

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационного исследования Чупровой Галины Александровны «Некоторые патогенетические механизмы развития гриппа А (H3N2)», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация Г.А. Чупровой посвящена решению важной научно-практической задачи современной медицины – поиску новых, генетически запрограммированных механизмов развития патологических состояний, в частности в развитии гриппа А(H3N2).

Основываясь на принципах доказательной медицины, автором расширены знания о генетических факторах патогенеза неосложненных форм гриппа А(H3N2). В частности в работе 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.

Кроме того, разработана модель индивидуального прогнозирования развития гриппа А(H3N2) у клинически здоровых лиц на основе анализа полиморфизма генов *TLR2 (Arg753Gln)*, *TLR3 (Phe412Leu)*, *TLR4 (Asp299Gly)*, позволяющая определить риск инфицирования при контакте с больным гриппом А(H3N2) (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021668244).

Полученные результаты расширяют как представления о патогенезе гриппа, так и могут послужить основой для разработки мер профилактики данной патологии. Результаты работы могут быть использованы в лекционных и практических занятиях для студентов биологических и медицинских факультетов ВУЗов. Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Выводы работы конкретны, соответствуют задачам исследования. Автореферат построен по традиционному плану, логичен и достаточно полно освещает все моменты, связанные с решением поставленной цели.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации, в том числе и в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (3 статьи), 2 статьи входят в международную базу цитирования Scopus полностью отражают суть работы.

Таким образом, диссертация Г.А. Чупровой «Некоторые патогенетические механизмы развития гриппа А(Н3N2)», судя по автореферату, является научно-квалификационным исследованием, содержащим оригинальное решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для патологической физиологии. Работа выполнена на высоком методическом уровне и имеет важное научно-практическое значение.

По своим квалификационным параметрам работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24. 09. 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «интернет» моих персональных данных

Заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики
д.м.н., профессор

Семинский Игорь Жанович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

664003, Иркутская область, город Иркутск, улица Красного Восстания, 1.

Контактные телефоны: 8 (3952) 24-38-25

Факс: 8 (3952) 24-38-25

Адреса электронной почты: rektorat@irkgtmu.ru, prorector-med@mail.ru;

«12» ноября 2024



Подпись	<u>Семинский</u>	удостоверяю
Специалист по кадрам	<u>Рябова С.С.</u>	<u>СШ</u>
«12» <u>ноября</u> 2024 г.		

Отзыв

на автореферат 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)

В патогенезе инфекционных заболеваний огромную роль играет состояние иммунологической реактивности больного. Характерным признаком инфекционных заболеваний является широкая вариабельность устойчивости к инфекции. В значительной степени она обусловлена полиморфизмом генов, детерминирующих элементы врожденного и адаптивного иммунитета. Исследование этих генетических детерминант позволяет определять индивидуальной прогноз инфекционного заболевания, изучить его патогенез и потенциальные мишени для терапевтического вмешательства. В диссертационном исследовании Чупровой Г.А. поставлена и решена актуальная задача определения роли некоторых иммунологических и молекулярно-генетических механизмов в развитии неосложненных форм гриппа.

Для достижения поставленной цели автором методически грамотно сформулированы и, в дальнейшем, полностью решены конкретные задачи, сделаны соответствующие выводы.

Выверенный дизайн исследования, продуманная методология научного поиска с использованием современных методов изучения цитокинового профиля сыворотки крови, определения полиморфизма генов, оценки лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, а также применение адекватного статистического инструментария явились основой для получения достоверной информации по участию изучаемых показателей в патогенезе неосложненных форм гриппа А(H3N2).

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Диссертантом впервые описано, что наиболее значимыми в патогенетических механизмах неосложненных форм гриппа А(H3N2) 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. В исследовании автором впервые представлены данные о состоянии клеточного иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных гриппом А(H3N2) в зависимости от носительства разных генотипов мутаций гена рецептора CD14, генов Toll-like-рецепторов.

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Мордык Анны Владимировны на автореферат 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 представленной диссертации не вызывает сомнений. Полиморфизм генов как цитокинов, так и рецепторов иммунокомпетентных клеток оказывает существенное влияние на предрасположенность к ряду инфекционных заболеваний и способы их диагностики и лечения. Индивидуальный генетический прогноз развития гриппа А(H3N2), основанный на распознавании и идентификации иммуногенетических маркеров, позволит выявить группы риска подверженности к наиболее распространенной инфекционной патологии. Исходя из этого, изучение SNP генов IL-2, IL-4, IL-10 и их влияние на уровень цитокинов и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию для установления иммуногенетических предикторов предрасположенности представляется обоснованно перспективным.

Научная новизна диссертационного исследования Чупровой Г.А. заключается в описании оси патогенеза гриппа А(H3N2) «вирус-паттерн-распознающие рецепторы – макрофаг – лимфоцит – эффекторные молекулы – лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия».

Автором впервые доказано, что вероятность развития гриппа А(H3N2) 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*).

Диссертантом впервые выявлено, что показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(H3N2) зависят от

носительства генотипов промоторных регионов генов IL-2 (Т330G), IL-4 (С159Т), IL-10 (С819Т), IL-10 (G1082A).

Диссертационная работа Г.А. Чупровой бесспорно представляет большую теоретическую и практическую значимость.

В исследовании представлены новые данные о распространенности полиморфных вариантов IL-2 (Т330G), IL-4 (С589Т), IL-10 (С819Т), IL-10 (G1082A), CD14 (159Т), TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Leu412Phe), TLR4 (Asp299Gly), TLR4 (Thr399Ile) среди здоровых резидентов и у больных гриппом А(Н3N2).

На основании полученных данных выявлено, что наиболее значимым 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.

По материалам диссертации имеется 13 публикаций, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 2 в изданиях входящих в международную базу цитирования SCOPUS, а также 1 программа для ЭВМ.

Структура автореферата традиционна, отражает основные аспекты проведенной работы. Автореферат информационно насыщен, иллюстрирован таблицами и рисунками. Представленные выводы лаконичны, конкретны, грамотно сформулированы, логично отражают полученные автором данные, соответствуют поставленным целям и задачам.

Заключение

На основании автореферата, диссертационная работа «Некоторые патогенетические механизмы развития гриппа А (Н3N2)» Чупровой Галины Александровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), представляет собой законченную научно-квалифицированную работу, в которой автором решена актуальная научная задача по раскрытию иммунологических и молекулярногенетических механизмов развития неосложненных форм гриппа А(Н3N2), имеющая важное значение для патологической физиологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости диссертационная работа Чупровой Галины Александровны на тему «Некоторые патогенетические механизмы развития гриппа А (Н3N2)», представленная к

защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует требованиям п.9 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (редакция от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Чупрова Галина Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

« 14 » ноября 2024 г.

Заведующий кафедрой фтизиатрии,
пульмонологии и инфекционных болезней
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(3.1.26. – Фтизиатрия, 3.3.3. – Патологическая физиология
(медицинские науки),
профессор

Анна Владимировна Мордык

Почтовый адрес: 644099, РФ, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Наименование организации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

кафедра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней

Телефон: раб. 8(3812) 966865, моб. 8-913-649-21-19

Электронная почта: amordik@mail.ru



Подпись

Мордык А.В.

Веряю

Начальник управления кадров

В.И. Луговой

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Сазоновой Елены Николаевны на автореферат 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

Тема диссертационного исследования «Некоторые патогенетические механизмы развития гриппа А (H3N2)», выполненного Чупровой Галиной Александровной, является актуальной и важной. Одним из основных механизмов развития инфекционного процесса является нарушение в иммунной системе. Кроме того, немаловажное значение имеет генетическая детерминированность изменений в иммунологической защите организма. Поиск генетических маркеров, контролируемых ключевые звенья патогенеза инфекционных заболеваний, несомненно, является одной из актуальных и перспективных задач. В связи с этим тема диссертационной работы представляется современной и интересной для изучения. Поставленные автором задачи полностью вытекают из цели исследования: оценить вклад некоторых иммунологических и молекулярно-генетических механизмов в развитии неосложненных форм гриппа А(H3N2).

Автор обоснованно выбрал для исследования полиморфизм генов сигнальных молекул *CD14*, *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-10*, а также лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию. Диссертантом правильно выделена ось патогенеза, включающая участие единичных полиморфизмов и их влияние на концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов и функцию ЛТА в иммунопатогенезе гриппа А(H3N2). Исследование этой оси с учетом генетического полиморфизма всех молекул-участников является новым направлением и позволит усовершенствовать патогенез инфекционных заболеваний, оценить предрасположенность к действию инфекционного патогена и особенностям клинического течения заболевания, в том числе и развития осложнений.

Основные положения, выводы диссертации обоснованы, достоверны и отражают результаты, представленные в автореферате. Итоги работы базируются на достаточном объеме исследований, полученных с использованием современных методов. По материалам диссертационного исследования имеется 13 публикаций, 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России, 2 входят в международную базу цитирования Scopus, 1 свидетельство регистрации программ для ЭВМ РФ.

Таким образом, научный труд Г.А. Чупровой «Некоторые патогенетические механизмы развития гриппа А (H3N2)», является законченной научно-квалифицированной работой, в которой рассмотрены новые патогенетические

аспекты развития гриппа А (H3N2), что имеет существенное значение для патологической физиологии. Диссертационное исследование Г.А. Чупровой отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а соискатель заслуживает присуждения искомой степени.

Даю согласие на обработку персональных данных.

Заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии
ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор



Е.Н. Сазонова

680000, Российская Федерация, Дальневосточный федеральный округ,
Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35
Тел. (4212) 30-53-11; (4212) 22-72-26
факс (4212) 32-55-92.
mail: rec@mail.fesmu.ru

« *18* » *ноября* 2024 г.

Подпись Сазоновой Елены Николаевны удостоверяю.

Ведущий специалист группы по учету кадров



Ваганова Т.Г.