

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

И, д.м.н., проф. РАН
О.А. Свитич

« 24 » февраля 2025 года

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Иванова Михаила Федоровича на тему: «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа М.Ф. Иванова посвящена исследованию новых молекулярно-клеточных механизмов иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), позволяющих прогнозировать тяжесть течения заболевания на ранних этапах развития инфекционного процесса.

ГЛПС является природно-очаговым заболеванием ортохантавирусной этиологии и характеризуется системным поражением мелких сосудов с развитием острого поражения почек. Ежегодно в мире регистрируют более сотни тысяч случаев ГЛПС. В Российской Федерации природные очаги ГЛПС проявляют высокую эпидемическую активность с тенденцией к ежегодному росту заболеваемости, что определяет актуальность проведенного автором исследования. На территории РФ регистрируют 6 видов ортохантавирусов патогенных для человека. В Среднем Поволжье, где проводилось исследование, встречается преимущественно вид *Orthohantavirus puumalaense* (Puumala), основным природным резервуаром которого является европейская рыжая полевка.

Тяжесть течения заболевания и летальность при ГЛПС зависят от варианта ортохантавируса. Наиболее легкое течение ГЛПС при минимальном уровне летальности этиологически обусловлено вирусом *Puumala*, хотя при тяжелой форме заболевания фиксируют летальные исходы.

Симптоматика ГЛПС характеризуется полиморфизмом, что затрудняет ее клиническую диагностику на начальном этапе развития заболевания. В патогенезе ГЛПС большое значение имеют нарушения со стороны иммунной системы, в которую вовлечены эффекторы врожденного и адаптивного иммунитета. Для разработки методов ранней диагностики ГЛПС представляет интерес исследование иммунных механизмов на ранних этапах после инфицирования, определяющих в итоге тяжесть течения заболевания. Данные по этой проблеме фрагментарны и являются препятствием для разработки средств и методов специфической терапии и иммунопрофилактики ГЛПС.

В ходе проведенного исследования автором решена актуальная задача современной иммунологии, заключающаяся в расшифровке новых ранее неизвестных механизмов регуляции иммунного ответа при ГЛПС. Полученные данные имеют фундаментальное значение для понимания причин влияющих на тяжесть течения и исход заболевания, открывая новые возможности регулирования направленности и интенсивности развития иммунного ответа при ГЛПС.

Связь с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки): по п. 2 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии»; по п. 3 «Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой,

противопаразитарной иммунной защиты»; по п. 6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов».

Характеристика работы

Диссертационная работа М.Ф. Иванова построена по традиционному плану, изложена на 316 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трёх глав с изложением результатов собственных исследований с обсуждением результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащий 428 источника, из которых 62 отечественных и 366 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами, 76 рисунками, 4 клиническими примерами и соответствует современным требованиям, предъявляемым к диссертациям.

В разделе «Введение» автором аргументировано и четко обоснован выбор темы исследования, конкретно сформулирована цель и задачи, необходимые для ее достижения, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Глава «Обзор литературы» хорошо структурирована и состоит из 6 логически связанных между собой разделов, в которых представлены современные данные об этиологии и эпидемиологии ГЛПС, патогенезе заболевания, проанализирована связь иммунологических показателей с клиническими проявлениями заболевания. Два самостоятельных раздела обзора посвященные анализу реакций врожденного и адаптивного иммунного ответа при ГЛПС и дополнены разделами о современных методах диагностики этого заболевания. Дана авторская оценка эффективности методов этиотропной терапии и специфической профилактики ГЛПС.

Анализ данных литературы свидетельствует о трудностях ранней диагностики ГЛПС, связанных с наличием атипичных, стертых форм заболевания, а также с преобладанием в первые дни болезни общетоксического

синдрома без специфических проявлений. На основе обширного анализа данных литературы автор убедительно обосновывает цель и задачи диссертационного исследования.

Глава «Материалы и методы исследования» начинается характеристики контингента пациентов. Всего в исследовании участвовал 161 пациент. Основная группа и 2 группы сравнения были сопоставимы по возрасту и полу. Несомненной заслугой автора при формировании групп является сравнение клинико-иммунологических показателей у пациентов с ГЛПС с таковыми у пациентов с ОРВИ, имеющих сходную клиническую симптоматику в начальном периоде заболевания. Грамотно спланированный дизайн исследования позволил определить дифференциально диагностические критерии, упрощающие постановку диагноза до появления манифестной симптоматики. В работе использованы общеклинические лабораторные, современные молекулярно-биологические и иммунологические методы исследования, а также методы статистической обработки полученных данных. Выбранные автором методы необходимы и достаточны для решения поставленных задач и достижения цели исследования. Автором использован внушительный и разнообразный спектр адекватных современных и высокоинформативных методов, что обосновывает надежность полученных данных.

Результаты собственных исследований представлены в 3, 4 и 5 главах диссертации. В каждой из глав содержится несколько логически связанных между собой структурных подразделов, отражающих результаты проведенных экспериментов. Каждая глава имеет раздел заключения, обобщающий главные достижения автора на каждом этапе. Выигрышно выглядит список работ автора, которым завершается каждая глава собственных исследований. Представленные в главах таблицы понятны, информативны, статистически обработаны. Более того, автором даны иллюстрирующие каждую таблицу рисунки, упрощающие восприятие

материала.

В результате исследования автором проведена углубленная оценка гуморальных и клеточных факторов врожденного и адаптивного иммунитета при ГЛПС; представлены изменения исследуемых показателей в динамике наблюдения, начиная от неспецифических проявлений на раннем этапе до стадии разгара заболевания с симптомами почечной дисфункции. Для каждой стадии развития ГЛПС автор обосновывает значение характерных клинических, иммунологических и лабораторных показателей.

Результаты проведенных автором исследований систематизированы, обобщены и обсуждены в разделе «Заключение», в котором представлен глубокий анализ собственных результатов в неразрывной связи с известными данными современной мировой литературы.

Выводы диссертации, соответствуют задачам исследования, четко сформулированы и логично обобщают полученные автором результаты.

Практические рекомендации отражают последовательность этапов проведения ранней диагностики ГЛПС, четко сформулированы и имеют несомненную значимость для врачей диагностических лабораторий и инфекционистов.

Работа хорошо и грамотно написана, легко читается, материал диссертации изложен последовательно.

В целом, содержание диссертации, ее оформление, характер изложения материала соответствует всем установленным критериям, предъявляемым к диссертациям.

Аннотация диссертации полностью отражает материалы диссертационной работы и содержит список публикаций по теме диссертации.

Результаты диссертационной работы прошли апробацию на научно-практических конференциях, съездах и симпозиумах, в том числе

международных. По материалам диссертации автором опубликована 31 печатная работа, из них 13 публикаций - в журналах, рекомендованных ВАК РФ по специальности 3.2.7. Иммунология и/или индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science, RSCI. 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».

Достоверность и научная новизна исследования

Новизна диссертационного исследования М.Ф. Иванова связана с расшифровкой ряда неизвестных ранее иммунологических механизмов, дополняющих современные представления об иммунопатогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Концепция автора состоит в следующем. В начале инфекционного процесса для сдерживания системной воспалительной реакции, вызванной активацией эффекторов врожденного иммунитета, включаются механизмы иммунологического контроля. Ключевым элементом этой системы являются регуляторные цитотоксические Т-клетки, относящихся преимущественно к субпопуляции $CD3^+CD8^+CD25^+FoxP3^+$. Содержание этих клеток в крови пациентов возрастает с первых дней болезни и коррелирует с содержанием в крови ИЛ-6 и ИЛ-10. При этом цитотоксические Т-лимфоциты с фенотипом $CD3^+CD8^+CD56^-CD314^+$, активированные по NKG2D-зависимому пути, способны уходить от супрессорного воздействия регуляторных цитотоксических Т-клеток. Это сопровождается значительным нарастанием количества этих клеток в крови и ранним формированием пула клеток памяти при поддержке ИЛ-15. В случае, если цитотоксические Т-клетки (NKG2D), подвергаются иммуносупрессии, развивается тяжелое течение ГЛПС. В разгар болезни происходит увеличение

количества NKT-клеток, которые активируются посредством того же NKG2D лектиноподобного рецептора. На основе полученных данных автор делает заключение о том, что в иммунном ответе при геморрагической лихорадке с почечным синдромом ключевое значение имеет баланс между реакциями врожденного и адаптивного иммунитета, в основе которых лежит не описанный ранее при ортохантавирусных инфекциях NKG2D-зависимый путь активации Т-лимфоцитов.

Научная новизна диссертационного исследования основана на комплексном анализе клинико-иммунологических и общелабораторных показателей, исследованных от начала развития инфекционного процесса до стадии характерных клинических проявлений. Проведена дифференциальная диагностика ГЛПС с ОРВИ, которые имеют сходную неспецифическую симптоматику на ранних этапах развития инфекционного процесса.

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказана достаточным объемом проведенных исследований, выполненных на современном оборудовании с использованием адекватных методов и подходов к решению поставленных задач. Статистическая обработка данных проведена на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) с использованием приемов параметрической непараметрической статистики, корреляционного и ROC-анализа, поэтому достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Обоснованность полученных результатов и выводов подтверждается грамотным дизайном исследования, всесторонним анализом результатов клинических, иммунологических и лабораторных исследований, проведенных с использованием современного оборудования.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов

Диссертационная работа Иванова М.Ф. существенно дополняет и расширяет имеющиеся представления об иммунологических механизмах

регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа при ГЛПС. Установлено, что особенностью иммунопатогенеза ГЛПС является сочетание механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа с участием одной и той же субпопуляции цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих лектиноподобный рецептор NKG2D. В ходе исследования автором выдвинут ряд современных рабочих гипотез, позволяющих прогнозировать тяжелое течение ГЛПС, обобщенных в диссертационной работе в виде схем, соответствующих различным клиническим периодам ГЛПС. Предложенные автором подходы могут в дальнейших исследованиях помочь прояснить еще неизвестные аспекты иммунопатогенеза и при других инфекционных заболеваниях. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы при разработке таргетной терапии ГЛПС и при создании новых эффективных вакцин для специфической профилактики этого заболевания.

Практическая значимость проведенного исследования несомненна. Автором разработан прогностический критерий, позволяющий предопределить тяжелое течение заболевания в начальном периоде развития инфекционного процесса, а также ранний неспецифический интегральный показатель, дающий возможность диагностировать ГЛПС на первой неделе заболевания, до развития сероконверсии. Полученные автором новые знания существенно дополняют и обосновывают иммунологический механизм развития ГЛПС, вызванной вирусом *Puumala*, что может служить фундаментальной основой для разработки методов контроля системной воспалительной реакции организма при ГЛПС, а также средств специфической иммунотерапии и иммунопрофилактики. Практическая значимость работы для здравоохранения связана с разработкой новых критериев, дающих возможность диагностировать ГЛПС в начальный период заболевания и прогнозировать риск развития тяжелого течения болезни с высокой степенью достоверности.

Рекомендации по использованию данных и выводов диссертации

Результаты исследования рекомендуется применять в учебном процессе высших учебных заведений медико-биологического профиля на кафедрах эпидемиологии общей и клинической микробиологии, иммунологии, вирусологии, инфекционных болезней, патологической анатомии, патологической физиологии с охватом аудитории студентов, ординаторов, слушателей курсов повышения квалификации. Компьютерную программу «Калькулятор ранней лабораторной диагностики и прогнозирования тяжелого течения ГЛПС» целесообразно использовать в инфекционных больницах и профильных медицинских учреждениях на территории Приуралья и Среднего Поволжья, эндемичных по ГЛПС, вызванной вирусом *Puumala*.

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет.

Рекомендации. Целесообразно оформить материалы диссертации в виде монографии, предназначенной для широкого круга специалистов медицинского профиля.

Заключение

Диссертационная работа Иванова Михаила Федоровича «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом» 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 неизвестные и 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 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 специальностям 3.2.7. Иммунология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета института, протокол № 2 от 24 февраля 2025 года.

Заведующий лабораторией
терапевтических вакцин, доктор
медицинских наук, профессор

 - Курбатова Е.А.

Подпись Курбатовой Екатерины Алексеевны заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ НИИВС
им. И.И. Мечникова
24.02.2025



Васильева А.В.



105064, Российская Федерация, г. Москва, Малый Казенный переулок, д.5а, тел. +7 (495) 917-57-74, E-mail: kurbatova6162@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. Мечникова). 105064, Российская Федерация, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а, тел. +7(495) 917-49-00, e-mail: mech.inst@mail.ru, Сайт: <https://instmech.ru>

Отзыв ведущей организации – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» - поступил «3» марта 2025 года

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н.

 Ю.А. Журавлева

С отзывом ведущей организации ознакомлен «03» МАРТА 2025 года

Соискатель

 М.Ф. Иванов