

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.03

**на базе Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования»**

Минздрава России на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 06 февраля 2024г., № 1

О присуждении Савушкиной Елизавете Юрьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Иммунологические характеристики ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном риносинусите»** по специальностям 3.1.3 Оториноларингология (медицинские науки) и 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) принята к защите 5 декабря 2023 г., протокол № 4-б диссертационным советом 21.3.054.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, приказ № 561/нк от 03.06.2021г.

Соискатель Савушкина Елизавета Юрьевна, 1992 года рождения, в 2016 году окончила ФГАОУ высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

Савушкина Елизавета Юрьевна с 2018 по 2022г. обучалась в заочной аспирантуре по специальности «оториноларингология» в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Диссертация выполнена в отделении оториноларингологии и хирургическом отделении консультативно-диагностического центра (КДЦ) с Дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

Савушкина Е.Ю. с февраля 2021 года по настоящее время работает врачом – оториноларингологом хирургического отделения КДЦ с Дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. С декабря 2021 г. по настоящее время младший

научный сотрудник отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского.

Научные руководители:

Егоров Виктор Иванович, д.м.н., доцент, руководитель отделения оториноларингологии, заведующей кафедрой оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и

Курбачева Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий отделением «Бронхиальная астма (№ 85)» ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.;

Оппоненты:

- **Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ «Московского Государственного Медико-Стоматологического Университета им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

- **Козлов Иван Генрихович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института последипломного образования ФГАОУ высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России

- дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Положительный отзыв составлен заведующим кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России д.м.н., профессором Абдулкеримым Хийира Тагировичем и утверждён ректором ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России, д.м.н, профессором, академиком РАН Ковтун Ольгой Петровной.

Соискатель имеет 9 научных работ, которые посвящены исследованию процессов ремодулирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном риносинусите, из них 3 в журнале Scopus и 8 ВАК.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Е.Ю.Савушкина,. Опыт работы центра диагностики и лечения полипозного риносинусита. / 1. Егоров В.И., О.М. Курбачева, Е.Л. Савлевич, К.Н. Шачнев, М.Е. Дынева, А.К. Кондаков // Российская оториноларингология ; – 2020. – Т.19, № 6. – С. 8 – 15 <https://entru.org/2020-6-8-15.html>

2. Е.Ю.Савушкина. Полипозный риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой: клинические особенности и клеточная характеристика локального и системного воспаления. / Курбачёва О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Салевич Е.Л, Ковчина В.И., Никольский А.А., Хаитов М.Р.. // Российский аллергологический журнал; – 2020. № 1(17). – С. 32-40 с.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от доктора медицинских наук, Никифоровой Галины Николаевны, профессора кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Отзыв положительный, замечаний не содержит.

2. Отзыв от кандидата медицинских наук, Павловой Ксении Сергеевны, ведущего научного сотрудника Отделения Бронхиальной астмы ФГБУ ГНЦ – Институт иммунологии ФМБА России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере оториноларингологии и иммунологии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

–**доказано**, что у пациентов с изолированным ПРС в полипозной ткани обнаруживается статистически значимая высокая экспрессия гена VEGF по сравнению с группами сравнения (без ПРС, ПРС в сочетании с БА и IgE-зависимой аллергией, ПРС в сочетании с неаллергической БА). Также во всех исследуемых группах больных с ПРС выявлено статистически значимое снижение экспрессии гена APRIL по сравнению с группой «Норма». Блокировку воспалительного процесса, реализуемого при посредничестве этих факторов роста, можно рассматривать как стратегию лечения при рецидивирующем ПРС вне зависимости от коморбидности;

–**доказано**, что для больных из групп ПРС в сочетании с бронхиальной астмой как аллергической, так и неаллергической, характерна статистически значимая высокая экспрессия IL-25 и TSLP по сравнению с группой «Норма». Кроме того, у больных с ПРС и респираторной аллергией выявлено повышение локальной экспрессии гена IL-33 по сравнению с ПРС в сочетании с неаллергической и при изолированном ПРС.

Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь толщины стромы слизистой оболочки носа с уровнем экспрессии IL25 в группе больных ПРС в сочетании с респираторной аллергией. В группе изолированного ПРС обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь размера базальной мембраны с IL25 и TSLP. Вышеперечисленные результаты свидетельствуют о принципиальной роли аларминов у данной категории больных, а таргетная терапия моноклональными антителами против этих цитокинов должна рассматриваться индивидуально с учетом этих особенностей у данной когорты больных;

- **выявлена** статистически значимая обратная корреляционная связь между размером базальной мембраны и экспрессией гена лиганда APRIL в группе ПРС в сочетании с респираторной аллергией. Это говорит о том, что при разных фенотипах ПРС активность воспаления контролируется цитокинами разнонаправленного действия, что влияет на ремоделирование слизистой оболочки, а в конечном результате, на клиническое течение ПРС;

- **разработан** сводный алгоритм подбора терапии, основанный на данных проведенного сравнительного анализа по характеру клинической картины разных фенотипов ПРС, особенностей экспрессии генов патогенетически значимых цитокинов, а также результатов морфологических изменений полипозной ткани, и доказана его эффективность.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **определены** особенности патогенеза воспалительного процесса при разных фенотипах ПРС, происходящего с участием факторов роста, эпителиальных аларминов, что приводит к ремоделированию слизистой оболочки;

- **обосновано**, что сочетание ПРС с БА приводит к изменению в процессах ангиогенеза и пролиферации эпителиальных клеток дыхательных путей пациента, и этот процесс отличается от изменений, свойственных для них как для каждого отдельного заболевания.

- **отмечено**, что пациенты с ПРС в сочетании с неаллергической бронхиальной астмой характеризуются наиболее выраженным локальным воспалительным и фиброзным процессом, тем самым это объясняет часто встречающуюся субэффективность проводимой терапии.

Практическое значение полученных соискателем результатов исследования подтверждается тем, что:

– в проведенном исследовании была определена экспрессия генов различных воспалительных белков в полипозной ткани, отвечающих за активность локального воспаления при разных фенотипах ПРС, которые отвечают за структурные изменения слизистой носа и ОНП при ПРС и, следовательно, за клиническое течение заболевания. Благодаря исследованию, врач – оториноларинголог по характерным жалобам пациента, а также сбору анамнеза, наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний, может определить соответствующий эндотип воспаления и определиться с тактикой дальнейшего лечения. Кроме того, разработанный сводный алгоритм подбора терапии для разных фенотипов ПРС с учетом клинических, молекулярных и морфологических маркеров воспаления, отвечающий принципам персонализированной медицины, поможет правильно подобрать таргетную терапию, снизить процент рецидивирования ПРС, что улучшит качество жизни больных.

Научная новизна исследования заключается в том, что:

– **определена** высокая экспрессия гена VEGF у больных из группы с изолированным ПРС по сравнению с другими группами, что дает основание предположить ведущую роль этого фактора в ремоделировании слизистой оболочки носа у данной категории больных.

– **исследована** экспрессия гена BAFF в ткани полипов пациентов с разными фенотипами ПРС, обнаружено статистически значимое повышение экспрессии данного гена в группе ПРС в сочетании с неаллергической БА и изолированным ПРС по сравнению с группой «Норма» и с группой больных ПРС в сочетании с БА и IgE - зависимой аллергией.

– **доказано**, что в полипозной ткани пациентов с разными фенотипами ПРС статистически значимо снижена экспрессия гена APRIL по сравнению с группой «Норма».

– **впервые проведен** корреляционный анализ экспрессии генов факторов роста, эпителиальных аларминов с морфологическими изменениями полипозной ткани, обнаружены отличия и оценена их роль в клиническом течении разных фенотипов ПРС.

Разработанные в результате исследования сводные алгоритмы подбора терапии для больных разными фенотипами ПРС применяются в лечении данной категории больных в отделении оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и хирургическом отделении КДЦ с Дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Материалы исследования используются при проведении теоретических и практических занятий с ординаторами, аспирантами и курсантами на базе кафедры оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Основные результаты, положения и выводы диссертации используются в лекционном курсе по патологии носа и околоносовых пазух и внедрены в образовательный процесс на кафедре оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» для ординаторов, аспирантов и курсантов.

Оценка достоверности результатов исследования: научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, основаны на результатах обследования большого числа пациентов; кроме того, в работе использованы современные методы инструментальной и лабораторной диагностики для разных фенотипов полипозного риносинусита; статистическая обработка полученных результатов проведена корректно; выводы и практические рекомендации обоснованы, логически следуют из полученных в работе данных и верны.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии Савушкиной Е.Ю. во всех этапах выполнения диссертационного исследования: автор сам проводил обследование пациентов, забор материала для работы, деление пациентов на группы, их подготовкой к лечению. Также автор участвовал в определении экспрессии генов факторов роста и эпителиальных аларминов в полипозной ткани, исследовании ее морфологических особенностей. Автор проводил анализ, статистическую обработку данных, разработал сводный алгоритм подбора терапии разных фенотипов ПРС.

Подготовка материалов для публикаций по теме диссертации производилась автором лично. По материалам диссертации опубликовано **9** научных работ, из них **8** в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных **ВАК** Министерства науки и высшего образования РФ, **3** - в изданиях, включенных в международные базы данных и систему цитирования **SCOPUS**.

Диссертация охватывает поставленные научные задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено этапностью исследования, концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Савушкиной Елизаветы Юрьевны представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых

степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. от 28.08.2017г. №1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.3. Оториноларингология (медицинские науки) и 3.2.7. Иммунология (медицинские науки). На заседании 06 февраля 2024 г. диссертационный совет постановил за решение научной задачи, имеющей значение для развития оториноларингологии и иммунологии, присудить Савушкиной Елизавете Юрьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 12 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (3.1.3. - 9 д.м.н.; 3.2.7. – 3 д.м.н.), участвовавших в заседании, из 24 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 18, против присуждения ученой степени - 1, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Молчанова Лариса Константиновна

Карпова Елена Петровна

«06» февраля 2024 г.