

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 20 марта 2025 года, № 8

О присуждении **Иванову Михаилу Федоровичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация **«Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом»** по специальности 3.2.7. Иммунология, медицинские науки, принята к защите 18.12.2024 года (*протокол заседания № 20*) Советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее - *диссертационным советом*) 24.1.063.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (620078, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, приказ № 38/нк от 26.01.2023 г.).

Соискатель Иванов Михаил Федорович, 17.11.1972 года рождения, в 1995 году окончил Самарский государственный медицинский университет по специальности «Педиатрия» (*диплом ЭВ № 160297 от 30.06.1995 г.*).

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Нагрузочные тесты с биогенными аминами в иммунодиагностике рака молочной железы» защитил в 2000 году в диссертационном совете, созданном на базе Курского государственного медицинского университета (*диплом КТ № 027191, от 08 сентября 2000 г.*).

Иванов Михаил Федорович с 2023 года по настоящее время работает в должности заведующего кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - *ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России*).

Диссертация выполнена на кафедре общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Научный консультант - доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ **Балмасова Ирина Петровна**, ведущий научный сотрудник лаборатории

молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского медико-стоматологического института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

- **Исаева Гузель Шавхатовна**, доктор медицинских наук, доцент, зам. директора по инновационному развитию Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

- **Калюжнин Олег Витальевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- **Нестерова Ирина Вадимовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

- дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзыве официального оппонента, д.м.н., доцента **Исаевой Г.Ш** было задано *три вопроса*:

1. Как известно ГЛПС – полиэтиологическое заболевание, степень тяжести которого обусловлено определенным видом возбудителя. В Вашей работе Вы изучали аспекты иммунопатогенеза ГЛПС, вызванной вирусом Пуумала. По Вашему мнению, возможно ли экстраполировать эти данные на ГЛПС, вызванной другими видами ортохантавирусов?

2. Для подтверждения этиологии заболевания ГЛПС и включения в группу пациентов только с верифицированным диагнозом «ГЛПС, вызванная ортохантавирусом Пуумала», Вы использовали серотипирование антител. Какие методики и тест-системы были использованы Вами для данного исследования?

3. В соответствии с действующими Клиническими рекомендациями «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых» (2016 г.) наиболее часто дифференциальная диагностика проводится с гриппом, лептоспирозом, брюшным тифом, клещевым энцефалитом, острым пиелонефритом, острой хирургической патологией органов брюшной полости. Группу сравнения с основной группой пациентов с ГЛПС в Вашем исследовании составляли пациенты с диагнозом «ОРВИ», в которую вошли пациенты с аденовирусной инфекцией, гриппом В, риновирусной и РС-инфекцией. Какие данные или литературные источники позволили Вам сформировать данную группу сравнения для дифференциации пациентов?

В отзыве официального оппонента, д.м.н., проф. **Калюжина О.В.** было задано два вопроса:

1. Как бы Вы объяснили механизм низкой чувствительности ПЦР для обнаружения вирусного возбудителя в начальный период ГЛПС?

2. В работе указывается на возможность использования в качестве лечебной процедуры при значительных нарушениях почечных функций гемодиализа. Сказалось ли это на полученных Вами иммунологических данных?

В отзыве официального оппонента, д.м.н., профессора **Нестеровой И.В.** был задан один вопрос:

1. Уважаемый Михаил Федорович, как бы Вы оценили возможность дальнейшего развития предложенной Вами научной гипотезы в аспекте совершенствования таргетной терапии и специфической профилактики ГЛПС?

На все вопросы соискателем Ивановым М.Ф. были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва) (далее - *ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова*) – в своем положительном отзыве, подписанном д.м.н., профессором **Курбатовой Екатериной Алексеевной**, заведующей лабораторией терапевтических вакцин, и утвержденном членом-корреспондентом РАН, д.м.н., профессором РАН **Свитич Оксаной Анатольевной**, директором *ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова*, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение фундаментальной проблемы, значимой для специальности 3.2.7. Иммунология, медицинские науки, а именно, исследованы новые, ранее не

известные механизмы регуляции иммунного ответа на начальных этапах развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом, имеющие фундаментальное значение для понимания причин, влияющих на тяжесть течения и исход заболевания. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов работа соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями от 21.04. и 02.08.2016 г., 29.05. и 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03. и 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01. и 26.10.2023 г., 25.01. и 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Отзыв был обсужден и одобрен на заседании Ученого совета института (*протокол № 2 от 24 февраля 2025 г.*).

Принципиальных замечаний и вопросов отзыв не содержит. Даны рекомендации оформить материалы диссертации в виде монографии, предназначенной для широкого круга специалистов медицинского профиля.

Соискатель имеет 61 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликована 31 работа, из них 13 статей - в изданиях, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ по специальности 3.2.7. Иммунология и/или индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, RSCI. По материалам диссертации получен патент РФ на изобретение «Способ прогнозирования тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом на ранних этапах заболевания» № 2790962 от 28.02.2023 г. и свидетельство № 2023662769 о регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор ранней лабораторной диагностики и прогнозирования тяжелого течения ГЛПС».

Публикации посвящены механизмам иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Общий объем публикаций 6,49 п.л. Большинство публикаций написано в соавторстве, в 28 работах Иванов М.Ф. является первым автором, его авторский вклад в остальные публикации позволяет включать представленные в них результаты в диссертационную работу.

Наиболее значимые публикации:

1. *Иванов, М.Ф.* Иммунный ответ при геморрагической лихорадке с почечным синдромом различной степени тяжести / *М.Ф. Иванов, Е.П. Ефратова, И.П. Балмасова* // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, №3. – С. 147-151. (ВАК, ИФ РИНЦ – 0.52)

2. *Иванов, М.Ф.* Фенотипические особенности лимфоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / *М.Ф. Иванов, И.П. Балмасова, Ж.П. Васнева* // *Georgian Medical News*. – 2017. – № 5 (266). – P. 104-110. (*Scopus – Q4*).
3. Clinical-immunological features of hemorrhagic fever with renal syndrome / *I.P. Balmasova, M.F. Ivanov, E.S. Malova, R.I. Sepiashvili* // *International Journal on Immunorehabilitation*. – 2018. – Vol. 20, No 1. – P. 27-29. (*BAK*).
4. *Ivanov, M.F.* Immunological features of hemorrhagic fever with renal syndrome / *M.F. Ivanov, I.P. Balmasova, R.I. Sepiashvili* // *International Journal on Immunorehabilitation*. – 2018. – Vol. 20, No 2. – P. 84-86. (*BAK*).
5. 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, № 2-1 (22). – С. 281-283. (*Scopus – Q4; PubMed*).
6. *Иванов, М.Ф.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: гуморальный иммунный ответ / *М.Ф. Иванов, И.П. Балмасова, Е.С. Малова, Р.И. Сепиашвили* // *Аллергология и иммунология*. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 5-11. (*BAK*).
7. *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. (*Scopus – Q4; BAK*).
8. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом как социально значимая природно-очаговая инфекция [электронный ресурс] / *М.Ф. Иванов, И.П. Балмасова, Д.Ю. Константинов, Е.С. Малова* // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2023. – №3 (129). – URL: <https://research-journal.org/archive/3-129-2023-march/10.23670/IRJ.2023.129.6> (дата обращения: 17.03.2023). – <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.129.6> (*GeoRef*).
9. *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. – Т. 100, №3. – С. 176 – 185. DOI: 10.36233/0372-9311-381 (*Scopus – Q4; RSCI; BAK – K2*).
10. 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. – Т. 44, №2. –

C. 181-190. DOI: 10.33029/0206-4952- 2023-44-2-181-190 (*Scopus* - Q4; *RSCI*).

11. Цитокины как регуляторы системного воспаления при геморрагической лихорадке с почечным синдромом [электронный ресурс] / М.Ф. Иванов, Д.Ю. Константинов, И.П. Балмасова, А.Ю. Улитина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – №8 (134). – URL: <https://research-journal.org/archive/8-134-2023-august/10.23670/IRJ.2023.134.36> (дата обращения: 07.09.2023). – DOI: 10.23670/IRJ.2023.134.36 (*GeoRef*).

12. 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. – Т. 44, № 1. – С. 93–102. DOI: 10.33029/0206-4952- 2023-43-1-93-102 (*Scopus* - Q4; *RSCI*).

13. 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 (*Scopus* - Q4; *BAK* - K2).

На автореферат поступило 4 положительных отзыва: от чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. **Ильина Вячеслава Константиновича**, заведующего лабораторией микробной экологии человека, заведующего отделом санитарно-гигиенической безопасности человека в искусственной среде обитания государственного научного центра Российской Федерации «Институт медико-биологических проблем РАН» (Москва); д.м.н., проф. **Павелкиной Веры Федоровны**, заведующей кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск); д.м.н., проф. **Валишина Дамира Асхатовича**, заведующего кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа); д.м.н., проф. **Серебряной Натальи Борисовны**, заведующей лабораторией общей иммунологии отдела иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства образования и науки Российской Федерации (Санкт-Петербург). Отзывы не содержат замечаний и вопросов.

Все авторы отзывов на автореферат подчеркивают актуальность исследования, его теоретическую и практическую значимость и считают, что в исследовании содержится решение значимой для специальности 3.2.7. Иммунология, медицинские науки, проблемы, посвященной раскрытию иммунопатогенеза ГЛПС и разработке приемов ее ранней диагностики и прогнозирования тяжести течения. Работа соответствует требованиям ВАК Минобрнауки РФ, а автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован требованиями, указанными в п.п. 22-24 «Положения о присуждении учёных степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм. и доп. от 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г., 16.10.2024 г.).

Официальные оппоненты – д.м.н., доцент **Исаева Г.Ш.**, д.м.н., проф. **Калюжин О.В.** и д.м.н., проф. **Нестерова И.В.** являются специалистами в области иммунологии, имеют публикации, соответствующие тематике диссертационного исследования, посвященные изучению клинико-иммунологических особенностей вирусных инфекций, механизмов регуляции иммунной системы в норме и при развитии инфекционных заболеваний.

Публикации д.м.н., доцента **Исаевой Г.Ш.:**

1. Обзор современной эпидемиологической обстановки по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в мире и прогноз заболеваемости на территории Российской Федерации в 2019 г / Т.А. Савицкая, В.А. Трифонов, **Г.Ш. Исаева**, [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 2. – С. 30-36. – DOI 10.21055/0370-1069-2019-2-30-36.

2. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в мире и России, прогноз на 2020 г / Т.А. Савицкая, А.В. Иванова, **Г.Ш. Исаева** [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 2. – С. 62-70. – DOI 10.21055/0370-1069-2020-2-62-70.

3. Клинико-лабораторная эффективность иммунозаместительной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / И.В. Николаева, О.С. Михайлова, С.В. Ткачева, **Г. Ш. Исаева** [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 4. – С. 81-85. – DOI 10.21055/0370-1069-2020-4-81-85.

4. Prevalence of the Puumala orthohantavirus strains in the pre-kama area of the Republic of Tatarstan, Russia / Y. Davidyuk, A. Shamsutdinov, E. Kabwe, G. Isaeva [et al.] // Pathogens. – 2020. – Vol. 9, No. 7. – P. 1-17. – DOI 10.3390/pathogens9070540.

5. Orthohantaviruses, emerging zoonotic pathogens / E. Kabwe, Y. Davidyuk, A. Shamsutdinov, G. Isaeva [et al.] // Pathogens. – 2020. – Vol. 9, No. 9. – P. 1-21. – DOI 10.3390/pathogens9090775.

6. Обзор хантавирусных инфекций в мире, эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2020 г. и прогноз на 2021 г / Т.А. Савицкая, А.В. Иванова, Г.Ш. Исаева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. – № 2. – С. 62-70. – DOI 10.21055/0370-1069-2021-2-62-70.

7. The distribution of Puumala orthohantavirus genome variants correlates with the regional landscapes in the trans-kama area of the Republic of Tatarstan / Y.N. Davidyuk, E. Kabwe, A.F. Shamsutdinov, G.S. Isaeva [et al.] // Pathogens. – 2021. – Vol. 10, No. 9. – DOI 10.3390/pathogens10091169.

8. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2022 г. и прогноз ее развития на 2023 г / Т.А. Савицкая, А.В. Иванова, Г.Ш. Исаева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2023. – № 1. – С. 85-95. – DOI 10.21055/0370-1069-2023-1-85-95.

9. Эпидемиологические и клинические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом на современном этапе / Т.А. Савицкая, Г.Ш. Исаева, И.Д. Решетникова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 13, № 2(49). – С. 59-67. – DOI 10.33029/2305-3496-2024-13-2-59-67.

10. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации в мире. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г / Т.А. Савицкая, А.В. Иванова, Г.Ш. Исаева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2024. – № 1. – С. 113–124. DOI 10.21055/0370-1069-2024-1-113-124.

Публикации д.м.н., проф. **Калюжина О.В.:**

1. Сочетание COVID-19 и гриппа: клинико-иммунологические особенности у детей / Л.Н. Мазанкова, О.В. Калюжин, Н.А. Драчева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2024. – Т. 69, № 2. – С. 92-100. – DOI 10.21508/1027-4065-2024-69-2-92-100.

2. Продукция трансформирующего фактора роста β и интерлейкина-10 в селезенке мышей на раннем сроке беременности при спонтанных и мурамилпептид-зависимых абортах / К.А. Артемьева, И.М. Богданова,

И.И. Степанова, О.В. Калюжин [и др.] // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 2. – С. 131-139. – DOI 10.33029/0206-4952-2021-42-2-131-139.

3. Горелов, А.В. Новые возможности упреждающей противовоспалительной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 / А.В. Горелов, О.В. Калюжин, М.И. Багаева // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 7. – С. 872-875. – DOI 10.26442/00403660.2022.07.201729.

4. Калюжин, О.В. Стратегия управления вирус-индуцированным воспалением при COVID-19. Результаты многоцентрового адаптивного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у амбулаторных пациентов / О.В. Калюжин, А. Баранова, М.И. Багаева // Инфекционные болезни. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 26-35. – DOI 10.20953/1729-9225-2023-1-26-34.

5. Интерфероны альфа и гамма, пидотимод и тилорон в лечении острых респираторных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом: проспективное когортное клинико-иммунологическое исследование / О.В. Калюжин, Л.О. Понежева, А.Н. Турапова, А.Ю. Нуртазина, А.С. Быков, А.В. Караулов // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – 21(2). – С. 48-59.

6. Калюжин, О.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19 / О.В. Калюжин, Т.М. Андропова, А.В. Караулов // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №17. – С. 195-200. DOI: 10.26422/00403660.2020.12.200464.

7. Калюжин, О.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19 / О.В. Калюжин, Т.М. Андропова, А.В. Караулов // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, №1. – С. 108-113. DOI:10.26442/00403660.2021.01.200554.

8. Immunoactive preparations and regulatory responses in the respiratory tract: potential for clinical application in chronic inflammatory airway diseases / W. Feleszko, G.A Rossi, R. Krenke, G.W. Canonica, L. Van Gerven, O. Kalyuzhin // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 14 (6). – P. 603-619. DOI: 10.1080/17476348.2020.1744436.

Публикации д.м.н., проф. **Нестеровой И.В.:**

1. Дифференцированная трансформация фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при вирусно- вирусных и гнойных бактериальных инфекциях у иммунокомпрометированных детей / И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова,

С.В. Ковалева, [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2021. - Т. 100, № 2 - С. 95-103.

2. Дисфункции нейтрофильных гранулоцитов у детей с врожденными расщелинами губы и неба / М.Н. Митропанова, Г.А. Чудилова, И.В. Нестерова, С.В. Ковалева // Медицинская иммунология - 2019 - Т. 21 - № 5 - С. 885-894.

3. Nesterova, I.V. Early diagnostics of autoinflammatory disorders associated with post-viral chronic fatigue syndrome and cognitive impairments in chronic mixed herpes viral infections / I.V. Nesterova, E.O. Khalturina // Medical Immunology (Russia). - 2021. - Т. 23, № 4. - С. 975-980.

4. Экспериментальное переориентирование фенотипа функционально значимых субпопуляций и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов детей с гнойновоспалительными заболеваниями под влиянием глюкозаминилмурамилдипептида в системе *in vitro* / И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, М.Н. Митропанова, [и др.] // Медицинская иммунология. - 2021. - Т. 23, № 1. - С. 49-62.

5. Дифференцированность иммуномодулирующих эффектов аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозиларгинина и глюкозаминилмурамилдипептида на эффекторные функции и фенотип функционально значимых субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов в экспериментальной модели вирусно-бактериальной ко-инфекции / И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, В.Н. Чапурина, [и др.] // Иммунология - 2022 - Т.43 (1) - С. 15-26.

6. Ремоделинг фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD64-CD32+CD16+CD11b+Hr CD64+CD32+CD16+CD11b+Hr в созданной *de novo* экспериментальной модели вирусно-бактериальной инфекции в системе *in vitro* / И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, Т.В. Русинова, [и др.] // Инфекция и иммунитет. - 2021. - Т. 11 (1). - С. 101–110.

7. Халтурина, Е.О. Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных ко-инфекций / Е.О. Халтурина, И.В. Нестерова, Т.П. Маркова // Эффективная фармакотерапия. - 2022. - Т. 18 (12). - С. 58–63.

8. Чудилова, Г.А., Фенотипический профиль cd64–cd16+cd32+cd11b+, cd64+cd16+cd32+cd11b+ субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов у здоровых новорожденных, условно-здоровых детей различных возрастных групп и условно-здоровых взрослых субъектов / Г.А. Чудилова, И.В. Нестерова // Российский иммунологический журнал. - 2019. - Т. 13 (22). - С. 53-61.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва) – широко известна своими достижениями, которые посвящены вопросам иммунопатогенеза вирусных инфекций, разработке клинико-иммунологических, патофизиологических алгоритмов и подходов к вакцинопрофилактике, имеет публикации, соответствующие научной специальности диссертации:

1. Безопасность аттенуированной и рекомбинантной интраназальных гриппозных вакцин в условиях развития вторичной бактериальной суперинфекции / Н.Р. Махмудова, И.А. Ленева, Н.В. Ларионова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 6. – С. 30-39. – DOI 10.36233/0372-9311-2019-6-30-39.

2. Действие противовирусных миРНК на выработку цитокинов *in vitro* / А.В. Пак, Е.А. Пашков, Н.Д. Абрамова [и др.] // Тонкие химические технологии. – 2022. – Т. 17, № 5. – С. 384-393. – DOI 10.32362/2410-6593-2022-17-5-384-393.

3. Изучение экспрессии гена IL-1 β под действием комплексов миРНК, обладающих противогриппозным действием / Е.А. Пашков, А.В. Пак, Н.Д. Абрамова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 485-490. – DOI 10.46235/1028-7221-1202-SEO.

4. Булгакова, И.Д. Механизмы формирования толерантности Toll-подобных рецепторов под действием микробных лигандов / И.Д. Булгакова, О.А. Свитич, В.В. Зверев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 6. – С. 708-721. – DOI 10.36233/0372-9311-323.

5. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных респираторными РНК-содержащими вирусами / О.В. Морозова, Т.П. Оспельникова, А.Ю. Леонова, О.А. Свитич // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 123-132. – DOI 10.20953/1729-9225-2021-3-123-132.

6. Патогенез гриппозной инфекции и вирусно-бактериальной пневмонии, индуцированных различными подтипами вируса гриппа А, у мышей / А.А. Поромов, Н.Р. Махмудова, И.Н. Фалынскова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 99-110. – DOI 10.15789/1563-0625-IVI-1840.

7. Экспрессия и продукция цитокинов у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 / Н.Д. Абрамова, Е.А. Меремьянина, Н.О. Калюжная [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 603-610. – DOI 10.46235/1028-7221-13957-CEA.

8. Гиперэкспрессия TLR2 и TLR4 у больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания / Л.В. Ганковская, Л.В. Стаховская, В.В. Греченко [и др.]

др.] // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 665-674. – DOI 10.15789/1563-0625-HOT-1971.

9. Иммуномодулирующий эффект комплексов миРНК *in vitro* при гриппозной инфекции / Е.А. Пашков, Р.В. Самойликов, Г.А. Пряников [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 457-462. – DOI 10.46235/1028-7221-13984-IVI.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея об особенностях иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в разные клинические периоды, обогащающая научную концепцию о патогенетических механизмах вирусных инфекционных заболеваний;

предложен нетрадиционный подход к ранней диагностике и прогнозированию ГЛПС с учетом особенностей пусковых механизмов иммунного ответа на ортохантавирус *Puumala* ;

доказано наличие закономерностей в изменениях иммунологических и клинико-лабораторных показателей при ГЛПС в разные периоды течения и при разной степени тяжести заболевания;

введены новые способы ранней диагностики, а также прогноза тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение о ключевой роли NKG2D⁺ CTL в иммунопатогенезе ГЛПС, начиная с первых дней появления клинических симптомов ГЛПС, и CD8⁺ NKT в разгар заболевания при регуляторном участии интерлейкина-15 и контроле со стороны CD4⁺ и CD8⁺ регуляторных Т-клеток;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс современных методов исследования (иммунологических, биохимических, клинико-лабораторных, молекулярно-генетических), в том числе оригинальная методика фенотипирования лимфоцитов, которые позволили по-новому охарактеризовать особенности формирования и развития врожденного и адаптивного Т-клеточного ответа при ГЛПС;

изложены факты, свидетельствующие о взаимосвязи между клиническими, лабораторными и иммунологическими признаками ГЛПС с позиций их соответствия уникальным фенотипическим признакам Т-лимфоцитов и цитокинового обеспечения на разных этапах развития инфекционного процесса;

раскрыты новые аспекты иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом с участием NKG2D^+ цитотоксических Т-лимфоцитов, CD4^+ и CD8^+ регуляторных Т-клеток, CD8^+ NKT, коррелирующих с определенными сдвигами цитокинового профиля крови;

изучены причинно-следственные связи между вновь установленными механизмами иммунопатогенеза ГЛПС и общепринятыми клинико-лабораторными признаками этой вирусной инфекции;

проведена модернизация методов ранней клинико-лабораторной и иммунологической диагностики, а также прогнозирования тяжести течения ГЛПС на ранних этапах.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены:

- технологии ранней диагностики и прогнозирования тяжести течения ГЛПС
- в практическую деятельность Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в том числе, первого и второго инфекционных отделений;

- образовательные технологии, основанные на результатах диссертационного исследования, - в учебный процесс кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

определены перспективы практического использования выдвинутой теории о механизмах иммунопатогенеза ГЛПС для разработки новых направлений иммунодиагностики, таргетной иммунотерапии и совершенствования средств специфической профилактики этого заболевания, а также как основы для дальнейших углубленных исследований в этой области, в том числе, и при других заболеваниях вирусной этиологии;

создана система практических рекомендаций для ранней диагностики и прогнозирования тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом;

представлены предложения по дальнейшей разработке темы, в том числе определена перспектива исследования роли NKG2D^+ цитотоксических Т-лимфоцитов для получения нового поколения препаратов для таргетной терапии ГЛПС.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием коммерческих наборов для проведения лабораторных исследований, стандартизированных калибровочных и контрольных материалов, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях и при тестировании специально сформированных контрольных групп;

теория построена на обобщении передового опыта отечественных и зарубежных исследований, анализе известных фактов и полученных автором результатов, касающихся основных иммунопатогенетических механизмов развития ГЛПС, и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе полученных данных и интеграции опыта ведущих специалистов в области иммунопатогенеза инфекционных заболеваний;

использован сравнительный анализ авторских данных и данных отечественных и зарубежных исследователей об участии иммунных механизмов в развитии ГЛПС;

установлено качественное совпадение ряда авторских данных с результатами, представленными в ряде независимых источников по проблеме иммунопатогенеза вирусных инфекций;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, а также адекватные и разнообразные методы статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит во включенном участии на всех этапах исследования: планировании научной работы, определении методологии и общей концепции диссертационного исследования, основной идеи, цели и постановке задач, в получении и анализе данных, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной диссертации.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии и взаимосвязанности выводов, методологической непротиворечивостью.

В ходе защиты диссертации принципиальных критических замечаний высказано не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые он дал исчерпывающие ответы. Было сделано предложение о дальнейших исследованиях по тематике диссертационной работы.

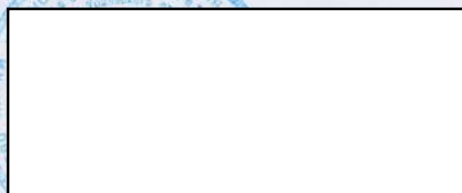
На заседании 20 марта 2025 года диссертационный совет **принял решение:** за решение научной проблемы по раскрытию механизмов иммунопатогенеза

геморрагической лихорадки с почечным синдромом в разные клинические периоды, имеющей важное социально-экономическое значение, а также новые научно обоснованные решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие научной специальности 3.2.7. Иммунология, присудить Иванову Михаилу Федоровичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 3.2.7. Иммунология, медицинские науки, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав Совета, **проголосовали:**

«за» присуждение учёной степени доктора медицинских наук Иванову Михаилу Федоровичу - 16 чел., «против» - 0., недействительных бюллетеней - 0.

Председатель дис. совета 24.1.063.01
на базе ИИФ УрО РАН,
академик РАН, д.м.н., проф.



В.А. Черешнев

Ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01
на базе ИИФ УрО РАН,
к.б.н.



Ю.А. Журавлева

«22» марта 2025 года