

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Нестеровой Ирины Вадимовны 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

Выбранная тема диссертационного исследования весьма актуальна, поскольку полученные результаты не только уточнили новые механизмы иммунопатогенеза такого тяжелого вирусного инфекционного заболевания, как геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), но и позволили автору на их основе разработать подходы к ранней иммунодиагностике этого заболевания. Иммунология вирусных инфекций характеризуется некоторой общностью механизмов в ответ на инфицирование, сопровождающееся внутриклеточной репликацией возбудителей. В тоже время следует подчеркнуть, что при этом каждая категория вирусов обладает выраженными особенностями взаимодействия с различными компонентами иммунной системы человека, обусловленными уникальностью эпидемиологии возбудителя, его способностью таргетировать различные клеточные мишени в организме человека и возможностью оказывать или не оказывать цитопатический эффект, а также разными свойствами индуцировать клеточные иммунные реакции с последующим цитотоксическим повреждением мишеней.

Вирусы, вызывающие возникновение ГЛПС относятся к ортохантавирусам – возбудителям зоонозных геморрагических лихорадок с преимущественным поражением почек или легких. Природные очаги ортохантавирусов встречаются на всех континентах, а передача инфекционных агентов человеку (чаще от грызунов) происходит аэрогенным путем при вдыхании пылевого компонента экскрементов животных. Отличительной чертой воздействия ортохантавирусов на организм человека является возникновение только острых инфекций,

отличающихся тяжелым течением. При этом характерным является поражение очень широкого спектра мишеней, в том числе и клеток иммунной системы. Самостоятельным цитопатическим эффектом ортохантавирусы не обладают, но при этом их антигены характеризуются как видовой специфичностью, так и наличием гетерогенных по антигенному составу белков.

В связи с этим диссертант в процессе выполнения работы реализовав поставленную цель и задачи, установил новые особенности иммунного ответа на внедрение вируса с уточнением некоторых неизвестных ранее механизмов иммунопатогенеза ГЛПС и, на основе полученных новых данных, разработал новый иммунодиагностический подход применительно к этому тяжелому заболеванию – «ранний неспецифический интегральный показатель ГЛПС», что также подчеркивает актуальность исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций в рецензируемой работе связано, прежде всего, с ее методическим обеспечением. Основным объектом исследования служили лимфоциты 65 пациентов с ГЛПС с различным фенотипическим набором маркеров и соответствующим ему профилем цитокинового сопровождения.

Поскольку инфицирование при данном заболевании происходит аэрогенным путем, а течение патологического процесса на начальных этапах ГЛПС проявляется лихорадкой и другими признаками общетоксического синдрома, в том числе геморрагическими симптомами, в клинической практике возникает необходимость дифференцировать ГЛПС с другими острыми респираторными вирусными инфекциями, в т.ч. и с гриппом. В связи с этим в группу сравнения в данном исследовании вошли 20 пациентов с ОРВИ в первые дни заболевания.

Учитывая новизну полученных результатов, для обоснования выдвинутых научных положений каждую главу собственных исследований диссертант завершает обсуждением представленных данных. Каждое обсуждение содержит довольно значительные по объему материалы из различных источников научной

литературы, пользуясь которыми диссертант обобщает представленные результаты в форме фрагмента научной гипотезы.

Достоверность и новизна полученных результатов

Достоверность полученных данных подкрепляется разнообразными приемами статистической обработки полученных результатов. В работе, помимо обязательных приемов сравнительной статистики применялись методы корреляционного анализа, регрессионного анализа, ROC-анализа.

Хотелось бы подчеркнуть еще один довольно убедительный прием подтверждения достоверности полученных результатов. При разработке количественных прогностических критериев проверка их достоверности проводилась на специально сформированных группах исследования в составе 36 пациентов с подозрением на ГЛПС для проверки диагностической эффективности «раннего неспецифического интегрального показателя ГЛПС» и 25 пациентов – для подтверждения клинического значения «прогностического критерия тяжелого течения ГЛПС».

Рассматриваемая диссертационная работа характеризуется несомненной научной новизной. Так, было установлено патогенетическое значение цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих, подобно натуральным киллерам, активирующий рецептор NKG2D. Наличие этого рецептора, реагирующего на стресс-индуцированные молекулы на поверхности поврежденных клеток, по мнению автора, значительно расширяет спектр цитотоксического воздействия ЦТЛ на клетки, инфицированные ортохантавирусом.

В своей работе автор подчеркивает, что с участием NKG2D-механизма ЦТЛ участвуют в формировании иммунологической памяти, обусловленной CD8⁺ Т-лимфоцитами. Этот вывод диссертант подтверждает установленным в работе ростом содержания в крови ИЛ-15, которому присущи данные функции. При этом выдвигается предположение, что данный механизм иммунологической памяти может быть ключевым во влиянии на отсутствие у ГЛПС способности к хроническому течению.

В диссертации описан еще один неизвестный ранее для ГЛПС иммунопатогенетический механизм, благодаря дифференцированному подходу к оценке $CD4^+$ и $CD8^+$ фенотипов регуляторных Т-клеток. По данным автора, особое значение соотношение этих клеток приобретает в зависимости от тяжести течения инфекционного процесса. При тяжелом течении ГЛПС число $CD4^+$ Treg достоверно снижается, а $CD8^+$ Treg возрастает. По мнению автора, подкрепленного данными литературы, при таком соотношении, сопровождающемся высоким содержанием в крови ИЛ-6 и преобладанием среди Т-лимфоцитов $CD4^+$ клеток, возникают условия для аутоиммунного повреждения органов и тканей, в первую очередь, почек, при возможности ограничения этого эффекта с участием $CD8^+$ Treg.

Следует отметить и еще один впервые описанный патогенетический механизм, который в наибольшей степени реализуется на более поздних этапах ГЛПС. Речь идет о $CD8^+$ NKT – клетках, являющихся субпопуляцией NKT, способной поддерживать в иммунной системе NKG2D-зависимые механизмы. Эта субпопуляция, как было показано в работе, положительно коррелировала с $CD8^+$ Т-лимфоцитами, и, по гипотезе автора, обеспечивала вовлеченность последних в иммунопатогенез ГЛПС на протяжении всего заболевания.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

Указанные элементы новизны, связанные с расшифровкой иммунопатогенеза ГЛПС, придают работе несомненную теоретическую значимость и рекомендуются для использования в научных целях при разработке и совершенствовании принципов лечения и профилактики этого заболевания, в составе учебного материала для преподавания на кафедрах инфекционных болезней, общей и клинической микробиологии, общей и клинической патологии.

Наряду с этим впервые описанные лабораторно-клинические, биохимические и иммунологические признаки ГЛПС послужили основой довольно значимых результатов прикладного характера. При выполнении работы разработаны и внедрены в клиническую практику способы и формулы расчета

критерия ранней лабораторной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом и прогностического критерия тяжелого течения этого заболевания, приоритетность которых подтверждены патентом на изобретение РФ и свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ.

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 и Web of Science. По материалам диссертации получены патент РФ на изобретение № 2790962 от 28.02.2023 г. и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2023662769 от 14.06.2023 г.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена на 316 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главу по материалам и методам исследования, 3-х глав с результатами собственных исследований и их обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 428 источников, в том числе 62 отечественных и 366 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 76 рисунками и 26 таблицами.

Введение изложено с полным соблюдением требований к написанию этого раздела. При этом цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, и другие характеристики работы изложены довольно четко.

Обзор литературы касается основных направлений современных подходов к изучению ГЛПС, написан хорошим литературным языком, демонстрирует полное погружение диссертанта в проблему.

Выраженная особенность выбора объектов исследования и иммунологических методов характеризуется оригинальным подходом к фенотипированию Т-лимфоцитов, предусматривающего исследование разных способов их активации, опосредованных CD25 и NKG2D рецепторами, изучению CD4- и CD8-субпопуляций регуляторных Т-клеток, а также НКТ. В исследуемый цитокиновый профиль входили преимущественно провоспалительные и

противовоспалительные цитокины, а также довольно редко включаемый в подобный перечень ИЛ-15, связанный с экспрессией NKG2D.

Что касается глав собственных исследований, то следует подчеркнуть четкое структурирование полученных результатов на основе стадий и тяжести течения инфекционного процесса. Главы хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, приведены клинические примеры, широко представлены результаты статистического анализа и их интерпретация.

В заключении проведено обобщение полученных результатов, позволившее сформулировать выводы, соответствующие задачам исследования, и практические рекомендации.

Автореферат диссертации в полной мере отражает ее содержание.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В порядке дискуссии позвольте задать следующий вопрос:

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

Заключение

Диссертация 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 научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема, значимая для специальности 3.2.7. Иммунология, а именно: раскрыты неизвестные ранее механизмы иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом, что позволило предложить для внедрения в клиническую практику количественный интегральный показатель ранней неспецифической диагностики ГЛПС и прогностический показатель тяжелого течения этого заболевания, а также создать перспективу для разработки новых приемов таргетной терапии и модификации препаратов для специфической профилактики данной ортохантавирусной инфекции.

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 Иванов Михаил Федорович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент,
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»

«25» сентября 2025 года



И.В. Нестерова

Подпись д.м.н., профессора Нестеровой И.В.
ЗАВЕРЯЮ:



Ученый секретарь
Ученого совета
медицинского института
ФГАОУ ВО «РУДН»
Т.В. Максимова

25.02.2025

Название и адрес организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" (РУДН). 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Тел. +7 (499) 936-87-87, E-mail: rudn@rudn.ru, <https://www.rudn.ru>

Отзыв официального оппонента Нестеровой И.В. поступил «3» марта 2025 года

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н.



Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента Нестеровой И.В. ознакомлен «03» МАРТА 2025 года

Соискатель



М.Ф. Иванов