

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Балмасовой Ирины Петровны

на докторскую диссертацию Халтуриной Евгении Олеговны на тему: «Интеграционная программа коррекции иммунной системы в лечении иммунокомпрометированных пациентов с атипичными хроническими герпес-вирусными инфекциями», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Отличительной особенностью последнего десятилетия в развитии, течении и исходе инфекционных заболеваний является рост числа ко-инфекции, проявления которых могут быть весьма разнообразными, однако чаще всего имеют место проявления в форме суперинфекции, что формирует склонность к хронизации инфекционного процесса, более тяжелым, зачастую атипичным формам течения вирусных инфекций, и в первую очередь хронических персистирующих инфекций, вызванных вирусами семейства Herpesviridae. В настоящее время активно изучаются иммунопатогенетические механизмы, связанные с особенностями дефектного функционирования системы противовирусной иммунной защиты, а также особенности взаимодействия ко-инфицирующих агентов друг с другом. Однако необходимо отметить, что существующие на сегодняшний день данные далеко не в полной мере объясняют причины и механизмы возникновения атипичных хронических активных форм герпес-вирусных инфекций (АХА-ГВИ) и роль дисфункций иммунной системы в их иммунопатогенезе, а именно спектр и характер нарушений в системе противовирусной защиты организма и системе интерферонов. В связи с этим определение основных иммунопатогенетических механизмов и разработка тактики коррекции дефектного функционирования системы противовирусной иммунной защиты организма в лечении пациентов, страдающих АХА-ГВИ, является весьма актуальным направлением научных исследований.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется большим объемом изученного и проанализированного клинического материала, а также рационально подобранным комплексом современных методов исследований, включающих серологические, молекулярно-генетические методы, иммунологические методы исследования, цитометрию. Результаты исследования, ставшие основой ключевых научных положений, выводов и практических рекомендаций, получены и проанализированы с использованием современных и адекватных методов статистической обработки с использованием методов описательной статистики и математического моделирования с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010, Statistica 8.0.

Диссертационная работа Халтуриной Е.О. с фундаментальной точки зрения значительно расширяет представления об особенностях иммунопатогенеза атипичного хронического активного течения герпесвирусных инфекций, на основании которых автором формируется новая научная концепция, определяется стратегия и разрабатывается тактика коррекции выявленных нарушений функционирования противовирусной иммунной защиты организма и системы интерферонов у изучаемой когорты иммунокомпromетированных пациентов.

Диссертационная работа характеризуется научной новизной, которая заключается в установлении основных этиологических факторов АХА-ГВИ, разработке клинических и лабораторных критериев иммунодефицита с инфекционным, аутоиммунным, аллергическим, дисбиотическим и неопластическим синдромами.

Автором впервые выявлены и детально описаны преобладающие варианты проявлений иммунодефицита (патологические иммунофенотипы) с уточнением критериальных признаков иммунокомпromетированности I и II порядка, характерных для тяжелого синдрома хронической усталости синдрома (СХУ/ МЭ) и когнитивных/мнестических нарушений.

Наряду с этим получены новые данные об особенностях функционирования основных клеточных механизмов противовирусной иммунной защиты организма и системы интерферонов, а также уточнены особенности нарушений цитокинового профиля, аутоиммунного статуса.

Впервые охарактеризованы субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов с уточнением уровня экспрессии функционально значимых мембранных рецепторов и определением нарушения экспрессии ядерного фактора NF- κ B.

В ряде экспериментальных исследования в системе *in vitro* выявлена гиперпродукция цитокинов на фоне снижения содержания уровня сывороточных ИФНа и ИФН γ ; установлены особенности экспрессии ядерного фактора NF- κ B в соответствии с плотностью экспрессии мембранных рецепторов IFN α | β R и IFN γ R нейтрофильных гранулоцитов и влияние на них в системе *in vitro* гексапептида и рекомбинантного ИФНа2b.

• Разработан и научно обоснован алгоритм клинико-лабораторной диагностики АХА-ГВИ. Разработана иммунопатогенетически обоснованная интеграционная программа коррекции иммунной системы пациентов с АХА-ГВИ, продемонстрировавшая позитивную клинико-иммунологическую эффективность.

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

Изложенные в диссертационном исследовании научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном количестве клинического материала (в исследование включено 756 взрослых пациентов, страдающих атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ), 150 пациентов с хроническими герпесвирусными инфекциями, протекающими типично, и 250 условно-здоровых человек) и

объеме проведенных исследований (проведено исследование 31 454 образцов периферической крови и иных биоматериалов). Результаты исследования, ставшие основой ключевых научных положений, выводов и практических рекомендаций, получены и проанализированы с использованием современных и адекватных методов статистической обработки с использованием методов описательной статистики и математического моделирования. Полученные данные логично интерпретированы в свете современных научных представлений в области клинической и молекулярной иммунологии, клинической медицины. Задачи, сформулированные автором, успешно решены, цель диссертационного исследования достигнута.

Ценность для науки и практики результатов работы

В процессе проведения исследований выявлены неизвестные ранее особенности иммунопатогенеза активной хронической атипичной герпесвирусной инфекции, лежащие в основе нейроиммуновоспалительных процессов, ассоциированных с течением заболевания у иммунокомпromетированных пациентов, для которых характерны нарушения как в системе клеточных эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета (Т-клеточного звена иммунитета с участием цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК), ЕКК-подобных Т-лимфоцитов, негативно трансформированного фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов), так и со стороны гуморальных факторов (дефицит сывороточных интерферонов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, нарушения аутоиммунного профиля).

Разработаны клиничко-лабораторные критерии иммунокомпromетированности I и II порядка, научно обоснована необходимость их использования для интегральной оценки состояния иммунной системы пациентов с АХА-ГВИ, клиничко-иммунологическими методами подтверждена их высокая диагностическая значимость для пациентов, страдающих данным заболеванием.

Описаны три патологических клиничко-лабораторных иммунофенотипа, характерных для пациентов с АХА-ГВИ. Экспериментально установлена целесообразность клиничского применения ремоделирования негативно трансформированного фенотипа нейтрофильных гранулоцитов под воздействием различных иммунотропных субстанций как новых терапевтических подходов к лечению и профилактики рецидивов АХА-ГВИ.

Уточненные особенности иммунопатогенеза АХА-ГВИ позволили создать концепцию и разработать интеграционную программу коррекции иммунной системы с включением способов дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии. Предложен для введения в клиничскую практику интегральный индекс оценки прогноза эффективности иммунотропной терапии у пациентов с АХА-ГВИ.

Созданы и охарактеризованы три клиничко-математические модели, которые позволяют с определенной прогностической точностью оценить:

наличие клинических признаков иммунокомпрометированности, оценить принадлежность к группе с АХА-ГВИ, рассчитать прогноз эффективности иммуотропной терапии для пациентов с АХА-ГВИ. Разработаны компьютерные программы «Иммуно-скрин», «Прогноз эффективности иммуотропной терапии у пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями» и «Скрининг атипичного, активного течения хронических герпесвирусных инфекций» как методы математического моделирования с целью решения практических задач здравоохранения: предиктивной диагностики и создания прогноза эффективности иммуотропной терапии у пациентов с АХА-ГВИ.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Опубликованные автором научные работы в полной мере отражают основные положения и результаты диссертационного исследования. По материалам диссертации автором опубликовано 35 печатных работ, значительная часть которых представляет собой оригинальные статьи в рецензируемых научных журналах из перечня ВАК и РУДН, а также в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science. Опубликовано 3 главы в монографии. Получены 3 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на международных и российских конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию выполненного диссертационного исследования, оформлен в соответствии с существующими требованиями и правилами.

Замечания по работе

Можно отметить некоторые стилистические неточности и опечатки. Однако, в целом, высказанные замечания не умаляют достоинств работы. Принципиальных замечаний по существу диссертации не имеется.

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Как Вы оцениваете в целом клинко-иммунологическую целесообразность выделения атипичных хронических герпес-вируных инфекций?

2. Какие маркеры атипичных хронических герпесвирусных инфекций Вы считаете ключевыми с патогенетической точки зрения?

Заключение

Диссертационное исследование Халтуриной Евгении Олеговны на тему «Интеграционная программа коррекции иммунной системы в лечении

иммунокомпromетированных пациентов с атипичными хроническими герпес-вирусными инфекциями» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы в области клинической иммунологии и аллергологии, клинической медицины: на основании полученных новых данных об особенностях иммунопатогенеза атипичного активного течения хронических герпес-вирусных инфекций разработана интеграционная программа коррекции иммунной системы в лечении иммунокомпromетированных пациентов с атипичными хроническими активными герпес-вирусными инфекциями, показавшая высокую клиническую и иммунологическую эффективность.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук согласно п.2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-12 от 03.07.2023 г., а ее автор, Халтурина Евгения Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник

лаборатории молекулярно-биологический исследований

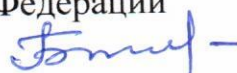
НИМСИ Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Московский государственный медико-

стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор

 - И.П. Балмасова

Специальность, по которой защищена докторская диссертация: 14.03.09-
Клиническая иммунология и аллергология

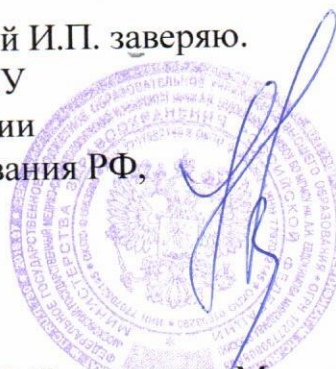
Подпись д.м.н, профессора Балмасовой И.П. заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ

им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Заслуженный деятель науки и образования РФ,

доктор медицинских наук, профессор



Ю.А. Васюк

Контактная информация:

НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

125438, Российская Федерация, город Москва, ул. Онежская, дом 7, стр 1.

Телефон: (495) 609-67-00(справочная университета)

E-mail: msmsu@msmsu.ru

27.11.2023