

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии
УрО РАН, доктор физико-математических
наук, профессор


О. Э. Соловьёва
«08» декабря 2023 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской академии наук

Диссертация «ИММУННЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКССУДАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРОСТРАНСТВА РЕЙНКЕ И ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТОПИЧЕСКОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ» выполнена в лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН) (далее – *Института иммунологии и физиологии УрО РАН*).

Для выполнения диссертации Ковалев Михаил Александрович был прикреплен в качестве соискателя к лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН (*Приказ директора ИИФ УрО РАН № 1-а от 01.03.2022г.*). В период подготовки диссертации работал в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Областная клиническая больница» города Челябинска в оториноларингологическом отделении в должности врача-оториноларинголога. С 2021 года по настоящее время работает в должности заведующего отделением оториноларингологии в Филиале № 3 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А.А. Вишневского» Министерства обороны России (г. Одинцово).

В 2008 году окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Челябинск, присуждена квалификация «врач» по специальности «педиатрия».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2023 г. отделом аспирантуры Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Научные руководители:

- *Зурочка Александр Владимирович*, доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН;

- *Давыдова Евгения Валерьевна*, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры Медицинской реабилитации и спортивной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Личное участие автора в получении научных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в получении им исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Проверка первичной документации проведена комиссией в составе зав. лаборатории иммунологии воспаления, д.м.н., профессора Гусева Е.Ю., в.н.с. лаборатории иммунопатофизиологии, д.б.н. Сарапульцева А.П., с.н.с. лаборатории иммунологии воспаления, к.м.н. Соломатиной Л.В. (в соответствии с приказом ИИФ УрО РАН № 4 от 23.04.2023г.). Первичная документация соответствует материалам исследования, представлена в полном объеме и признана достоверным материалом, который соответствует выполненной работе. Составлен акт проверки достоверности первичной документации от 25.04.2023 г.

Актуальность проблемы. Экссудативные поражения пространства Рейнке (ЭППР) голосовых складок относятся к доброкачественной опухолеподобной патологии гортани и составляют, по данным разных авторов, 50–75 %. Особая медико-социальная значимость ЭППР обусловлена их важным влиянием на профессиональную сферу жизни пациентов, поскольку они чаще наблюдаются у профессионалов голоса. Исследуемая зона имеет собственную мукозоассоциированную лимфоидную ткань (МАЛТ), в которой идентифицированы макрофаги, дендритные клетки, CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки с экспрессией молекул HLA класса II, а также гранулоциты и эозинофилы, организованные в структурированные клеточные скопления

Учитывая низкую терапевтическую эффективность консервативного лечения, практически все пациенты с ЭППР подвергаются хирургическому удалению новообразований. Возможность развития функциональных и органических осложнений послеоперационного периода, высокая социально-

профессиональная значимость патологии, необходимость длительной фonoпедической реабилитации диктуют необходимость поиска актуальных терапевтических подходов к ведению раннего послеоперационного периода

Недостаточное представление о морфофункциональных особенностях различных форм ЭППР, роли функциональной интеграции иммунного и тканевого гомеостаза, редокс-статуса тканей в формировании новообразований является основным препятствием для дифференциальной диагностики и создания инновационных методов лечения. При этом отсутствие клинических и морфологических признаков острого воспаления при формировании ЭППР связывают с наличием базового уровня провоспалительных цитокинов, характерного для данного биотопа.

Мультимодальные свойства медицинского озона можно считать патогенетически обоснованным методом модуляции иммунного и редокс-статуса при ЭППР, а применение локальной озонотерапии может выступать эффективным методом лечения широкого спектра терапевтической и хирургической патологии

Новизна. Получены новые сведения о морфологических особенностях тканевой структуры различных форм ЭППР, позволяющих отнести полипы миксоидного типа и отек Рейнке к «мягким» новообразованиям, а полипы ангиоматозного типа и голосовые узелки – к «плотным», что расширяет современные представления о механизмах развития невоспалительной продуктивной патологии голосовых складок. Впервые установлены четыре иммунофенотипа ЭППР, показаны изменения тканевого гомеостаза, характеризующиеся более интенсивными процессами ремоделирования в тканях «плотных» новообразований. Впервые документированы особенности изменений цитокинового профиля, маркеров клеточного обновления, тканевого ремоделинга, окислительной модификации липидов и белков в зависимости от формы ЭППР.

Впервые представлены данные о позитивном влиянии локальной озонотерапии на процессы репарации в виде ускорения редукции воспалительных изменений в ране, улучшения клинко-инструментальных и акустических показателей. Впервые на фоне локальной озонотерапии продемонстрировано ограничивающее влияние озона на процессы окислительной деструкции липидов и белков в виде снижения в слизистом отделяемом голосовых складок содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, ранних и поздних маркеров окислительной модификации белков, увеличения резервно-адаптационного потенциала; показано снижение концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов до показателей здоровых лиц, увеличение содержания

регуляторных цитокинов и факторов роста, что отражает интенсивность репаративных процессов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Представленные результаты диссертационной работы М.А. Ковалева позволяют рекомендовать внедрение метода топической озонотерапии для лечения пациентов с экссудативным поражением пространства Рейнке в раннем послеоперационном периоде как эффективного, безопасного и экономически малозатратного способа лечения. Результаты изменения редокс-статуса и уровня цитокинов тканей и слизистого отделяемого пространства Рейнке в ходе проведенного исследования могут использоваться для более детального изучения МАЛТ гортани в норме и при различной патологии. Полученные данные могут быть включены в учебные программы на кафедрах иммунологии, патологической физиологии, оториноларингологии медицинских вузов и биологических факультетов университетов, а также на факультетах повышения квалификации врачей.

Ценность научных работ соискателя. Ценность научных работ Ковалева М.А. заключается в изложении теоретических и методологических особенностей проведения локальной озонотерапии при ведении пациентов с ЭППР в ранний послеоперационный период. Научные работы соискателя опубликованы в центральных и региональных изданиях. Публикации используются в научной деятельности ученых, занимающихся проблемами иммунопатологии, в практике работы врачей-иммунологов, оториноларингологов, в учебном процессе.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в практическую деятельность филиала № 3 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им А.А. Вишневого», Минобороны России, лабораторную и клиническую практику ООО «ДокторЛаб»; научно-исследовательскую работу лаборатории иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Специальность, которой соответствует диссертация. По объему и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений диссертационная работа Ковалева Михаила Александровича на тему «Иммунные факторы в патогенезе экссудативных поражений пространства Рейнке и обоснование применения топической озонотерапии в раннем послеоперационном периоде» полностью соответствует заявленным специальностям: 3.2.7. Иммунология, 3.3.3. Патологическая физиология, медицинские науки.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 9 работ в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК

Минобрнауки России, в том числе 2 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных Web of Science, Scopus.

Наиболее значимые публикации:

1. **Ковалев, М.А.** Иммунный фенотип тканей экссудативных поражений пространства Рейнке / М.А. Ковалев, Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка // Медицинская иммунология. 2022. Т. 24, № 3. С. 507–518 (Scopus, IF - 0.6, Q4; ИФ РИНЦ – 0.718, K1).

2. **Ковалев, М.А.** Экспрессия регуляторов хемотаксиса в тканях экссудативных поражений пространства Рейнке / М.А. Ковалев, Е.В. Давыдова // Российский иммунологический журнал. 2022. Т. 25, № 2. С. 195–200 (Scopus, IF - 0.11, Q4; ИФ РИНЦ – 0.394, K1).

3. Клинико-иммунологическая эффективность применения топической озонотерапии после хирургического лечения экссудативных поражений пространства Рейнке / **М.А. Ковалев**, Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка, Ю.А. Первухина // Южно-Уральский медицинский журнал. 2023. № 1. С. 18–26 (ИФ РИНЦ – 0.145, K3).

4. **Ковалев, М.А.** Влияние локальной озонотерапии на показатели окислительной модификации липидов и белков после лазерного удаления полипов голосовых складок: [электр. текст] / М.А. Ковалев, Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 2. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32584>. (ИФ РИНЦ – 0.528, K1).

5. **Ковалев, М.А.** Клинико-морфологические параллели при разных вариантах экссудативных поражений пространства Рейнке / М.А. Ковалев, Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2022. Т. 19, № 5. С. 443–451. (ИФ РИНЦ – 0.433, K2).

6. **Ковалев, М.А.** Сравнительная оценка продуктов окислительной модификации липидов и белков в тканях экссудативных поражений пространства Рейнке / М.А. Ковалев, Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2022. Т. 19, № 4. С. 379–385 (ИФ РИНЦ – 0.433, K2).

7. **Ковалев, М.А.** Характеристика морфометрических показателей в тканях экссудативных поражений пространства Рейнке / М.А. Ковалев, Е.В. Давыдова, Л.В. Астахова // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2022. Т. 19, № 3. С. 333–338 (ИФ РИНЦ – 0.433, K2).

8. **Ковалев, М.А.** Цитокиновый профиль тканей экссудативных поражений пространства Рейнке / М.А. Ковалев, Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка // Южно-Уральский медицинский журнал. 2022. № 4. С. 37–45 (ИФ РИНЦ – 0,145, K3).

9. Влияние озонированного растительного масла на уровни провоспалительных цитокинов при хроническом отечно-полипозном ларингите / М.А. Ковалев, Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка, М.В. Лобанова, А.Е. Бакеева // Южно-Уральский медицинский журнал. 2021. № 3. С. 110–117 (ИФ РИНЦ – 0,145, К3).

Рекомендации к защите диссертации с учетом научной зрелости соискателя. Ковалев Михаила Александрович – сформировавшийся научный работник. Диссертационная работа Ковалева М.А. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в специальности 3.2.7. Иммунология, 3.3.3. Патологическая физиология, т.к. в исследовании выявлены механизмы мультимодального действия топической озонотерапии на течение послеоперационного процесса у пациентов с ЭППР, а также показаны особенности иммунного и биохимического статуса мукозоассоциированной лимфоидной ткани гортани до и после оперативного лечения на фоне применения топической озонотерапии. Диссертационная работа Ковалева М.А. по актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. от 30.07.2014 № 723, 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, ... ред. 18.03.2023, 26.10.2023), а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертация «Иммунные факторы в патогенезе экссудативных поражений пространства Рейнке и обоснование применения топической озонотерапии в раннем послеоперационном периоде» Ковалева Михаила Александровича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии ИИФ УрО РАН.

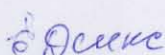
Присутствовало на заседании 26 членов комиссии. Результаты голосования: «за» - 26 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 11 от 06 декабря 2023 года.

Председатель проблемной комиссии
Института иммунологии и физиологии УрО РАН
академик, д.м.н., профессор



В.А. Черешнев

Секретарь комиссии



Е.Н. Денке