

## **СТЕНОГРАММА**

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук  
(протокол № 8)

г. Екатеринбург

20 марта 2025 г.

**Председатель** – Черешнев В.А., председатель Совета 24.1.063.01, академик РАН,  
д.м.н., профессор

**Секретарь** – Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н.

### **ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ**

#### **ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ИММУНОДИАГНОСТИКА ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

представленной Ивановым М.Ф. на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

#### **Научный консультант:**

- Балмасова И.П., д.м.н., профессор

#### **Официальные оппоненты:**

- Исаева Г.Ш., д.м.н., доцент (г. Казань);

- Калюжин О.В., д.м.н., профессор (г. Москва);

- Нестерова И.В., д.м.н., профессор (г. Москва)

**Ведущая организация** – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва)

**Черешнев В.А.,** председатель 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** (далее – *дис. совета*), академик, д.м.н., профессор. Информировует о том, что заседание проводится в очном режиме.

Оглашает повестку заседания:

Защита диссертационной работы к.м.н. *Иванова Михаила Федоровича*, зав. кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, соискателя ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология. Тема диссертации: «ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ИММУНОДИАГНОСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ».

**Научный консультант:**

- *Балмасова Ирина Петровна*, д.м.н., проф., ЗДН РФ, в.н.с. лаборатории молекулярно-биологических исследований ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

- *Исаева Гузель Шавкатовна*, д.м.н., доцент, зам. директора по инновационному развитию ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора (г. Казань);

- *Калюжин Олег Витальевич*, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва);

- *Нестерова Ирина Вадимовна*, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

**Ведущая организация** - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва).

Предоставляет слово ученому секретарю Журавлёвой Ю.А. для оглашения списка присутствующих на заседании.

**Журавлёва Ю.А.,** ученый секретарь дис. совета, к.б.н. Оглашает список присутствующих на заседании членов дис. совета.

А именно:

№	ФИО	Ученая степень, ученое звание, шифр специальности в совете	Формат присутствия на собрании	
			очно	онлайн
1	Черешнев Валерий Александрович	председатель совета 24.1.063.01, академик РАН, д.м.н., профессор, 3.2.7, медицинские науки	очно	
2	Юшков Борис Германович	зам. председателя совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ, 3.3.3, биологические науки	очно	
3	Тузанкина Ирина Александровна	зам. председателя совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ, 3.2.7, медицинские науки	очно	
4	Журавлёва Юлия Александровна	ученый секретарь совета 24.1.063.01, к.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
5	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 3.2.7, медицинские науки	очно	
6	Давыдова Евгения Валерьевна	д.м.н., доцент, 3.3.3, биологические науки	очно	
7	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 3.2.7, биологические науки	очно	
8	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 3.2.7, биологические науки	очно	
9	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 3.2.7, медицинские науки	очно	
10	Зурочка Владимир Александрович	д.м.н., 3.2.7, медицинские науки	очно	
11	Лагерева Юлия Геннадьевна	д.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
12	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., с.н.с., 3.3.3, биологические науки	очно	
13	Сарапульцев Алексей Петрович	д.б.н., 3.3.3, биологические науки	очно	
14	Саркисян Нарине Гришаевна	д.м.н., 3.2.7, медицинские науки	очно	
15	Семенов Александр Владимирович	д.б.н., проф., 3.2.7, биологические науки	очно	
16	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., проф., ЗДН РФ, 3.2.7, медицинские науки	очно	
		<i>Итого</i>	<b>16</b>	

**Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01.** Таким образом, на заседании сегодня присутствуют 16 человек, по специальности защищаемой диссертации 3.2.7. Иммунология, медицинские науки – 7 человек. Остальные 9 членов совета представляют научные специальности: 3.3.3. Патологическая физиология, биологические науки - 4 чел. и 3.2.7. Иммунология, биологические науки - 5 чел.

Отсутствует по уважительным причинам 7 человек, это члены диссертационного совета: Бейкин Яков Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, Бердюгина Ольга Викторовна, доктор биологических наук, Бершицкий Сергей Юрьевич, доктор биологических наук, Никитина Лариса Валерьевна, доктор биологических наук, Сарапульцев Петр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ, Ковальчук Людмила Ахметовна, доктор биологических наук, доцент, Соловьева Ольга Эдуардовна, доктор физико-математических наук, профессор. Напоминаю о том, что все члены совета должны расписаться в явочном листе. Голосование будет явным посредством бюллетеней, поскольку присутствующих онлайн членов совета у нас сегодня нет.

Оглашает требования к заполнению явочного листа, озвучиванию вопросов, участию в дискуссии и тайном голосовании.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Предоставляет слово ученому секретарю дис. совета Юлии Александровне Журавлёвой для оглашения материалов аттестационного дела соискателя.

**Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н.** В составе аттестационного дела Иванова М.Ф. имеются следующие документы:

- заявление Иванова М.Ф. от «05» декабря 2024 г. в дис. совет о приеме диссертации к публичной защите;
- личный листок по учету кадров,
- копия диплома о высшем образовании от 30.06.1995 г., присвоена квалификация «Врач-педиатр», диплом выдан Самарским гос. медицинским университетом;
- копия диплома кандидата медицинских наук от 08.09.2000;
- информация о размещении докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН от 03 декабря 2024 г., одновременно диссертация размещена в системе ФИС ГНА;
- информация о размещении автореферата докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН от 19 декабря 2024 г.;
- объявление о защите и размещении автореферата докторской диссертации на сайте ВАК от 19 декабря 2024 г.;
- информационная справка о к.м.н. Иванове Михаиле Федоровиче (сведения о научном консультанте, выпускающей организации, членах экспертной комиссии дис. совета, ведущей организации, официальных оппонентах);

- диссертация и автореферат на правах рукописи. Проверка оригинальности/уникальности по системе «Антиплагиат» показала, что оригинальность диссертации (вместе с цитированием) составляет 91,01 %;

- справка о сдаче диссертации и 2 экз. автореферата в библиотеку УрО РАН своевременно (за три месяца до защиты) - 20 декабря 2024 года;

- 4 акта внедрения результатов диссертационного исследования;

- список научных трудов по теме диссертации, содержащий 31 публикацию, из них 21 работа опубликована в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (15 статей), и индексируемых в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных Web of Science, Scopus (6 статей); Получен патент РФ на изобретение и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ;

- реестр рассылки автореферата от 25 января 2025 года в 33 организации, из них 8 обязательных адресов и 25 дополнительных (по специальности «иммунология»);

- приказ № 10 от 06.03.25 г. директора ИИФ УрО РАН Соловьёвой О.Э. и ходатайство председателя диссертационного совета Черешнева В.А. о проведении заседания по защите диссертации Иванова М.Ф. в очном и удаленном интерактивном режимах.

Документы соответствуют требованиям п. 29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утв. приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. N 1093 (с послед. изм.).

**Зачитывает характеристику:**

Иванов Михаил Федорович, 1972 года рождения, окончил в 1995 году Самарский государственный медицинский университет по специальности «педиатрия». С 1995 по 1998 гг. проходил обучение в очной аспирантуре на кафедре микробиологии, иммунологии и вирусологии по специальности «Аллергология и иммунология». В 2000 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Нагрузочные тесты с биогенными аминами в иммунодиагностике рака молочной железы».

С 1998 года работал на кафедре общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии в должности ассистента, старшего преподавателя, доцента кафедры. С 01.06.2023 года работает заведующим кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Иванов М.Ф. является автором 61 печатной работы, из них 3 учебно-методических работ, 55 публикаций (21 ВАК, 6 из международных баз цитирования), патента на изобретение, двух свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ.

По материалам диссертации опубликована 31 работа.

Иванов М.Ф. – хорошо подготовленный, требовательный, внимательный к студентам преподаватель. Много работает над совершенствованием педагогического мастерства, активно внедряет в практику обучения студентов новые прогрессивные методики преподавания. Активно участвует в научной и общественной жизни кафедры и университета.

Характеристика подписана проректором по научной работе, д.м.н., профессором Игорем Леонидовичем Давыдкиным, 28.10.2024 г.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Уважаемые члены дис. совета, есть ли вопросы по документам? Вопросов нет. Слово предоставляется Иванову М.Ф. для изложения основных положений диссертации – 20 мин.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD*).

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Спасибо. Уважаемые члены совета, у кого возникли вопросы?

#### **ВОПРОСЫ ЗАДАВАЛИ:**

**Семенов А.В., д.б.н., проф.** Уважаемый Михаил Федорович, скажите, пожалуйста, я правильно понимаю, что в группу больных ГЛПС, когда Вы сравниваете с больными ОРВИ, у Вас вошли и больные со средне-тяжелым течением, и с тяжелым течением ГЛПС, это общая группа. Давайте теперь обратимся к группе сравнения. Скажите, пожалуйста, что Вам дает основание думать, что Вы выбрали адекватную группу? Вы сравнили инфекцию, которая вызвана ортохантавирусом, РНК-содержащим, а в группе ОРВИ у Вас ДНК-содержащий аденовирус, РС – вирус. Почему тогда не добавить коронавирус, папилломавирус – это разнородная группа сравнения. Вы сравнивали с каким-то небольшим по численности набором инфекций со сходными путями передачи. Как можно из этого выводить какие-то прогностические критерии, как можно идти в диагностику на этом материале? Меня это положение очень интересует, потому что Вы претендуете на его практическую значимость и внедрение в практическое здравоохранение. Хотелось бы, чтобы Вы его аргументировали. На основании чего Вы считаете валидность такого сравнения возможной?

**Иванов М.Ф. к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемый Александр Владимирович, дело в том, что на сегодняшний день в существующих клинических и методических рекомендациях по ГЛПС в Российской Федерации рекомендуется дифференцировать ГЛПС с целым рядом инфекций, в том числе и с гриппом. В литературных источниках мы также обнаружили данные о целесообразности проведения дифференциальной диагностики ГЛПС с риновирусами. Но проблема в другом. Дело в том, что при ГЛПС в

сезон, когда больные поступают в лечебное отделение, сложно сразу определить его диагноз. Поэтому они поступают в особую диагностическую палату. А результат, подтверждающий ГЛПС, можно получить только к концу первой недели болезни. И в результате у части этих больных было диагностировано ОРВИ методом ПЦР в дальнейшем. И именно это позволило и вынудило нас ввести такую группу сравнений. По рекомендации рецензентов, мы провели исследования и сравнили группы ОРВИ, которые позволили нам в дальнейшем определить диагноз ОРВИ как общий для наших исследований.

**Семенов А.В., д.б.н.** Пусковые механизмы и клеточные сенсоры распознавания для ДНК-содержащих и РНК-содержащих вирусов разные. Разные RIG, разные NODы работают, разные TLRы срабатывают, а у Вас РНК-содержащий ортохантавирус, а в группе сравнения у Вас и ДНК-содержащий аденовирус и РНК-содержащий РС-вирус? Поясните, пожалуйста, еще раз.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемый Александр Владимирович, наш выбор основывался на том, что все эти инфекции, в том числе и ГЛПС, преимущественно обладают воздушно-капельным путем передачи, и входными воротами являются дыхательные пути. Накопление вирусов происходит именно в эпителии дыхательных путей. Все они вирусной этиологии. На этом основании и на основании вышесказанного мы решили, что данная группа сравнения является адекватной.

**Зурочка А.В., д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Уважаемый диссертант, Вы использовали метод проточной цитофлуориметрии для оценки иммунного статуса у пациентов. Но я не нашел, к сожалению, ссылки на стандартизованную технологию, потому что это единственный метод, который в иммунологии имеет разрешение Минздрава РФ как стандартизованной технологии. По какой технологии Вы выполняли исследование?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемый Александр Владимирович, у нас в работе есть ссылка и на Вашу монографию.

**Зурочка А.В., д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** На монографию это одно, а ссылка на технологию выполнения должна находиться в разделе «Материалы и методы исследования».

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Уважаемый Александр Владимирович, наши исследования по определению фенотипов с помощью проточной цитофлуориметрии выполнялись на базе Самарского диагностического центра, и там используются только стандартные подходы и технологии.

**Давыдова Е.В., д.м.н., доцент.** Поясните, пожалуйста, чем Вы объясняете специфичность цитокинового профиля на начальном этапе, который Вы показали на

одном из ранних слайдов? Специфичность цитокинового профиля при ГЛПС чем обусловлена? Именно специфичность, по сравнению, например, с другими инфекциями?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемая Евгения Валерьевна, я бы ответил на Ваш вопрос следующим образом. У нас с самого начала ГЛПС показывает повышенное содержание в крови таких интерлейкинов как 10, 15, чего, наверное, не встретишь, например, при ОРВИ или при других инфекционных заболеваниях.

**Давыдова Е.В., д.м.н., доцент.** Вопрос состоит в том, чем это объясняется именно при ГЛПС, какими особенностями самого вируса, его структурой или особенностями иммунного ответа.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Полностью с Вами согласен. Мы бы объяснили это следующим образом. Интерлейкин-10 – противовоспалительный интерлейкин. Мы это связываем с поражением моноцитов вирусом ГЛПС, который при отсутствии цитопатического действия способен трансформировать клетки, в том числе и моноциты, и может трансформировать их в противовоспалительный M2-фенотип. И с этим связываем повышенное содержание интерлейкина-10. Далее. С самого начала заболевания, что тоже необычно для течения инфекционных процессов, мы обнаруживаем повышение уровня Т-регуляторных клеток, что говорит о том, что организм защищается от цитокинового шторма. И высокий уровень интерлейкина-15 можно связать еще и с этим. Мало того, наши данные говорят о ведущем механизме при ГЛПС активации цитотоксических Т-лимфоцитов через рецептор NKG2D, и именно интерлейкин-15 имеет к этому прямое отношение.

**Давыдова Е.В., д.м.н., доцент.** То есть при других тяжелых вирусных инфекциях не наблюдается повышение интерлейкина-10?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Можно провести отдельные исследования.

**Давыдова Е.В., д.м.н., доцент.** Например, при КОВИД-инфекции?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** На КОВИД-инфекцию, может быть, в перспективе наши подходы можно будет экстраполировать. Я думаю, что нужны дополнительные исследования.

**Давыдова Е.В., д.м.н., доцент.** Литературные данные есть по этому поводу?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** В литературных данных нет акцента на повышение в начале заболевания этих интерлейкинов.

**Давыдова Е.В., д.м.н., доцент.** У меня еще один вопрос. Когда Вы рассчитывали при тяжелой степени течения ГЛПС прогностический индекс, Вы валидность этого индекса рассчитывали, изучая группу сравнения? То есть тяжесть ГЛПС определяется острым почечным повреждением, да? Есть другие инфекции, которые тоже

сопровождается повреждением почек. Входили ли в группу сравнения другие пациенты, не с ГЛПС, но с острым почечным повреждением?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Нет, глубокоуважаемая Евгения Валерьевна, мы думали об этом в начале исследования, но мы отказались от сравнения с другими заболеваниями с острым повреждением почек.

**Давыдова Е.В., д.м.н., доцент.** Я хочу услышать, потому что здесь входят рутинные исследования, которые именно характерны при обследовании пациентов с почечными повреждениями.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Ну, скажем так, в задачи нашего исследования не входило изучение осложнений аутоиммунных или осложнений соматических, в частности, почечной недостаточности. Мы хотели посмотреть и разобраться с иммунопатогенезом ГЛПС в начале заболевания с точки зрения прогноза и ранней диагностики.

**Давыдова Е.В., д.м.н., доцент.** Прогноз тяжести течения согласно этому индексу?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** В самом начале заболевания.

**Давыдова Е.В., д.м.н., доцент.** То есть мы можем сказать, что этот прогностический индекс не универсальный и может быть применим только к пациентам с ГЛПС?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Вы абсолютно правы. Этот индекс применим только для геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной хантавирусом Puumala. Для остальных ГЛПС, вызванных другими ортохантавирусами, или для других вирусных инфекционных заболеваний нужны дополнительные исследования и дополнительные вычисления соответствующего индекса.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Послушайте, пожалуйста. (*зачитывает из диссертации Иванова М.Ф.*). Из группы больных ГЛПС, выделено 84 пациента со средне-тяжелой и тяжелой формой течения заболевания. В дальнейшем из них были отобраны 65 заболевших, которые полностью соответствовали необходимым критериям. Таким образом, в основную группу вошли 65 пациентов с верифицированным диагнозом геморрагической лихорадки с почечным синдромом, которые на протяжении всего заболевания наблюдались в инфекционном отделении. 24 пациента поступили в стационар на второй-четвертый день болезни, то есть находились под наблюдением начиная с лихорадочного периода. Остальные 41 % наблюдались, начиная с олигоурического периода заболевания. Пациенты группы сравнения-1 на первой неделе заболевания находились в том же стационаре и включали 20 человек, поступивших с подозрением на ГЛПС, в период сезонного роста заболеваемости в осенне-зимний период. У семи пациентов

диагностирована аденовирусная инфекция, у пяти человек – грипп В, у четырех больных – риновирусная инфекция и у четырех пациентов – респираторно-синцитиально-вирусная инфекция. Основанием для включения этих больных в группу сравнения служила вирусная природа заболевания при аэрогенном пути заражения, схожесть клинической симптоматики в начальный период заболевания, что дало возможность сопоставления с ГЛПС. Была и вторая группа сравнения, состоящая из 15 клинических здоровых доноров крови Самарской областной клинической станции переливания крови. Кроме того, с целью тестирования разработанной нами программы для расчёта раннего неспецифического интегрального показателя, из 36 пациентов, поступивших в разное время в то же инфекционное отделение, с клиническими признаками ГЛПС, была сформирована еще одна группа, в которой определялся РНИП ГЛПС, а впоследствии был верифицирован диагноз как ГЛПС, так и ОРВИ. То есть было три группы сравнения. Вы же коснулись только второй. Так как? У Вас 4 группы больных, а почему Вы не рассказываете про это все? Почему на второй группе замкнулись?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Переволновался и пытался ответить конкретно на вопрос.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Вот 4 группы. Из них 3 сравнения.

**Семенов А.В., д.б.н., проф.** Прочитал текст диссертации. Конечно, ситуация еще сложнее. Потому что группы должны быть все-таки тогда еще более корректными. Они поступают с одинаковой симптоматикой. Так они отвечают на вопрос. Конечно.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Уважаемый коллеги, пожалуйста, Александр Владимирович, Вы что-то еще хотели добавить?

**Семенов А.В., д.б.н., проф.** Вопрос о механизме, который считается ведущим – о NKG2D. Скажите, пожалуйста, история создания вакцин против ГЛПС насчитывает уже не одно десятилетие, и каждый раз мы наталкиваемся на сероспецифический ответ, поскольку серотипов много, и выясняется, что нет ни одной универсальной поливакцины, которая бы работала против какого-то приличного количества вирусов. Поэтому, видимо, профилактика должна идти каким-то другим путем. Как Вы считаете, молекула, которую Вы определяете как одну из ключевых, как ее можно использовать в перспективе?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Уважаемый Александр Владимирович, что касемо экспрессии рецептора NKG2D цитотоксическими лимфоцитами, то, по нашим данным, действительно, при ГЛПС ведущее значение имеет в цитотоксическом иммунитете именно этот механизм. Возможно, воздействие на NKG2D. Например, если уровень экспрессии этого рецептора высок, то возникает тяжелое заболевание. Можно

подвергнуть его супрессии, или другой вариант, если NKG2D регистрируется в малом количестве, можно было бы его простимулировать. На сегодняшний день существуют препараты моноклональных антител для NKG2D, но они используются совсем с другими целями, то есть тут можно подумать о таргетной терапии, об этом направлении развития. Что касается вакцин. Вакцин достаточно много существует. И в Китае, и в Соединенных Штатах. Это актуальная проблема для всего мира, но эффективных по-настоящему пока нет. Возможно, наши данные могли бы пригодиться для развития этого направления в плане использования адъювантов для этих вакцин для повышения их эффективности. Например, интерлейкин-15.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Так, уважаемые члены дис. совета, есть ли еще вопросы? Борис Германович, пожалуйста.

**Юшков Б.Г., зам. председателя дис. совета 24.1.063.01, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Уважаемый Михаил Фёдорович, у меня вопросы, сразу оговорюсь, будут связаны с обожаемой мной наукой «патологическая физиология». Вот скажите, пожалуйста, у Вас название диссертации «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом». Скажите, пожалуйста, что Вы имеете в виду под иммунодиагностикой геморрагической лихорадки с почечным синдромом? Я вижу изменения иммунной системы при геморрагической лихорадке с почечным синдромом и никаких вопросов у меня по этой части не возникает. Прекрасно сделанная конструкция. А вот какие из этих изменений являются диагностическими? То есть какие из них характерны, поскольку это вынесено в названии работы, какие из этих изменений являются признаками именно геморрагической лихорадки с почечным синдромом?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемый Борис Германович, я бы ответил так, что речь идет о тех параметрах, которые были отобраны статистической программой для формирования критериев диагностики - нами разработанный РНИП и критерий тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Ну, какие? Назовите, пожалуйста. Вот диагностические. Первый, второй, третий.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** В рамках нашего исследования можно выделить, во-первых, цитотоксические лимфоциты, экспрессирующие NKG2D рецептор, Т-регуляторные клетки CD8<sup>+</sup> субпопуляции, интерлейкин-15, и CD8<sup>+</sup> субпопуляция НКТ-клеток, еще и моноциты.

**Юшков Б.Г., зам. председателя дис. совета 24.1.063.01, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Вы мне можете пояснить с позиции патологической физиологии термин, который у Вас использован, - «неспецифический показатель геморрагической лихорадки с почечным синдромом». Как это понимать? Неспецифический показатель определенной нозологической единицы.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемый Борис Германович, дело в том, что в расчете этих показателей приняли участие так называемые суррогатные маркеры, то есть результаты биохимических исследований, исследований общего анализа крови, иммунологических исследований, которые специфическими не являются. Но результат расчета этого показателя можно назвать специфическим, поэтому «неспецифический интегральный показатель».

**Юшков Б.Г., зам. председателя дис. совета 24.1.063.01, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Вопрос опять же, тоже чисто теоретический. У нас часто фигурирует «более тяжелое», «легкое течение», но опять-таки, с позиции патологической физиологии, как это влияет на тяжесть течения заболевания?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемый Борис Германович, мы основывались на клинических рекомендациях от 2016 года, которые действуют на сегодняшний день в Российской Федерации. Там четко прописано, что критериями тяжести течения при ГЛПС являются уровень мочевины, уровень креатинина, общее клиническое состояние больного, плюс тромбоцитопения, острое поражение почек.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Есть ли еще вопросы у членов дис. совета? Если нет, объявляется технический перерыв.

*Технический перерыв*

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Уважаемые коллеги, продолжаем защиту диссертации. Слово предоставляется доктору медицинских наук, профессору Балмасовой Ирине Петровне, научному консультанту по диссертационной работе Иванова М.Ф.

**Балмасова И.П., д.м.н., профессор, научный консультант.** Оглашает положительный отзыв (*текст отзыва в аттест. деле, на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИСГНА*). Глубокоуважаемый Валерий Александрович, глубокоуважаемые члены диссертационного совета. С Михаилом Федоровичем мы знакомы в рабочем режиме около 30 лет. Дело в том, что я свою научную деятельность начинала в Самаре и приглашала на кафедру Михаила Федоровича в качестве сотрудника кафедры, потому что он хорошо себя показал время обучения, ходил в кружок.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** А какая тогда кафедра была? Как называлась?

**Балмасова И.П., д.м.н., профессор, научный консультант.** Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии. Я была руководителем Михаила Федоровича по кандидатской диссертации. Я переехала в Москву, но связи наши научные сохранились. И вот результатом этого явилась диссертация, которая представлена сегодня. За это время Михаил Федорович очень здорово вырос, работал в университете, стал заведующим кафедрой. То есть, все это происходило на моих глазах и при моем участии в качестве научного консультанта. Михаил Федорович сейчас защищается, а уж как, судить вам.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Спасибо, Ирина Петровна. Слово предоставляется учёному секретарю дис. совета, к.б.н. Журавлевой Ю.А. для оглашения документов, поступивших в ученый совет.

**Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н.** В деле имеется заключение *выпускающей организации* – ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России – по диссертации Иванова М.Ф. В заключении указано, что диссертация «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом» выполнена на кафедре общей клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии с использованием клинической базы кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В период подготовки диссертации соискатель Иванов Михаил Федорович работал в Самарском государственном медицинском университете в должности доцента кафедры общей клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии. С 1 июня 2023 года заведует кафедрой общей клинической патологии, патологической анатомии, патологической физиологии Самарского государственного медицинского университета. Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета Самарского государственного медицинского университета 26 декабря 2019 года. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с комплексной темой «Эпидемиологическая и клинико-патогенетическая характеристика инфекционных заболеваний, актуальных для Самарской области. Новые возможности диагностики, прогноза и лечения на современном этапе».

Научный консультант - доктор медицинских наук, профессор Балмасова Ирина Петровна, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского медико-стоматологического института Российского университета медицины Минздрава России. По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение. Диссертационная работа представляет

собой законченную научно-квалификационную работу, посвященную решению актуальных научных задач в области иммунологии. Работа обладает научной новизной, теоретической и практической ценностью. Впервые было установлено, что с начального периода у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом активационный процесс у цитотоксических Т-лимфоцитов осуществляется NKG2D-зависимым путем, а число лимфоцитов, экспрессирующих NKG2D, статистически значимо возрастает. К характерным признакам геморрагической лихорадки с почечным синдромом относится высокое содержание в крови уровня интерлейкина-15. При развитии тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом число регуляторных клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>, по сравнению со средне-тяжелым течением, статистически значимо падает. В то время как число Т-регуляторных клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> достоверно возрастает. В олигоурический и полиурический периоды у пациентов отмечен значительный рост содержания в крови НКТ, принадлежащих субпопуляции CD8<sup>+</sup>. Таким образом, предложена новая гипотеза иммунопатогенеза ГЛПС, вызванной ортохантавирусом Ruumala. Определены валидные признаки ГЛПС на первой неделе заболевания. Установлены маркеры тяжелого течения ГЛПС. Все экспериментальные результаты, приведенные в диссертации, получены лично автором. Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количестве материала, на современных методах исследования и статистической обработке данных. Комиссия по проверке первичной документации пришла к заключению, что достоверность и подлинность материалов диссертации не вызывает сомнений, полнота и качество представленных материалов соответствуют теме и содержанию диссертации, текст диссертации написан лично Ивановым Михаилом Федоровичем. Теоретическая значимость данной работы связана с расшифровкой неизвестных ранее иммунопатогенетических механизмов геморрагической лихорадки с почечным синдромом, их обобщением в виде схем патогенеза и иммунопатогенеза ГЛПС в каждый клинический период. Практическая значимость исследований связана с разработкой новых прогностически и диагностически значимых показателей: прогностического критерия тяжелого течения и раннего неспецифического интегрального показателя. Соискатель имеет 61 опубликованную работу. По материалам диссертации и опубликована 31 печатная работа. Получен патент на изобретение и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Представлены основные значимые работы по теме диссертации.

Диссертация «Имунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом» полностью соответствует специальности 3.2.7. Иммунология, медицинские науки. Диссертационная работа Иванова Михаила Федоровича соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых

степеней», предъявляемых к докторским диссертациям, и рекомендуется в защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, медицинские науки.

Заключение принято на заседании кафедр: общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, инфекционных болезней с эпидемиологией, детских инфекций, профессиональных болезней и клинической фармакологии имени ЗДН РФ профессора В.В. Косарева Самарского государственного медицинского университета. Присутствовало на заседании 18 человек, все проголосовали «за». Протокол заседания № 3 от 27 июня 2024 года. Заключение подписано профессором кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором Суздальцевым Алексеем Александровичем и утверждено проректором по научной работе Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором Давыдкиным Игорем Леонидовичем 28 июня 2024 года.

В деле имеется *отзыв ведущей организации* – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва) – о практической ценности диссертации Иванова Михаила Федоровича, в котором отражена актуальность темы диссертационного исследования. Указано, что диссертационная работа Михаила Федоровича Иванова посвящена исследованию новых молекулярно-клеточных механизмов иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом, позволяющих прогнозировать тяжесть течения заболевания на ранних этапах развития инфекционного процесса. В ходе проведенного исследования автором решена актуальная задача современной иммунологии, заключающаяся в расшифровке новых, ранее не известных механизмов регуляции иммунного ответа при ГЛПС. Полученные данные имеют фундаментальное значение для понимания причин, влияющих на тяжесть течения и исход заболевания, открывая новые возможности для регулирования направленности и интенсивности развития иммунного ответа при ГЛПС. В разделе «Связь с планом соответствующих отраслей науки» написано, что диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самарского государственного медицинского университета. Диссертационное исследование полностью соответствует паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, медицинские науки, п.п.2, 3 и 6. Приведена характеристика работы с описанием основных глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований. Указано, что в каждой из глав содержится несколько логически связанных между собой структурных подразделов, отражающих результаты проведенных экспериментов. Результаты проведенных автором исследований систематизированы и обобщены в разделе «Заключение». Выводы 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 изложен последовательно. В целом, содержание диссертации, оформление и характер изложения материала соответствует всем установленным критериям, предъявляем к диссертациям.

Автореферат диссертации полностью отражает материалы диссертационной работы и содержит список публикаций по теме диссертации. Результаты работы прошли апробацию на научно-практических конференциях, съездах и симпозиумах, в том числе международных. По материалам диссертации опубликована 31 печатная работа. Получен патент на изобретение и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. В отзыве также представлен раздел «Достоверность и научная новизна исследований», в котором написано, что научная новизна исследования Иванова Михаила Федоровича связана с расшифровкой ряда не известных ранее иммунологических механизмов, дополняющих современные представления об иммунопатогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Научная новизна диссертационного исследования основана на комплексном анализе клинико-иммунологических и общелабораторных показателей, исследованных от начала развития инфекционного процесса до стадии характерных клинических проявлений. Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказаны достаточным объемом проведенных исследований, выполненных на современном оборудовании, с использованием адекватных методов и подходов к решению поставленных задач. Обоснованность полученных результатов и выводов подтверждается грамотным дизайном исследования, всесторонним анализом результатов клинических и иммунологических лабораторных исследований, проведенных с использованием современного оборудования. Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов состоит в том, что диссертационная работа существенно дополняет и расширяет имеющиеся представления об иммунологических механизмах регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа при ГЛПС. Указанные 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. Даны рекомендации по использованию данных и выводов диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию работы нет, но имеется рекомендация: 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 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 (со всеми изм. и доп.), 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 обсужден и одобрен на заседании Ученого совета института, протокол № 2 от 24 февраля 2025 года. Подписан отзыв заведующим лабораторией терапевтических вакцин, доктором медицинских наук, профессором Курбатовой Екатериной Алексеевной. Утвержден директором Научно-исследовательского института вакцин и сывороток имени Мечникова, членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором РАН Свитич Оксаной Анатольевной, 24 февраля 2025 года.

**Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01.** На автореферат Иванова М.Ф. поступило 4 положительных отзыва (*прил.*).

Первый отзыв от д.м.н., проф. *Валишина Дамира Асхатовича*, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский гос. мед. университет» Минздрава России (г. Уфа). Он считает, что в диссертации Иванова М.Ф. содержится решение научной проблемы, имеющей существенное значение для практического здравоохранения и специальности «иммунология», медицинские науки, т.к. предложены для внедрения в практику новые приемы ранней диагностики и прогнозирования тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, предложена новая, обоснованная гипотеза иммунопатогенеза данного заболевания. Второй отзыв от члена-

корр. РАН, д.м.н., проф. **Ильина Вячеслава Константиновича**, зав. лабораторией микробной экологии человека, зав. отделом санитарно-гигиенической безопасности человека в искусственной среде обитания ГНЦ РФ «Институт медико-биологически проблем РАН (Москва). Он отмечает актуальность и новизну исследования, считает, 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. Третий отзыв – от д.м.н., проф. **Павелкиной Веры Федоровны**, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский гос. университет им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск). По ее мнению, полученные результаты исследования позволяют углубить современные знания об особенностях иммунопатогенеза ГЛПС. В практическом здравоохранении результаты работы Иванова М.Ф. могут быть использованы для диагностики и прогнозирования тяжести течения ГЛПС, что, несомненно, позволит улучшить исход заболевания у конкретного больного. И последний отзыв, четвертый, представлен д.м.н., проф. **Серебряной Натальей Борисовной**, зав. лабораторией общей иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург). Она отмечает новизну и высокую значимость диссертации. По ее мнению, Ивановым М.Ф. решена научная проблема, направленная на раскрытие иммунопатогенеза ГЛПС, разработку параметров для ранней неспецифической диагностики и прогностических показателей тяжелого течения ГЛПС. Все отзывы положительные, замечаний и вопросов не содержат.

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.

**Черешнев В.А.**, председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предлагает заслушать отзывы официальных оппонентов, которые присутствуют на заседании очно. Предоставляет слово первому официальному оппоненту Исаевой Гузели Шавхатовне, доктору медицинских наук, доценту.

**Исаева Г.Ш.**, д.м.н., доцент, 1-й официальный оппонент. Оглашает положительный отзыв (*прил.*). Уважаемые коллеги, прежде чем перейти непосредственно к отзыву, я бы хотела поблагодарить Вас, Валерий Александрович, членов

диссертационного совета и самого диссертанта за то, что они меня пригласили, и я имею возможность приехать в Ваш прекрасный город. Ну, теперь разрешите непосредственно уже перейти к самому отзыву. В первую очередь, я бы хотела отметить, что я являюсь сотрудником Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии. Нам не понаслышке известна эта проблема, которая является очень актуальной не только для нашего региона, но и в целом для всей Российской Федерации. Потому что геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, по последним данным, стоит в первых рядах среди природно-очаговых инфекций вирусной природы и является одной из причин инвалидизации людей, причин нетрудоспособности, высоких социально-экономических потерь, потому что, в первую очередь, при этой инфекции поражается трудоспособное население. В основном болеют люди 40-50 лет мужского пола. Так как мужчин у нас меньше, чем женщин, эта инфекция очень актуальна и имеет такую гендерную особенность. Кроме того, нужно отметить, что территория Российской Федерации разделена на зоны риска, и Приволжский федеральный округ относится к зоне высокого риска по ГЛПС. Самарская область тоже относится к этой зоне, но, по нашим данным, на сегодняшний день – это средняя зона, средние риски для Самарской области характерны. Я представляю Республику Татарстан, рядом расположены республики: Чувашия, Удмуртия, Мари-Эл, Башкирия, это в основном, зоны высокого риска. И примерно 85 % всех заболеваний ГЛПС регистрируются именно в Приволжском федеральном округе. Но не нужно думать, что Уральский федеральный округ – это зона спокойствия и благополучия. На самом деле, по нашим данным, Уральский федеральный округ тоже входит в среднюю зону риска. В частности, в Челябинской области недавно мы проводили исследование, и выявили, что примерно 40 % грызунов инфицировано вирусом ГЛПС. По нашим данным, по серопревалентности примерно 10-15 и даже 20 % населения Уральского федерального округа имеют антитела к вирусам ГЛПС. Это говорит о том, что «вершина айсберга» у нас есть, а что находится ниже, мы не знаем. Поэтому ГЛПС, несмотря на то, что известна и давно изучена, на самом деле таит в себе много не известных для нас механизмов, в том числе в рамках иммунопатогенеза и диагностики. И, конечно же, все это на фоне отсутствия специфической профилактики, отсутствия специфической терапии. Это, конечно, выводит изучение инфекции в разряд актуальных тем для различных дисциплин, в том числе и для иммунологии. И хочется также отметить, что работа Иванова Михаила Федоровича играет высокую роль и имеет большое значение для изучения ранее неизвестных сторон иммунопатогенеза ГЛПС, вызванной ортохантавирусом Puumala. Но, как известно, ГЛПС – это полиэтиологическое заболевание и может быть вызвано различными видами ортохантавирусов. Так, примерно 90 % случаев – это заболевания, вызванные именно вирусом Puumala, поэтому задача, поставленная диссертантом, является очень актуальной. Также нужно отметить то, что

меня подкупило в этой работе – она носит комплексный характер. Работа проведена на достаточно большом материале, полученном от больных, что в настоящее время не очень прост: получить от них и согласие, и биоматериал, и провести весь комплекс общелабораторных исследований, весь комплекс клинических исследований, и не только посмотреть их однократно, но сделать это в динамике, на разных стадиях заболевания, это конечно дорогого стоит. Работа проведена с правильной ориентацией на группы больных, на их выбор, и, в том числе, и подбор группы сравнения. Также нужно отметить, что тяжесть заболевания может быть обусловлена разными факторами, здесь не нужно исключать и фактор самого возбудителя, потому что он тоже у нас меняется, мутирует, появляются различные новые штаммы. Но всё-таки одним из ведущих факторов, влияющих на тяжесть течения, является иммунный ответ со стороны макроорганизма, со стороны хозяина. И вот появление такой работы, где рассматриваются новые механизмы иммунопатогенеза, имеет важное и теоретическое и практическое значение. Хотелось бы отметить, что это исследование проведено с хорошей статистической обработкой современными методами. И, конечно же, меня подкупило то, что были использованы и современные методы иммунодиагностики. Что хочется отметить еще? Хотелось бы сказать, что диссертантом предложена новая гипотетическая схема иммунопатогенеза ГЛПС, вызванная вирусом Ruumala, в соответствии с которой воспалительный процесс при данном заболевании является контролируемым с ранних этапов развития. И вот это одно из ключевых положений, имеет высокую практическую и теоретическую значимость. Мы можем использовать эти данные в дальнейшем и для прогнозов, в то же время можем действительно разрабатывать методы таргетной терапии, которые могут облегчать жизнь нашим пациентам. По материалам диссертации опубликовано достаточно много публикаций, совершенно в разных журналах, в том числе и по иммунологии. Хочется отметить, что работа представлена и на различных конференциях, в том числе международных. Разработанная программа для ЭВМ может помочь практическим врачам для прогнозирования течения заболевания, также имеет практическую значимость. Я диссертацию прочитала «от корки до корки». И Михаил Фёдорович, свидетель, когда я его попросила приехать, он видел, что у меня было много «закладочек» в диссертации. Мы с ним прошлись по всем моим вопросам, и у меня сложилось полное впечатление погруженности диссертанта в свою работу, я об этом еще позже скажу. Еще хочется отметить, что выводы достаточно логично вытекают из результатов исследования, они соответствуют поставленным задачам. Диссертация построена по классическим канонам, следующие выступающие оппоненты о них скажут, не буду у них «отбирать хлеб», они расскажут подробнее о том, как построена диссертация. Но мне бы хотелось все-таки еще остановиться и на тех вопросах, которые у меня возникли в ходе ознакомления с этой работой. Ну, конечно же, никто у нас не

идеален. В работе есть некоторые погрешности, небольшие орфографические ошибки, но они абсолютно не умаляют значение этой работы. Но всё-таки в рамках дискуссии мне бы хотелось задать несколько вопросов.

*Первый вопрос* касается темы этиологического значения возбудителя. Михаил Федорович, Вы изучали аспекты патогенеза ГЛПС, вызванного именно вирусом Puumala. Мы знаем, что есть еще возбудители ГЛПС, такие как Hantaan, Seoul, Амур, Dobrava-Belgrade, Сочи, Куркино и так далее. Достаточно много. Скажите пожалуйста, можно ли, по Вашему мнению, экстраполировать Ваши данные на заболевания, вызванные другими ортохантавирусами?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемая Гузель Шавхатовна, без всякого сомнения, другие вирусы будут обладать своими особенностями течения, антигенной организации, особенными лабораторными показателями, иммунологическими показателями и, конечно, потребуют отдельных исследований.

**Исаева Г.Ш., д.м.н., доцент, 1-й официальный оппонент.** Я думаю, что, наверное, Ваши ученики продолжают Вашу работу. Да, я тоже с этим согласна. Теперь *второй вопрос.* Я бы хотела остановиться на лабораторной диагностике. На самом деле лабораторная диагностика ГЛПС на сегодняшний день очень сложная. Во-первых, нужно сказать, что молекулярный метод не может быть применен как основной потому, что на сегодняшний день нет зарегистрированных тест-систем, разрешенных для применения в клинической практике для ПЦР-диагностики этой инфекции. Поэтому все основные подтверждающие тесты основаны на серологических исследованиях, на выявлении титра антител класса G и так далее. В Вашей работе меня заинтересовала методика, которую Вы применили, а именно, серотипирование антител, когда определялись антитела отдельно к вирусу Puumala. Скажите, пожалуйста, какие тест-системы были использованы, в частности, Вами для проведения данной дифференциальной диагностики?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемая Гузель Шавхатовна, действительно, в настоящее время в Российской Федерации стандартизированных диагностических систем для вируса Пуумала нет. Но мы серотипирование проводили на базе лаборатории геморрагических лихорадок Федерального научного центра исследований разработки иммунологических препаратов имени Чумакова с использованием реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием культуральных моноклональных антигенных препаратов, приготовленных из вируса Puumala, созданных в этой лаборатории, заведующая лабораторией Дзагурова Тамара Казбековна. И мы очень признательны ей и коллективу лабораторий за помощь. В результате исследований во всех пробах были обнаружены антитела именно к вирусу Puumala.

**Исаева Г.Ш., д.м.н., доцент, 1-й официальный оппонент.** Большое спасибо за ответ. На самом деле, наш референс-центр плотно взаимодействует с референс-центром на базе НИИ Чумакова. С Дзагуровой Тamarой Казбековной я тоже активно сотрудничаю и, конечно, я знаю об этой тест-системе. Но хотелось бы, чтобы была ссылка на эту тест-систему. Еще один вопрос, тоже касается дифференциальной диагностики с другими клиническими формами. Не так давно мы общались с Валишиным Дамиром Асхатовичем и совместно написали статью по серологической диагностике и различных вариантах течения ГЛПС. Хочется отметить, что действительно, инфекционисты подтверждают тот факт, что больные, поступающие в стационар на лечение, поступают достаточно поздно, на 5-7 день от появления симптомов, и уже в тяжелой форме, потому что первоначальные симптомы очень характерны для ОРВИ и очень сложна именно дифференциальная диагностика на начальных этапах. Это является сегодня проблемой. ГЛПС сегодня течет атипично, иногда со скрытыми формами и так далее. И, конечно же, здесь требуется очень серьезная дифференциальная диагностика именно на начальных этапах.

У меня такой *вопрос*. Сейчас в клинических рекомендациях для сравнения включаются пациенты с гриппом, лептоспирозом, брюшным тифом, клещевым энцефалитом, острым пиелонефритом и так далее. В Вашем исследовании группу сравнения составляли пациенты с диагнозом ОРВИ. Может быть, я некоторым образом повторяю вопрос, который был задан, но хотелось бы уточнить, какие данные или литературные источники позволили Вам сформировать данную группу сравнения для дифференциации этих пациентов.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемая Гузель Шавхатовна, дополню свой уже прозвучавший ответ на похожий вопрос от Александра Владимировича. В действующих на сегодняшний день клинических рекомендациях предлагают ГЛПС дифференцировать с гриппом, мы обнаружили в литературных данных, что рационально также сравнивать и проводить диагностику с риновирусными инфекциями. На самом деле, в течение клинической работы доктора сталкиваются с тем, что при поступлении больным с подозрением на ГЛПС, затруднительно поставить диагноз, и поэтому они вынуждены помещать этих больных в специальные диагностические палаты, где впоследствии у части этих больных обнаруживается, с помощью методов ПЦР, именно ОРВИ. Именно по этой причине мы выделили группу сравнения ОРВИ. В дальнейшем, по рекомендации уважаемых рецензентов, мы провели статистическое сравнение каждой инфекции отдельно: аденовирусная, риновирусная, РС вирусная инфекции. И обнаружили, что показатели очень сходные и мы имеем право объединить их в один диагноз ОРВИ и объединить в одну группу.

**Исаева Г.Ш., д.м.н., доцент, 1-й официальный оппонент.** Я надеюсь, что в новые клинические рекомендации, которые будут подготовлены, могут войти и результаты

Вашего диссертационного исследования. Расширится группа сравнения за счет группы больных с острыми респираторными вирусными инфекциями. И, в целом, хочется огласить *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. Иммунология, медицинские науки, а именно, раскрыты ранее не известные механизмы иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом, включая NKG2D-зависимый механизм активации цитотоксических Т-лимфоцитов и 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 сентября 2013 года № 842 (с различными дополнениями и изменениями), 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, медицинские науки. Большое спасибо.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик РАН, д.м.н., профессор.** Спасибо большое. Михаил Федорович, Вы можете поблагодарить.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемая Гузель Шевхатовна, позвольте поблагодарить Вас за положительный отзыв, за вопросы. Спасибо.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Предоставляет слово для отзыва 2-му официальному оппоненту, д.м.н., проф. Калюжину Олегу Витальевичу.

**Калюжин О.В., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент.** Оглашает положительный отзыв (*текст отзыва – в аттест. деле, на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИСГНА*). Здравствуйте, дорогие коллеги. Я, с позволения Валерия Александровича, воспользуюсь его напутствием. Мой положительный отзыв своевременно представлен, там все расписано. И, главное, то, что оставляла Гузель Шавхатовна мне, - структурная характеристика работы. Тут все как обычно, это хорошо для квалификационной работы. Работа сделана так, как положено. Действительно, работа крайне интересная, и более того, здесь, как в той притче, хорошо вам известной, «по ком звонит колокол», не спрашивайте, «он звонит по тебе», поскольку не только жителям

эндемичных районов надо задуматься об этом заболевании. Если не вы идете к природным очагам, то они придут к вам, потому что сейчас меняется и климат, меняется ареал обитания грызунов в эндемичных регионах, трансмиттеров этого заболевания. Поэтому рано или поздно потенциальные заражения будут и в других регионах. И действительно, еще изменился, кстати, характер нашего обитания. Посмотрите, вспышка заболеваемости, кратное увеличение произошло в эпидемию, пока мы прятались от респираторных вирусов, мы ушли из зон сосредоточения людей. Мы с таким образом жизни, в общем-то, пришли в зоны как раз-таки грызунов и столкнулись с повышением их роста. Ведь в уклонении от одних всегда возникают другие заболевания. Крайне актуальная работа и очень хорошо сконструирована. По дизайну вообще нет никаких претензий. Методологически, методически блестящие. Мишени, молекулярные и клеточные, выбраны, на мой взгляд, очень оригинально. Хороший баланс интенсивности и экстенсивности. Да, где-то мне показалось, что ячейка при ловле «научных рыб» чуть-чуть мелковата, там есть и предсказанные, гипотетически запланированные мишени, они были пойманы, но случайно попались и «рыбки новые, но весьма значимые». Посмотрите, интерлейкин-15 и прочие показатели, корреляционные связи были установлены. Поэтому вот тот баланс интенсивности, то есть сосредоточение, например, на NKG2D рецепторы Т-клеток, естественных киллеров, на фокус на CD4, CD8 регуляторные клетки, все это оправдалось, все это, как оказалось, имеет значение. Но и случайные другие находки, они оказались как нельзя яркими и уместными для этого заболевания, которое представлено в Вашей работе. И что бы хотелось тоже отметить: посмотрите, во-первых, результаты хорошо укладываются в современные парадигмы, а, с другой стороны, развиваются. Помните, даже вот те парадигмы, то, что мы в свое время сняли погоны с CD8-Т-лимфоцитов супрессоров, да, мы их так называем давно. Нет, это цитотоксический Т лимфоцит. Давно уже звучат работы, где CD8+ Т-лимфоциты наделяют не только регуляторным, но и супрессорным потенциалом. И посмотрите, как соискатель блестяще их варьирует. Он сказал, регуляторные CD4+ и CD8+ клетки имеют регуляторный, иммуносупрессорный потенциал. И мне это очень отрадно. И он действительно доказал, что при тяжелом течении регуляторные CD8+ Т-лимфоциты начинают играть именно не регуляторный, не защитный, не снижающий избыточность воспаления потенциал, а начинают играть роль супрессии. Возможно, это одна из причин тяжелого течения заболевания. Вот это очень интересно. Не во всех ситуациях CD8+ Т-клетки имеют такое значение. Но здесь, при этом заболевании, они имеют, скорее всего, именно такое значение. Хорошо, что это еще математически подтверждено, и это же в той самой модели прогнозирования тяжелого течения, которая представлена в работе автором. И удивительно, что вот эти, казалось бы, суррогатные молекулярные и клеточные маркеры каких-то общих ответных реакций нашли, но свой выбор автор

действительно математически подтвердил, это действительно можно использовать на этапах дополнительной идентификации заболевания, связать диагноз ГЛПС с этими маркерами. Каждый из них отдельно суррогатный, но вместе они работают и также могут прогнозировать течение заболевания. Поэтому работа мне очень понравилась, я согласен с мнением Гюзели Шавхатовны, полностью поддерживаю. Прослушав доклад соискателя, я только убедился, что мой положительный отзыв - не случайно положительный, безусловно, я эту работу поддерживаю. Ну и позвольте, я перейду к вопросам. У меня есть два вопроса. Критических замечаний нет, принципиальных замечаний, я считаю, здесь не выскажешь. А вот для дискуссии два вопроса.

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

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемый Олег Витальевич. Повторюсь в том плане, что на сегодняшний день стандартизированных тест-систем для ПЦР-диагностики при ГЛПС в Российской Федерации нет. Ну а то, что ПЦР действительно может быть малоэффективным в начале заболевания, мы связываем с тем, что очень мала вирусная нагрузка на организм, и вирус присутствует в малом количестве в свободном кровотоке в начале геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

**Калюжин О.В., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент.** *2-й вопрос.* Вы сами в своей работе указывали на возможности использования в качестве лечебной процедуры при значительных нарушениях почечной функции гемодиализа. А имело ли это значение? Как-то это сказалось на тех результатах, которые Вы представляли?

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемый Олег Витальевич, процедура гемодиализа являлась для нас критерием невключения такого больного в нашу группу исследования. Дело в том, что, по литературным данным, использование гемодиализа может значительно повлиять на показатели, в том числе на иммунологические показатели, которые мы изучали.

**Калюжин О.В., д.м.н., профессор, 2-й официальный оппонент.** Спасибо большое. Ну и в завершение буквально еще, пока выступал, мне в голову пришло все-таки еще сфокусирование на молекулах NKG2D. Очень интересная молекула. Относится формально к активирующим рецепторам естественных киллеров. Но даже когда мы изучаем этот вопрос, она там не только активирующая, она там и костимулирующая, и корегуляторная и, конечно, она недостаточно изучена. И вот хорошо, что здесь была изучена именно у Т-лимфоцитов. И посмотрите, интересная находка. «Пищу для ума» Ваша работа дает не только мне, а и многим специалистам, которые познакомятся или уже познакомились с Вашей работой. Оказывается, исход заболевания зависит от количества CD8+ Т-клеток, экспрессирующих этот рецептор. Если у вас достаточно количества CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих NKG2D, а если их

мало, то, в общем-то, увеличивается количество CD8+ регуляторных иммуносупрессивных клеток. Возможно, экспрессия NKG2D или связанных с этой молекулой сигналов определяет судьбу CD8-T-лимфоцитов - цитотоксическую, либо регуляторную. Вот это очень важная мысль. У CD4+ клеток тоже есть две судьбы. И вот это важный момент, я такого факта вообще нигде не видел, и это очень «хорошая пища для ума» ученых, для интерпретации. Спасибо большое. И безусловно, работа соответствует всем критериям, которым должна соответствовать работа на соискание ученой степени доктора наук, которые отражены в документах Минобрнауки, в том числе в «Положении о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации, а автор, безусловно, заслуживает в искомой степени доктора медицинских наук по заявленной специальности. Спасибо за внимание.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Михаил Федорович, Вам слово.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемый Олег Витальевич, очень признателен и благодарен Вам за прекрасное выступление и за положительный отзыв. Спасибо.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Слово предоставляется 3-му официальному оппоненту, д.м.н., профессору Нестеровой Ирине Вадимовне.

**Нестерова И.В., д.м.н., профессор, 3-й официальный оппонент.** Оглашает отзыв (см. в аттест. деле, на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИСГНА) Добрый день, коллеги. Я рада присутствовать на заседании, бурном таком, диссертационного совета. И это отраднo, что судьба этой работы волнует очень многих членов диссертационного совета. Но что хотела бы сказать? Подчеркнуть вообще уникальность этой работы и пионерскую ее направленность, потому что никто до настоящего времени не изучал при той патологии, о которой мы сегодня столько говорим, уникальные субпопуляции, которые были исследованы Михаилом Федоровичем. И это реально пионерская работа, и это реально новые данные об иммунопатогенезе. Я понимаю, что консультант Ваш посвятила свою жизнь естественным киллерным клеткам, и это известнейший ученый в этой области, безусловно, она эту молекулу NKG2D изучала на естественных киллерных клетках при различных патологиях, в том числе, безусловно, при вирусных, в первую очередь. То, что мы видим сегодня, это действительно новая лепта, которая внесена в иммунопатогенез такой сложной инфекции, как ГЛПС. Как человек, который занимается не только фундаментальной иммунологией, но и клинической иммунологией, я хочу Вам сказать, что мне понятно, с одной стороны, волнение фундаменталистов, которые упрекают в том, что респираторные вирусы, ДНК и РНК содержащие, были включены в исследования. Но я хочу вам сказать, что как клиницист, разрабатывающий ранние

маркёры различных инфекций, в том числе гнойно-воспалительных, септических, для меня очень важны вот эти ранние маркёры, потому что клиническая картина на первом этапе сложная, она сходная, и её нужно каким-то образом диагностировать. Почему пошли по такому пути, как разработка раннего неспецифического маркера, и включили туда, почему назвали неспецифическим, потому что в разработку формулы, которую создали авторы, включены не только иммунологические важнейшие маркеры, которые они определили, но и включены важнейшие лабораторные маркеры, стандартные, которые мы используем в диагностике различных инфекций. И еще, наверное, о чем не было сказано, что автор после сделанных замечаний, в общем-то, провел статистическую обработку, применяя статистику малых выборок. И я удивляюсь, почему Вы об этом не сказали, он сравнил между собой эти разные вирусные инфекции, ДНК и РНК-инфекции. И оказалось, что между ними разницы не было во всех иммунологических исследованиях. Поэтому здесь, я полагаю, не должно возникать сомнений. Мне хотелось бы сказать, что кроме того, что очень много внесено в учение об иммунопатогенезе ГЛПС, плюс ко всему разработанные критерии. Ранние критерии диагностики, прогнозирования, что очень важно в клинике, и, насколько я понимаю, они используются в клинике, внедрены в клинику и показали свою достаточную эффективность. Это то важное, что было сделано автором. Что хотелось бы сказать, что, безусловно, эта работа построена по традиционному принципу, она достойна, отражает все материалы диссертационного исследования, которые должны быть отражены в докторской диссертации. Цель поставлена очень хорошо. Задачи исследования раскрывают полностью цель, выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам и даже более широко сделаны. Главы хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками. И, безусловно, мне очень импонируют те схемы иммунопатогенеза и те данные корреляционного анализа, которые нам позволили выявить уже визуально взаимосвязь между цитокиновым профилем, между особенностями клеточных субпопуляций, которые были использованы автором. Безусловно, тут еще один очень интересный механизм вскрыт был, о котором мы как-то не задумываемся, что, с одной стороны, распознается Т-цитотоксическим лимфоцитом через TCR-рецептор сам инфекционный агент, а, с другой стороны, получен сигнал о том, что катастрофа произошла с клеткой, и в ответ на это включается уже другой механизм, с помощью CD314, или NKG2D. То есть это уникальная совершенно находка, которая была сделана автором.

У меня есть вопрос к Михаилу Фёдоровичу. Он звучит следующим образом. Как бы Вы оценили возможность дальнейшего развития предложенной Вами научной гипотезы в аспекте совершенствования таргетной терапии и специфической профилактики ГЛПС? То есть то, что, в общем-то, до настоящего времени не совсем разработано.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемая Ирина Вадимовна, поскольку, по нашим данным, тяжесть заболевания ГЛПС связана с экспрессией NKG2D рецептора, то логично было бы предположить, что воздействие на него могло бы снизить тяжесть, то есть остановить развитие тяжелого процесса, или, наоборот, при низкой экспрессии этого рецептора простимулировать его для выздоровления пациента. Такие препараты моноклональных антител есть, но используются в других целях. И, конечно же, также есть и направление для разработки вакцинных препаратов в плане их совершенствования, их адъювантов.

**Нестерова И.В., д.м.н., профессор, 3-й официальный оппонент.** Зачитывает *заключение*. Итак, 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 ранее не известные механизмы иммунопатогенеза ГЛПС, 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, указанным в «Положении о присуждении ученых степеней», утвержденном Постановлением правительства Российской Федерации. А автор данного диссертационного исследования Иванов Михаил Федорович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемая Ирина Вадимовна, позвольте поблагодарить Вас за положительный отзыв, заданные вопросы и возможность обсуждения с Вами темы диссертации. Спасибо.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Уважаемые члены дис. совета, на этом мы заканчиваем выступление официальных оппонентов и можем приступить к дискуссии.

Пожалуйста, кто из членов дис. совета хочет принять участие в обсуждении работы? Слово предоставляется зам. председателя дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ, Тузанкиной Ирине Александровне.

**Тузанкина И.А., зам. председателя дис. совета 24.1.063.01, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Спасибо большое. Уважаемые коллеги, сегодня вы заслушали диссертацию, которая фундаментально выполнена, раскрыта ее тема. Автор попытался отобрать критерии, которые можно было бы в дальнейшем использовать в практической деятельности, в практическом здравоохранении. Хочу обратить внимание на то, что очень правильно было сказано о том, что отобранные группы называются группами сравнения, а не контрольными группами, потому что, когда контрольная группа отбирается, тогда тут уже четкие критерии должны соблюдаться. Группа сравнения, она и называется «группа сравнения», у нее более широкие возможности. И хочу сказать, что автор продемонстрировал владение материалом, и мы услышали, в общем, такую достойную работу, и сам автор диссертационного исследования достоин присуждения искомой ученой степени.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Пожалуйста, Борис Германович.

**Юшков Б.Г., зам. председателя дис. совета 24.1.063.01, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Уважаемый Валерий Александрович, уважаемые члены совета, Михаил Федорович, я что хотел бы сказать, чтобы сразу не было недомолвок. Диссертация защищается по специальности «иммунология». Первое. Второе, это то, что иммунологи и члены Совета, дающие отзывы, дают положительную оценку данной работе, характеризуют ее соответствие критериям диссертации, докторской диссертации по иммунологии. И с этих позиций у меня никаких вопросов не возникает. И сразу оговорюсь, что я эту работу поддержу. Я буду голосовать за то, чтобы Вам присудили искомую ученую степень. Но вот что меня побудило выступить, так это то, что диссертант представляет кафедру общей и клинической патологии, патологической анатомии, патофизиологии, «масло-масляное». Посмотрите, это все идет об общей патологии, это все название одного и того же предмета, так сказать. Правда, эти претензии должны быть, наверное, к руководству университета, который такую штуку придумал. Но это уже, так сказать, проблема университета. Но что меня немного смущает в этой работе: по сути дела, если мы посмотрим на название, вопрос я задавал, «Иммунопатогенез и иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом». А дальше пошло: лимфоциты, цитокины, которые изменяются. А у меня так-то внутри червячок такой. А что если вот это вот название, первые слова оставить? Иммунопатогенез и иммунодиагностика системного воспаления. И в чем будет разница? По сути дела, получается все то же самое. И тут нужен только интеллект Евгения Юрьевича, который мог бы объяснить, чем вот эти изменения отличаются от системного воспаления, которое он давно и плодотворно изучает. И второе, это то, что меня, как патофизиолога, смущает, что диссертант все время останавливается. Он чего-то не договаривает, чего-то не

доделывает. Что я имею в виду? Вот у Вас среди задач, по крайней мере, три или четыре задачи посвящены, там прямо написано, изучению пусковых механизмов, и прочее, прочее. Оценить пусковые механизмы тех процессов, тех реакций, которые здесь происходят. А дальше идут цитокины. Но простите, если Вы патофизиолог, Вы на патофизиологии «сидите». Там типовые патологические процессы. Что там фигурирует? Берем геморрагическую лихорадку. Во многих учебниках везде написано, какие цитокины влияют на терморегулирующий центр. Вот если бы Вы в этой самой работе своей сказали: вот я наблюдаю шок, выделяются цитокины, которые действуют на терморегулирующий центр, и это лежит в основе развития лихорадочного синдрома, вопрос в самом деле. Такая же штука, потому что у Вас же стоит иммунопатогенез. А там любая лихорадка начинается, когда мы говорим о пирогенах. Эндогенные пирогены – это вся та же иммунная система, те же лимфоциты, те же макрофаги, те же еще различные другие клетки, которые и запускают эти реакции и этот процесс. Ну и вот эти самые термины, эти все понятия, которые здесь существуют, с ними тоже надо поосторожней просто обращаться, может быть, в будущем. Это касается и оценки степени тяжести, это касается всех этих пусковых механизмов. Ну и вот с этих позиций я бы просто на это обратил внимание. Вот этого не хватает, потому что получается, что у Вас хорошо описано, все прекрасно сказано о том, какие изменения иммунной системы, то есть Вы описали состояние иммунной системы при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Вопросов никаких сразу не возникает. Но как только вышли вот в эту плоскость, здесь сразу недоговоренность, не хватает вот этой самой заключительной части, той, которую Вы заявили в своих целях и задачах. Ну вот, пожалуй, на этом я хотел просто обратить внимание, но опять-таки еще раз повторю, что поскольку речь идет об иммунологии, у иммунологов никаких претензий к данной работе нет, то я только могу поддержать.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Пожалуйста, Евгений Юрьевич Гусев, Вам слово.

**Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор.** Я Вам скажу, что поскольку я был неофициальным рецензентом, я высказывал ряд замечаний, которые учел диссертант. В данном случае я поддерживаю эту работу, считаю, что здесь действительно достигнута конкретная цель, а ее результаты значимы и вполне соответствуют докторской диссертации. Я согласен, кстати, с Александром Владимировичем, что действительно там разные вирусы, разные антигены, ДНК, РНК, различные паттерн-распознающие рецепторы и так далее. Но, с другой стороны, действительно, если бы взяли один вид вируса, сразу возник бы вопрос, почему именно этот вид, почему не другой? То есть он бы утонул, просто идя по такому пути. Поэтому они пошли, мне кажется, по рациональному пути, взяли общую клинику вот этой неопределенности, которая нуждается в дифференциальной диагностике. Стали

смотреть уже, есть ли какие-то критерии, ранние маркеры. Понятно, что они абсолютно не специфичны к конкретному возбудителю, но они позволяют риски сузить. Возьмем конкретный пример, что моя уважаемая соседка отмечала, Ирина Вадимовна. CD314, маркер натуральных киллеров, которые распознают стресс-молекулы, в том числе зараженных. Их же на CD8 цитотоксических лимфоцитах очень мало. То, что он нашел в таких количествах, это абсолютно не типично для вирусных инфекций. По данным литературы, в том числе и для гриппа. Поэтому уже даже вот эти данные позволяют высоко оценить эту работу, ее не только практическую, но и теоретическую значимость. Поэтому я считаю, что эту работу надо поддержать. И надеюсь, что так оно и будет.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Действительно, получается, что дискуссия очень хорошая получилась. И, как Селье еще писал, когда он на третьем курсе подумал о синдроме болезни вообще, общем адаптационном синдроме: сидели мы на 10-м ряду, на галерке, с ребятами баловались, конечно, все такое. Ну, профессор требует 10 больных и говорит что их связывает? Я говорю, что болит? Он говорит, что не болит. А на что жалуетесь? Сна нет, плохо себя чувствует, какая-то разбитость. Кто-то то скажет, кто-то это. А что болит-то, где? А болит-то тут. Ну, ладно. А вы на что жалуетесь? Сна нет. А болит-то где? Болит тут и тут. И, говорит, сразу заинтересовало. Они все говорят: разбитость, слабость, температура, недомогание, аппетит попал. Показал десять человек, и они все одинаково жалуются. Синдрома болезни вообще нет. И вся дифференцировка это на 7-14 и далее дней, появляется специфика. Либо рецептор на лимфоците, либо иммуноглобулин. А без этого ничего. Или обратная реакция, если удастся поставить, что за антиген. Так вот это как раз еще одно, то самое стрессорное состояние общего адаптационного синдрома, который вначале сопровождает любую патологию пациентов. Ну, а Борис Германович прав, совершенно верно. Можно написать синдром системной воспалительной реакции при... У нас так сейчас вся инфекция рассматривается, и грипп, и так далее. А вы посмотрите, вот, мы говорим, как важно сочетание. Вот я наблюдаю, приходит врач, смотрю, сидим мы, пришел, все в масках, пришел молодой человек, 30-40 лет. Женщина заболела, мы все в масках сидим. На что жалобы? - Ну понятно, на все то же самое. Ну и взял мазок. - Ну и что, как вы думаете? - Я так думаю, грипп А. - Почему? - Ну гриппа А больше сейчас идет, грипп Б параллельно идет. - Может быть ковид? - Ну ковид как-то редко встречается. Грипп как-то перебивает. - Потом говорят, что и ковид, и грипп А, и грипп В. Все три поставили. Через несколько дней пришел диагноз. Ну и что? Да ничего. Это сейчас новая глава. Коморбидные или полиморбидные состояния. Сейчас сплошь и рядом. А еще если у него холецистит был, какой-то хронический гастрит и так далее и тому подобное... После 50 лет 6-7 заболеваний у каждого. Можете даже не сомневаться. После 70 лет до десятка заболеваний у каждого. Хорошо, что хронические болезни

протекают вяло, без обострений. Все нормально идет. Это и есть реальная жизнь. Половина, даже 70 % из них неинфекционного генеза. Хроническое воспаление какое-то. Вялотекущее. И так далее и тому подобное. Вот он сегодняшний день. Поэтому, мне тоже кажется, что работа интересная. Много сделано. Человек несколько смущен. Как можно так говорить? Общая и клиническая патология. Патологическая физиология и патоанатомия. В 19 веке сражались с патологоанатомами: общая патология наша. Ваша общая патология, патанатомия, это удел последствий пожара. А вот почему все обуглилось и прогорело? Это наша патологическая физиология. И мы не можем на людях ставить эксперименты. Поэтому объект такой, экспериментальное животное. А вот сейчас 21 век, и мы опять туда же. Программы учебные. Тут часов мало, тут этого мало, тут прозекторская не работает, тут анатомия. Что Пашутин говорил? Когда приехал в военно-медицинскую академию, в 34 года его избрали профессором. С ним же вместе приехал Сеченов, на 4 года старше его. Что они оба говорят? Войнович сказал, покажите нам вашу «анатомку». И мы сделаем выводы обо всех остальных кафедрах. Так делают у Вирхова, так делают оба Зейнера, где учились наши ведущие ученые, в том числе и Боткин, Пашутин и так далее. А почему? А потому что это самое главное, что воспитывает культуру восприятия. Это же погибший человек, это же «анатомка», это же препараты. У вас все то же и на остальных кафедрах. Вот. Это и есть логический пост. Это и есть корифей.

Если больше никто не хочет выступить, то на этом этапе завершим дискуссию. Заключительное слово предоставляется Иванову Михаилу Федоровичу. Пожалуйста.

**Иванов М.Ф., к.м.н., соискатель.** Глубокоуважаемый Валерий Александрович, глубокоуважаемые члены диссертационного совета, гости. Я бы хотел поблагодарить в первую очередь директора НИИ иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН Соловьёву Ольгу Эдуардовну за предоставленную возможность защищаться в стенах руководимого ей института. Хочу выразить благодарность председателю диссертационного совета, академику РАН, профессору Черешневу Валерию Александровичу за доброжелательное и объективное отношение, которое он проявил на всех этапах защиты мной диссертационной работы. Отдельное спасибо, отдельная высокая благодарность моему научному консультанту, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, профессору Ирине Петровне Балмасовой за чуткое руководство, за поддержку, за доброе отношение. Большое спасибо, Ирина Петровна. Также хочется поблагодарить ученого секретаря Юлию Александровну Журавлеву и секретаря проблемной комиссии и дис. совета Елену Николаевну Денкс за помощь в оформлении документов, поддержку, которую они мне оказывали. Поблагодарить хочется официальных оппонентов, профессора Нестерову Ирину Вадимовну, профессора Калюжина Олега Витальевича, доцента Исаеву Гузель Шавхатовну, ведущую

организацию «НИИ вакцин и сывороток» имени И.И. Мечникова в лице профессора Курбатовой Екатерины Алексеевны и директора, член-корреспондента РАН, профессора Свитич Оксаны Анатольевны за положительные отзывы, за замечания, за пожелания, за вопросы, за возможность обсуждения материалов работы. Хочется отметить и поблагодарить руководство Самарского государственного медицинского университета в лице ректора, профессора РАН, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Колсанова Александра Владимировича и доктора медицинских наук, директора института клинической медицины Константинова Дмитрия Юрьевича за всестороннюю поддержку в течение всего времени подготовки моей работы. Очень хочется поблагодарить всех моих коллег с разных кафедр: и инфекционных болезней, и общей и клинической микробиологии, и общей патологии за то, что они меня поддерживали на протяжении длительного времени, относились с пониманием. Спасибо им за это большое. Ну и, конечно же, хочу поблагодарить свою семью за терпение, которое они проявили за это время.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Предлагает приступить к голосованию. Членам дис. совета необходимо дать оценку данной работе. Сообщает о том, что процедура голосования по результатам защиты *Иванова М.Ф.* будет осуществляться в соответствии с регламентирующими документами Минобрнауки РФ.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Уважаемые коллеги, нам надо избрать счетную комиссию. И вот какие предложения есть, Гусев Евгений Юрьевич, Зурочка Владимир Александрович, Саркисян Нарине Гришаевна. Кто за то, чтобы приступить к голосованию и утвердить счетную комиссию, прошу проголосовать. Кто против? Воздержался? Единогласно. Счетная комиссия, пожалуйста получите бюллетени.

**Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н.** Уважаемые коллеги, обращаю внимание, что в бюллетенях мы вычеркиваем ненужное. Там внизу ссылочка есть. Не обводим нужное, а вычеркиваем ненужное.

#### *Процедура голосования*

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Слово председателю счетной комиссии Гусеву Евгению Юрьевичу.

**Гусев Е.Ю., д.м.н., проф.** Уважаемые коллеги, из 23 членов диссертационного совета на заседании присутствовало 16 человек, роздано 16 бюллетеней, нерозданных бюллетеней 7. Проголосовали «за» 16 человек, голосов «против» и недействительных бюллетеней нет.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Кто за то, чтобы утвердить протокол? За? Против? Воздержался? Результаты голосования утверждены единогласно, поздравляет Михаила Федоровича с успешной защитой диссертации.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор.** Таким образом, на заседании 20 марта 2025 года диссертационный совет принял решение присудить *Иванову Михаилу Федоровичу* ученую степень доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

И последнее, что нам предстоит, посмотреть и утвердить заключение диссертационного совета. Заключение есть у всех членов дис. совета (*просит вывести заключение на экран*).

Пожалуйста, Ваши замечания (*замечаний нет*). Давайте проголосуем, кто «за»? Кто «против»? Нет. Открытым голосованием Заключение дис. совета утверждается единогласно.

В соответствии с п.32 «Положения о присуждении ученых степеней» единогласным открытым голосованием принимается следующий текст заключения:

**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 *Ruutala* ;

**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<sup>+</sup> CTL в иммунопатогенезе ГЛПС, начиная с первых дней появления клинических симптомов ГЛПС, и CD8<sup>+</sup> NKT в разгар заболевания при регуляторном участии интерлейкина-15 и контроле со стороны CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> регуляторных Т-клеток, CD8<sup>+</sup> НКТ, 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<sup>+</sup> 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.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационная работа Иванова Михаила Федоровича является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная проблема по раскрытию механизмов иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом в разные клинические периоды, имеющая важное социально-экономическое значение, а также представлены новые научно обоснованные решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие научной специальности 3.2.7. Иммунология,

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (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, 16 октября 2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Иванов М.Ф. достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

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

«20» марта 2025 года