение воспаления.

Практическая значимость работы Безруковой Е.В. заключается в разработке и внедрении в клиническую практику новых подходов к диагностике и лечению острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей, которые могут существенно улучшить результаты лечения. Применение иммуномодулирующих препаратов в дополнении к стандартной терапии уже доказало свою эффективность в клинических условиях и позволило улучшить функциональное состояние мукозального иммунитета.

Автором разработаны и внедрены: учебное пособие «Клинико-морфологическая диагностика и оценка эффективности иммунокорригирующего лечения хронического полипозного риносинусита» и учебно-методическое пособие «Применение иммуномодулирующих средств для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей». Эти материалы могут быть использованы в деятельности врачей иммунологических, патологоанатомических и оториноларингологических направлений.

Представленные в диссертации способы лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей уже внедрены в практическое здравоохранение, что подчеркивает их значимость и востребованность.

Полученные автором результаты могут быть использованы в повседневной практике врачей-оториноларингологов, иммунологов в условиях амбулаторной и стационарной помощи.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации Безруковой Е.В., подтверждается использованием современных методов диагностики, лечения и анализа данных, а также значительным объемом клинического материала. В исследование было включено 488 человек с различными формами острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП и 61 практически здоровый человек, что обеспечило статистическую значимость полученных результатов и делает выводы работы обоснованными.

Автор применил малоинвазивные, доступные и современные методы исследования, что позволило получить данные о состоянии мукозального иммунитета у практически здоровых людей и при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Предложенные методы позволили достаточно объективно оценить эффективность предлагаемых способов лечения.

Клинические результаты, представленные в работе, подтверждают эффективность предложенных способов лечения. Применение иммуностимулирующих препаратов в сочетании со стандартной терапией позволило уменьшить сроки течения болезни на несколько дней.

Автор использовал современные методы статистической обработки данных, которые соответствуют всем актуальным требованиям медицинских исследований. Это позволило не только объективно оценить результаты лечения, но и сделать обоснованные выводы по предложенным методикам.

Таким образом, обоснованность научных положений в диссертации подтверждается комплексным подходом, включающим современные методы

диагностики, лечения и статистической обработки данных. Это обеспечило высокую степень достоверности выводов и практическую применимость предложенных способов диагностики и лечения острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Структура и содержание диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ на 326 страницах машинописного текста, содержит введение, 8 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 80 рисунками. Библиографический указатель включает 492 источника.

Введение. Во введении автор обосновывает актуальность исследования, которая заключается в необходимости повышения эффективности острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Важность работы обоснована высокой частотой данного заболевания, вероятностью осложнений, что требует разработки новых способов лечения, направленных на улучшение состояния функциональной активности мукозального иммунитета, снижение длительности заболевания и предупреждение осложнений. Автор формулирует цель исследования, заключающейся в повышении эффективности лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей путем разработки новых методов иммуотропной терапии, основанных на интегральной оценке функционального состояния мукозального иммунитета и ставит четкие задачи, направленные на решение актуальных проблем в оториноларингологии.

Глава 1. Обзор литературы. Глава 1 посвящена анализу современной научной литературы, посвященной вопросам патогенеза, диагностики и лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Особое внимание уделено возможностям применения разных классов иммуотропных средств в оториноларингологии. В обзоре литературы

подчеркивается, что актуальной научной проблемой является необходимость разработки новых эффективных схем лечения воспалительных заболеваний ВДП для снижения частоты их обострений на основе конкретизации, дополнения и обоснования особенностей местного иммуногенеза и механизма действия иммуотропной терапии.

Глава 2. Материалы и методы исследования. Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Обследовано и пролечено 488 человек с различными острыми и хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей. Автор подробно описывает методы диагностики, способы лечения, а также примененные методы статистической обработки данных.

Глава 3. Комплексная система оценки морфофункционального состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей практически здоровых лиц. Третья глава посвящена интегральной системе оценки функционального состояния мукозального иммунитета практически здоровых людей.

Для анализа состояния мукозального иммунитета автором предложена оценка в носовых секретах концентраций цитокинов семейства интерлейкина 1: провоспалительного IL-1 β и противовоспалительного IL-1Ra и их соотношение IL-1Ra/IL-1 β , определение тиолдисульфидного равновесия в виде расчета тиолдисульфидного коэффициента, отражающего состояние неферментного звена антиоксидантной системы. Также предложены цитологические методы в виде визуальной оценки риноцитогамм и количественного вычисления коэффициентов деструкции эпителиальных клеток цилиндрического эпителия: среднего показателя деструкции и индекса цитолиза клеток, среднего цитохимического коэффициента нейтрофилов. Предложенные методики малоинвазивны, доступны и позволяют в достаточной степени оценить состояние мукозального иммунитета полости носа. Полученные референтные значения могут быть

использованы в качестве контрольных цифр при описании различных форм заболеваний верхних дыхательных путей и оценке эффективности лечения.

Глава 4. Обоснование применения иммуотропной терапии острого назофарингита, острого, затяжного хронического риносинусита, хронического полипозного риносинусита.

В четвертой главе автор выдвигает обоснование применения иммуотропных препаратов различной направленности на основании формы заболеваний и особенностей функциональной активности мукозального иммунитета. Обосновано, что для лечения ОНФ и ОГРС показано применение средств, оптимизирующих активность врожденного иммунитета и коммуникацию врожденного и приобретенного иммунитета, таких как рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамилтриптофаном или грибных β -D-глюканов. При затяжных и хронических формах воспаления показано применение средств, оказывающих заместительное и стимулирующее действие на мукозальный иммунитет слизистой оболочки носа, например, рекомбинантного IL-1 β .

Проведено большое и кропотливое аналитическое исследование особенностей мукозального иммунитета и морфологических изменений слизистой оболочки при хроническом полипозном риносинусите. Проведено уточнение патогенетических особенностей различных форм полипозного процесса. Выделена группа пациентов с хроническим полипозным риносинуситом с подтвержденным Т-2 иммунным ответом, для которых была разработана и предложена новая иммуотропная композиция, состоящая из рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и γ -D-глутамилтриптофана.

Глава 5. Оценка эффективности применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамилтриптофаном и β -D-глюканов в лечении острого назофарингита.

Пятая глава содержит сравнительный анализ эффективности лечения острого назофарингита на основе комплексного лечения, включающего иммуотропную терапию и стандартными способами лечения. Для лечения

использованы в качестве контрольных цифр при описании различных форм заболеваний верхних дыхательных путей и оценке эффективности лечения.

Глава 4. Обоснование применения иммуотропной терапии острого назофарингита, острого, затяжного хронического риносинусита, хронического полипозного риносинусита.

В четвертой главе автор выдвигает обоснование применения иммуотропных препаратов различной направленности на основании формы заболеваний и особенностей функциональной активности мукозального иммунитета. Обосновано, что для лечения ОНФ и ОГРС показано применение средств, оптимизирующих активность врожденного иммунитета и коммуникацию врожденного и приобретенного иммунитета, таких как рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ в сочетании с пептидом γ -D-глутамилтриптофаном или грибных β -D-глюканов. При затяжных и хронических формах воспаления показано применение средств, оказывающих заместительное и стимулирующее действие на мукозальный иммунитет слизистой оболочки носа, например, рекомбинантного IL-1 β .

Проведено большое и кропотливое аналитическое исследование особенностей мукозального иммунитета и морфологических изменений слизистой оболочки при хроническом полипозном риносинусите. Проведено уточнение патогенетических особенностей различных форм полипозного процесса. Выделена группа пациентов с хроническим полипозным риносинуситом с подтвержденным Т-2 иммунным ответом, для которых была разработана и предложена новая иммуотропная композиция, состоящая из рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и γ -D-глутамилтриптофана.

Глава 5. Оценка эффективности применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с γ -D-глутамилтриптофаном и β -D-глюканов в лечении острого назофарингита.

Пятая глава содержит сравнительный анализ эффективности лечения острого назофарингита на основе комплексного лечения, включающего иммуотропную терапию и стандартными способами лечения. Для лечения

предложено два способа: интраназальное применение композиции средств-рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ и γ -D-глутамилтриптофана и пероральное применение β -D-глюканов грибного происхождения.

Автор показывает, что применение предложенных иммуотропных средств позволяет сформировать быструю динамику купирования клинических симптомов заболеваний (3-5 дней), уменьшить в носовых секретах концентрацию провоспалительного цитокина IL-1 β до уровня здоровых людей, не вызывая его избыточной продукции, что ограничивает распространение патологического процесса в близлежащие органы и нижние отделы дыхательного тракта.

Глава 6. Оценка эффективности иммуотропной терапии острого, затяжного и хронического гнойного риносинусита.

В 6 главе рассматривается эффективность разработанного комплексного и стандартного лечения пациентов с острым, затяжным и обострением хронического гнойного риносинусита. Показано, что предлагаемое комплексное лечение с применением иммуотропных средств, так и стандартное лечение способствуют улучшению состояния пациентов снижают симптоматику заболеваний. Однако применение предлагаемого комплексного лечения способствовало купированию симптомов заболевания в более короткие сроки и приводило значения изучаемых показателей, характеризующих функциональную активность мукозального иммунитета, к значениям практически здоровых людей. Это является значимым эффектом, так как оптимизированное состояние местного иммунитета может способствовать профилактике осложнений и рецидивов заболевания.

Для лечения острого гнойного риносинусита предложено дополнение стандартной терапии приемом грибных β -D-глюканов перорально, которое продемонстрировало положительную эффективность, вследствие усиления динамики клинических симптомов острого гнойного риносинусита, полного выздоровления к 10 дню лечения и нормализации концентраций цитокинов семейства IL-1, восстановление тиол-дисульфидного потенциала и

бактерицидной активности нейтрофилов, восстановлению структур эпителиоцитов цилиндрического эпителия слизистой оболочки полости носа.

Автор предложил для лечения затяжной формы острого гнойного риносинусита и обострения хронического гнойного риносинусита локальное применение отечественного препарата рекомбинантного провоспалительного цитокина IL-1 β в виде геля, что обеспечило изменение направленности развития хронического воспаления в сторону его обострения. Это позволило в верхнечелюстных пазухах перераспределить концентрации цитокинов IL-1 β и IL-1RA, что способствовало репарации слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, снижению выраженности симптомов заболевания.

Глава 7. Оценка эффективности терапии хронического полипозного риносинусита с сопутствующей бронхиальной астмой. В седьмой главе представлены результаты лечения пациентов с хроническим полипозным риносинуситом с сопутствующей бронхиальной астмой. Автором разработана композиция, основными действующими веществами которой являются рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ и γ -D-глутамилтриптофан и предложен способ введения непосредственно в полипозную ткань. Проведенный анализ результатов свидетельствовал об эффективности предлагаемого способа, так как удалось добиться снижения объема полипозной ткани почти в два раза. Однако при отмене препарата, объем ткани вновь увеличился, но это говорит о том, что необходимы повторные курсы терапии.

Глава 8. Разработка и оценка эффективности композиций лекарственных средств на основе иммуностропных препаратов для профилактики и лечения острых и хронических воспалительных заболеваний ВДП.

В восьмой главе описана разработка маршрутизации, клико-диагностического алгоритма и оценка эффективности предлагаемых автором композиций на основе коэффициента наглядности. Автором подчеркивается, что внедрение в лечебную практику новых технологий и методов лечения

острых и хронических заболеваний ВДП диктует необходимость обеспечения маршрутизации пациентов и ее стандартизации в рамках государственной региональной системы здравоохранения.

Итогом данной главы является заключение, что при всех проанализированных вариантах лечения пациентов с острым и хроническим воспалением ВДП добавление разработанных композиций иммуностропных средств к стандартному лечению или применение их в виде монотерапии позволило многократно повысить эффективность лечения по сравнению со стандартными схемами лечения и рекомендовать их внедрение в клиническую практику на всех уровнях оказания медицинской помощи по профилю «оториноларингология».

Заключение. В заключении автор подводит итоги проделанного исследования, формулируя основные выводы и давая практические рекомендации по улучшению эффективности лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей. Результаты могут быть использованы для разработки новых стандартов лечения пациентов с воспалительной патологией верхнего дыхательного тракта, а также для дальнейшей оптимизации предложенного лечения.

Замечания и предложения

Принципиальных замечаний нет. В тексте встречаются опечатки, имеются стилистические погрешности, но они не снижают научно-практической значимости диссертации.

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. После прочтения диссертационного исследования, стало ясно, что важным вкладом является разработка новых композиций рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с пептидом γ -D-глутамил-L-триптофаном для лечения острого назофарингита и хронического полипозного риносинусита. Какие механизмы взаимодействия препаратов задействованы при лечении затяжной хронической формы гнойного риносинусита?
2. Чем определяется выбор использованных в работе статистических методов обработки полученных результатов?

Заключение

Диссертация Безруковой Евгении Валерьевны «Иммуотропная терапия воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология, является самостоятельным, законченным научным исследованием, в котором содержится решение важной научной проблемы по применению иммуотропных средств в оториноларингологии и вносит значительный вклад в совершенствование консервативных методов лечения острой и хронической патологии верхних дыхательных путей, повышая эффективность лечения, улучшая качество жизни и риски развития осложнений, что имеет существенное значение для практической и фундаментальной медицины, а именно оториноларингологии и иммунологии.

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных данных, диссертационная работа полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Безрукова Е.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник НИО
лабораторной диагностики НИЦ
ФГБУ " Всероссийский Центр экстренной
и радиационной медицины имени А.М. Никифорова"
доктор медицинских наук, профессор

 Калинина Н.М.

Подпись д.м.н., профессора Калининой Н.М. заверяю

Ученый секретарь диссертационного совета 04.1.001.01

к.м.н. доцент



 14.04.2025 Санников М.В.

Название и адрес организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, E-mail: medicine@nrcerm.ru, Тел. +7 (812) 339-39-39.