

## ОТЗЫВ

*официального оппонента, профессора департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Попова Александра Федоровича на диссертацию Чупровой Галины Александровны «Некоторые патогенетические механизмы развития гриппа А(Н3N2)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)*

### **Актуальность темы диссертации.**

Патогенез гриппа является результатом сложного взаимодействия факторов организма хозяина с вирусными белками. В отличие от других респираторных вирусов, вирус гриппа обладает уникальной способностью к изменчивости генома, что позволяет ему уклоняться от специфического иммунитета и вследствие этого вызывать ежегодные эпидемии, реже - пандемии, при появлении в популяции вируса с новым генотипом, к которому большинство населения не имеет специфического иммунитета. В последнее время установлено, что вирусы гриппа человека, в зависимости от филогенетической принадлежности, не только существенно отличаются по своим генетическим характеристикам и обладают разной степенью патогенности, но и обуславливают штамм-специфический иммунный ответ организма. В связи с изложенным выше актуально комплексное изучение патогенетических закономерностей развития гриппа А (Н3N2), поиск генетических и иммунологических маркеров предрасположенности к развитию данной инфекционной болезни. Исследованию этих вопросов и посвящено диссертационное исследование Чупровой Галины Александровны.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Содержание диссертации соответствует цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы применением



комплекса современных методов исследования, а также адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Представленная работа выполнена на достаточном фактическом материале: содержит данные клинико-эпидемиологического анализа на 89 госпитализированных пациентах с лабораторно подтвержденным диагнозом грипп А(Н3N2), у всех проведено молекулярно-генетическое исследование, что позволило решить поставленные задачи. В диссертации использован необходимый спектр современных, в том числе генетических методов исследования.

Выводы логичны, вытекают из полученных результатов исследования, имеют практическую и научную значимость. Полученные рекомендации аргументированы.

#### **Достоверность и новизна полученных автором результатов.**

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Это базируется на проведенном исследовании по оценке риска развития гриппа А(Н3N2), основанном на учете индивидуальных генетических маркеров, определяющих особенности иммунной защиты. Автором впервые определены гены-кандидаты, которые могут быть использованы в качестве индивидуальных маркеров предрасположенности к заболеванию, в том числе с учетом чрез генных взаимодействий. По результатам проведенных исследований автором представлены модели индивидуального прогнозирования развития гриппа, которые обладают несомненной новизной, научной и практической значимостью. В диссертационной работе показано, что полученные результаты, основанные на индивидуальном генетическом тестировании, могут стать в дальнейшем обоснованием для расширения показаний к пассивной иммунопрофилактике гриппа А(Н3N2) при планировании индивидуальной стратегии иммунизации, в частности в группах риска тяжелого течения заболевания.

Достоверность полученных результатов диссертационной работы определяется достаточной выборкой пациентов, оптимальным количеством



проведенных исследований с использованием современных методов статистического (в т.ч. ROC-анализа) согласно поставленным задачам, что обусловило обоснованность сформулированных положений и выводов.

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 статьи в журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата, на соискание ученой степени доктора наук, 2 статьи входят в международную базу цитирования Scopus, также 1 свидетельство регистрации программы для ЭВМ.

Основные положения диссертации доложены на конференциях различного уровня.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Автором получены новые данные о распространенности различных аллельных вариантов гена CD14 (C159T), TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile), IL-2 (T330G), IL-4 (C589T), IL-10 (C819T), IL-10 (G1082A) среди здоровых лиц и больных гриппом А(Н3N2).

Г.А. Чупрова установила взаимосвязь между носительством отдельных аллелей и генотипов IL-2, IL-4, IL-10, CD14, TLR2,3,4 и развитием гриппа А (Н3N2). Полученные результаты позволяют углубить теоретические знания о патогенезе гриппа и определить генетические предикторы данного инфекционного заболевания.

На основании полученных данных автором была разработана новая модель индивидуального прогнозирования развития гриппа А(Н3N2), что может послужить основой для создания новых подходов к оценке риска, профилактике и прогнозированию развития неосложненных форм гриппа у носителей отдельных генотипов.

#### **Содержание диссертационной работы.**

Представленная автором работа написана грамотным языком, выстроена по стандартной схеме.



Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, содержит введение, глав «обзор литературы», «клиническая характеристика больных, материалы и методы исследований», «результаты собственных исследований», «обсуждение полученных результатов», а также заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы содержит 252 источника, из них на русском языке 115 и 137 на иностранных. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами, 10 рисунками. В работе представлены примеры описания клинических случаев на основе использованной программы для ЭВМ.

Во введении автором обоснована необходимость и важность проводимого исследования. Сформулированы цель и задачи, необходимые для ее решения, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы дает представление о проблеме гриппа для клинической практики. В данной главе рассмотрен полиморфизм генов иммунорегуляторных молекул в патогенезе различных вирусных инфекций. Автором проведен детальный анализ имеющимся исследованиям зарубежных и отечественных авторов. Из данной главы очевидно, что учет индивидуальных (генетических) маркеров в оценке прогнозирования развития инфекционных заболеваний.

В главе «Клиническая характеристика больных, материалы и методы исследований» исчерпывающе представлен дизайн исследования, детально описаны группы исследуемых и использованные методы (лабораторные, в т.ч. генетические). Данный раздел дает исчерпывающее представление о проведенных этапах работы и последовательности их выполнения.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 7 частей. Результаты изложены автором логично и последовательно. Кроме того, для наглядности, материал представлен 15 таблицами и 10 рисунками.

Четвертая глава «Обсуждение полученных результатов» включают анализ собственных результатов в сравнении их с аналогичными работами других авторов. Суждения автора логичны, последовательны и аргументированы.



В заключении диссертации представлены выводы и практические рекомендации, объясняющие молекулярно-клеточные механизмы развития защитных реакций при гриппе А (H3N2).

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ, содержит достаточное количество источников.

Автореферат отражает содержание работы.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа написана грамотно, хорошо иллюстрирована, логично скомпонована и легко читается.

В процессе рецензирования диссертации Г.А. Чупровой принципиальных замечаний не отмечено, однако возникли следующие вопросы:

1. Как Вы объясняете проявляемую максимальную способность лимфоцитов взаимодействовать с тромбоцитами у больных гриппом А(H3N2) - носителей аллели Т и генотипа Т/Т гена IL-2 SNP T330G, а также аллели С и генотипа С/С гена IL-4 SNP C589T, что подтверждается высокими показателями лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА)?
2. Известно, что макрофаги и моноциты являются начальным звеном иммунного ответа. Они экспрессируют молекулы адгезии, паттерн-распознающие рецепторы, продуцируют провоспалительные цитокины, тканевой фактор. Как Вы считаете, какой из изученных вами генетических вариантов паттерн-распознающих рецепторов CD14 (C159T), TLR2, TLR3, TLR4 способствует более быстрому развитию иммунного ответа при гриппе А(H3N2)?
3. Возможно ли широкое использование изученных Вами показателей для прогноза гриппа в реальной клинической практике?

Представленная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно п. 2 «Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного



фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.», п. 7 «Изучение реактивности и резистентности организма, комплекса его видовых, этнических, половых, возрастных, конституциональных, генетических и других индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на действие внешних патогенных факторов», п. 8 «Изучение защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы и при развитии патологических процессов», п. 10 «Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса или болезни».

Таким образом, диссертационная работа Чупровой Галины Александровны выполнена на высоком методологическом, теоретическом и научном уровнях, что свидетельствует о разностороннем подходе, использованном для достижения цели и имеет высокую значимость как для науки, так и для медицинской практики.

### **Заключение**

Диссертация Чупровой Галины Александровны «Некоторые патогенетические механизмы развития гриппа А(Н3N2)», выполненная под руководством д.м.н., доцента Емельяновой А.Н., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании проведенных исследований решена задача по поиску молекулярно-генетических маркеров с целью прогнозирования риска развития гриппа А(Н3N2), что имеет существенное научное и практическое значение для патологической физиологии.

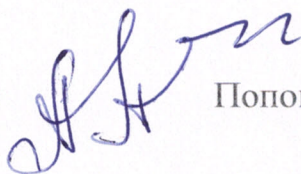
Работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая



физиология (медицинские науки), а диссертант достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент: профессор  
департамента ординатуры и  
дополнительного образования Школы  
медицины и наук о жизни, ФГАОУ  
ВО «ДВФУ» Министерства науки и  
высшего образования Российской  
Федерации

доктор медицинских наук, профессор



Попов Александр Фёдорович

«25» ноября 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»  
Россия, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10, кампус ДВФУ, корпус 25.

e-mail: [doctor.popov@mail.ru](mailto:doctor.popov@mail.ru)

Телефон: 8 (423) 265-24-24 (доб.2115)

*Подпись Попова Александра Фёдоровича*  
*Удостоверение*  
ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТА  
КАДРОВОГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ ДВФУ  
НАУМОВА Л.В.  
25.11.2024

