

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Лопатина Андрея Станиславовича на диссертацию Моисеевой Юлии Павловны на тему «Предикторы в формировании клинических фенотипов полипозного риносинусита», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа**

### Актуальность темы исследования

Актуальность изучения полипозного риносинусита обусловлена достаточно высокой распространенностью этой патологии, достигающей до 5% в общей популяции, а также склонностью определенных фенотипов заболевания к прогрессирующему и рецидивирующему течению. Сложность в выборе тактики ведения пациентов, страдающих полипозным риносинуситом, связана с разнообразием этиопатогенетических факторов, предопределяющих разнообразие клинических форм (фенотипов).

С развитием науки и изучением субклеточного уровня появилось разделение полипозного риносинусита на эндотипы в зависимости от иммунного ответа слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Известно, что именно Th2-тип воспалительной реакции сопряжен с рецидивирующим ростом назальных полипов, сопутствующей бронхиальной астмой или аспирином-индуцированным респираторным заболеванием. Поэтому акцент в поиске предикторов отягощенного течения данной болезни был направлен на звенья этого патогенетического механизма – эозинофилы, IL-5, IL-4, IL-13 и др. Наличие их в ткани назального полипа или крови отражает уже реализованную клиническую картину, зависит от медикаментозного лечения и ряда других факторов. Кроме того, иммуногистохимическое исследование, дающее наиболее объективную информацию о типе протекающей иммунной реакции, является сложным и дорогостоящим, что ограничило его внедрение в клиническую практику. В связи с этим проблема прогнозирования отягощенного течения полипозного



риносинусита у впервые выявленных пациентов и развитие превентивного направления по-прежнему остаются актуальными.

В настоящее время аллергологами-иммунологами и пульмонологами осуществлялись попытки не только эндотипирования хронических респираторных заболеваний, но и их генотипирования для более точного прогнозирования течения патологии. В отношении полипозного риносинусита подобных работ крайне мало.

Накопление данных по генетическим предикторам у пациентов с разными клиническими фенотипами полипозного риносинусита может дать ценную информацию, которая позволит прогнозировать течение заболевания и оптимизировать выбор лечебной тактики у этих больных.

### **Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В работе четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на поиск новых диагностических критериев прогнозирования развития клинических фенотипов полипозного риносинусита, а также склонности к рецидивирующему росту назальных полипов у впервые выявленных пациентов. Для решения поставленных задач в исследовании использованы современные информативные методы исследования (эндоскопический осмотр полости носа, компьютерная томография околоносовых пазух, гистологическое исследование ткани полипа, полимеразная цепная реакция в реальном времени для генотипирования). Полученные данные были обработаны адекватными статистическими методами, реализованными в свободной среде разработки программного обеспечения Rstudio Version 1.2.5019.

Достаточный объем выборки и всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, составить практические рекомендации диссертационной работы. Автором корректно обоснованы



положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Представленные таблицы и рисунки логично дополняют текст диссертационного исследования.

Материалы диссертации неоднократно представлялись на всероссийских и международных конференциях, внедрены в практику работы оториноларингологического отделения ФБУ «Центральной клинической больницы гражданской авиации». Основные положения научной работы включены в учебный план циклов для подготовки ординаторов кафедры оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Научная новизна исследования и полученные результаты**

На основании сравнительного математического и научного анализа обоснована и разработана модель логистической регрессии, позволяющая с помощью фенотипических, эндотипических и генетических предикторов рассчитать вероятность риска рецидивирующего роста назальных полипов с точностью 84,5%.

В диссертационном исследовании автор реализовала новое направление в диагностике данной патологии, введя генетический скрининг в виде определения однонуклеотидных полиморфизмов генов-кандидатов для увеличения прогностической ценности математической модели.

Разработаны практические рекомендации для пациентов с полипозным риносинуситом, которые являются носителями мутантных аллелей в полиморфизмах rs3939286 и rs1342326 гена *IL-33*.

### **Полнота изложения основных результатов диссертационного исследования в научной печати**



По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 - в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, 1 - из Перечня Российских изданий, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования Scopus.

### **Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики**

Персонализированный подход в ведении пациентов с полипозным риносинуситом, основанный на анализе предикторов субклеточного и генетического уровней, позволяет развивать превентивное направление в отношении формирования у таких больных отягощенного течения патологии. Внедрение генетического скрининга полипозного риносинусита в клиническую практику не представляет сложности в связи с широким распространением возможности проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени. Сопоставление клинических фенотипов с эндотипами и генотипами патологии увеличивает объем фундаментальных знаний по вовлекаемым в процесс патофизиологическим механизмам, без чего невозможно развитие, внедрение и усовершенствование таргетной терапии, на которую в настоящее время возлагаются большие надежды.

По результатам диссертационного исследования получен патент на изобретение № 2741930 от 29 января 2021 г. «Способ выявления генотипов, предрасполагающих к рецидивированию назальных полипов, у пациентов с полипозным синуситом».

### **Оценка содержания диссертации**





Диссертация выполнена по общепринятому плану в соответствии с требованиями ВАК, написана корректно, хорошо иллюстрирована. Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования; главы результатов собственных исследований; обзора клинических случаев, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 163 наименования (37 русскоязычных, 126 англоязычных) и приложений. Текст проиллюстрирован 15 графиками, 19 таблицами и 3 рисунками.

Актуальность проводимого исследования доступно показана во введении, на её основании четко сформулирована цель. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на её реализацию.

Обзор литературы в полной мере освещает изучаемую проблему, хорошо структурирован, изложение текста последовательное, логичное. В обзоре освещены основные принципы классификации полипозного риносинусита, включая фенотипирование, эндотипирование и генотипирование болезни.

Во второй главе автор описывает дизайн исследования, дает исчерпывающую характеристику обследованных лиц, применявшихся методов обследования и статистической обработки данных.

Главы собственных исследований содержат подробную информацию об этапах проводимого исследования, а также разбор клинических случаев, достаточно иллюстрированы таблицами, что улучшает восприятие текста и значений результатов. Выводы и практические рекомендации, сделанные по результатам диссертационной работы, отражают решение поставленных цели и задач.

В целом диссертация написана хорошим литературным языком.

Замечания по выполненной работе не носят принципиального характера.



## **Соответствие содержания автореферата положениям диссертации**

Автореферат содержит все структурные элементы диссертации в соответствии с требованиями руководящих документов, отвечает содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Моисеевой Юлии Павловны на тему «Предикторы в формировании клинических фенотипов полипозного риносинусита», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, выполненная под научным руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача РФ, Заслуженного деятеля науки РФ Пискунова Геннадия Захаровича, является самостоятельной, завершённой научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная задача – улучшены возможности прогнозирования склонности к рецидивирующему росту назальных полипов на ранних этапах развития заболевания.

Диссертационное исследование Юлии Павловны Моисеевой полностью соответствует пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. от 28.09.2017 г. №1024), а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа. Медицинские науки.

**Официальный оппонент**



доктор медицинских наук (14.01.03 – Болезни уха, горла и носа),  
профессор, ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления  
делами Президента Российской Федерации,  
врач-оториноларинголог

Лопатин А.С.

« 31 » августа 2021 года

заявитель

Лопатин Андрей Станиславович

Российская Федерация

Город Москва

Тридцать первого августа две тысячи двадцать первого года

Я, Тарасов Владимир Викторович, нотариус города Москвы,  
свидетельствую подлинность подписи Лопатина Андрея Станиславовича.  
Подпись сделана в моем присутствии.  
Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/650-н/77-2021-6-1775.

Уплачено за совершение нотариального действия: 1100 руб. 00 коп.

В.В.Тарасов



В.В.Тарасов

Всего прошнуровано,  
пронумеровано и скреплено  
печатью 7 (семь)

ЛИСТОВ.

Нотариус

