

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Калюжина Олега Витальевича на диссертационную работу Атажаховой
Маргариты Галимовны «Программа комплексной диагностики
дисфункций нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным
синдромом, ассоциированным с активацией герпесвирусных инфекций»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология**

Актуальность темы исследования

Формирование постковидного синдрома (ПКС) после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции явилось одним из вызовов для практического здравоохранения по время пандемии COVID-19, сохраняющим актуальность в условиях постпандемии. ПКС характеризуется стойкими мультисистемными нарушениями, сохраняющимися в течение 12 и более недель после острой инфекции, и существенно ухудшает качество жизни пациентов.

Патогенез COVID-19 и ПКС в значительной степени связан с вирус-индуцированными иммунными нарушениями, обуславливающими тяжесть заболевания и риск развития осложнений.

Среди основных проявлений ПКС, таких как непереносимость физической нагрузки, хроническая усталость, одышка, боль в груди, артралгии, миалгии, мозговой туман и другие проблемы с когнитивными способностями, особое место занимает реактивация персистирующих герпесвирусных инфекций (ГВИ). На симптомы ПКС и их выраженность влияет состояние иммунной системы. Исследование иммунологических последствий COVID-19 имеет большое значение для разработки эффективных терапевтических стратегий борьбы с клиническими проявлениями ПКС за счет коррекции иммунной дисрегуляции.

Стойкие нарушения иммунной системы включают в себя хроническую активацию клеток миелоидного ряда на фоне недостаточности иммунорегуляторных реакций и дефекты адаптивного иммунного ответа и формирования иммунной памяти. В совокупности это создает условия для развития хронических заболеваний и их осложнений, а также повышает риск последующих бактериальных и вирусных инфекций, которые могут приобретать атипичное или тяжелое течение. Своевременная диагностика и оценка состояния иммунного статуса у таких пациентов необходимы для раннего выявления осложнений и проведения адекватной персонализированной терапии. Несмотря на усилия научного и медицинского сообщества, направленные на борьбу с последствиями COVID-19, сегодня по-прежнему недостаточное внимание уделяется иммунопатофизиологическим механизмам развития этого синдрома.

В этой связи диссертационное исследование М.Г.Атажаховой, посвящённое изучению особенностей функционирования иммунной системы

при ПКС, которые связаны с реактивацией ГВИ, с фокусом на дисфункцию нейтрофильных гранулоцитов, следует признать весьма актуальным и перспективным.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплексного подхода, рационального дизайна исследования, современных иммунологических методов и сертифицированного оборудования, что убеждает в достоверности полученных результатов.

Впервые использована модифицированная шкала-опросник для пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ, которая позволяет своевременно выявлять клинические маркеры иммунокомпрометированности и определить степень их выраженности.

Разработаны новые диагностические и прогностические критерии («интегральный диагностический показатель прогноза развития постковидного синдрома» и «интегральный диагностический критерий прогноза тяжести течения постковидного синдрома»), позволяющие прогнозировать формирование ПКС и оценивать тяжесть его течения.

Модернизированы представления о распространенности сочетанных ГВИ у пациентов с ПКС.

Впервые охарактеризованы нарушения эффекторных функций и иммунофенотипические сдвиги ключевых субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов, а также изменения уровня сывороточных нейтрофил-ассоциированных цитокинов у больных ПКС, ассоциированным с реактивацией ГВИ.

В тест-системах *in vitro* определено влияние рекомбинантного IFN- α 2b и синтетического тимического гексапептида на иммунофенотип ключевых субпопуляций нейтрофилов и их функции у пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ, что можно использовать для подбора иммуномодулирующей терапии.

Представлен оригинальный алгоритм комплексной клинико-лабораторной диагностики дисфункций нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ, направленный на своевременное определение нарушений в функционировании иммунной системы, и открывающий новые направления для дальнейшей разработки персонализированной иммуномодулирующей терапии.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертационной работе М.Г. Атажаховой, не вызывает сомнений.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном по объему и качеству материале, подвергнутом глубокому анализу в свете современных научных парадигм в этой области медицины, в модернизацию которых большой вклад внесла научная школа профессора И.В. Нестеровой – руководителя представленной на отзыв диссертационной работы.

Полученные результаты подвергнуты адекватной статистической обработке с использованием непараметрических критериев.

Выводы логично вытекают из полученных результатов и отражают решение поставленных задач и достижение цели исследования.

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты диссертационного исследования, в частности разработка модифицированной шкалы-опросника для пациентов с ПКС и выявление новых диагностических лабораторных маркеров, позволяющих оценить риск развития ПКС и определить степень его тяжести, имеют высокую ценность для практического здравоохранения и медицинской науки.

Выявленные морфо-функциональные сдвиги в системе нейтрофильных гранулоцитов и дисбаланс цитокинов в сыворотке крови, ассоциированные с активацией сочетанных ГВИ при ПКС, а также полученные на модели *in vitro* данные об иммунокорригирующих эффектах рекомбинантного IFN- α 2b и синтетического тимического гексапептида, переопределяют перспективные направления иммуномодулирующей терапии у пациентов с ПКС, связанным с реактивацией ГВИ.

Полученные автором результаты внедрены в научно-диагностическую работу Центральной научно-исследовательской лаборатории и учебный процесс кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, а также кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России. Кроме того, результаты исследования включены в учебный процесс кафедры физиологии и общей патологии, инфекционных болезней, дерматовенерологии и фтизиатрии медицинского института ФГБОУ ВО «Майкопского государственного технологического университета».

Разработанные модифицированная шкала-опросник и алгоритм комплексной диагностики дисфункций нейтрофилов внедрены в клинικο-диагностическую работу ГБУЗ Республики Адыгея «Центральная районная больница» Майкопского района.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертации отражены в 13 печатных работах, в том числе 1 статье в рецензируемом журнале, рекомендованном ВАК при Минобрнауки России, и 7 статьях в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Также разработаны и зарегистрированы 2 программы для ЭВМ.

Основные положения диссертации и результаты работы были представлены, доложены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях, что подтверждается 3 опубликованными тезисными работами.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 171 странице печатного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 17 рисунками. Список использованной литературы состоит из 316 источников, из них 33 отечественных и 283 иностранных.

Во введении обосновывается актуальность работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов и 4 положения, выносимые на защиту. Степень достоверности полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достаточна высока.

В 1-й главе (обзор литературы) автор обобщает имеющиеся многочисленные научные данные о ПКС, механизмах его формирования, а также о последствиях и осложнениях данного синдрома у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. На высоком уровне изложены современные представления о роли нейтрофильных гранулоцитов, NETs, и нарушений противовирусной иммунной защиты в активации сочетанных ГВИ у пациентов с ПКС.

2-я глава (материалы и методы) включает общую характеристику объекта исследования с учетом критериев включения и исключения, подробный дизайн исследования, современные, в том числе оригинальные, методы серологической и молекулярно-генетической иммунодиагностики. Следует также отметить адекватный выбор методов статистической обработки данных, которые обеспечили надежность и достоверность полученных результатов.

В главе 3 подробно отражены клинико-иммунологические особенности пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ; дана характеристика этиологической структуры сочетанных ГВИ у пациентов с ПКС, определены нарушения в системе IFN и цитокинов, выявлены дефекты эффекторных функций нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированные с изменением фенотипа функционально-значимых субпопуляций этих клеток. Автором установлены нарушения противовирусной иммунной защиты, которые могут обуславливать активацию сочетанных ГВИ у пациентов с ПКС.

4-я глава посвящена изучению влияния рекомбинантного IFN- α 2b и синтетического тимического гексапептида в эксперименте *in vitro* на функции

нейтрофильных гранулоцитов, нарушенные у пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ. Полученные позитивные модулирующие эффекты изученных фармакологических веществ открывают перспективу для использования препаратов на их основе в лечении пациентов с ПКС и/или сочетанными ГВИ.

В заключении проведен анализ всех полученных результатов, что позволило автору доказать состоятельность положений, выносимых на защиту, и сформулировать 7 выводов. Выводы аргументированы и логично вытекают из результатов исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует содержанию диссертационного исследования, включает основные научные положения работы, описание полученных результатов с обсуждением, выводы и практические рекомендации. Автореферат хорошо иллюстрирован информативными рисунками и таблицами.

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Высокий научно-методический уровень работы, логичная последовательность изложения материала, информативность представленных в рисунках и таблицах данных позволяют вынести однозначно положительную оценку диссертации, вместе с тем возник ряд вопросов:

1. Была ли ранее опубликована в рецензируемых журналах использованная Вами шкала-опросник, и в чем заключается суть её модификации для пациентов с ПКС?

2. Проводилось ли исследование сыворотки крови на наличие анти-SARS-CoV-2-антител в контрольной группе?

Заключение

Диссертационное исследование Атажаховой Маргариты Галимовны является законченным научно-квалификационным трудом на актуальную тему, в котором содержится решение научной задачи разработки программы комплексной диагностики дисфункций нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным синдромом, ассоциированным с активацией герпесвирусных инфекций, имеющее большое значение для практического здравоохранения и развития иммунологии как научной дисциплины. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 2.2 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-1 от 22.01.2024 г.), а её автор, Атажахова Маргарита Галимовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.00.36 – Аллергология и иммунология; по действующей номенклатуре – 3.2.7. Иммунология), профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России

(Сеченовский Университет)
27.10.2025



Калюжин Олег Витальевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел. +7 (499) 248-53-83. Сайт: <https://www.sechenov.ru>. E-mail: expedition@sechenov.ru; rectorat@staff.sechenov.ru; kalyuzhin_o_v@staff.sechenov.ru

