

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
Шилова Сергея Николаевича на диссертационную работу Загалаева
Батраза Таймуразовича «Роль некоторых иммунорегуляторных молекул
в патогенезе внебольничных пневмоний у пациентов призывного
возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология
(медицинские науки)**

Актуальность темы исследования

Поисками механизмов развития и неблагоприятного течения внебольничных пневмоний (ВП) занимается большое количество научных исследователей в мире. Несмотря на этот факт, в патогенезе внебольничных пневмоний, имеется большое количество «белых пятен». Пневмония представляет собой многофакторное заболевание, течение и прогноз которого зависит не только от свойств возбудителя и средовых факторов, но и от генетических особенностей человека. Существующие на сегодняшний день исследования по влиянию генетического полиморфизма иммунорегуляторных молекул на синтез кодируемых белков, а также изучение патогенетической роли генов-кандидатов в развитии и прогрессировании ВП изучены недостаточно. Несмотря на очевидный интерес к исследованию маркеров, характеризующих воспалительную реакцию при ВП в разных возрастных и социальных группах, патогенетические механизмы пневмоний, в том числе вызванных новым возбудителем – вирусом SARS-Cov-2 среди военнослужащих, особенно из числа молодого пополнения, остались недостаточно освещенными. Учитывая вышеизложенное, изучение патогенетических механизмов при ВП различной этиологии у военнослужащих молодого возраста представляется своевременным и актуальным.

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы РК 040 (24) № АААА-А17-117030310232-5 и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России (протокол №104 от 11.11.2020 года).

Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования неоспорима и заключается в том, что впервые описаны некоторые патогенетические механизмы, лежащие в основе воспалительных реакций при внебольничных пневмониях у лиц призывного возраста. При COVID-19 и вирусно-бактериальных пневмониях выявлены схожие клинические проявления, что указывает на наличие общих патофизиологических механизмов. Одним из ключевых аспектов воспалительного ответа является повышенная продукция известных биомаркеров, таких как С-реактивный белок и прокальцитонин. Эти молекулы служат индикаторами воспаления и помогают в оценке тяжести заболевания. Также наблюдается изменение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 β (IL-1 β), факторы некроза опухолей (TNF- α) и интерлейкин-10 (IL-10). Кроме того, в процессе воспаления участвуют такие молекулы, как дефензин β 1 (DEF β 1) и матриксная металлопротеиназа-12 (MMP-12), а также кортизол, который является важным гормоном, регулирующим иммунный ответ. Исследования показали, что наивысший уровень биомаркеров воспаления наблюдается именно у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. Это может указывать на более тяжелое течение заболевания в данной группе. Важно отметить, что увеличение концентрации кортизола в сыворотке крови у лиц призывного возраста не зависит от этиологии внебольничной пневмонии и коррелирует с тяжестью заболевания.

Показано, 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 выявлены важные генетические аспекты воспалительного ответа, которые играют важную роль в патогенезе пневмоний. Впервые установлено, что генетические варианты, такие как *C/C IL-1 β (T511C)*, *A/A DEFB1 (G20A)*, *A/A DEFB1 (G52A)*, предопределяют высокий уровень интерлейкина-1 β и дефензина β 1 в сыворотке крови. Напротив, гены *A/A IL-10 (G1082A)* и *G/G MMP12 (A82G)* ассоциируются с низким уровнем интерлейкина-10 и матриксной металлопротеиназы-12.

Исследование впервые выявило генетические предикторы развития тяжелой пневмонии у лиц призывного возраста, которые зависят от этиологии заболевания. Полиморфные маркеры иммунорегуляторных молекул, такие как минорная аллель *A* и генотип *A/A* гена *IL-10* (*G1082A*), а также аллель *A* и генотип *A/A* гена *MMP12* (*A82G*), ассоциированы с тяжелым течением заболевания независимо от его причин. 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

Ценность работы Б.Т.Загалаева 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.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Содержание диссертации соответствует цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы применением комплекса современных методов исследования, а также адекватной статистической обработкой полученных результатов, с помощью современных методов.

Представленная работа выполнена на достаточном фактическом материале - 160 пациентов призывного возраста (18–20 лет – молодой возраст по ВОЗ) с внебольничными пневмониями. Первую группу (основную) составили 80 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (U07.1), распределенных по критерию «тяжесть заболевания» на подгруппы с нетяжелой (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40). Вторая группа (группа клинического сравнения, n=80) представлена пациентами с ОРВИ негриппозной этиологии, осложненной нетяжелой пневмонией (n=40) и тяжелой пневмонией (n=40). Контрольную группу составили 86 практически здоровых мужчин аналогичного возраста, национальности и ареала проживания. В диссертации использован необходимый спектр современных методов исследований, позволивший решить поставленные задачи. Обработка полученных результатов проведена с использованием современных статистических программ, что обусловило обоснованность сформулированных положений и выводов диссертации.

Материалы диссертации опубликованы в 8 научных работах, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации, 1 статья в журнале из перечня изданий, входящих в международную базу цитирования Scopus, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Все это в конечном итоге свидетельствует о разносторонности, выполненной работы, ее завершенности и высокой значимости для науки и медицинской практики.

Содержание и оформление диссертационной работы

Представленная автором работа написана хорошим языком и построена по классической схеме предоставления научной информации, характерной для работ медицинского профиля.

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, хорошо иллюстрирована и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки и списка использованной литературы.

Во введении автор убедительно обосновывает необходимость и важность предпринятого исследования. Четко сформулирована цель работы и конкретные задачи, необходимые для ее решения.

Литературный обзор выполнен автором с использованием достаточного количества современных отечественных (56) и зарубежных (141) источников. Соискатель глубоко и всесторонне проанализировал как современные аспекты

патогенеза ВП (в том числе и вызванные SARS-CoV-2), так и механизмы стресс-индуцированных расстройств, и их участие в иммунных нарушениях, представляя пробелы в имеющихся исследованиях.

В главе «Материалы и методы исследования» в достаточной мере обозначены изучаемые группы и используемые методы (клинические, лабораторные, инструментальные). Изыскания проведены в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием в качестве субъектов людей.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 5 частей. Результаты изложены автором логично и последовательно. Кроме того, для лучшей наглядности, материал представлен 40 таблицами и 8 рисунками.

В 4 главе диссертант подробным образом обсуждает собственные результаты, сопоставляя их с работами других авторов. Суждения соискателя последовательны и аргументированы.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и подготовлен в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ. Основные результаты диссертационной работы нашли отражение в опубликованных статьях и широко представлены в виде докладов на различных научных конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования Б.Т. Загалаева могут найти применение не только при преподавании в ВУЗах с целью расширения кругозора специалистов разных областей медицины, как в современных аспектах диагностики, так и в изучении патогенеза развития и неблагоприятного течения ВП, но и в клинической практике при оказании помощи пациентам с респираторными заболеваниями органов дыхания.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедр патологической физиологии и инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана грамотно, хорошо иллюстрирована, логично скомпонована и легко читается. В работе встречались единичные грамматические и орфографические ошибки, которые принципиального характера не имели и не влияли на значимость работы.

В процессе рецензирования диссертационной работы Б.Т. Загалаева принципиальных замечаний не отмечено, однако возникли следующие вопросы:

1. У пациентов из группы с COVID-19-инфекцией были выявлены повышенные уровни прокальцитонина, что указывает на присоединение бактериальной инфекции, что подтверждается автором в главе «Материалы и методы исследования», в которой описано, что у пациентов при COVID-19-инфекции частота выявления *S. pneumoniae* варьировала от 83,7% у больных нетяжелой внебольничной пневмонией до 86,1% у больных тяжелой внебольничной пневмонией. Может ли более значительное повышение уровней изученных в работе биомаркеров воспаления, регистрируемое при пневмонии на фоне COVID-19 и соответствующее тяжести течения заболевания, быть обусловлено сочетанным действием на развитие воспалительного процесса бактериального и вирусного агента COVID-19, который обладает тропностью к ангиотензинпревращающему ферменту 2 типа, располагающегося, в том числе, в цитоплазматической мембране альвеолярных клетках II типа в легких?
2. Какие показания были для госпитализации пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией в стационар?
3. Оценивался ли в работе уровень лейкоцитов в исследованных группах и наличие нейтрофильных сдвигов?
4. Может ли повышенный уровень матриксной металлопротеиназы-12 быть ассоциирован с повышенным риском развития фибротических процессов в легких после разрешения активного воспаления?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют всех достоинств работы, о которых было сказано выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Загалаева Батраза Таймуразовича «Роль некоторых иммунорегуляторных молекул в патогенезе внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, заключающаяся в определении прогностической и патогенетической роли некоторых иммунорегуляторных молекул при

внебольничных пневмониях различной этиологии у лиц молодого призывного возраста, имеющая существенное значение для патологической физиологии.

Диссертация Загалаева Батраза Таймуразовича полностью отвечает предъявляемым требованиям по актуальности, научной новизне и практической значимости п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
доцент, профессор кафедры патологической
физиологии и клинической патофизиологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Шилов

Шилов Сергей
Николаевич

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел. +79139866982;
e-mail: newsib54@gmail.com

12 февраля 2025 г.

