

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Лазаревой Анны Михайловны «Сравнительная характеристика микробиологических, иммунологических и метаболических показателей различных клинико-патогенетических вариантов респираторной аллергии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность работы. Актуальность поднятой в диссертации проблемы обусловлена широкой распространенностью респираторных проявлений аллергии. Так, аллергический ринит развивается почти у четверти населения Земного шара, в ряде случаев представляя собой серьезное, трудно контролируемое заболевание с высоким уровнем коморбидности. Существует концепция фенотипирования и эндотипирования ринита – определение подтипов болезни на основе клиники и патофизиологии заболевания. Фенотипы и эндотипы ринита являются динамическими, тем самым затрудняя диагностику. Не вызывает сомнения влияние патологических процессов в полости носа на ряд органов и систем и, прежде всего, на респираторный тракт. Слизистая оболочка всех отделов респираторного тракта имеет общие структурные и функциональные особенности, что определяет сходную восприимчивость к аллергенам и инфекционным агентам. Поэтому вполне логично рассматривать аллергический ринит как фактор риска развития бронхиальной астмы.

Известно, что у больных с гиперчувствительностью к ряду факторов в 50-60% не выявляется специфическая IgE-опосредованность процессов, которые не относятся к истинным аллергическим. Одним из таких примеров является полипозный риносинусит в чистом виде, либо в сочетании с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов и бронхиальной астмой. Это обосновывает проявленный автором интерес к взаимосвязанным проявлениям респираторной аллергии: атопическому риниту, атопической бронхиальной астме, полипозному риносинуситу и астматической триаде. Только такой дифференцированный подход к

респираторной аллергии может привести к персонализированной медицинской тактике.

Всё это оправдывает поставленную автором цель диссертационного исследования: провести сравнительную характеристику клинко-патогенетических вариантов риносинуситов и бронхиальной астмы в зависимости от генеза аллергического воспаления и уровня поражения респираторного тракта с микробиологических, иммунологических и метаболических позиций. Это исследование имеет не только научное, но и большое прикладное значение.

Объём и структура диссертации. Диссертация написана по классическому плану, и состоит из введения, обзора литературы, главы «Объекты и методы исследования», собственных данных, отраженных в четырех главах, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа представлена на 148 страницах, хорошо иллюстрирована таблицами (11) и рисунками (36).

Во введении отражена актуальность изучаемой проблемы, четко определены цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Изложены положения, выносимые на защиту.

Научная новизна работы не вызывает сомнения. Впервые расставлены акценты наибольшей значимости дисбиотических изменений слизистой оболочки носа, приоритетного характера иммунного реагирования и изменений активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах крови в инициации и формировании аллергической патологии в зависимости от уровня поражения и генеза воспаления респираторного тракта.

На основании полученных результатов впервые с помощью нейросетевого и корреляционного анализа доказано наличие имеющихся специфических дифференциально-диагностических маркеров респираторной атопии и псевдоаллергического воспаления. Нейросетевой и корреляционный анализ подтвердили значимость иммунологических показателей и активности

внутриклеточных ферментов лимфоцитов крови в развитии и прогрессировании аллергического воспаления респираторного тракта.

Положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают цель исследования, конкретны и отвечают на поставленные задачи. Автор выдвигает три положения, которые основаны на проведенном обследовании достаточного числа больных. Представленные положения можно считать доказанными и обоснованными.

Первая глава посвящена обзору литературы и отражает современное состояние изучаемой проблемы от этиологии до патогенеза клинко-патогенетических вариантов аллергического риносинусита и бронхиальной астмы. Рассмотрены вопросы микробиоценоза слизистой оболочки носа, иммунные механизмы формирования аллергического воспаления респираторного тракта. Привлечено внимание к внутриклеточному метаболизму лимфоцитов. Автор не просто анализирует данные доступной литературы, но и высказывает свой взгляд на изучаемую проблему, что показывает профессиональную грамотность и глубокое знание предмета исследований. Материал хорошо изложен, читается с интересом. Список использованной автором литературы включает 226 источников, из них 123 отечественных и 103 иностранных.

Вторая глава – «Объекты и методы исследования», в которой представлены объекты исследования, материалы и методы, использованные в работе. Дана подробная характеристика обследованных групп больных (n=152) и практически здоровых (n=209). В структуре обследованных групп больных выделены: атопический риносинусит, полипозный риносинусит, атопическая бронхиальная астма и астматическая триада. Четко определены критерии включения в исследование. В работе использованы клинические, аллергологические, микробиологические, современные иммунологические методы (метод проточной цитофлуориметрии и метод твердофазного иммуноферментного анализа) и биоломинесцентный анализ, которые в полной мере позволяют провести оценку показателей, адекватных поставленным задачам. Анализ полученных результатов проведен с использованием стандартных статистических программ с применением

персонального компьютера и соблюдением принципов медико-биологической статистики. Для решения системного анализа использовались нейронные сети, созданные с помощью программы «Panalyzer-2004».

В III, IV, V главах подробно проанализированы и обсуждены результаты изучения микробиоценоза слизистой оболочки носа, иммунологической реактивности с позиции клеточного, гуморального звеньев иммунитета, цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий и внутриклеточного метаболизма лимфоцитов в зависимости от генеза аллергического воспаления и уровня поражения респираторного тракта. Эти главы написаны обстоятельно с глубоким анализом полученных результатов. Выявлены различия в микробном пейзаже слизистой оболочки носа в зависимости от генеза аллергического воспаления. Для атопического риносинусита установлена высокая концентрация семейства *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* и низкое количество *Staphylococcus hominis* относительно полипозного риносинусита. При атопической бронхиальной астме увеличено содержание *Enterococcus* относительно астматической триады и атопического риносинусита. Анализ популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови, уровней общих IgA, IgM, IgG, IgE и секреторного IgA в отделяемом со слизистой оболочки носа, ЦИК-С3d, С1q, концентрации цитокинов в сыворотке крови и назальных смывах в выделенных клинико-патогенетических вариантах респираторной аллергии показал изменения, которые можно считать дифференциально-диагностическими. Определены особенности метаболической активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов крови. При респираторной атопии автором отмечено усиление пластических процессов, интенсификация липидного катаболизма и увеличение скорости как анаэробного, так и аэробного окисления. Воспаление органов респираторного тракта, протекающее по механизмам ложноаллергических процессов, характеризуется интенсификацией аэробных процессов и липидного анаболизма при снижении анаэробных процессов и аминокислотного обмена.

Таким образом, автор убедительно показывает гетерогенность аллергического риносинусита и бронхиальной астмы.

В шестой главе диссертации представлены результаты корреляционного и нейросетевого анализа иммунологических, метаболических и микробиологических показателей выделенных клинико-патогенетических вариантов респираторной атопии и ложноаллергических реакций. Показано, что данные взаимосвязи имеют как общий характер при респираторной аллергии, так и частный – в зависимости от уровня и генеза аллергического воспаления респираторного тракта.

Заключение написано обстоятельно. Подведен итог проделанному исследованию, расставлены акценты на наиболее значимых результатах, намечены перспективы решения поднятой в диссертации проблемы формирования и развития респираторной аллергии. Логично ведётся обсуждение, и обобщаются полученные результаты исследования, с учетом данных литературы. Результаты, полученные при комплексном исследовании, дополняют представления об общих и характерных патогенетических особенностях в зависимости от уровня поражения и генеза аллергического воспаления респираторного тракта. Выделены дифференциально-диагностические маркеры изученных клинико-патогенетических вариантов респираторной аллергии, отражающие микробиоценоз слизистой оболочки носа, приоритетный характер иммунного реагирования и метаболическую активность лимфоцитов.

Выводы логично вытекают из собственных исследований автора и соответствуют поставленным цели и задачам диссертации.

Работа имеет прямую **практическую значимость**. Полученные результаты работы могут быть широко использованы в практическом здравоохранении и учебном процессе. Изобретен «Способ прогнозирования формирования развернутой астматической триады после полипотомии у больных полипозом риносинуситом», который может быть внедрен в практику не только аллергологов-иммунологов, но и оториноларингологов, и

пульмонологов.

Основные результаты работы апробированы на конференциях и конгрессах, различного уровня и широко представлены в печати. По материалам диссертации опубликовано 28 работ, в том числе 8 в журналах рекомендованных ВАК РФ, четыре из которых индексируются в базах Scopus и Web of Science, получен патент на изобретение. Публикации и автореферат дают полное представление о содержании выполненного исследования.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Вместе с тем напрашиваются вопросы, дискуссионного характера:

1. Мне импонируют проявленный вами интерес к микробиоценозу слизистой оболочки респираторного тракта и полученные результаты, поскольку инфекционный генез сенсibilизации вполне возможен. В свое время нами был предложен способ ИФА диагностики IgE опосредованной сенсibilизации к стафилококку. Не связана ли высокая концентрация общего IgE у больных респираторной атопией, не только с сенсibilизацией к выявленным Вами аэроаллергенам, но и с наличием инфекционной аллергии?

2. Какие наиболее значимые диагностические маркеры прогрессирования патологии от ринита до астмы различного генеза Вы можете рекомендовать для использования в клинической практике?

Заключение. Диссертация Лазаревой Анны Михайловны «Сравнительная характеристика микробиологических, иммунологических и метаболических показателей различных клинико-патогенетических вариантов респираторной аллергии», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача, имеющая теоретическое и прикладное значение, направленная на оптимизацию дифференциально-диагностического и прогностического подхода к проблеме аллергического поражения респираторного тракта. Диссертация соответствует всем требованиям ВАК РФ, изложенным в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 № 842

(в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией молекулярных механизмов аллергии
федерального государственного бюджетного учреждения

"Государственный научный центр "Институт иммунологии"

федерального медико-биологического агентства,

доктор медицинских наук

Федоскова Татьяна Германовна

Почтовый адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Телефон: 8 (499) 617-78-44; 8 (499) 618-08-00

Сайт: <http://nrcii.ru>

Сотовый телефон: +7(916) 182-66-09

E-mail: fedoskova@nrcii.ru

