

## ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни Федерального государственного автономного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Попова Александра Фёдоровича на диссертацию Загалаева Батраза Таймуразовича: «Роль некоторых иммунорегуляторных молекул в патогенезе внебольничных пневмоний у пациентов призывного возраста», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

### **Актуальность темы диссертации.**

Внебольничная пневмония (ВП) представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, о чем свидетельствует высокая заболеваемость и смертность в различных возрастных группах. Одной из уязвимых групп, подверженных развитию внебольничной пневмонии, являются военнослужащие. Актуальность ВП для военно-медицинской службы обусловлена повышенным уровнем заболеваемости среди призывников в связи с постоянным «смешиванием» личного состава, увеличивая при этом эпидемиологические риски возникновения аэрозольных инфекций. На уровень заболеваемости респираторными инфекциями среди призывников негативно сказываются казарменное расположение, переохлаждение и стресс, связанные с призывом и учебно-тренировочными условиями.

В последнее время растет научный интерес к пневмонии как к многофакторному заболеванию. То есть течение заболевания и прогноз пневмонии могут зависеть не только от инфекционного фактора и изменений эпидемиологической ситуации на конкретной территории (например, ситуация с циркуляцией нового коронавируса SARS-Cov-2 обусловила значительный рост среднемноголетнего показателя заболеваемости ВП и показателя смертности среди населения), но и от генетических характеристик отдельного индивидуума. Одним из перспективных направлений в этой области является анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов цитокинов и эффекторных молекул, вовлеченных в иммунный ответ, который может быть полезен для прогнозирования тяжести пневмонии. Исследованию этих вопросов и посвящено диссертационное исследование Загалаева Батраза Таймуразовича.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

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.

Представленная работа выполнена на достаточном фактическом материале: содержит результаты исследования 160 неродственных пациентов одной этнической группы (европеоиды) в возрасте 18-20 лет с внебольничной пневмонией.

В диссертации использован необходимый спектр современных, в том числе генетических методов исследования. Результаты генетического тестирования исследуемых генов, полученные в группах больных с пневмонией, сравнивались с распределением частот аллелей и генотипов на здоровой когорте (группа контроля, представленная 86 лицами мужского пола, сопоставимые по полу, возрасту и ареалу проживания с основной группой), что позволило решить основные задачи диссертационного исследования.

Выводы логичны, вытекают из полученных результатов исследования, имеют научную и практическую значимость.

Практические рекомендации аргументированы фактами, полученными в результате проведенной работы.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации.**

Новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором впервые описаны некоторые патогенетические механизмы, лежащие в основе воспалительных реакций при внебольничных пневмониях у лиц призывного возраста. Показана однотипность воспалительной реакции при пневмониях, однако наибольший уровень биомаркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин), продукции про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10), а также дефензина- $\beta$ 1, матриксной металлопротеиназы-12 свойственен для пневмонии при COVID-19, определяя тяжесть течения патологического процесса. В работе на модели молодых пациентов с отсутствием коморбидной патологии при пневмонии показано, что содержание кортизола в сыворотке крови не зависит от этиологии заболевания, но вместе с тем коррелирует с его тяжестью. Несомненной ценностью диссертационной работы является исследование патогенетической роли SNP генов иммунорегуляторных молекул в развитии внебольничных пневмоний у лиц призывного возраста с определением детерминант иммунного ответа и воспалительной реакции в зависимости от этиологии заболевания. Благодаря чему автору удалось доказать, что при пневмониях на фоне COVID-19 для геновариантов *C/C IL-1 $\beta$  (T511C)*, *A/A DEFB1 (G20A)*, *A/A DEFB1 (G52A)* характерно высокое содержание в сыворотке крови IL-1 $\beta$ , DEF $\beta$ 1, для

геновариантов *A/A IL-10 (G1082A)*, *G/G MMP12 (A82G)* – низкий уровень IL-10 и MMP-12.

В работе впервые установлены генетические предикторы развития тяжелой пневмонии, в качестве которых определены полиморфные маркеры иммунорегуляторных молекул. Показана значимость в формировании предрасположенности к развитию тяжелой пневмонии у больных новой коронавирусной инфекцией следующих генотипов: *511C/C* гена *IL-1β*, *-1082A/A* гена *IL-10*, *-20A/A* гена *DEFB1*, *-52A/A* гена *DEFB1* и *-82A/A* гена *MMP12*.

На основе оценки индивидуального генетического риска автором предложена прогностическая модель для прогнозирования тяжелой пневмонии у больных при COVID-19-инфекции, обладающая очевидной новизной, а также научной и практической ценностью.

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой обследуемых, оптимальным количеством проведенных исследований, а также применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа с использованием пакета современных статистических программ, что определило обоснованность сформулированных положений и выводов диссертационной работы с точки зрения доказательной медицины.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Бесспорная ценность работы заключается в расширении фундаментальных знаний о генетических предикторах внебольничных пневмоний и патогенетических особенностях формирования воспалительной реакции при различных геновариантах. Кроме того, результаты исследования могут быть использованы в ближайшей перспективе в практическом здравоохранении с целью оценки индивидуального генетического риска прогнозирования тяжелого течения внебольничной пневмония и проведения своевременных лечебно-диагностических, противоэпидемических и профилактических мероприятия (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022684584).

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

#### **Оценка содержания и оформления диссертационной работы.**

Представленная автором работа построена по традиционной схеме предоставления научной информации, характерной для работ медицинского профиля.

Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы по теме диссертации, материалов и методов

исследования, собственных результатов, заключения, выводов и библиографического указателя, содержащего 197 источника, из них на русском языке 56 и 141 иностранных. Диссертация хорошо иллюстрирована (40 таблиц, 8 рисунков).

Во введении автором обоснована необходимость и важность проводимого исследования. Сформулированы цель работы и задачи, необходимые для ее решения, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы дает исчерпывающее представление о проблеме внебольничных пневмоний, при этом акцент смещен на современные возбудители, в том числе вирус SARS-Cov-2. Автором проведен детальный анализ имеющихся исследований по изучению иммунопатогенеза заболевания, вызванного вирусом SARS-Cov-2. Уделено внимание стрессу, его участию в иммунной реактивности организма. В этой главе рассмотрен полиморфизм генов иммунорегуляторных молекул в патогенезе внебольничных пневмоний. Из данной главы очевидно, что учет индивидуальных (генетических) маркеров в оценке тяжести и прогнозировании заболеваний является важной задачей для фундаментальной и практической медицины.

В главе «Материалы и методы исследования» обстоятельно представлен дизайн проводимого исследования, детально описаны группы исследуемых и использованные методы (инструментальные, лабораторные, в т.ч. генетические). Данный раздел дает исчерпывающее представление о проведённых этапах работы и последовательности их выполнения. Четко обозначены критерии для включения исследуемых в анализируемые группы.

Глава «Собственные исследования» представлена пятью разделами, которые посвящены описанию полученных результатов по оценке некоторых показателей иммунитета, параметров гемостаза, гормонов стресса (кортизол), ферментов (матриксной металлопротеиназы-12), генетическому полиморфизму иммунорегуляторных молекул при внебольничных пневмониях, их влиянию на продукцию кодируемых белков. Немаловажная часть главы, представляющая особую ценность работы, посвящена прогнозированию тяжелой внебольничной пневмонии.

Четвертая глава «Обсуждение полученных результатов» затрагивает детальный анализ собственных результатов, сопоставляя их с работами других авторов. Суждения автора логичны, последовательны и аргументированы.

Выводы и практические рекомендации логичны, следуют из содержания диссертационной работы.

Список литературы содержит достаточное количество источников, опубликованных в высокорейтинговых журналах.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, 1 статья в журнале из перечня изданий, входящих в международную базу цитирования Scopus, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание работы.

Представленная автором диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно: п. 1 «Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма»; п. 2 «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, 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».

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Диссертация написана грамотно, хорошо иллюстрирована, легко читается.

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

1. Чем обоснован выбранный Вами набор иммунорегуляторных молекул для выявления ассоциаций однонуклеотидных замен в их генах с развитием внебольничных пневмоний?

2. Как Вы считаете, доступно ли на настоящее время в условиях медицинских организаций выполнение практических рекомендаций, приведенных в диссертационной работе?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств диссертационной работы, о которых указано 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, заключающейся в определении прогностической и патогенетической роли некоторых иммунорегуляторных молекул при внебольничных пневмониях у лиц молодого призывного возраста, имеющей существенное значение для патологической физиологии и медицины в целом.

Диссертация 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, а её автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

### Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор департамента ординатуры и  
дополнительного образования Школы медицины  
и наук о жизни ФГАОУ ВО  
«Дальневосточный Федеральный университет»

 А.Ф. Попов

Подпись д.м.н., профессора Попова А.Ф. заверяю:

Директор департамента дополнительного образования и  
ФГАОУ ВО ДВФУ

«14» февраля 2025 г.





Л.В. Наумова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГАОУ ВО ДВФУ)

690922, Россия, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10  
Телефон: 8-914-704-56-20; адрес электронной почты: doctor.popov@mail.ru