

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Балмасовой Ирины Петровны на диссертационную работу Дуриной Полины Алексеевны «Функциональная неоднородность нейтрофилов и гормональный дисбаланс у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

### Актуальность темы диссертации

Проблема иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки (СКВ) и системной склеродермии (ССД), до сих пор является предметом дискуссий. Развитие этих болезней связывают с дефектами иммунорегуляции, утратой аутотолерантности и активацией аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, приводящими к возникновению воспалительной реакции в собственных тканях организма. Разрабатывается теория генетической предрасположенности к аутоиммунным болезням, обсуждается триггерная роль микроорганизмов в развитии аутоиммунных процессов, высказывается мнение относительно важной роли микрохимеризма в возникновении этой патологии. Однако, несмотря на многие достижения в иммунологии и ревматологии, ряд проблем, связанных с иммунопатогенезом, диагностикой и лечением аутоиммунных ревматических заболеваний остаются спорными и до сих пор не решенными.

Среди клеток, принимающих участие в воспалительном процессе, особое внимание привлекает нейтрофил, как постмитотическая клетка с высокой степенью дифференцировки, функциональной активности и настроенности на быструю гибель. Функциональная активность нейтрофилов определяется их кислородзависимым метаболизмом. Усиление биоцидности нейтрофильных гранулоцитов вызывает неправильную активацию апоптоза и задерживает удаление апоптотических тел. Отсрочка элиминации апоптотических клеток может приводить к появлению неоантигенных детерминант, которые впоследствии стимулируют формирование широкого спектра аутоантител, усиливая тем самым

воспаление и повреждение органов. Другим потенциальным источником аутоантигенов являются нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), которые состоят из хроматина и антибактериальных ферментов, произведенных нейтрофилами, чтобы заманить в ловушку и убить болезнетворные микроорганизмы.

Известно, что метаболическая активность нейтрофилов регулируется половыми гормонами. В тоже время механизмы влияния половых гормонов на нейтрофил до конца не изучены.

Таким образом, исследование феномена функциональной неоднородности нейтрофилов и гормонального дисбаланса у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией представляется актуальной проблемой.

#### **Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Дуриной П.А. выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ на высоком методологическом уровне. Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций представленного диссертационного исследования обусловлена достаточным количеством наблюдений. Автором подробно проанализированы клинические данные 78 пациентов, результаты лабораторных исследований, в том числе хемиллюминесцентного метода, проведена статистическая обработка материала.

Несомненным достоинством работы является непосредственное выполнение всех методик исследования, а также обсуждение результатов работы в научных публикациях и докладах.

Проведена адекватная математическая обработка полученных результатов с использованием общепризнанной компьютерной программы Statistica 10. Графики и таблицы диссертации и автореферата отражают математическую обработку полученных данных.

Выполненное диссидентом исследование позволило установить клинико-патогенетическое значение различной функциональной активности нейтрофилов и гормонального дисбаланса у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией, а также дать рекомендации для дальнейших перспективных исследований.

Все сформулированные в научной работе выводы в полном объеме соответствуют поставленным задачам.

Все это свидетельствует о высокой степени достоверности полученных результатов диссидентского исследования и сформулированных на их основе научных положений и выводов.

**Научная новизна полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе**

Работа характеризуется несомненной научной новизной. Автором впервые продемонстрировано наличие феномена функциональной неоднородности нейтрофилов у больных СКВ и ССД. Проведено исследование изменение показателей биоцидности нейтрофилов в группах с высокой, средней и низкой функциональной активностью клеток в зависимости от возраста пациентов, формы и длительности заболевания, активности и характера течения патологического процесса при СКВ и ССД. Выявлена связь между уровнем половых гормонов и степенью кислородзависимого метаболизма нейтрофилов у больных СКВ и ССД. Впервые установлено клинико-патогенетическое значение феномена функциональной неоднородности нейтрофилов при СКВ и ССД.

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

Выводы соответствуют поставленным задачам. Научные положения, выносимые на защиту, базируются на результатах, полученных и представленных соискателем в рамках диссидентской работы. Практические рекомендации конкретны и опираются на результаты,

полученные автором. Научная интерпретация полученных данных проведена на высоком научной уровне и в целом не вызывает возражений. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, в достаточной степени обоснованы.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты выполненной работы имеют большую практическую ценность. Включение в комплексное обследование больных СКВ и ССД хемилюминесцентных методик позволит персонифицировать подход к пациентам и повысить качество процесса диагностики. Определение уровня биоцидной активности нейтрофилов дает дополнительную информацию об активности и характере течения патологического процесса. Измерение КАХЛл и иХЛлн дает возможность прогнозировать повторную госпитализацию у пациентов с низкой функциональной активностью нейтрофилов.

Материалы диссертационной работы могут быть использованы в работе врачей ревматологов, иммунологов, а также включены в учебный процесс вузов на соответствующих кафедрах.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация Дуриной П.А. написана в традиционном стиле, изложена на 182 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 208 источников, в том числе 56 отечественных и 152 иностранных. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 11 рисунками.

Во введении достаточно четко и ясно представлена актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы соискатель освещает ключевые вопросы, связанные с функциональной активностью нейтрофилов в рамках СКВ и

ССД, обсуждает факторы, оказывающие влияние на кислородзависимый метаболизм нейтрофилов. Изложена детальная информация об изменении уровня половых гормонов у пациентов с СКВ и ССД, причинах и следствиях данного явления. При этом автор очерчивает круг нерешенных вопросов, ответы на которые могли бы внести вклад в поиск возможностей лекарственной терапии СКВ и ССД, основанной на коррекции функциональной неоднородности нейтрофилов.

Раздел «Материалы и методы» дает полное представление об использованных в работе методиках, в том числе иммунологических, а также о математической обработке полученных данных.

В первой главе «Результаты исследования» представлены данные изучения феномена функциональной неоднородности нейтрофилов, связи изменения кислород зависимого метаболизма нейтрофилов и возраста пациентов, характера течения, длительности, формы и активности заболевания. Установлены взаимосвязи между уровнем половых гормонов и различной функциональной активностью нейтрофилов.

Во второй главе «Результаты исследования» соискатель описывает клинико-патогенетическое значение феномена функциональной активности нейтрофилов. Глава завершается перечисление факторов, оказывающих наибольшее влияние на активацию нейтрофилов у больных СКВ и ССД.

Положительной оценки заслуживает интерпретация полученных данных в главе «Заключение». Качество того, как соискатель обобщает и анализирует собственные данные, сопоставляя их с результатами других исследований, говорит об авторе диссертации, как о состоявшемся ученом с широким научным кругозором.

Диссертация завершается выводами, отражающими достижение цели и поставленных задач, и практическими рекомендациями.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов

диссертационных исследований – 10. Материалы диссертации представлены и обсуждены на научно-практических конференциях.

### **Замечания и вопросы для дискуссии**

Принципиальных замечаний по работе нет, а недочеты редакционного характера не снижают научной и практической ценности диссертационного исследования.

В качестве дискуссии можно предложить следующий вопрос:

1. Как Вы интерпретируете взаимосвязь между развитием феномена функциональной неоднородности нейтрофилов и аутоиммунной природой системной красной волчанки и системной склеродермии?

### **Заключение**

Диссертационная работа Дуросовой Полины Алексеевны на тему: «Функциональная неоднородность нейтрофилов и гормональный дисбаланс у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Ильина Михаила Витальевича и доктора медицинских наук, доцента Романовой Надежды Витальевны и представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая имmunология, аллергология», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - установления клинико-патогенетического значения феномена функциональной неоднородности нейтрофилов и гормонального дисбаланса у больных системной красной волчанкой и системной склеродермии. Диссертационная работа полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор, Дуросова Полина Алексеевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата

медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:  
заведующая лабораторией патогенеза  
и методов лечения инфекционных  
заболеваний НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова Минздрава России,  
д.м.н. (14.00.36 – аллергология и иммунология,  
по действующей Номенклатуре 14.03.09 –  
клиническая иммунология, аллергология),  
профессор

И.П. Балмасова

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России  
ул. Делегатская, д. 20, стр.1, г. Москва, 127473  
+7 (495) 609-67-00, msmsu@msmsu.ru

Подпись д.м.н., профессора И.П. Балмасовой заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России, д.м.н., профессор

«24» октябрь 2018 года



Ю.А. Васюк