

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

В.В. Тарасов

20 25 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания научно-практической конференции кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Место нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе хронического риносинусита» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Деханов Артем Сергеевич, 1994 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил федеральное государственное автономное образование учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в 2017 году по специальности «Лечебное дело».

М.З. М. М. М.

В 2019 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № №2100/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2025 году.

С 2024 года работает в должности врача оториноларинголога в обществе с ограниченной ответственностью «Медилюкс-ТМ» по настоящее время.

Научный руководитель:

Никифорова Галина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Воробьева Нина Викторовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры иммунологии биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Место нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе хронического риносинусита», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Деханова Артема Сергеевича «Место нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе хронического риносинусита» является законченным научно-исследовательским трудом, содержащим решение

актуальной задачи по изучению роли нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе хронического риносинусита и возможности влияния на эту часть иммунного ответа. Работа в полной мере охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы, сделанные по результатам проведенного исследования выводы научно обоснованы и достоверны. Основные положения, результаты и выводы согласуются с современными представлениями о роли и функции нейтрофильных внеклеточных ловушек. Сформированные задачи выполнены автором в полном объеме и достигнута цель исследования. Работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Хронический синусит является полиэтиологическим заболеванием, которое сопровождается патологическим отделяемым из носа дискомфортом в проекции околоносовых пазух и нарушением носового дыхания, что негативно отражается на качестве жизни пациентов.

Распространенность хронического риносинусита в мире составляет порядка 12% среди населения. Хронический риносинусит является пятой по распространенности причиной назначения антибактериальной терапии. Отсутствие универсального эффективного консервативного лечения, которое бы позволило добиться стойкого купирования жалоб, в 20% случаев становится причиной хирургического вмешательства на околоносовых пазухах. В литературе приводятся данные, что рецидив клинической картины риносинусита после хирургического лечения наблюдается в 31 % случаев, а необходимость повторного вмешательства сохраняется в 7% случаев.

Сохранение клинических проявлений хронического риносинусита на фоне лечения подтверждает необходимость продолжения изучения патогенеза воспалительных явлений в слизистых оболочках полости носа и околоносовых пазух. При этом в достаточной степени не оценена роль нейтрофилов и внеклеточных нейтрофильных ловушек в патогенезе хронического воспалительного процесса слизистой оболочки полости носа и околоносовых

синусов. Это создает предпосылки для изучения реакции нейтрофилов на использование иммуномодулирующих препаратов, действие которых направлено на повышение эффективности иммунного ответа посредством влияния на процессы образования и разрушения нейтрофильных внеклеточных ловушек. Использование иммуномодулирующих препаратов, способных влиять на воспалительный процесс в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух, может повысить эффективность существующих методов лечения, улучшить качество жизни пациентов.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором проведен анализ литературы по теме диссертации, изучена степень разработанности темы и обоснована актуальность работы. На основании цели и задач автором был сформирован дизайн исследования, а также подобрана методология проведения работы. Автором проведен сбор биоматериала (назальные смывы, венозная кровь, гистологический материал), результатов заполнения анкет-опросников. Автором проведен анализ копий регистрационных карт, результатов обследования, компьютерной базы клинических, лабораторных данных и их статистической обработки. Автором осуществлено написание публикаций и диссертации.

Основные результаты исследования оформлены диссертантом в виде публикаций, а также доложены на российских и международных конференциях.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Работа построена по классическому образцу и представляет собой одноцентровое проспективное открытое наблюдательное клиническое исследование, состоящее из опроса пациентов до и после проведенного лечения, сбора биологического материала до начала лечения, интраоперационно и после завершения лечения с последующим его изучением. Теоретический анализ современного состояния проблемы проведен путем поиска необходимой информации в открытых ресурсах E-Library, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed.

В диссертационной работе применены общепринятые методы исследования. Проведены сравнительный иммуноферментный (назальных смывов и периферической крови) и иммуногистохимический (биоптаты) анализы биологического материала, полученного от пациентов с хроническим риносинуситом без полипов вне обострения и группы контроля без хронического риносинусита до и после лечения, а также интраоперационно. Проведен сравнительный анализ результатов опроса пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС) до и после проведенного хирургического и иммунокорректирующего лечения Азоксимера бромидом.

Диссертация построена по доказательному сценарию, что обеспечено необходимым объемом исследуемого материала, а также адекватным современным дизайном исследования. Все данные, использованные для формирования основных научных положений работы, получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов, включающих в себя комплекс лабораторных и микроскопических исследований.

На основе полученных в ходе исследования данных сформированы электронные таблицы в приложении Microsoft Excel (сборка 16.0.12527.22105). Дальнейшая статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программного обеспечения R (версия 4.0.4), статистического пакета STATISTICA (версия 10). Для проверки различий между исследуемыми группами по демографическим параметрам использовали однофакторный анализ ANOVA (в случае возраста) и критерий хи-квадрат Пирсона (в случае распределения по полу). Данные по исследуемым количественным признакам представляли в виде медианы и межквартильного размаха [Me (25,75)]. Для наглядного отражения распределения значений использовались box-plot диаграммы, которые наглядно отражали распределение значений, открывая визуальный доступ к состоянию совокупности. Для определения достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для оценки динамики показателей – критерий Уилкоксона. Уровень значимости для проверки гипотезы в статистическом исследовании $p < 0.05$.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Анализ данных, полученных в ходе исследования на основе оценки маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) в назальных смывах и периферической крови методом иммуноферментного анализа, показал системное влияние локального воспалительного процесса в слизистой оболочке околоносовых пазух у пациентов с ХРС без полипов вне обострения. Более высокие показатели маркеров НВЛ в слизистой оболочке пациентов с ХРС без полипов вне обострения, по сравнению с контрольной группой, полученные на основе результатов иммуногистохимического исследования, подтверждают непосредственное участие НВЛ в воспалительном процессе при ХРС.

Проведена оценка количества НВЛ и нетотических нейтрофилов у пациентов без воспалительных процессов в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух на основе результатов иммуногистохимического исследования. Эти данные дают понимание о нормальном распределении НВЛ в слизистой оболочке у пациентов без ХРС.

Изучена возможность влияния на НВЛ в назальных смывах, периферической крови и гистологическом материале у пациентов с ХРС без полипов вне обострения путем назначения иммуномодулирующей терапии Азоксимера бромидом. Сравнение клинического эффекта путем оценки баллов ВАШ (визуально-аналоговой шкалы) и современного опросника SNOT-22 у пациентов с ХРС без полипов вне обострения до и после лечения показывает обоснованность назначения иммуномодулирующей терапии у этой группы пациентов, и подтверждает важность дальнейшего изучения НВЛ как звена патогенеза при ХРС без полипов.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Практическая часть работы была направлена на изучение влияния Азоксимера бромида на процессы образования нейтрофильных внеклеточных ловушек при интраназальном применении у пациентов с ХРС. Изменения, которые наблюдались в тканях, смывах и периферической крови показали, что снижение интенсивности процессов образования нейтрофильных внеклеточных

ловушек у пациентов с ХРС вне обострения коррелирует со снижением интенсивности жалоб, в соответствии с результатами изучения опросников.

Полученные в результате работы данные могут быть использованы для совершенствования существующих подходов к лечению пациентов с ХРС без полипов путем назначения Азоксимера бромида пациентам со средне-тяжёлым и тяжёлым течением патологического процесса, которым показано проведение хирургического лечения с целью снижения выраженности жалоб как в предоперационном периоде, так и в качестве временной альтернативы функционального эндоскопического вмешательства на околоносовых пазухах.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ соискателя определяется дополнением существующих представлений о роли НВЛ как важной части патогенеза воспалительного процесса при ХРС без полипов вне обострения.

Полученные данные являются основой для изучения возможностей влияния иммуномодулирующей терапии на процессы образования и разрушения нейтрофильных внеклеточных ловушек как важной части воспалительного процесса при хроническом риносинусите без полипов.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины «Инновации в оториноларингологии» для студентов, аспирантов, клинических ординаторов ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.3. Оториноларингология, Акт №566 от 17.01.2025.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Проведение диссертационного исследования «Место нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе хронического риносинусита» (исполнитель –

Деханов Артем Сергеевич) одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №29-24 от 05.12.2024.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Результаты научно-исследовательской работы «Место нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе хронического риносинусита» соответствуют паспорту научной специальности 3.1.3. Оториноларингология. Результаты научно-исследовательской работы соответствуют области исследования специальности, пунктам 1 (исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности ЛОР-заболеваний) и 2 (разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний) паспорта специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.2.7. Иммунология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, пункту 5 (Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий) паспорта специальности 3.2.7 Иммунология.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 1 статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в Scopus, PubMed, 2 иные публикации, 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Свистушкин В.М. Нейтрофильные внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза хронического риносинусита без полипов / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Б.В.Пинегин, Н.В. Воробьева, А.С. Деханов, Ю.А. Дагиль, А.Р. Миронова // Consilium Medicum. – 2024. Т – 26. – №9. – С. 587-594.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных (Scopus, PubMed):

1) Свистушкин, В.М. Сравнительная оценка влияния азоксимера бромида и хирургического лечения на качество жизни пациентов с хроническим риносинуситом без полипов / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, А.С. Деханов, А.Н. Никифорова // Вестник оториноларингологии. – 2024. – Т. 89. – № 2. – С.46-51. [Scopus, PubMed]

2) Свистушкин В.М. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в слизистой оболочке околоносовых пазух у пациентов с хроническим риносинуситом без полипов / Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Деханов А.С., Дагиль Ю.А., Второва Ю.А., Гусева Н.А., Воробьева Н.В., Пинегин Б.В. // Иммунология. – 2024. –Т.45. – №.6. – С. – 731-741. [Scopus]

Иные публикации (обзорные статьи):

1) Свистушкин В.М. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в патогенезе хронического риносинусита / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Н.В. Воробьева, А.С. Деханов, Ю.А. Дагиль, О.Ю. Бредова, К.В. Еремеева // Вестник оториноларингологии. – 2021. Т. –86. №. –6. – С. –105-112. [Scopus, PubMed]

2) Свистушкин В.М. Внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза при хроническом риносинусите / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Н.В. Воробьева, А.С. Деханов / Consilium Medicum. - 2021. - Т. 23. - №9. - С. 395-399.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Материалы IX международного Петербургского форума оториноларингологов России. 5–7 октября 2020 г. – СПб.: Полифорум Групп, 2020. – 294 с.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) «Современные представления о нейтрофильных внеклеточных ловушках в патогенезе хронического риносинусита» / XIX Московская научно-практическая конференция «Оториноларингология: традиции и современность», посвященная 130-летию со дня рождения выдающегося советского оториноларинголога, дважды лауреата Ордена Ленина, Заслуженного деятеля науки РСФСР, д.м.н., профессора Трутнева Василия Кузьмича (Россия, 19 мая 2021 г.);
- 2) «Новая роль нейтрофилов, или нейтрофильные внеклеточные ловушки в патогенезе хронического риносинусита» / V Международная междисциплинарная научно-практическая онлайн конференция, посвященная «Вопросам интеграции и междисциплинарного взаимодействия в оториноларингологии» (Россия, 4-5 июня 2021 г.);
- 3) «Место нейтрофильных внеклеточных ловушек в воспалительном процессе при хроническом риносинусите» / XX съезд оториноларингологов России (Россия, 8 сентября 2021 г.);
- 4) «Оценка роли нейтрофильных внеклеточных ловушек при ХРС» / VI Всероссийский форум с международным участием, «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи» (Россия, 13-14 октября 2022 г.);
- 5) «Нейтрофильные внеклеточные ловушки в патогенезе хронического риносинусита» / Научно-практическая конференция «Весенний консилиум. Просто о сложном», посвященная памяти академика РАМН. д.м.н. Юрия Михайловича Овчинникова (Россия, 15 марта 2023 г.).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом

от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Деханова Артема Сергеевича «Место нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе хронического риносинусита» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.3. Оториноларингология, 3.2.7. Иммунология.

Заключение принято на заседании научно-практической конференции кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 17 чел.

Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 17 от 13.02.2025 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет).

 В.М. Свистушкин