

Отзыв официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора Савченко Андрея Анатольевича
на диссертацию Чупровой Галины Александровны на тему:
«Некоторые патогенетические механизмы развития гриппа А (H3N2)»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность диссертационного исследования. Грипп сохраняет свою актуальность из-за уникальной способности возбудителя к изменчивости путем мутаций, рекомбинаций и reassortации генов, что сопровождается модификацией биологических свойств возбудителя и является причиной неконтролируемого распространения инфекции.

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) является наиболее частым изменением структуры генов, сведения о которых особенно важны для диагностики заболеваний на молекулярном уровне, в том числе инфекционных болезней. В представленной диссертационной работе Чупрова Г.А. исследует молекулярно-генетические механизмы реализации иммунологической защиты, реакций гемостаза при гриппе А(H3N2). Актуальность изучения особенностей развития иммуновоспалительных реакций, в контексте поиска новых путей влияния на состояние системы гемостаза, в особенности в ситуациях, когда в патогенезе реализуется взаимосвязь иммуновоспалительных и гемостатических процессов, не вызывает сомнений.

Научная новизна диссертационной работы. Данные, полученные в результате проведенного исследования, являются новыми и дополняют имеющиеся знания о вкладе некоторых иммунологических и молекулярно-генетических механизмов в развитие гриппа.

Чупровой Г.А. описана ось патогенеза гриппа А(H3N2) «вирус – паттерн-распознающие рецепторы – макрофаг – лимфоцит – эффекторные молекулы – лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия», показано, что наибольшую значимость в развитии среднетяжелых форм гриппа А(H3N2) имеют генотипы *-412Leu/Leu* гена *TLR3*, *-589T/T* гена *IL-4*, *-330 T/T* гена *IL-2*, уровень ЛТА и концентрация IL-2 в сыворотке крови. Также доказано, что вероятность развития гриппа А(H3N2) возрастает у носителей определенных аллелей и генотипов паттерн-распознающих рецепторов и цитокинов.

Так, автором выявлено, что носительство геновариантов *-412Leu/Leu* гена *TLR3*, *-589T/T* гена *IL-4*, *-330 T/T* гена *IL-2*, уровень ЛТА и концентрация ИЛ-2 в сыворотке крови является наиболее значимым в механизмах патогенеза развития гриппа А(Н3N2).

Значение результатов исследования для теории и практики

Научная значимость. Полученные диссертантом данные расширяют ранее известные патогенетические механизмы развития защитных реакций при гриппе А(Н3N2) и позволяют установить вероятность развития гриппа у носителей SNP генов цитокинов *IL-2 (T330G)*, *IL-4 (C159T)*, *IL-10 (C819T)*, *IL-10 (G1082A)* и паттерн- распознающих рецепторов *CD14 (C159T)*, *TLR2 (Arg753Gln)*, *TLR3 (Phe412Leu)*, *TLR4 (Asp299Asp)*, *TLR4 (Thr399Thr)*.

Практическая значимость. Результаты диссертационного исследования расширяют представление об известных механизмах патогенеза гриппа А, а также дают возможность проведения своевременных профилактических мероприятий, а в случае вероятности возникновения заболевания – осуществления персонализированного прогноза развития гриппа А(Н3N2).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность и достоверность научных положений, полученных результатов и выводов не вызывает сомнений, поскольку проанализировано достаточное количество фактических данных, полученных автором самостоятельно. В работе использованы современные информативные лабораторные методы исследования. Статистическая обработка полученных результатов выполнена корректно. Обсуждение результатов работы проведено в полном объеме, построено логично. Сделанные соискателем выводы вполне аргументированы, сформулированы четко, последовательно.

Результаты диссертационного исследования доложены на следующих конференциях: межрегиональная научно-практическая конференция, посвященная 60-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и ВИЧ-инфекции: современные технологии эпиднадзора, диагностики, лечения и профилактики» (Чита, 2017), XI ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2019), VI Всероссийская

междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2019), Российская научно-практическая конференция «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2019), XVIII межрегиональная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2019), VII съезд терапевтов Забайкальского края (Чита, 2019).

Полнота опубликования научных результатов

По материалам диссертации опубликовано 13 работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS, зарегистрирована 1 программа для электронных вычислительных машин.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация состоит из вводной части, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, обсуждения полученных результатов и списка литературы. Диссертация изложена на 127 страницах, иллюстрирована 15 таблицами, 10 рисунками.

Во введении сформулированы актуальность темы исследования, цель, задачи исследования, представлена методология и методы исследования, теоретическая и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту, внедрения, степень достоверности и апробация результатов исследования.

Первая глава диссертации литературный обзор, выполненный с использованием подразделов, включает данные 252 источников, из которых 115 отечественных и 137 зарубежных. Автором проанализированы данные о патогенезе гриппа и молекулярных механизмов развития гриппа. Подробно представлена характеристика значимых генов цитокинов и их полиморфизм при инфекционных некоторых заболеваниях, а также полиморфизм генов рецепторов клеток иммунной системы в патогенезе инфекционных заболеваний. Также в патогенезе инфекционных болезней представлена роль лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Материал структурирован, написан грамотным, понятным языком.

Во второй главе представлена характеристика материалов и методов исследования, подробно и четко обозначены критерии включения и

исключения обследуемых в исследуемые группы. Представлена клиническая характеристика пациентов с гриппом А(Н3N2). Описаны применяемые лабораторные методы. Используемые в работе материалы и методы полностью соответствуют поставленным цели и задачам, современны и информативны. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США). Построение графиков и диаграмм выполнено с помощью пакета Microsoft Office Excel 2013. С целью установления факторов прогнозирования применялся многофакторный пошаговый регрессионный анализ, ROC-анализ.

В главе 3 изложены результаты собственных исследований. Результаты представлены последовательно, логично и наглядно. Название каждого раздела этой главы соответствует ее содержанию. В первом разделе описываются результаты исследования генетического полиморфизма промоторов генов *IL-2*, *IL-4* и *IL-10*, их влияние на состояния лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и соответствующее содержание цитокинов в крови. Во втором разделе представлены результаты исследования полиморфизма сигнальных молекул *CD14*, *TLR2*, *TLR3* и *TLR4* у больных. Установлены аллели указанных генов, которые предрасполагают и препятствуют развитию гриппа А(Н3N2). В третьем разделе «Результатов собственных исследований» приводится модель индивидуального прогнозирования развития гриппа А(Н3N2) у клинически здоровых лиц на основе анализа полиморфизма генов *TLR2*, *TLR3* и *TLR4*. В данном разделе также приводится чувствительность разработанной прогностической модели, специфичность и точность. Для оптимизации применения данной модели разработана компьютерная программа, интерфейс которой и клинические примеры ее использования, также представлены в данном разделе. В четвертом разделе представлена регрессионная многофакторная модель установления патогенетических механизмов развития гриппа А(Н3N2) с учетом полиморфизма генов *CD14*, *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-10* и содержания *IL-2*, *IL-4*, *IL-10* в плазме крови и параметров лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, с помощью которой Чупровой Г.А. выделены наиболее значимые полиморфизмы и изменение в содержании молекул в патогенезе гриппа А(Н3N2).

Глава «Обсуждение полученных результатов» содержит сравнительный анализ собственных результатов с данными отечественных и

зарубежных исследователей. Суждения автора аргументированы, дают представление о способности автора к глубокому, грамотному анализу.

Заключение диссертационной работы соответствует объему проведенного исследования, а выводы обоснованы, отражают полученные результаты исследования, подкреплены достаточным количеством материала, и соответствуют поставленным задачам исследования. Результаты научной работы подтверждают основные разделы заключения, сделанные автором.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы и полученные результаты.

Принципиальных замечаний к представленному диссертационному исследованию не имею, общая оценка положительная. К диссертанту имею ряд вопросов и замечаний, которые могут быть представлены в ходе научной дискуссии:

1. В разделе 2.3. «Методы статистической обработки полученных результатов» отсутствующая информация о методе, с помощью которого осуществлялось сравнение количественных значений по исследуемым выборкам. В главе 3 «Результаты собственных исследований» в таблицах с представлением содержания цитокинов указан метод Манна-Уитни. Какой статистический метод сравнения был использован для оценки различий показателей лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и количества лимфоцитов?
2. Рисунок 10 (с. 87), представленный в разделе «Заключение», на котором представлена схема патогенеза гриппа с дополнениями по результатам данного диссертационного исследования, слишком мал и плохо читается. В автореферате диссертации он представлен в лучшем качестве.
3. В разделе 3.1.1. представлены результаты исследования полиморфизма промотора гена IL-2 (T330G) и его влияние на показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и содержание IL-2 в крови пациентов при гриппе А(Н3N2). Почему у больных гриппом и лиц контрольной группы выявляется обратная зависимость в уровне IL-2 в крови от полиморфизма промотора гена IL-2?
4. В регрессионной модели индивидуального прогнозирования развития гриппа не указано количество здоровых лиц, на основе данных которых была разработана и протестирована данная модель. В связи с этим вопросы. На каком количестве данных была построена модель? На каком количестве

данных была протестирована модель? Каков процент совпадений и ошибок данной регрессионной модели при тестировании? Можно ли применять данную регрессионную модель и, соответственно, разработанную программу для прогнозирования развития других ОРВИ, включая COVID-19?

5. По результатам исследований доказана высокая значимость состояния лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в патогенезе гриппа. Вопрос: Увеличение уровня лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии стимулирует или ингибирует функциональную активность лимфоцитов, в том числе, в рамках их противовирусного ответа?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Чупровой Галины Александровны «Некоторые патогенетические механизмы развития гриппа А (H3N2)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) является завершенной научно-квалифицированной работой, в которой решена в актуальная научная задача, раскрывающая значение полиморфизма иммунорегуляторных молекул в механизмах влияния на состояние клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию при гриппе А(H3N2).

Представленная работа соответствует 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», паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки). Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09. 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям: выполнены требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13, соблюдены требования, установленные пунктом 14 указанного Положения.

« 8 » ноября 2024 г.

Официальный оппонент

Заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленного подразделения «НИИ медицинских проблем Севера»,

д-р мед. наук, профессор

Андрей Анатольевич Савченко



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Минобрнауки России). Адрес: 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 г. Телефон: 8(391)228-06-62; E-mail: aasavchenko@yandex.ru