

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Московский государственный медико-  
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
профессор РАН, д.м.н., Левченко Олег Валерьевич

 5003 . 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования  
«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической значимости диссертации Суздальцевой Натальи Алексеевны на тему:

«Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция: патогенетические особенности при  
респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных  
противовоспалительных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 3.1.22. - Инфекционные болезни

#### Актуальность работы

Герпесвирусные инфекции являются значимой проблемой практического здравоохранения вследствие их широкой распространенности у человека. Большой научно-практический интерес вызывает вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), которым инфицировано более 90% населения. В настоящее время известно, что пролиферация вируса может происходить во всех органах, приводя к развитию в них структурных изменений. Во врачебной практике нередко встречаются респираторные заболевания вирусной этиологии, при которых именно ВЭБ играет ведущую роль в развитии хронического поражения дыхательных путей посредством инфицирования клеток слизисто-ассоциированной лимфоидной ткани. В последнее десятилетие роли ВЭБ в развитии патологии многих органов посвящены научные работы исследователей разных стран. Однако, при хронических заболеваниях дыхательных путей значимость данного этиологического фактора остается неясной.

Несмотря на достигнутые успехи в понимании этиологии и патогенеза аллергической бронхиальной астмы и риносинуситов, неаллергические формы болезни до сих пор ставят перед врачами разного профиля много сложных диагностических и лечебных задач, решение которых невозможно без уточнения этиологии патологического процесса. В настоящее время бронхиальная астма и полипозный риносинусит, индуцированные нестероидными



противовоспалительными препаратами, рассматривают, как единую по этиологии и патогенезу хроническую вирус-ассоциированную эозинофильную воспалительную патологию дыхательных путей предположительно инфекционной этиологии. Роль ВЭБ в развитии данной патологии сегодня не имеет прямых доказательств и требует проведения дополнительных исследований. Участие ВЭБ в индукции и прогрессировании эозинофильных респираторных болезней и лекарственной непереносимости, а также особенность реагирования иммунной системы на белки ВЭБ при различных фенотипах патологии не изучали, отсутствуют четкие представления о роли отдельных регуляторных субпопуляций лимфоцитов в развитии вирус-ассоциированной патологии, непонятно превалирование иммунного ответа в патогенезе указанного заболевания, характерного для многих инфекционных процессов.

Существующие гипотезы развития респираторных заболеваний, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами, указывают лишь на возможность вирусной этиологии процесса, но не рассматривают ВЭБ, как ведущий этиологический фактор. Проблема ВЭБ-ассоциированной патологии дыхательной путей требует дальнейшего изучения, учитывая современные возможности для научного поиска.

С этих позиций работа Суздальцевой Натальи Алексеевны, посвященная изучению особенностей гуморального вирус-специфического иммунного ответа на белки вируса Эпштейна-Барр и клеточных биомаркеров при хронической респираторной патологии, ассоциированной с гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, является своевременной и востребованной практическим здравоохранением.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

На основании проведенных клинико-лабораторных исследований, результаты которых обработаны с использованием современных адекватных статистических методов, автором получены данные, позволяющие сформулировать новую гипотезу о происхождении хронических эозинофильных респираторных заболеваниях, ассоциированных с непереносимостью нестероидных противовоспалительных заболеваний, как респираторной форме хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Получены новые данные по экспрессии белков ВЭБ, в частности LMP, PE2, EBV3, и белков CD20 и CD13 в клетках полипов носа у пациентов с гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным средствам. Впервые установлены особенности реагирования иммунной системы на белки вируса Эпштейна-Барр с учетом фенотипа заболеваний. Обнаружены изменения в количественном составе CD4+25+ клеток при хронической ВЭБ-инфекции, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств.



Достаточный объем исследований и статическая обработка данных обосновывают убедительность полученных автором результатов и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В представленной работе проведен тщательный и всесторонний анализ анамнестических, клинических и лабораторных данных при изучаемой патологии.

#### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Результаты диссертационной работы Суздальцевой Натальи Алексеевны углубляют и обобщают научные знания о роли вируса Эпштейна-Барр при респираторной патологии. Установленная в ходе исследования взаимосвязь между хронической ВЭБ-инфекцией и респираторными заболеваниями, ассоциированными с гиперчувствительностью к лекарственным препаратам, дает возможность разработать новые подходы к диагностике и этиотропной терапии указанной патологии.

С целью диагностики НПВП-ассоциированной респираторной патологии, автором предложено использование дополнительных иммунологических маркеров, в частности, определение содержания CD4+25+-лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии и антител класса IgG к белкам ВЭБ методом иммунного блота. Обоснована возможность использования метода иммуногистохимии для определения экспрессии белков ВЭБ в клетках полипов носа с целью диагностики ВЭБ-ассоциированного полипоза носовой полости.

Результаты настоящего исследования используются в преподавательской деятельности при подготовке студентов и ординаторов, а также на циклах тематического усовершенствования врачей на кафедре инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ. Полученные в ходе научного исследования данные применяют в практической деятельности специализированного центра «Лечебно-диагностический центр Иммунологии и Аллергологии» г. Самара. На результаты диссертационного исследования получено свидетельство на объект интеллектуальной собственности «Бронхиальная астма и полипозный риносинусит, ассоциированные с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, являются респираторной формой хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр» от 25 декабря 2019 г.

#### **Степень достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании, полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Диссертация Н.А. Суздальцевой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. - инфекционные болезни представляет собой законченный научно-



исследовательский труд. Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, выносимых на защиту, обоснована достаточным объемом проведенных исследований, адекватностью методологических подходов и применением современных методов обработки результатов.

Проведено сравнительное открытое клиническое исследование, включающее комплексное клиничко - иммунологическое обследование 230 взрослых пациентов с учетом клинических фенотипов заболевания. С помощью метода иммуногистохимии исследован материал из полипов носа, полученный от 30 пациентов с полипозным риносинуситом в ходе полипэктомии.

Результаты исследований оценивали с помощью общепринятых методов статистического анализа в соответствии с решаемыми задачами, в том числе стандартных пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2007», «Statistica 6.0», «WINPEPI» (Abramson, 2011). Применяли программные модули Describe и Compare. Сравнение процентуальных показателей осуществляли с помощью критерия согласия Пирсона ( $\chi^2$ ). Для определения различий в двух группах использовали непараметрический U- критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был равен 0,05. Использован также метод описательной статистики с определением медианы показателей и интерквартильного размаха с представлением результатов в виде медианы показателя и интерквартильного размаха в соответствии с современными требованиями. Используемые статистические подходы позволили выявить достоверные различия между сравниваемыми группами и ряд значимых связей между признаками.

Научные положения, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, достоверны, отражают цель и задачи исследования и удовлетворяют современным требованиям, предъявляемым к научным работам. Автореферат соответствует содержанию диссертации, оформлен согласно ГОСТ.

Основные результаты исследований по работе представлены в виде выступлений на научных конференциях и конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 3 - в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.**

#### **Структура и содержание работы**

Автором проведен аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы, сформулирована цель и задачи исследования, составлен дизайн исследования, выполнено клиническое обследование пациентов, проведен анализ результатов клиничко-



лабораторных данных 230 пациентов с хронической инфекцией ВЭБ, самостоятельно выполнена микроскопия иммуногистохимических препаратов и оценка результатов иммунного блота, проведен статистический анализ полученных результатов, сделаны научные выводы. Работа выполнена на базе АО «Лечебно-диагностический центр Иммунологии и Аллергологии» г. Самара.

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа содержит 12 таблиц и 23 рисунка. Список литературы включает 244 источников, из которых отечественных - 95 и зарубежных - 149.

Обзор литературы изложен на 20 страницах и содержит научную информацию о патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр и респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. Результаты собственных исследований представлены в 4 главах. Изложенный материал хорошо структурирован и соответствует поставленным целям и задачам исследования.

Большинство лабораторных и клинических показателей приведены в таблицах и рисунках (12 таблиц и 23 рисунка).

В обсуждении содержится анализ полученных результатов и перспективы дальнейшей разработки темы. Сформулированы конкретные практические рекомендации по результатам исследования.

Библиографический указатель содержит 244 научных источников, из них 95 отечественных и 149 иностранных.

#### **Рекомендации по использованию результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования, теоретические выводы и практические рекомендации, сделанные автором, внедрены в практическую работу врачей - инфекционистов, аллергологов - иммунологов и используются в процессе подготовки лекций и практических занятий при изучении темы: «Эпштейн-Барр-вирусная инфекция у взрослых». Полученные данные об экспрессии белков вируса Эпштейна-Барр рекомендуется использовать при оценке фенотипа полипов и разработке этиотропной терапии полипоза носа. Учитывая значимость научно-практических результатов исследования, рекомендуется их включение в учебный процесс и учебные пособия для студентов и ординаторов, а также в программы непрерывного медицинского образования, как врачей - инфекционистов, так и врачей - аллергологов-иммунологов.

#### **Замечания и вопросы по содержанию работы**



Диссертация Натальи Алексеевны Суздальцевой на тему «Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция: патогенетические особенности при респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов», соответствует паспорту специальности 3.1.22. -инфекционные болезни. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте диссертации содержатся стилистические погрешности, которые не влияют на научную ценность представленного исследования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Суздальцевой Натальи Алексеевны на тему «Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция: патогенетические особенности при респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. - инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научно-практическая задача по установлению роли Эпштейна-Барр-вируса и улучшению диагностики вирус-ассоциированной респираторной патологии у взрослых.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13, №842 (с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности: 3.1.22.- инфекционные болезни.

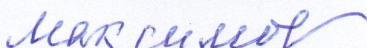
Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол заседания № 90 от 29/03-23).

Профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, доктор медицинских наук

(специальность 3.1.22. (14.01.09.) – инфекционные болезни)

Максимов Семён Леонидович





Согласен на обработку моих персональных данных

Подпись д.м.н., профессора С.Л. Максимова заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, доктор медицинских наук,

профессор

Юрий Александрович Васюк

2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации;

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

тел. +7(495)609-67-00; e-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)