

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН
А.А. Костин



29 апреля 2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Галимовой Саиды Шамилевны на тему «Молекулярные и клеточные предикторы риска развития острой почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность диссертационной темы

Избранная тема исследования, поставленная цель и сформулированные автором задачи диссертационной работы соответствуют актуальным тенденциям и направлениям комплексных исследований в патологической физиологии. Актуальность темы определяется, прежде всего, высокой социальной значимостью проблемы, поставленной во главу угла данной работы. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) представляет собой одну из наиболее широко встречающихся природно-очаговых зоонозных патологий в России, занимая особое место в связи с тяжестью течения и поражения многих органов и систем, наблюдающихся у населения.

ГЛПС вызывается РНК-содержащим ортохантавирусом, относящимся к семейству Hantaviridae, роду Orthohantavirus. К основным серотипам, вызывающим ГЛПС, относятся Добрава, Хантаан, Сеул и Пуумала (PUUV), последний из которых распространен в Европе, он также встречается в разных регионах мира, особенно в умеренном и субтропическом климате.

Наибольшая доля заболеваемости ГЛПС в России приходится на Приволжский федеральный округ. Среднегодовой показатель заболеваемости ГЛПС в России составляет 9,7 случаев на 10000 населения, в Республике Башкортостан – 44,5 случая на 10000 населения. Тенденция к росту заболеваемости, несмотря на продолжающиеся усилия по профилактике и контролю, остается серьезной проблемой здравоохранения в эндемичных регионах.

Территория Республики Башкортостан является очагом ГЛПС на протяжении многих десятилетий, характеризуется высокой эпидемической активностью и волнообразной динамикой заболеваемости с периодичностью в 3-4 года, что диктует необходимость детального изучения существующей проблемы. Настоящее исследование сосредоточено на ключевой задаче разработки методов ранней диагностики и прогнозирования тяжелых осложнений, что крайне важно для практики. Выбор темы обусловлен высокой заболеваемостью ГЛПС, отсутствием надежных стандартов диагностики острого повреждения почек (ОПП) при этой инфекции и потребностью в персонализированной терапии.

Актуальность решения указанной научной проблемы определяется необходимостью расшифровки закономерностей динамики содержания в крови пациентов с ГЛПС комплекса регуляторных молекул, сопряженных с контролем ключевых звеньев патологического процесса на клеточном и субклеточном уровнях: пентраксинов, тромбомодулина, компонентов системы активатора плазминогена урокиназного типа, интерлейкина-6 и его рецепторов, хемокинов различных групп и некоторых других биологически

активных соединений, ассоциированных с развитием ОПП. Одним из нерешенных является также вопрос о диагностических критериях прогноза тяжести течения ГЛПС, связанных с особенностями состояния функциональных резервов метаболизма фагоцитов, цитокинового статуса, а также ассоциаций полиморфных вариантов микроРНК различных классов с риском развития ОПП при этой патологии.

Вышеуказанные положения позволяют утверждать, что выбранная тема исследования диссертации С.Ш. Галимовой имеет большое научное и практическое значение.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Галимовой С.Ш. содержит ряд значимых научных результатов, которые получены впервые, существенно расширяют известные факты и формируют новые представления о патогенезе осложнений при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

Выявлена широкая панель молекулярных и клеточных предикторов, ассоциированных с развитием острого почечного повреждения при ГЛПС. Впервые изучена динамика маркерных белков воспаления, гемокоагуляции и иммунного гомеостаза (тромбомодулина, рецептора активатора плазминогена suPAR, интерлейкина-6 и его рецептора sIL-6R, пентраксинов, хемокинов CXCL10/SDF-1 α) и функциональной активности фагоцитов у пациентов с ГЛПС (серотип Пуумала) разной степени тяжести. Доказана прямая зависимость между степенью и направленностью их изменений в ранний период заболевания с вероятностью развития острого повреждения почек. Выявлена ассоциация полиморфных вариантов гена *CCDC6* (rs1127327) с риском развития тяжелых форм ГЛПС.

В ходе проведенных исследований определены физиологические пределы изменения показателей эффективности процесса фагоцитоза у пациентов при ГЛПС с различной тяжестью течения, а также пороговые

значения уровней С-реактивного белка и цистатина С, превышение которых является прогностически ценным в отношении вероятности развития острого повреждения почек.

Новыми являются сведения об особенностях продукции пентраксина-3 и тромбомодулина у пациентов, инфицированных вирусом Пуумала, пиковые значения которых при тяжелом течении, осложненном ОПП, превышали контрольные цифры более чем в 112 и 17 раз, соответственно. Данный феномен обосновывают целесообразность мониторинга этих показателей для оценки состояния пациентов и эффективности терапии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, заключений диссертации и рекомендаций

Полученные результаты отличаются достоверностью, обладают научной новизной, имеют теоретическую и прикладную ценность для развития патологической физиологии и молекулярной медицины.

Положения, выносимые на защиту, подтверждены достаточным объемом клинико-лабораторных исследований, результаты не противоречат данным мировой литературы. Содержание диссертации отличается логичностью изложения, внутренней согласованностью и полнотой представления материала.

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации обоснованы применением комплекса валидированных методов исследования. Использован адекватный объем выборки и корректные методы статистической обработки. Выводы логично вытекают из представленных результатов, подтверждены сопоставлением с данными современной литературы и имеют высокую степень достоверности. Практические рекомендации основаны на идентифицированных патогенетических связях.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Основные результаты, полученные в ходе проведенного исследования, содержат научные сведения, дополняющие и развивающие существующие теоретические положения в области патофизиологии и инфектологии, позволяют раскрыть закономерности механизмов развития острого повреждения почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом с решением ключевой задачи его ранней диагностики, что имеет важное практическое значение.

Полученные в ходе диссертационного исследования данные существенно расширяют существующие представления о молекулярных и клеточных механизмах патогенеза осложнений, возникающих вследствие ГЛПС, в частности подчёркивая роль медиаторов воспаления в развитии ОПН.

Значительную ценность представляют результаты исследования ассоциации генотипа AA полиморфного локуса rs1127327 гена CCDC6 с пониженным риском развития острой почечной недостаточности у пациентов при ГЛПС.

Автором предложена количественная оценка эффективности фагоцитоза и функционального резерва фагоцитов в крови с использованием методики регистрации хемилюминесценции. Установлены пределы колебаний кислородзависимого метаболизма фагоцитов, что особенно значимо для оценки состояния пациентов с ГЛПС и прогноза тяжести заболевания. Также разработаны методики оценки риска ранних осложнений при геморрагической лихорадке с почечным синдромом

Результаты работы могут быть использованы в дальнейших исследованиях по изучению патогенеза острого повреждения почек у пациентов с ГЛПС, а также при создании методов её диагностики и лечения.

Автором выявлены молекулярно-генетические и клеточные предпосылки повреждения эндотелия, приводящие к системному поражению мелких сосудов с развитием полиорганных нарушений и опасных для жизни

осложнений, определены наиболее информативные критерии прогнозирования ОПП. На этой основе Галимовой С.Ш. разработаны и запатентованы новые методы диагностики тяжести ГЛПС, что определяет практическую ценность исследования.

Установленные в диссертационной работе клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности течения ГЛПС, вызванные вирусом серотипа Пуумала, подчеркивают важность учёта региональных особенностей распространения возбудителя.

Структура и содержание работы

Диссертация построена по классической схеме, изложена на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, посвященных обзору литературы, описанию материалов и методов исследования, изложению полученных результатов и их обсуждения, а также выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы.

Работа содержит 11 таблиц и 11 рисунков. Библиографический указатель включает 193 источника, из них 32 отечественных и 161 зарубежный, содержит преимущественно оригинальные и обзорные работы последних пяти лет.

Диссертационная работа характеризуется четкостью и последовательностью изложения материала, выполнена на высоком научно-методическом уровне, с применением принципов доказательной медицины. Диссертация Галимовой С.Ш. представляет собой завершённое научное исследование, вносящее значительный вклад в понимание патогенеза ГЛПС и разработку методов ранней диагностики острого повреждения почек.

Основные положения диссертации, результаты и выводы отражены в автореферате. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Во введении представлены актуальность, степень разработанности проблемы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость,

положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, сведения о публикациях.

Цель и задачи исследования сформулированы четко, соответствуют названию работы.

Литературный обзор изложен на 20 страницах, основан на авторитетных научных источниках, написан весьма обстоятельно и вводит в курс проблемы. Продемонстрировано, что сведения по молекулярным механизмам развития острого повреждения почек при ГЛПС довольно многочисленны, но приведенные в них данные неоднозначны и в ряде случаев противоречивы, что подчеркивает актуальность и своевременность проведенного исследования.

Глава «Материалы и методы» содержит достаточную информацию о технической стороне исследования и дает представление о методологическом оснащении работы, которое позволило решить поставленные задачи. В диссертации использован комплексный подход, включающий сочетание клинических, биохимических, иммунологических и генетических методов исследования сыворотки и цельной крови и адекватных статистических приемов полученных результатов. В частности, автор владеет такими методами исследования, как секвенирование нуклеотидной последовательности по Сэнгеру на автоматическом ДНК-анализаторе в режиме реального времени и аллельной дискриминации TaqMan с флуоресцентно-мечеными зондами.

Глава 3 посвящена собственным исследованиям, содержит последовательное, систематическое описание полученных результатов, она хорошо иллюстрирована, характеризуется подробным и логичным изложением материала.

В подглавах 3.1 и 3.2 дана клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов, представлен анализ гематологических и биохимических показателей в зависимости от тяжести патологического процесса.

В разделе 3.3 приведены данные оценки функциональных особенностей фагоцитарного звена иммунитета у пациентов с острым повреждением почек на фоне ГЛПС. Автором показано, что при остром течении заболевания наблюдается дисбаланс параметров первичного фагоцитарного звена, особенно выраженный при тяжелой форме с клиникой ОПП, для которой характерно развитие неуправляемого процесса тотальной активации свободнорадикальных явлений с гиперпродукцией активных форм кислорода.

В следующих трех подглавах убедительно показано преимущество определения широкого спектра молекулярных маркеров прогноза тяжести ГЛПС, особенностей цитокинового профиля и ассоциаций полиморфного варианта rs1127327 гена-мишени микроРНК-146а, микроРНК-218, микроРНК-410 и микроРНК-503 *CCDC6* с риском развития острого повреждения почек при этой патологии. Данный подход позволяет прогнозировать манифестацию этого грозного осложнения как можно раньше, что соответствует предиктивному вектору развития современной медицины.

Обсуждение результатов исследования (глава 4) выполнено квалифицированно, результаты собственных исследований автор интерпретирует в сопоставлении с новейшими данными отечественной и зарубежной литературы и обобщает в виде развернутого заключения. По полученным результатам оформлено 4 вывода, которые соответствуют целям и задачам диссертации. Автором также определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Рекомендации по использованию полученных результатов

Основные положения диссертационной работы следует включить в программу лекций и практических занятий для студентов высших медицинских учебных заведений по дисциплине «Патологическая физиология». Результаты исследования, выводы и практические

рекомендации могут быть использованы в работе инфекционных клиник, включены в программы обучения ординаторов и аспирантов по специальностям «Патофизиология», «Инфекционные болезни», «Терапия», а также в программы повышения квалификации врачей названных и смежных специальностей на факультетах дополнительного профессионального образования.

Немаловажным является то, что полученные данные могут стать основой для внесения дополнений в клинические рекомендации по изменению стратегии ранней диагностики, профилактики и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Галимовой С.Ш. выполнялась по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также в соответствии с подпунктом «в) переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) и использования генетических данных и технологий» П. 21 подраздела «Приоритеты и перспективы научно-технологического развития» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (Указ Президента РФ от 28.02.2024 №145), и в соответствии с пунктом 2 приоритетных направлений научно-технологического развития, утверждённых Указом Президента РФ от 18.06.2024 № 529: «Превентивная и персонализированная медицина, обеспечение здорового долголетия».

В целом автором сформулированы и научно обоснованы новые подходы к ранней диагностике ГЛПС с учетом молекулярно-генетических и клеточных характеристик сыворотки крови.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует основным положениям диссертации и требованиям ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, разработке его программы и методологии, сборе первичного биологического материала и его обработке. Автор самостоятельно выполнил патентно-информационный поиск и анализ научной литературы. Автор принимал непосредственное личное участие в выполнении клинико-лабораторных и молекулярно-генетических методик, проведении статистической обработки и научного анализа полученных результатов, подготовке и написании текстов статей по теме диссертации.

Галимовой С.Ш. лично написаны все разделы диссертационной работы, обобщены результаты выполненных исследований, сформулированы положения и научные выводы.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертации нашли отражение в 11 опубликованных научных работах, в том числе в 2 научных статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 статьях в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, 1 иной публикации по результатам исследования, 3 патентах и 1 публикации в сборниках материалов всероссийской научной конференции.

Замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. Работа заслуживает положительной оценки.

Заключение

Таким образом, диссертация Галимовой Саиды Шамилевны на тему «Молекулярные и клеточные предикторы риска развития острой почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом», выполненная под руководством к.б.н. Мочалова Константина Сергеевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по изучению молекулярных и клеточных механизмов развития острого повреждения почек при ГЛПС, имеющей существенное значение для патологической физиологии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Галимова Саида Шамилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Благоднравовым Михаилом Львовичем, обсуждён и утверждён на заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени

В.А. Фролова медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-26-БУП-9 от « 27 » апреля 2026 года.

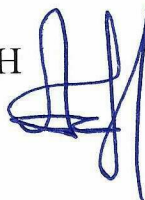
Отзыв составили:

Заведующий кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН, доктор медицинских наук (3.3.3. Патологическая физиология), профессор

Благодоров Михаил Львович



Директор медицинского института РУДН доктор медицинских наук, профессор



Абрамов Алексей Юрьевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
E-mail: rector@rudn.ru; сайт: rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Галимовой Саиды Шамилевны на тему «Молекулярные и клеточные предикторы риска развития острой почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.