

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Сегодня проблема геморрагической лихорадки с почечным синдромом является актуальной по причине ее широкого распространения в во всем мире. ГЛПС это тяжелое заболевание нередко приводящее к летальному исходу, в Российской Федерации по количеству заболевших оно занимает первое место среди природно-очаговых инфекций. В современной медицине отсутствуют средства этиотропной терапии и эффективные профилактические препараты. Существуют проблемы и с ранней диагностикой и прогнозом тяжести течения этого заболевания в начальный период так, как диагноз может быть поставлен только к концу первой недели болезни. В связи с выше сказанным актуальность работы не вызывает сомнений.

Автором четко сформулирована цель, поставлены задачи, для решение которых использованы современные клинические, лабораторные, иммунологические методы исследования, корректные методы статистической обработки данных.

На основании автореферата можно сделать вывод, что автором в результате работы получены ранее неизвестные данные о развитии иммунопатогенеза ГЛПС с самого начала заболевания и в разгар инфекции, при среднетяжелой и тяжелой формах течения болезни. В результате исследования автор доказывает, что активация иммунных клеток при этой инфекции происходит не привычным, а NKG2D зависимым путем в результате возникает баланс между врожденными и адаптивными иммунными реакциями приводящий к более эффективной элиминации возбудителя из организма больного. Так же показано, что с самого начала процесс является контролируемым так, как уже в лихорадочном периоде заболевания отмечается рост регуляторных иммунных клеток в крови больных, что так же является научной новизной.

Результаты исследования соответствуют поставленным цели и задачам и полностью отражены в выводах. Высокая степень достоверности

полученных результатов работы основана на достаточном количестве наблюдений и согласованности с данными современной литературы.

Оформление автореферата соответствует требованиям предъявляемыми к оформлению диссертационных исследований, написан грамотно и доступным языком. Иллюстрирован рисунками и таблицами. Замечаний к автореферату нет.

Результаты полученные автором несомненно являются новыми и расширяю спектр знаний о развитии иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Предложенные критерии ранней диагностики и прогнозирования тяжести течения болезни несомненно могут быть полезными практическому здравоохранению и использованы в клинической практике.

По материалам исследования опубликована 31 печатная работа, из них 8 индексируются в международных базах цитирования. 20 публикаций опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ. По материалам диссертации получен патент РФ на изобретение и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Заключение. Судя по автореферату 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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы, имеющей существенное значение для практического здравоохранения и специальности 3.2.7. Иммунология, медицинские науки, а именно, предложено для внедрения в практику новых приемов ранней диагностики и прогнозирования тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. На основании полученных данных предложена новая обоснованная гипотеза иммунопатогенеза данного 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 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.

Заведующий кафедрой инфекционных
болезней ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



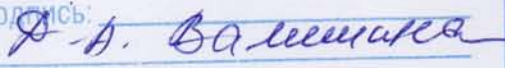
Д.А. Валишин

Я, Валишин Дамир Асхатович, даю согласие на обработку моих персональных данных и включение в аттестационное дело диссертанта.



Д.А. Валишин

«19» февраля 2025г.

Подпись:	
Заверяю:	
Ученый секретарь ФГБОУ ВО	
Минздрава России	



Название и адрес организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России). Адрес: 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел. (347) 2721160, e-mail: rectorat@bashgmu.ru, сайт: <https://bashgmu.ru>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Иванова Михаила Федоровича «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

В настоящее время проблема геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) является высоко актуальной по причине широкого распространения ее природных очагов во всем мире. ГЛПС – это тяжелое вирусное заболевание, нередко приводящее к летальному исходу. В Российской Федерации по количеству заболевших ГЛПС занимает первое место среди природно-очаговых инфекций. Проблема усугубляется тем, что в современной медицине отсутствуют средства этиотропной терапии и эффективные профилактические препараты для борьбы с ГЛПС. Существуют пока неразрешимые трудности с ранней диагностикой, а также с прогнозированием тяжелого течения этого заболевания в начальный период.

Большинство обозначенных проблем исследователи связывают с особенностями взаимодействия ортохантавирусов, вызывающих это заболевание, с иммунной системой человека. В связи с этим целью исследования послужила расшифровка неизвестных сторон иммунопатогенеза ГЛПС с последующей разработкой приемов ранней иммунодиагностики и иммунопрогнозирования тяжести течения данной инфекции.

Для выполнения работы автором четко обозначены задачи, для решения которых использованы современные клинические, лабораторные и иммунологические методы исследования. Было обследовано более 160 человек, были предусмотрена группа сопоставления, включающая пациентов с острыми респираторными инфекциями со схожим механизмом заражения, а также группа условно здоровых лиц. Используются разнообразные адекватные методы статистической обработки данных.

На основании знакомства с авторефератом можно сделать вывод, что автором, благодаря оригинальному подходу к изучению фенотипических характеристик лимфоцитов и цитокинового профиля крови, были получены не описанные ранее данные по механизмам развития иммунопатогенеза ГЛПС на разных этапах развития инфекционного процесса. В частности, впервые при вирусных инфекциях описан NKG2D-зависимый механизм

активации цитотоксических Т-лимфоцитов, установлена роль регуляторных Т-клеток в контроле активности $NKG2D^+$ ЦТЛ при ГЛПС разной степени тяжести, определено влияние НКТ различной субпопуляционной принадлежности на развитие иммунного процесса в разгар заболевания. Полученные результаты послужили основой для разработки математических программ, позволяющих осуществлять расчет интегральных показателей для ранней диагностики ГЛПС и для прогнозирования тяжелого течения этого заболевания, что подтверждено патентом на изобретение.

Новые данные, касающиеся иммунопатогенеза ГЛПС, обладают несомненной теоретической и практической значимостью, внедрены в учебный процесс и клиническую практику, создают базис для проведения дальнейших научных исследований, направленных на разработку средств для таргетной терапии, а также на получение эффективных вакцинных препаратов для профилактики ГЛПС.

Автореферат отвечает существующим требованиям, предъявляемыми к его оформлению, написан грамотно и доступным языком, хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками, довольно полно отражает содержание диссертации. Выводы соответствуют задачам исследования.

По материалам исследования опубликована 31 печатная работа, из них 8 индексированы в международных базах цитирования, 20 публикаций представлены в журналах, рекомендованных ВАК РФ. По материалам диссертации получен патент РФ на изобретение и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Заключение. Судя по автореферату, 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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы, имеющей существенное значение для практического здравоохранения и специальности 3.2.7. Иммунология, медицинские науки, а именно: выдвинута новая научно обоснованная гипотеза иммунопатогенеза данного заболевания, предложены для внедрения в клиническую практику новые приемы ранней диагностики и прогнозирования тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

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.

Заведующий лабораторией микробной экологии человека, заведующий отделом санитарно-гигиенической безопасности человека в искусственной среде обитания Государственного научного центра Российской Федерации «Институт медико-биологических проблем РАН», член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

В.К. Ильин

Я, Ильин Вячеслав Константинович, даю согласие на обработку моих персональных данных и включение в аттестационное дело диссертанта.

В.К. Ильин

«10» марта 2025г.

Подпись член-корр. РАН, д.м.н., профессора В.К. Ильина

ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ГНЦ РФ ИМБП РАН

Д.б.н.

М.А.Левинских

Название и адрес организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ ИМБП РАН). Адрес: 123007 Россия, г. Москва, Хорошёвское шоссе, д. 76 А, тел. +7 (499) 1951500, e-mail: info@imbp.ru, сайт: www.imbp.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Диссертационное исследование М.Ф. Иванова посвящено изучению вопросов связанных с развитием иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом, которая представляет собой широко распространенное острое зоонозное вирусное заболевание, имеющее природно-очаговый характер. Заболевание передается человеку от животных, при этом человек служить источником инфекции не может. В случаях тяжелого течения болезни возможны летальные исходы, а нарушения в работе почек и других систем организма могут сохраняться на протяжении нескольких лет. Проблема заключается также в том, что затруднительна ранняя диагностика ГЛПС, поскольку диагноз может быть поставлен только серологически на 4-5-й день болезни. Лечение в настоящее время является патогенетическим и симптоматическим, отсутствуют и эффективные вакцины, утвержденные ВОЗ.

Для решения всех этих проблем диссертантом предложен иммунопатогенетический подход.

Цель и поставленные задачи, сформулированные в исследовании достигнуты и отвечают современным запросам, новизна исследования аргументирована, даны практические рекомендации. В работе использованы современные методы исследования для определения иммунологических и других лабораторных показателей. Корректно проведен статистический анализ данных.

Научная новизна исследования связана с расшифровкой ряда иммунных механизмов, не описанных ранее при ГЛПС. Автор показывает, что активация цитотоксических Т-лимфоцитов при ГЛПС происходит не обычным, специфическим через TCR-рецепторы, а NKG2D зависимым путем, с уклонением этих клеток от супрессорного контроля со стороны регуляторных Т-клеток, количество которых в крови пациентов возрастает с первых дней болезни. На фоне этих реакций, отмечен рост в крови пациентов содержания IL-15, в связи с чем, может происходить раннее формирование пула CD8⁺ Т-клеток памяти, благодаря чему, как объясняет автор, течение ГЛПС всегда проходит в острой форме. Исходя из этих наблюдений, диссертант приходит к выводам, и предлагает обоснованную гипотезу развития иммунопатогенеза ГЛПС, оформленную в виде

схемы. При этом основой этого процесса является ранее не описанный путь активации Т-лимфоцитов в контексте ортохантавирусных инфекций.

Полученные результаты исследования, позволяют углубить современные знания об особенностях иммунопатогенеза ГЛПС. В частности предложена новая схема развития иммунопатогенеза этой болезни. Подходы, предложенные автором, могут способствовать прояснению неразработанных аспектов иммунопатогенеза и при других инфекционных заболеваниях. Полученные автором результаты могут стать основой для разработки новых подходов в лечении и профилактике ГЛПС. В практическом здравоохранении результаты работы М.Ф. Иванова могут быть использованы для диагностики и прогнозирования тяжести течения ГЛПС, что, несомненно, сможет улучшить исход заболевания у конкретного больного.

Выводы согласуются с поставленными задачами и базируются на полученных новых данных. Основные результаты работы отражаются в 31 публикации, из которых 20 в журналах, включенных в перечень ВАК РФ, 8 статей индексируются в базах данных Scopus и RSCI.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение: судя по автореферату 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 указанной научной специальности, а именно: раскрыты не описанные ранее NKG2D-зависимые механизмы иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом с участием CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов, регуляторных Т-клеток, НКТ; предложены имеющие высокую актуальность новые приемы ранней диагностики и прогнозирования тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа полностью 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 специальности 3.2.7. Иммунология.

Заведующий 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»,
доктор медицинских наук, профессор  Павелкина Вера Федоровна

Я, Павелкина Вера Федоровна, даю согласие на обработку моих
персональных данных и включение в аттестационное дело диссертанта.

 В.Ф. Павелкина

«25» февраля 2025г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.
Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Адрес: 430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская,
д. 68, тел. +7 (8342) 24-37-32, 472913; факс: +7 (8342) 472913; e-mail: mrsu@mrsu.ru, сайт:
<https://mrsu.ru>



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) объединяет группу подобных заболеваний, вызванных хантавирусами, это природно-очаговые инфекции, встречающиеся в различных странах, на различных континентах, в том числе в РФ, где она занимает ведущее место по уровню заболеваемости среди всех природно-очаговых инфекций. Эти вирусы характеризуются как видовой специфичностью, гетерогенностью, но всегда вызывают острые и часто тяжелые инфекции.

Диссертационная работа Иванова М.Ф., которой посвящена описанию неизвестных ранее механизмов участия клеток иммунной системы в развитии противовирусного иммунитета при ГЛПС, открывает новые возможности для ранней диагностики и прогнозирования тяжести течения заболевания, а также создает перспективу для разработки новых подходов к лечению. Все это свидетельствует о безусловной актуальности данной диссертационной работы.

Диссертант определил цели и задач исследования, исходя из наличия у ортокатавирусов характерных особенностей воздействия на клетки человека, в том числе и иммунные клетки, на которых имеется широкий спектр мишеней, причем повреждение клеток происходит даже при отсутствии вирусного цитопатического эффекта.

В работе использованы как рутинные лабораторные приемы, так и современные иммунологические методы. Результаты обработаны методами сравнительной статистики, корреляционного, регрессионного и ROC-анализа. При разработке количественных прогностических критериев

проверка их достоверности проводилась на специально сформированных группах.

Научная новизна диссертации связана с выявлением роли цитотоксических Т-лимфоцитов, активированных NKG2D-зависимым путем, которые участвуют в формировании иммунологической памяти, что влияет на ход инфекционного процесса. Впервые описан иммунопатогенетический механизм развития ГЛПС, связанный с регуляторными Т-клетками субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺, соотношение которых определяет тяжесть ГЛПС. Определена роль субпопуляции лимфоцитов CD8⁺ NKT которая способна поддерживать NKG2D-зависимые цитолитические механизмы на поздних стадиях заболевания.

Выводы, сделанные автором, обоснованы и логично вытекают из существа работы. Материалы исследований опубликованы в авторитетных научных изданиях как отечественных, так и зарубежных, широко представлены на конференциях и съездах различного уровня.

Автореферат диссертации отражает основные результаты проведенного автором исследования. К оформлению и содержанию автореферата замечаний нет.

Таким образом, анализ содержания автореферата, показывает, что работа 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, является законченным научно-исследовательским трудом, направленным на решение научной проблемы раскрытия иммунопатогенеза ГЛПС, разработку параметров для ранней неспецифической диагностики и прогностических показателей тяжелого течения ГЛПС. Работа характеризуется новизной и высокой значимостью, что позволяет сделать заключение о ее полном соответствии требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного

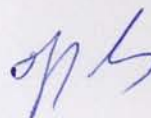
Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями от 21.04. и 02.08.2016 г., 29.05. и 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03. и 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01. и 26.10.2023 г., 25.01. и 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заведующая лабораторией общей иммунологии
отдела иммунологии ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины» Минобрнауки
России, доктор медицинских наук, профессор



Н.Б. Серебряная

Я, Наталья Борисовна Серебряная, дою согласие на обработку моих персональных данных и включение в аттестационное дело диссертанта.



Н.Б. Серебряная

«24» февраля 2025г.

Подпись д.м.н., проф. Н.Б. Серебряной

ЗАВЕРЯЮ:

*Наталья Борисовна
Упр. ФГБНУ «ИЭМ»*



Контактная информация:
ФГБНУ «ИЭМ» Минобрнауки России
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.
Телефон: 8(812)234-68-68
E-mail: iem@iemspb.ru
Сайт: <https://iemspb.ru/>