

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., доцента Исаевой Гузели Шавхатовны на диссертационную работу Иванова Михаила Федоровича «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы исследования.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) продолжает оставаться значительной проблемой для здравоохранения. Среди зоонозов в Российской Федерации ГЛПС отличается высокими показателями заболеваемости населения с преимущественным поражением лиц наиболее трудоспособного возраста, а также значительными социально-экономическими потерями. Наибольшее количество заболевших ГЛПС ежегодно регистрируется в Приволжском федеральном округе.

ГЛПС – полиэтиологическое заболевание, на Европейской территории нашей страны циркулируют несколько возбудителей: Пуумала, Добrava-Белград, Куркино и Сочи, при этом доминирующим является вирус Пуумала.

Клинические формы течения ГЛПС в Российской Федерации разнообразны – от тяжелых манифестных форм до легкого, почти бессимптомного течения. Наиболее высокий уровень клинических форм с тяжелым течением болезни в Южном и Дальневосточном федеральных округах обусловлен высокой патогенностью ортохантавирусов, циркулирующих на территории природных очагов на юге и Дальнем Востоке России, на юге – хантавирус Сочи, на Дальнем Востоке – Хантаан и Амур. В Приволжском федеральном округе ГЛПС преимущественно вызывается вирусом Пуумала, при этом наибольшую долю – свыше 90 % составляют среднетяжелые формы. Современное течение ГЛПС, вызванной вирусом Пуумала, характеризуется наличием атипичных, стертых форм заболевания, преобладанием в первые дни болезни общетоксического синдрома без патогномоничных симптомов. Малая информативность лабораторных показателей и недостаточность минимального обследования при

первичном обращении требуют разработки новых диагностических подходов раннего выявления больных ГЛПС.

Таким образом, диссертационная работа Иванова Михаила Федоровича решает важную научно-практическую задачу по изучению ранее не известных сторон иммунопатогенеза ГЛПС, вызванной ортохантавирусом Пуумала, и разработки ранней неспецифической иммунодиагностики ГЛПС, что является, несомненно, актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация выполнена на достаточном количестве клинического и биологического материала для обоснования научных положений выводов и практических рекомендаций. Степень достоверности полученных результатов подтверждается объемом проведенных исследований и репрезентативностью выборки экспериментального материала, использованием современных методов (клинико-лабораторных, молекулярно-биологических, иммунологических), корректной статистической обработкой данных. Выводы аргументированы и соответствуют научным результатам.

Достоверность и новизна полученных результатов. Научная новизна основана на глубоком анализе имеющихся научных данных и на проведенных Ивановым М.Ф. собственных исследованиях. В результате был установлен целый ряд не описанных ранее феноменов:

Показано, что с начального периода болезни у пациентов с ГЛПС активационный процесс у цитотоксических Т-лимфоцитов осуществляется NKG2D-зависимым путем.

Выявлено, что к характерным признакам, имеющим важное патогенетическое значение при ГЛПС относятся высокое содержание в крови уровня IL-15, коррелирующее с числом Т-лимфоцитов, экспрессирующих активирующий рецептор NKG2D, а также рост в крови уровней IL-6 и IL-10, создающих баланс воспалительных и противовоспалительных эффектов.

В исследовании Иванова М.Ф. впервые отмечены отличия в составе субпопуляции регуляторных Т-клеток при разной степени тяжести течения ГЛПС, вызванной вирусом Пуумала.

Впервые обнаружено, что в олигоурический и полиурический периоды у больных с ГЛПС возрастает содержание в крови НКТ лимфоцитов.

Диссертантом предложена новая гипотетическая схема иммунопатогенеза ГЛПС, вызванной вирусом Пуумала, в соответствии с которой воспалительный процесс при данном заболевании является контролируемым с ранних этапов развития. Ключевым звеном этого процесса 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, а в случае подверженности этих клеток иммуносупрессорному контролю развивается тяжелое течение ГЛПС. В разгар заболевания на фоне меняющегося цитокинового профиля происходит активация $CD8^+$ НКТ, то есть $NKG2D^+$ НКТ с присущей им цитолитическими свойствами и гиперпродукцией цитокинов. Ивановым М.Ф. так же предложены новые показатели диагностики и прогнозирования тяжести течения ГЛПС, вызванной вирусом Пуумала, на начальных этапах заболевания.

Достоверность полученных данных определяется большим объемом проведенных исследований с использованием современных и адекватных методов. Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета программ SPSS (версия 23). Обоснованность полученных результатов и выводов обеспечена соответствующим дизайном исследования, детальным анализом данных. Материалы диссертации доложены и обсуждены на конференциях, конгрессах и съездах разного уровня.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования. Высокая оценка научно-практической значимости результатов

исследования обусловлена тем, что автором расшифрованы неизвестные ранее иммунопатогенетические механизмы, присущие ГЛПС, вызванной вирусом Пуумала, которые обобщены в виде схем иммунопатогенеза ГЛПС, раскрыт иммунный механизм с участием $NKG2D^+$ цитотоксических лимфоцитов при ГЛПС, который не описан при других ортохантавирусных инфекциях, построены рабочие гипотезы, объясняющие иммунопатогенетические особенности при ГЛПС, вызванной вирусом Пуумала, и их роль при тяжелом течении заболевания на современном уровне знаний.

Практическая значимость исследования связана с разработкой новых показателей - прогностического критерия тяжелого течения в начальном периоде ГЛПС, вызванной вирусом Пуумала, и раннего неспецифического интегрального показателя, дающего возможность диагностировать это заболевание на первой неделе заболевания еще до развития диагностически значимой сероконверсии.

Полученные результаты исследования и положения, содержащиеся в диссертации, рекомендуются к использованию в научных целях, в преподавании на кафедрах инфекционных болезней, общей и клинической микробиологии, общей и клинической патологии, в практической деятельности медицинских организаций, в которых проходят лечение пациенты.

Публикации. По материалам диссертации опубликована 31 печатная работа, в том числе 20 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 13 статей по специальности 3.2.7. Иммунология. 8 статей опубликованы в изданиях, индексируемых в международных системах цитирования Scopus, Web of Science, RSCI. По материалам диссертации получены патент РФ на изобретение и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Оценка содержания работы. Диссертация написана по классическому принципу: изложена на 316 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав (обзора литературы, описания материалов и методов, 3-х глав результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 428 источников, включающего

62 отечественных и 366 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 76 рисунками и 26 таблицами.

Введение отражает актуальность, цель исследования, задачи, научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 автором использован большой литературный материал, позволяющий в полной мере оценить современное состояние вопроса об особенностях иммунопатогенеза ГЛПС. Результаты обзора литературы позволили автору грамотно сформулировать актуальность, задачи исследования, решение которых и позволило достичь поставленной цели.

В главе 2, посвященной характеристике обследованных пациентов и методикам обследования, представлен дизайн научного исследования. Дизайн исследования адекватен поставленной цели и задачам, соответствует принципам доказательной медицины. Количество пациентов достаточно для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов. В главе представлены характеристика обследованных, критерии включения в исследуемую группу и исключения из нее. В работе использованы клинические, лабораторные, иммунологические, молекулярно-биологические, статистические методы исследования. Для производства объективных выводов и выявления закономерностей течения изучаемых процессов применялись современные методы статистической обработки данных.

Результаты собственных исследований представлены в главах 3, 4 и 5, где показано, что иммунный ответ с участием лимфоцитов адаптивного и врожденного иммунитета характеризуется определенным своеобразием и зависит от стадии инфекционного процесса. Доказано, что наиболее характерным признаком адаптивного иммунного ответа при ГЛПС, вызванной вирусом Пуумала, служит значительный рост в крови регуляторных Т-лимфоцитов с их супрессорной активностью, особенно с фенотипом $CD8^+$. Установлено, что изменения цитокинового профиля крови при ГЛПС претерпевают значимые изменения.

Диссертантом показана целесообразность совокупной оценки всех валидных показателей. С помощью разработанного автором раннего неспецифического интегрального показателя ГЛПС, вычисляемого с помощью уравнения линейной регрессии, возможно с высокой степенью достоверности диагностировать ГЛПС, вызванную вирусом Пуумала, на начальном этапе развития болезни.

В диссертации приведено обобщение и обсуждение результатов исследования, где автор обосновывает предлагаемые им новые подходы к ранней неспецифической иммунодиагностике ГЛПС, вызванной вирусом Пуумала, и новые данные об иммунопатогенезе этого заболевания.

В главе «Заключение» автор обобщает и обсуждает полученные основные результаты научного исследования, обосновывает научные положения диссертационной работы, весь спектр выводов и практических рекомендаций, основываясь на глубоком анализе данных современной литературы.

Выводы логично вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации сформулированы четко, имеют значение для здравоохранения, фундаментальной и прикладной науки, позволяют оптимизировать диагностику и прогнозировать развитие тяжелого течения заболевания в первые дни болезни.

Материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

В работе соблюдены принципы соответствия: цели и задач исследования, содержания диссертации и материалов опубликованных работ.

Тема диссертации соответствует научной специальности 3.2.7. Иммунология.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет. В диссертации присутствует ряд опечаток, стилистических погрешностей и мелких неточностей, которые не умаляют значения работы.

При знакомстве с диссертацией возникли вопросы, требующие дискуссии:

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?

Заключение. Диссертационная работа Иванова Михаила Федоровича на тему: «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является законченной, самостоятельно выполненной, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы, имеющей существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунологии, медицинские науки, а именно, раскрыты ранее неизвестные механизмы иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с

почечным синдромом, включая NKG2D зависимый механизм активации цитотоксических Т-лимфоцитов. Предложены новые приемы ранней иммунодиагностики и прогнозирования тяжести течения ГЛПС.

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 изм. и доп. от 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 26 октября 2023 г., 25 января 2024 г., 16 октября 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.

Официальный оппонент,

д.м.н., 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

«20» ФЕВРАЛЯ 2025 года

Исаева Гузель Шавхатовна

Подпись д.м.н., доцента Исаевой Г.Ш.
ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФБУН «Казанский
научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии»

Роспотребнадзора, к.б.н.

Куликов Сергей Николаевич

Название и адрес организации: Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора) 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д.67. Тел. +7(843) 236-67-21, E-mail: kniem@mail.ru, <https://www.kznkniiem.ru>

Отзыв официального оппонента Исаевой Г.Ш. поступил «24» февраля 2025 года

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н.

 Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента Исаевой Г.Ш. ознакомлен «24» 02 2025 года

Соискатель

М.Ф. Иванов

