

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1

Тел. +7(3952) 24-38-25

E-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

<https://mir.ismu.baikal.ru>

от 10.02.2025 № 296/18

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО ИГМУ
Минздрава России
д.м.н., профессор
А.В. Щербатых
«10» февраля 2025 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России – о научно-практической значимости диссертации Загалаева Батраза Таймуразовича «Роль некоторых иммунорегуляторных молекул в патогенезе внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность темы. Данная проблема является, безусловно, актуальной в связи с высоким уровнем заболеваемости внебольничными пневмониями в разных возрастных группах, существенным вкладом данного заболевания в структуру смертности населения, а также значительными затратами на оказание медицинской помощи. Показано, что в развитии заболевания немаловажную роль играет иммуногенетическая предрасположенность, однако изучение влияния иммуногенетических факторов на развитие и течение внебольничных пневмоний, в том числе и вызванных SARS-CoV-2, недостаточно отражено в отечественной и зарубежной литературе. Детализация знаний о конкретных клеточных и молекулярных механизмах развития и прогрессирования данного патологического процесса может привести к появлению новых персонафицированных диагностических критериев. Выявление

иммуногенетических предикторов поможет создать базу данных (генетический паспорт), которая позволит проводить индивидуальный прогноз и в ранние сроки назначать соответствующую терапию для предотвращения развития внебольничных пневмоний.

Диссертация Б.Т. Загалаева посвящена определению патогенетической и прогностической роли полиморфизма генов некоторых иммунорегуляторных молекул (*IL-1 β (T511C)*, *TNF α (G308A)*, *IL-10 (G1082A)*, *DEFB1 (G20A)*, *DEFB1 (G52A)*, *MMP12 (A82G)*) при внебольничных пневмониях различной этиологии у пациентов призывного возраста. По моему мнению, диссертационная работа Б.Т. Загалаева является важной в теоретическом и практическом плане.

Научная новизна исследования. Впервые описаны некоторые патогенетические механизмы, лежащие в основе воспалительных реакций при внебольничных пневмониях у лиц призывного возраста. Показано, что воспаление при пневмонии у больных COVID-19 и вирусно-бактериальных пневмониях другой этиологии сопровождается однотипными проявлениями: повышенной продукцией общеизвестных биомаркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин), про- и противовоспалительных цитокинов (*IL-1 β* , *TNF- α* , *IL-10*), *DEF β 1*, *MMP-12* и кортизола. Доказано, что наибольший уровень биомаркеров воспаления у лиц призывного возраста свойственен для пневмонии при COVID-19 и определяет тяжесть течения патологического процесса.

Впервые показано, что увеличение содержания кортизола в сыворотке крови у лиц призывного возраста не зависит от этиологии внебольничной пневмонии и коррелирует с тяжестью заболевания.

Установлено, что воспалительный ответ генетически детерминирован и предопределяется при пневмониях на фоне COVID-19 для геновариантов *C/C IL-1 β (T511C)*, *A/A DEFB1 (G20A)*, *A/A DEFB1 (G52A)* высоким содержанием в сыворотке крови *IL-1 β* , *DEF β 1*, для геновариантов *A/A IL-10 (G1082A)*, *G/G MMP12 (A82G)* – низким уровнем *IL-10* и *MMP-12*.

Впервые у лиц призывного возраста, исходя из этиологии заболевания, установлены генетические предикторы развития тяжелой пневмонии, в качестве которых определены полиморфные маркеры иммунорегуляторных молекул. Показано, что с тяжелым течением пневмонии, независимо от этиологии заболевания, ассоциированы минорная аллель *A* и генотип *A/A* гена *IL-10* (*G1082A*); аллель *A* и генотип *A/A* гена *MMP12* (*A82G*). Носительство *A* аллели, генотипов *A/A* 10 гена *DEFB1* (*G20A*), *A/A* гена *DEFB1* (*G52A*) предрасполагает к развитию тяжелой пневмонии при COVID-19-инфекции. Вероятность тяжелого течения пневмонии у больных при респираторных инфекциях, не связанных с COVID-19, ассоциирована с носительством *C* аллели и генотипа *C/C* SNP *IL-1β* (*T511C*).

Доказано, что наибольшую значимость в развитии тяжелых форм пневмонии при COVID-19-инфекции имеют генотипы *-511C/C* гена *IL-1β*, *-1082A/A* гена *IL-10*, *-20A/A* гена *DEFB1*, *-52A/A* гена *DEFB1* и *-82A/A* гена *MMP12*.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в расширении знаний о генетических предикторах развития внебольничных пневмоний, позволяющих среди лиц призывного возраста в качестве генов-кандидатов предрасположенности к тяжелому течению пневмонии на фоне COVID-19 рассматривать полиморфные варианты T511C гена *IL-1β*, G1082A гена *IL-10*, G20A гена *DEFB1*, G52A гена *DEFB1*, A82G гена *MMP12*. Выявление SNP генов иммунорегуляторных молекул и использование их в «Программе для оценки вероятности развития тяжелой пневмонии при COVID-19 у пациентов призывного возраста» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022684584) позволит осуществлять индивидуальное прогнозирование риска развития тяжелого течения заболевания, проводить своевременные лечебно-диагностические, противоэпидемические и профилактические мероприятия.

Общая характеристика работы. Работа Б.Т. Загалаева построена по классической схеме, характерной для работ медицинского профиля.

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из оглавления, введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки, списка сокращений и списка использованной литературы. В целом исследование построено методологически правильно. Актуальность, цель и задачи исследования четко сформулированы во введении диссертации.

Первая глава – обзор литературы соответствует исследуемой проблеме и достаточно подробно характеризует современные представления о патогенезе внебольничных пневмоний, в том числе и вызванных новой коронавирусной инфекцией. В частности, акцентируется внимание на роли иммунной системы, молекулярно-генетических механизмах, механизмах стресс-индуцированных расстройств и их участии в иммунных нарушениях. Автор демонстрирует достаточное знание отечественной и зарубежной литературы, умение систематизировать и анализировать материал.

Вторая глава традиционно посвящена клинической характеристике пациентов и методов исследования, применяемых в данной диссертационной работе. Используемые в работе материал и методы полностью соответствуют поставленным цели и задачам, современны и информативны.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Первоначально выполнена оценка некоторых показателей системы иммунитета, ферментов, гормонов стресса и параметров гемостаза у пациентов с внебольничными пневмониями. Следующим этапом исследованы полиморфизмы генов *IL-1 β* (T511C), *TNF α* (G308A), *IL-10* (G1082A), *DEFB1* (G20A), *DEFB1* (G52A), *MMP12* (A82G) у пациентов призывного возраста с внебольничными пневмониями. Третьим этапом определено влияние генотипов исследуемых полиморфизмов генов на продукцию кодируемых белков. В дальнейшем, на основании оценки силы взаимосвязей полученных результатов, выявлена прогностическая роль

изучаемых показателей в развитии тяжелой пневмонии у пациентов призывного возраста.

В четвертой главе и заключении автором представлен подробный систематизированный анализ полученных результатов собственного исследования и сопоставление их с результатами данных, опубликованных по изучаемой теме. Структура диссертации логична, значимость каждого раздела не вызывает сомнения. Диссертация содержит 4 вывода, каждый из которых является обоснованным и логично вытекает из описанных результатов исследования.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации.

Степень обоснованности научных положений и выводов. Научные положения и выводы диссертации являются обоснованными, поскольку базируются на достаточном объеме клинических исследований с использованием широкого комплекса современных методов обследования. Статистический анализ проведен с использованием современного программного обеспечения, все положения убедительно документированы 40 таблицами и 8 рисунками. По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России, 1 статья входит в международную базу цитирования Scopus, 1 программа для ЭВМ РФ.

Представленная работа соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно п. 1, п. 2, п. 7, п. 8 и п. 10.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. По материалам диссертационной работы автором сделан ряд внедрений. Так, результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии и инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Результаты работы могут быть использованы в процессе преподавания в вузах, с целью расширения кругозора специалистов различных областей медицины, в актуальных диагностических приёмах, в изучении патогенеза внебольничных пневмоний, в клинической практике врачей терапевтического профиля при оказании помощи пациентам с респираторными заболеваниями. Разработка научно-обоснованного персонализированного способа прогнозирования развития тяжелого течения внебольничных пневмоний имеет важный практический результат, так как его применение позволит осуществлять проведение превентивных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение данного осложнения на стадии доклинических проявлений.

Принципиальных недостатков представленной работе нет.

Однако в процессе прочтения возник ряд вопросов и замечаний:

1. В какой период заболевания забирался биологический материал для исследования?
2. Для более объективной оценки нарушения цитокиновой регуляции воспаления лучше исследовать уровень цитокинов в динамике заболевания, а не однократно, а еще лучше определять степень дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов.
3. Насколько разной была лекарственная терапия у больных групп сравнения?

Заключение. Диссертация Загалаева Батраза Таймуразовича «Роль некоторых иммунорегуляторных молекул в патогенезе внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста» является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена актуальная задача по установлению патогенетического вклада молекулярно-генетических механизмов в развитие внебольничных пневмоний, имеющей существенное значение для специальности 3.3.3 Патологическая физиология и медицины в целом.

По своей актуальности, научной новизне, достоверности полученных результатов, обоснованности положений и выводов диссертационная работа Б.Т. Загалаева соответствует требованиям п. 9 «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию Б.Т. Загалаева обсуждался и одобрен на заседании кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России « 6 » февраля 2025 г. (протокол № 7).

В соответствии с требованиями Федерального закона РФ 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю добровольное согласие на обработку и передачу моих персональных данных, представляемых в Министерство образования и науки Российской Федерации в целях мониторинга сети диссертационных советов Высшей аттестационной комиссией и иных необходимых целях.

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

664003, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.
e-mail: rektorat@irkgm.ru; тел.: +7(3952)24-38-25

