

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научной работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Самарский государственный
медицинский университет»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор

И.Л. Давыдкин

" 28 " 06 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Иванова Михаила Федоровича на тему «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом» по специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Диссертация «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом» выполнена на кафедре общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии с использованием клинической базы кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Иванов Михаил Федорович работал в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности доцента кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии.

В 1995г. окончил Самарский государственный медицинский университет по специальности «педиатрия».

В 1998 году окончил аспирантуру по специальности «Аллергология и иммунология», с 1998 года по 2023 год работал на кафедре общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 01.06.2023 года заведует кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ученая степень кандидата медицинских наук присуждена в 2000 году, в 2013 году присвоено звание доцента по кафедре общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 26 декабря 2019 года, протокол № 6.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с комплексной темой «Эпидемиологическая и клинико-патогенетическая

характеристика инфекционных заболеваний, актуальных для Самарской области: новые возможности диагностики, прогноза и лечения на современном этапе» (регистрационный номер АААА-А19-119112290063-3).

Научный консультант: д.м.н., профессор Балмасова Ирина Петровна, лаборатория молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского медико-стоматологического института, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ведущий научный сотрудник.

По итогам обсуждения диссертации «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом» принято следующее **закключение:**

Диссертационная работа «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, посвященную решению актуальных научных задач в области иммунологии. Работа обладает научной новизной, теоретической и практической ценностью.

Впервые было установлено, что с начального периода у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом активационный процесс у цитотоксических Т-лимфоцитов осуществляется NKG2D-зависимым путем, а число лимфоцитов, экспрессирующих NKG2D (CD314), статистически значимо возрастает. К характерным признакам геморрагической лихорадки с почечным синдромом относится высокое содержание в крови уровня IL-15, коррелирующее с числом CD3⁺CD8⁺CD56⁻ Т-лимфоцитов, экспрессирующих активирующий рецептор NKG2D (CD314). При развитии тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом число регуляторных Т-клеток с фенотипом CD3⁺CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ по сравнению со среднетяжелым течением статистически значимо падает, в то время как число Treg с фенотипом CD3⁺CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺ достоверно возрастает. Установлено что, у

пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом особое патогенетическое значение имеют характерный для данного заболевания рост уровней в крови IL-6 и IL-10. В олигоурический и полиурический периоды у пациентов отмечен значительный рост содержания в крови НКТ ($CD3^+CD56^+$), принадлежащих к субпопуляции $CD8^+$.

Предложена новая гипотеза, иммунопатогенеза ГЛПС, вызванной хантавирусом Puumala. При геморрагической лихорадке с почечным синдромом на фоне выраженность системного воспаления и цитотоксических реакций врожденного иммунитета, ключевым звеном которых являются регуляторные Т-клетки с фенотипом $CD3^+CD8^+CD25^+FoxP3^+$, иммуносупрессорного контроля удается избежать цитотоксическим Т-лимфоцитам экспрессирующим активирующий лектиновый рецептор NKG2D, что способствует значительному нарастанию числа этих клеток в крови и раннему формированию пула $CD8^+$ Т-клеток памяти при поддержке IL-15, в случае подверженности этих клеток иммуносупрессорному контролю развивается тяжелое течение геморрагической лихорадки с почечным синдромом. В олигурический и полиурический периоды геморрагической лихорадки с почечным синдромом в условиях меняющегося цитокинового профиля и преобладания NKG2D-зависимого цитотоксического механизма у Т-лимфоцитов, происходит активация $CD8^+$ НКТ.

Определены валидные признаки ГЛПС на первой неделе заболевания, ими служат тромбоцитопения, моноцитоз, рост активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, рост содержания в крови числа В-лимфоцитов и натуральных киллеров, $CD4^+$ регуляторных Т-клеток, NKG2D⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, уровня ИЛ-15.

Установлены маркеры тяжелого течения ГЛПС, в начальный период заболевания, ими служат уровень мочевины, содержание $CD8^+$ регуляторных

Т-клеток, NKG2D^+ цитотоксических Т-лимфоцитов и активность аланинаминотрансферазы в крови больных.

Все экспериментальные результаты, приведенные в диссертации, получены лично автором. Диссертант лично выполнил статистическую обработку полученных данных, анализ результатов исследования, подготовку статей к публикации, написание глав диссертационной работы. Иванов Михаил Федорович лично участвовал в апробации результатов исследования.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных.

Комиссия по проверке первичной документации в составе: председателя — заведующей кафедрой общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.м.н. профессора Ю.В. Мякишевой; членов комиссии: заведующей кафедрой педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.м.н. доцента Н.Б. Мигачевой, заведующего кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.м.н. доцента О.В. Фатенкова, профессора кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.м.н., профессора А.С. Шпигеля пришла к заключению, что достоверность и подлинность первичных материалов диссертации не вызывает сомнений; полнота и качество представленных материалов соответствуют теме и содержанию диссертационной работы, текст диссертации также написан лично Ивановым М.Ф.

Теоретическая значимость данной диссертационной работы связана с расшифровкой неизвестных ранее иммунопатогенетических механизмов геморрагической лихорадки с почечным синдромом, их обобщением в виде схем патогенеза/иммунопатопатогенеза ГЛПС в каждый клинический период

и построением рабочих гипотез, объясняющих их развитие и роль при тяжелом течении заболевания на современном уровне знаний.

Практическая значимость исследования связана с разработкой новых прогностически и диагностически значимых показателей - прогностического критерия тяжелого течения (ПКТТ), позволяющего прогнозировать тяжелое течение в начальном периоде заболевания, и раннего неспецифического интегрального показателя (РНИП), дающего возможность диагностировать ГЛПС на первой неделе заболевания.

Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе на кафедрах: общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, инфекционных болезней с эпидемиологией, общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в работе клиники инфекционных болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, инфекционных больниц городов Самара, Тольятти.

Соискатель имеет 61 опубликованную работу, по материалам диссертации опубликовано 31 печатная работа, из них 21 работа (в том числе 15 статей) в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 6 статьи цитировано в базах Scopus и Web of Science. По материалам диссертации получен патент РФ на изобретение и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Основные значимые работы по теме диссертации:

1. Иванов, М.Ф. Иммунопатогенетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в динамике инфекционного процесса / М.Ф. Иванов, А.В. Жестков, А.А. Суздальцев, Л.Л. Попова, И.П. Балмасова // Российский иммунологический журнал. - 2019. - Т. 13 (22), № 2. - С. 281-283.

2. Иванов, М.Ф. Иммунопатогенетические особенности и прогностические критерии тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / М.Ф. Иванов, И.П. Балмасова, А.В. Жестков // Вестник РУДН. Серия: Медицина, 2020. № 3. С. 207-217.

3. Иванов, М.Ф. Экспрессия NKG2D цитотоксическими Т-лимфоцитами как возможный механизм иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / М.Ф. Иванов, И.П. Балмасова, А.В. Жестков, Д.Ю. Константинов, Е.С. Малова // Иммунология. 2023; 44 (1): 93–102. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-43-1-93-102>

4. Иванов, М.Ф. Прогностическое значение фенотипических изменений лимфоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / М.Ф. Иванов, И.П. Балмасова, А.В. Жестков, Д.Ю. Константинов, Е.С. Малова // Иммунология. 2023; 44 (2): 181-190. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-2-181-190>

5. Иванов, М.Ф. Патогенетическая роль цитокинов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в динамике и при различной степени тяжести / М.Ф. Иванов, И.П. Балмасова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023; 100 (3): 176 – 185. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-381>

6. Иванов М.Ф. Иммунопатогенетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом как критерии ранней иммунодиагностики / М.Ф. Иванов, И.П. Балмасова, Е.С. Малова, Д.Ю. Константинов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 265–281. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–265–281

Диссертация «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом» полностью соответствует специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Диссертационная работа «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом» Иванова Михаила

Федоровича полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм. и доп. от 30.07.2014, 21.04.2016, 02.08.2016, 29.05.2017, 28.08.2017, 01.10.2018, 20.03.2021, 11.09.2021, 26.09.2022, 26.01.2023, 18.03.2023, 26.10.2023, 25.01.2024, 16.10.2024), предъявляемым к докторским диссертациям и рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Заключение принято на заседании кафедр: общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, инфекционных болезней с эпидемиологией, детских инфекций, профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора В. В. Косарева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 18 человек.

Результаты голосования «за» - 18 человек, «против» - 0, «воздержались» - 0, протокол № 3 от «27» июня 2024 г.

Профессор кафедры
инфекционных болезней с эпидемиологией,
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Самарский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор



Суздальцев Алексей Александрович

27.06.2024

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

ВЕРНО:

Начальник отдела кадров

« 27 » 06 2024 г.

