

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования

«Кубанский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации


Алексеевко Сергей Николаевич
« 14 » * 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Вариативность патогенетически обусловленных иммунодисрегуляторных нарушений при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и их влияние на выраженность клинических проявлений» выполнена на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Матушкина Валерия Александровна в 2020 году окончила с отличием федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В период подготовки диссертации соискатель Матушкина Валерия Александровна была прикреплена для подготовки диссертации и работала в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов в должности ассистента.

Научный руководители: доктор медицинских наук, профессор Городин Владимир Николаевич, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, заведующий кафедрой; доктор медицинских наук, профессор Нестерова Ирина Вадимовна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, профессор кафедры.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной диссертации

Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне и содержащим новые научные положения (о вариативных нарушениях иммунной системы, роли нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе COVID-19, патогенетической значимости и диагностической информативности клинико-лабораторных и иммунологических показателей противовирусной защиты), совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной задачи (быстрой ранней диагностики тяжести инфекционно-воспалительного процесса и разработке новых патогенетически обоснованных терапевтических стратегий для оказания полноценной, качественной медицинской помощи больным COVID-19), имеющей значение для фундаментальной науки и практической медицины.

Основные положения и выводы диссертации развивают и дополняют теоретические и научно-практические положения отечественных и зарубежных ученых в области биологии и медицины.

Степень личного участия соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Соискателем самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автор лично участвовал во всех этапах диссертационного исследования, самостоятельно выполнил экспериментальную часть работы исследования, осуществил анализ экспериментальных и клинических данных. Определение общей концепции, разработка дизайна и методологии исследования проведены автором под контролем научных руководителей. Подбор клинических групп проводился совместно с сотрудниками государственного бюджетного учреждения здравоохранения

"Специализированная клиническая инфекционная больница" министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Инфекционная больница №2" министерства здравоохранения Краснодарского края. Соискателем лично выполнены статистическая обработка, написан текст диссертации, а также большинство публикаций по теме исследования. Личный вклад автора составляет 90% при получении результатов и 75% при оформлении публикаций по теме диссертации.

Достоверность результатов исследования

Соискателем использованы современные, информативные и адекватные задачам методы исследования. Объем экспериментального материала включает достаточное количество наблюдений на образцах периферической венозной крови 116 человек (3 183 исследований) условно-здоровых лиц и пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формами COVID-19. Результаты исследования грамотно обработаны статистически, с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2017. Основные положения, выводы и рекомендации автора логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов. Работа написана ясным литературным языком с использованием таблиц и иллюстраций. Первичные материалы исследования, протоколы проводимых исследований, журналы регистрации поступающих образцов крови, журналы иммунологических исследований, компьютерная база данных общеклинического, бактериологического, иммунологического исследований образцов крови; таблицы статистического анализа данных, использованных в исследовании; сведения о литературных источниках (список и скан-копии - 364 шт.), оттиски опубликованных работ (12 шт.), проверены комиссией в составе заведующего кафедрой биологии с курсом медицинской генетики, доктора медицинских наук, профессора И. И. Павлюченко, заведующего кафедрой детской стоматологии,

ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии, доктора медицинских наук, доцента М. Н. Митропановой, заведующего кафедрой микробиологии, кандидата биологических наук, доцента С.А. Бабичева, установивших соответствие представленных материалов необходимым научным требованиям. Работа является самостоятельно выполненным исследованием, текст диссертации проверен системой «Антиплагиат» на наличие заимствований, в результате чего оценка оригинальности составила 85,94 %.

Новизна результатов исследования

Результаты исследования обладают достаточной новизной. В обсуждаемой работе впервые:

1) определены новые ранние дифференциальные диагностические критерии COVID-19 тяжести течения заболевания: повышение количества нейтрофильных гранулоцитов, сформировавших NETs и вступивших в апоптоз, уровней IL17A, IL18, IL8 и снижение интеграционного диагностического критерия (ИДК);

2) разработан *de novo* интеграционный диагностический критерий (ИДК) тяжести инфекционно-воспалительного процесса, планируется регистрация в Федеральной службе по интеллектуальной собственности в качестве программы для ЭВМ;

3) выявлены индикаторные биомаркеры тяжести заболевания и развития осложнений: протромботического состояния, иммунотромбоза и эндотелиита сосудов - высокие уровни нейтрофил-ассоциированных цитокинов IL8, IL18, IL17A и VEGFA;

4) установлены дефекты экспрессии функционально-значимых рецепторов лимфоцитов: CD16/CD56 (ЕКК), CD3(Тл)-, CD4(Тх), CD8(ТЦТЛ), CD19(Вл) при COVID-19;

5) получены новые данные о негативной трансформации фенотипов и изменения содержания 5 функционально-значимых субпопуляций

нейтрофильных гранулоцитов (НГ), связанные со снижением фагоцитарной функции, гиперактивацией NADPH-оксидаз, индукцией формирования NETs;

6) определены дополнительные диагностические критерии тяжести COVID-19: повышение содержания субпопуляций НГ с фенотипом, отражающим их высокую цитотоксическую активность и повышенную способность формирования NETs;

7) установлены выраженные модулирующие эффекты *in vitro* синтетического тимического гексапептида и рeкИФН α 2b, способствующие восстановлению негативно измененного фенотипа функционально-значимых субпопуляций, устранению дефектов фагоцитарной и микробицидной активности НГ, ограничению процессов формирования NETs и апоптоза у пациентов со среднетяжёлой формой течения COVID-19.

Теоретическая значимость исследования

Выявленный комплекс взаимосвязанных нарушений системы интерферонов, ЕКК, Т лимфоцитов, нейтрофил-ассоциированных цитокинов и НГ при COVID-19 расширяет представление о механизмах иммунопатогенеза заболевания, лежащих в основе разных клинических проявлений COVID-19, что является обоснованием для дальнейшей разработки таргетных терапевтических стратегий.

Полученные данные о снижении плотности экспрессируемых функционально значимых молекул на ЕКК, Т- и В-лимфоцитах у пациентов с COVID-19, более выраженное при тяжёлой форме заболевания, дополняют имеющиеся данные о причинах дисфункций лимфоцитарного звена, возникающих под влиянием SARS-CoV-2.

Выявленные нарушения эффекторных функций НГ, ассоциированные с изменением содержания и негативной трансформацией функционально - значимых субпопуляций углубляют представление об участии НГ в противовирусном иммунитете и ведущей роли в различных

клинических проявлениях, наблюдаемых при COVID-19.

Практическая значимость исследования

Практическую значимость представляют выявленные новые ранние диагностические критерии тяжести COVID-19: расчётный интеграционный диагностический критерий (ИДК) с учетом НГ, формирующих NETs, и НГ в состоянии патологического апоптоза в ПК; увеличение содержания НГ субпопуляций с высокой цитотоксической активностью и способностью формирования NETs с фенотипом CD16^{bright}CD62L^{bright}CD11b^{bright}CD63^{bright} и с фенотипом CD16^{dim}CD62L^{dim}CD11b^{bright}CD63^{dim} с функцией супрессирования Тл. А также индикаторные биомаркеры – цитокины IL8, IL18, IL17A, VEGFA, высокие уровни которых свидетельствуют о прогрессировании COVID-19 и возможности осложнений в виде протромботического состояния, иммуотромбоза и эндотелиита сосудов.

Полученные в системе *in vitro* данные о позитивных иммуномодулирующих эффектах влияния реИФН α 2b и гексапептида на негативно трансформированные фенотипы субпопуляций НГ и функциональную активность НГ демонстрируют возможность их применения для направленной иммунокоррекции и дают обоснование для разработки в дальнейшем таргетной иммуномодулирующей терапии с использованием лекарственных препаратов на их основе при COVID-19.

Полнота изложения материалов диссертации в печати и ценность научных работ соискателя

Основные результаты исследования в полном объеме отражены в 12 публикациях соискателя, изложенных на 106 страницах печатных изданий. Общая характеристика работ (вид, количество, объём в страницах, творческий вклад в %: статьи в журналах, рекомендованных для публикаций ВАК и цитируемых в международной базе Scopus – 10, 101, 70; материалы и тезисы центральных или всероссийских научных конференций – 2, 5, 80. Подготовлено учебное пособие.

Список наиболее значимых работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Интеграционный диагностический критерий, оценивающий тяжесть течения COVID-19 и риск возникновения постковидного синдрома / И.В. Нестерова, М.Г. Атажахова, В.А. Матушкина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2024. – Т.26, № 3. – С. 1383-1392.
2. Дефекты в системе интерферонов, ассоциированные с дефицитом естественных киллерных клеток и Т-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 / И.В. Нестерова, В.Н. Городин, Г.А. Чудилова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 23-32.
3. Неоднозначная роль нейтрофильных гранулоцитов в иммунопатогенезе COVID-19: взаимосвязь с дисбалансом провоспалительных нейтрофил-ассоциированных цитокинов и дефицитом интерферона- α / И.В. Нестерова, В.Н. Городин, В.А. Матушкина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, №4. – С. 12–24.

Соответствие диссертации научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей: 3.1.22 – Инфекционные болезни (медицинские науки): п.1. Изучение свойств возбудителей и их взаимодействие с организмом человека, иммунологические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе болезни, лечения и развития постинфекционного иммунитета; п.2. Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов; п.3. Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная

диагностика с другими болезнями инфекционной и неинфекционной природы; 3.2.7. Иммунология (медицинские науки):п.2. Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; п.3. Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой, противопаразитарной иммунной защиты; п.5. Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний; п.6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов; п.7. Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий.

Заключение

Диссертация «Вариативность патогенетически обусловленных иммунодисрегуляторных нарушений при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и их влияние на выраженность клинических проявлений» Матушкиной Валерии Александровны соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, не содержит заимствованного материала без ссылки на автора и рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки); 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Заключение принято на совместном заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и

квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и кафедры клинической иммунологии, аллергологии и клинической лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, протокол № 6 от 13.05.2024 мая 2024 г.

Присутствовало на заседании 28 человек.

Результаты голосования: «за» – 28 чел., «против» – нет, «воздержались» – нет.



Председатель заседания
Жукова Лариса Ивановна,
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры инфекционных
болезней и эпидемиологии ФПК и ППС
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,

