

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования  
«ТИХООКЕАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации  
(ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)  
пр-т Острякова, 2,  
г. Владивосток, 690002  
тел.: 8 (423) 242-97-78, факс 8 (423) 245-17-19  
E-mail: mail@tgmu.ru  
сайт: https://tgmu.ru/  
ОКПО 01962899, ОГРН 1022501895877,  
ИНН 2538017661, КПП 253801001  
« 25 » 11 2024 г.  
№ 3414

УТВЕРЖДАЮ  
Ректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Тихоокеанский государственный  
медицинский университет»,  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
Валентин Борисович Шуматов



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Чупровой Галины Александровны «Некоторые патогенетические механизмы развития гриппа А (H3N2)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)**

**Актуальность темы исследования.** Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп являются актуальной проблемой здравоохранения в силу высокого уровня заболеваемости, превосходящего уровень других инфекционных патологий. Грипп – инфекционное респираторное заболевание, которое проявляет ярко выраженный сезонный характер и является причиной возникновения эпидемий и пандемий. Ежегодно регистрируется от трёх до пяти миллионов случаев тяжёлого течения гриппозной инфекции и более чем 650 000 случаев летального исхода. Вирусы гриппа А широко распространены среди людей и животных, и именно они наносят наибольший социально-экономический ущерб.

По данным международных исследований, смертность от гриппа носит пролонгированный характер: смерть, вызванная осложнениями, возникает

в течение двух – четырех недель, а также отсроченная смерть, связанная с декомпенсацией хронических заболеваний. Выявление генетических предикторов, лежащих в основе реализации механизмов врожденного иммунитета и реакций системы гемостаза позволит объяснить особенности патогенеза гриппа А(Н3N2) и обосновать в последующем персонифицированный подход к разработке методов диагностики, профилактики, прогнозирования заболевания.

Диссертация Г.А. Чупровой посвящена выявлению прогностической значимости вклада некоторых генов врожденного иммунитета (*CD14 (C159T)*, *TLR2 (Arg753Gln)*, *TLR3 (Phe412Leu)*, *TLR4 (Asp299Gly)*, *TLR4 (Thr399Ile)*, *IL-2 (T330G)*, *IL-4 (C589T)*, *IL-10 (C819T)*, *IL-10 (G1082A)*) в развитие неосложненных форм гриппа А(Н3N2), что позволит прогнозировать индивидуальную предрасположенность конкретных людей к развитию гриппа А(Н3N2).

В связи с этим диссертация Г.А. Чупровой является современной в теоретическом и практическом отношении.

#### **Оценка научной новизны исследования.**

Впервые доказано, что вероятность развития гриппа А(Н3N2) возрастает у носителей аллели *T* и гомозиготного генотипа *T/T* промотора гена *IL-2 (T330G)*, аллели *T* и генотипа *T/T* промотора гена *IL-4 (C589T)*, аллели *T* и генотипа *C/T* промотора гена *IL-10 (C819T)*, аллели *A* и генотипа *G/A* промотора гена *IL-10 (G1082A)*, аллели *T* и генотипов *C/T* и *T/T* гена *CD14 (159T)*, аллели *-753Gln* и генотипа *Arg753Gln* гена *TLR2 (Arg753Gln)*, аллели *-412Leu* и генотипа *Leu412Leu* гена *TLR3 (Leu412Phe)*, аллели *-299Gly* и генотипа *Asp299Gly* гена *TLR4 (Asp299Gly)*, аллели *-399Ile* и генотипа *Thr399Ile* гена *TLR4 (Thr399Ile)*.

Выявлено, что показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) зависят от носительства генотипов промоторных регионов генов *IL-2 (T330G)*, *IL-4 (C159T)*, *IL-10 (C819T)*, *IL-10 (G1082A)*. Наивысшая способность лимфоцитов адгезировать тромбоциты выявляется у носителей генотипа *T/T* гена *IL-2 (T330G)*, генотипа *C/C* гена *IL-4 (C589T)*, генотипа *C/C* гена *IL-10 (C819T)*, генотипа *G/G* гена *IL-10 (G1082A)*.

Показано, что наиболее значимыми в патогенетических механизмах неосложненных форм гриппа А(Н3N2) является носительство геновариантов - 412Leu/Leu гена *TLR3*, -589T/T гена *IL-4*, -330 T/T гена *IL-2*, уровень ЛТА и концентрация *IL-2* в сыворотке крови.

#### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.**

Ценность работы заключается в расширении знаний о генетических факторах предрасположенности к развитию неосложненных форм гриппа А (Н3N2). Впервые описана ось патогенеза гриппа А(Н3N2) «вирус – паттерн-распознающие рецепторы – макрофаг – лимфоцит – эффекторные молекулы – лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия», включающая *SNP* рецепторов *CD14* (159T), *TLR2* (Arg753Gln), *TLR3* (Phe412Leu), *TLR4* (Asp299Asp), *TLR4* (Thr399Thr), цитокинов *IL-2* (T330G), *IL-4* (C159T), *IL-10* (C819T), *IL-10* (G1082A), содержание кодируемых цитокинов и показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Диссертантом выявлено, что *SNP* генов *IL-2*, *IL-4*, *IL-10* влияет на продукцию соответствующих цитокинов. Показана возможность оценки индивидуальных предикторов, основанных на генетическом тестировании в прогнозировании развития неосложненных форм гриппа А (Н3N2).

Полученные результаты настоящей работы могут стать основанием для расширения показаний для проведения своевременных профилактических мероприятий, а в случае вероятности возникновения заболевания – осуществления персонализированного прогноза развития гриппа А(Н3N2). Использование математической модели, на основании которой диссертантом разработан способ прогнозирования риска развития гриппа А(Н3N2) позволяет выявить предрасположенность к данному патологическому процессу на доклиническом этапе.

#### **Общая характеристика работы.**

Работа Г.А. Чупровой построена по классической схеме, характерной для работ медицинского профиля. Диссертация изложена на 127 страницах

машинописного текста и состоит из оглавления, введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, представлены перспективы дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы. В целом, исследование построено методологически правильно.

Первая глава – обзор литературы соответствует исследуемой проблеме и достаточно подробно характеризует современные представления о патогенезе гриппа А(Н3N2). Автором акцентируется внимание на роль иммунной системы и молекулярно-генетические механизмы. Глава завершается кратким резюме, в котором дано обоснование настоящего исследования.

Вторая глава посвящена клинической характеристике пациентов, материалам и методам исследования, применяемым в данной диссертационной работе. Используемые в работе материалы и методы полностью соответствуют поставленным цели и задачам, описаны принципы методов, которые современны и информативны.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. В ней представлены хорошо проиллюстрированные факты, отражающие поиск генетических маркеров предрасположенности к заболеванию, основанные на изучении SNP паттерн-распознающих рецепторов, цитокинов и лимфоцитарно - тромбоцитарной адгезии, определен удельный вес встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов генов и особенности их распределения. Следующим этапом – изучено влияние комбинаций полиморфизмов изучаемых генов в предрасположенности к заболеванию, а также исследованы ассоциации SNP иммунорегуляторных молекул. На основании полученных результатов, разработана прогностическая модель риска развития гриппа А (Н3N2) у здоровых людей, что позволит персонализировать прогностическую роль изучаемых показателей в развитии неосложненных форм гриппа.

В четвертой главе автором представлен подробный систематизированный анализ полученных результатов собственного исследования.

Диссертация содержит заключение, 5 выводов, которые являются обоснованными и логично вытекают из описанных результатов исследования.

Все это в конечном итоге свидетельствует об объеме, трудоемкости и соответствует принципам внутреннего единства выполненной работы.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов.** Научные положения и выводы диссертации являются обоснованными, поскольку базируются на достаточном объеме клинических исследований с использованием комплекса современных методов исследования. Статистический анализ проведен с использованием современного программного обеспечения адекватными методами, все положения убедительно документированы таблицами, рисунками и клиническими примерами.

**Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 статьи в журналах, входящих в «Белый список», зарегистрирована 1 программа для электронных вычислительных машин. Материалы также были представлены на всероссийских и международных конференциях, по итогам которых опубликованы тезисы. Публикации автора полностью отражают основные результаты проведенных исследований.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Разработка патогенетически обоснованного способа прогнозирования развития неосложненных форм гриппа А(Н3N2) может иметь важный практический результат, так как его применение может способствовать осуществлению превентивных профилактических мероприятий, направленных на снижение вероятности развития заболевания.

По материалам диссертационной работы автором сделан ряд внедрений. Результаты данного исследования внедрены в научно-исследовательскую деятельность и учебный процесс на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в лечебно-диагностическую работу ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы. Разработанная программа для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации для ЭВМ №2021668244) может стать полезной для категории лиц с абсолютными противопоказаниями к вакцинации, а также женщин в I триместре беременности, в случае развития гриппа у контактных с ней лиц из числа близкого эпидемиологического окружения, с целью уменьшения риска реализации развития инфекции и принятия ранних превентивных мер.

Автореферат отражает в полной мере основное содержание диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к представленной работе нет. В порядке дискуссии просим ответить на вопрос – Развитию, какого направления патологической физиологии будут способствовать результаты вашей работы и как это согласуется с реализацией национальных проектов России?

**Заключение.** Диссертация 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 самостоятельной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена актуальная задача по установлению патогенетического вклада некоторых иммунологических и молекулярно-генетических механизмов в развитие неосложненных форм гриппа А(H3N2), имеющей существенное значение для специальности 3.3.3. Патологическая физиология и медицины в целом.

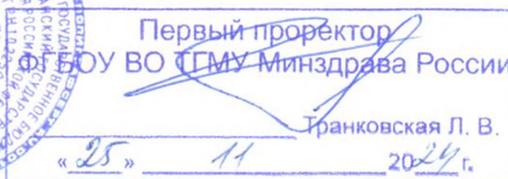
По актуальности, научной новизне и достоверности полученных результатов, обоснованности положений и выводов диссертация Чупровой Г.А. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства от 24.09. 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и единогласно одобрен на заседании кафедры нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 21 ноября 2024 года).

Заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор

Маркелова Елена Владимировна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.В. Маркеловой заверяю



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России).

Адрес: 690002, Россия, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова,2.  
Контактный телефон: 8 (423)242-97-78 Электронная почта: mail@tgmu.ru