

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
«Кубанский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Алексеевко Сергей Николаевич

«*14*» _____ 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Программа комплексной диагностики дисфункций нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным синдромом, ассоциированным с активацией герпесвирусных инфекций» выполнена на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики и в Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации Атажахова Маргарита Галимовна работала в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Республики Адыгея «Центральная районная больница Майкопского

района» в должности заведующей клинико-диагностической лабораторией. В 2009 году М.Г. Атажахова окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ныне – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации) по специальности «Лечебное дело».

В 2024 году окончила аспирантуру по специальности 3.2.7. Иммунология на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ныне: кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заочной формы обучения.

Диплом об окончании аспирантуры с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь» (№ 102305 0001775 от 5 июля 2024 года) выдан федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – 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, профессор кафедры.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной диссертации

Диссертация является завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком научно-методическом уровне и содержащим новые научные положения (ретроспективный анализ данных и результаты клинико-лабораторных исследований явились основой для создания новых прогностического и диагностического критериев; в основе иммунопатогенеза постковидного синдрома, ассоциированного с активацией герпесвирусных инфекций лежат нарушения противовирусной защиты: дефектность эффекторных и регуляторных функций нейтрофильных гранулоцитов, негативная трансформация их функционально-значимых субпопуляций на фоне дефицита сывороточных IFN α и IFN γ ; рекомбинантный IFN α 2b и синтетический тимический гексапептид в эксперименте *in vitro* продемонстрировали различные позитивные иммуномодулирующие эффекты, способствующие восстановлению эффекторных и регуляторных функций, а также фенотипических характеристик субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов; созданный алгоритм комплексной клинико-лабораторной диагностики дисфункций нейтрофильных гранулоцитов, включает также разработанные *de novo* лабораторные прогностические и диагностические маркеры, которые позволяют предсказать формирование постковидного синдрома, а также оценить степень его тяжести), совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной задачи, имеющей значение для клинической иммунологии и аллергологии. Соискатель впервые предложил алгоритм клинико-лабораторной диагностики при ведении пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию с оценкой факторов риска развития постковидного синдрома (ПКС),

ассоциированного с активацией герпесвирусных инфекций (ГВИ), а также дифференцированного подхода к возможному проведению иммунотерапии с включением синтетического тимического гексапептида (ГП) и рекомбинантного IFN α 2b (рекIFN α 2b), способствующих восстановлению дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ), что имеет научное и практическое значение. Основные положения и выводы диссертации уточняют и дополняют теоретические и научно-практические положения отечественных и зарубежных ученых в области изучения нарушений функционирования НГ.

**Степень личного участия соискателя в получении результатов,
изложенных в диссертации**

Соискателем самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Под руководством научного руководителя разработана методология исследования, дизайн исследования, разработан алгоритм комплексной клинико-лабораторной диагностики ПКС, проведены экспериментальные исследования в системе *in vitro* с иммуностропными субстанциями с использованием ГП и рекIFN α 2b. Диссертант самостоятельно осуществила выполнение клинико-диагностической и экспериментальной частей исследования - сопровождение и иммунологическое обследование пациентов, вошедших в исследование, осуществляла анализ и статистическую обработку данных. Подбор клинических групп проводился автором совместно с врачами первичного звена на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Центральная районная больница Майкопского района». Написание текста и оформление диссертационной работы проведены лично автором под контролем научного руководителя. Личный вклад автора составляет 90% при получении результатов и 70% - при оформлении публикаций по теме диссертации.

Достоверность результатов исследования

Соискателем использованы современные иммунологические и лабораторные методы исследования, позволяющие решить поставленные задачи, а также использованы адекватные методы статистического анализа с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2017. Объем материала для исследований включает достаточное количество наблюдений - 120 человек, из них 60 пациентов с ПКС и 60 условно-здоровых лиц. 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: анкеты больных с ПКС (60 шт.); журнал исследований, электронные протоколы цитометрического исследования НГ (60 шт.); электронные сводные таблицы данных по клинико-лабораторному обследованию пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ и условно-здоровых добровольцев, электронные базы таблиц статистического анализа данных, использованных в исследовании, сведения об использованных литературных источниках, представленных в виде списка литературы, список опубликованных работ, в которых представлены результаты исследований по теме диссертации, скан-копии опубликованных работ, в которых представлены результаты исследований по теме диссертации проверены комиссией в составе заведующего кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, д.м.н., профессора Быкова И.М. (председатель), заведующего кафедрой микробиологии, к.м.н., доцента Бабичева С.А., и заведующего кафедрой нормальной анатомии, профессора, д.б.н. Байбакова С.Е., установившей соответствие представленных материалов необходимым научным требованиям.

Работа является самостоятельно выполненным исследованием, текст диссертации проверен некоммерческим партнерством «Экспертно-

аналитический центр РАН» на наличие заимствований, в результате чего оценка оригинальности составила 88,18 %.

Новизна результатов исследования

Результаты исследования обладают достаточной новизной. В обсуждаемой работе впервые:

- 1) разработаны новые диагностические и прогностические критерии: «Интегральный диагностический показатель прогноза развития постковидного синдрома» (ИДП-ПКС) и «Интегральный диагностический критерий прогноза тяжести течения постковидного синдрома» (ИДК-ПКС), позволяющие прогнозировать формирование ПКС и оценивать тяжесть его течения;
- 2) получены новые данные, свидетельствующие об активации микст ГВИ у пациентов с ПКС;
- 3) для уточнения наличия критериев иммунокомпрометированности впервые использована модифицированная шкала-опросник для пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ;
- 4) впервые выявлены дисрегуляторные нарушения эффекторных функций, фенотипических характеристик субпопуляций $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^-CD119^+$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^-$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^+$ нейтрофильных гранулоцитов, а также изменения уровня сывороточных нейтрофил-ассоциированных цитокинов у пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ;
- 5) в эксперименте *in vitro* получены новые данные об особенностях влияний иммуотропных субстанций рек $IFN\alpha 2b$ и ГП на фенотип субпопуляций $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^-CD119^+$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^-$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^+$ и эффекторные функции НГ у пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ;
- 6) разработан алгоритм комплексной клинико-лабораторной диагностики дисфункций НГ у пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ.

Теоретическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования состоит в уточнении молекулярных механизмов и выявлении различных нарушений в функционировании системы НГ: дефекты эффекторных функций и негативная трансформацией субпопуляций, которые экспрессируют рецепторы к $IFN\alpha/\beta$ и $IFN\gamma$: $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^-CD119^+$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^-$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^+$, при этом отмечалось повышение плотности экспрессии изучаемых рецепторов НГ. В тоже время у пациентов с ПКС в ряде случаев наблюдалась гиперактивация НГ, о чем свидетельствовало появление в циркулирующей периферической крови НГ, сформировавших NETs и НГ, находящихся в состоянии апоптоза.

Выявленный дисбаланс в профиле сывороточных про- и противовоспалительных нейтрофил-ассоциированных цитокинов с повышением уровня $IL1\beta$, $IL\ 8$, $IL6$ и $IL17$ на фоне дефицита сывороточных $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$, сочетающихся с активацией различных ГВИ таких как ВЭБ, ВПГ1/2, ВЧГ6, ЦМВ в микст вариациях, расширяет представление о механизмах иммунопатогенеза ПКС. Дисрегуляторные изменения цитокинового профиля способствуют возникновению длительного нетипично протекающего воспаления и косвенно являются основополагающими факторами в развитии нейроиммуновоспаления у пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ.

Практическая значимость исследования

Практическую значимость представляет собой модифицированная шкала-опросник для диагностики и определения тяжести клинических проявлений ПКС в баллах, что позволяет выявить группу пациентов с наиболее вероятной активацией ГВИ и отдаленными последствиями перенесенного COVID-19. Созданные комплексные расчетные лабораторные маркеры в качестве компьютерных программ для ЭВМ,

«Интегральный диагностический показатель прогноза развития постковидного синдрома» (ИДП-ПКС) и «Интегральный диагностический критерий прогноза тяжести течения постковидного синдрома» (ИДК-ПКС) могут быть применены в клинической практике с целью предикции развития ПКС после перенесенного заболевания COVID-19 и последующей оценки тяжести течения ПКС. Полученные в системе *in vitro* результаты выявили позитивные иммуномодулирующие эффекты влияния рекIFN α 2b и ГП на негативно трансформированный фенотип субпопуляций и эффекторные функции НГ, что позволит в дальнейшем использовать полученные данные для разработки новых подходов к применению таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ. Разработанный алгоритм клинико-лабораторной диагностики дисфункций НГ пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ, имеет значение для клинической практики.

Сведения о внедрении и предложениях о дальнейшем использовании полученных результатов

Основные результаты диссертационной работы были успешно внедрены в учебный процесс федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в частности на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ныне: кафедра клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики) через проведение лекций и семинаров для студентов, ординаторов, аспирантов и слушателей циклов повышения квалификации по фундаментальной и клинической иммунологии, клинической лабораторной диагностике. Также данные

исследования были внедрены в учебный процесс федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Майкопский государственный технологический университет» на кафедре физиологии и клинической патологии в форме лекций и семинаров для студентов и ординаторов по фундаментальной и клинической иммунологии.

Разработанный алгоритм комплексной диагностики дисфункций НГ у пациентов с ПКС применяется в научно-диагностической работе Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Краснодар), и внедрен в лечебно-диагностическую работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Центральная районная больница Майкопского района» (г. Майкоп).

Разработанные программы для ЭВМ внедрены в лечебно-диагностическую работу терапевтов и врачей общей практики на амбулаторном этапе оказания лечебно-профилактической помощи в государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Адыгея «Центральная районная больница Майкопского района» (г. Майкоп).

Полнота изложения материалов диссертации в печати и ценность научных работ соискателя

Основные результаты исследования в полном объеме отражены в 11 публикациях соискателя на 85 страницах печатных изданий. Общая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 8, 78, 70; материалы и тезисы центральных или всероссийских научных конференций – 3, 7, 80; программы для ЭВМ – 2, 30.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

- **1. Атажахова, М.Г. Информативная значимость интеграционного диагностического показателя в прогнозе исходов COVID-19 и предикции развития постковидного синдрома / М.Г. Атажахова, Г.А. Чудилова, И.В. Нестерова // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 375-378.
- **2. Нестерова, И.В. Роль нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (NETs) в иммунопатогенезе тяжелого COVID-19: потенциальные иммунотерапевтические стратегии, регулирующие процесс формирования и активность NETs / И.В. Нестерова, М.Г. Атажахова, Ю.В. Тетерин [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 9–28.
- *3. Нестерова, И.В. Модулирующие эффекты гексапептида на субпопуляции $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^-CD119^+$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^-$ и $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^+$ нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным синдромом / И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, М.Г. Атажахова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 28. – С. 16-23.
- **4. Нестерова, И.В. Количественная и фенотипическая трансформация субпопуляций $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^-CD119^+$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^-$ и $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^+$ нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным синдромом / И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, М.Г. Атажахова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 363-372.
- **5. Атажахова, М.Г. Позитивные эффекты рекомбинантного интерферона α -2b на фенотип субпопуляции $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^-CD119^+$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^-$ нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным синдромом и герпесвирусными инфекциями // М.Г. Атажахова, И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 647-656.

- **6. Нестерова, И.В. 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.
- **7. Городин, В.Н. Высокие уровни цитокинов IL-17A, IL-18, VEGF-A в периоде реконвалесценции COVID-19 - биомаркеры незавершенности иммунного воспалительного процесса, сигнализирующие об опасности развития постковидного синдрома / В.Н. Городин, И.В. Нестерова, В.А. Матушкина, Г.А. Чудилова, В.Н. Чапурина, Л.В. Ломтатидзе, А.И. Меняйло, М.Г. Атажахова // Инфекционные болезни. - 2023. - Т. 21, № 4. - С. 12-20.
- **8. Атажахова, М.Г. Вариативность изменений про- и противовоспалительных цитокинов на фоне дефицита интерферонов альфа и гамма у пациентов с постковидным синдромом, ассоциированным с активацией хронических герпесвирусных инфекций / М.Г. Атажахова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе [и др.]. // Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 488-494.
9. Атажахова, М.Г. Новый интеграционный маркер в лабораторной диагностике постковидного синдрома / М.Г. Атажахова, Г.А. Чудилова, И.В. Нестерова // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: материалы VIII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (26–29 октября 2021 года, г. Сочи). – Сочи, 2021. – С. 13-15.
10. Атажахова, М.Г. Новый интеграционный диагностический показатель – прогностический фактор исхода болезни у пациентов с COVID-19 / М.Г. Атажахова, И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова // III Объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов: научные труды, Том I (3-8 октября 2021 года, г. Сочи-Дагомыс). – Сочи, 2021. – С.

68.

11. Атажахова, М.Г. Особенности состояния нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным синдромом / М.Г. Атажахова, Г.А. Чудилова, И.В. Нестерова // Актуальные проблемы инфекционной патологии Юга России: сборник материалов XV научно-практической конференции (19–20 мая 2022 года, г. Краснодар). – Краснодар, 2022. – С. 22-24.

12. Программа для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации: №2024661675 от 21.05.2024 г.). «Интегральный диагностический показатель прогноза развития постковидного синдрома» (ИДП-ПКС). Правообладатели: Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Атажахова М.Г., Матушкина В.А.

13. Программа для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации: №2024666662 от 15.07.2024 г.). «Интегральный диагностический критерий прогноза тяжести течения постковидного синдрома» (ИДК-ПКС). Правообладатели: Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Атажахова М.Г., Матушкина В.А.

* - опубликовано в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК РФ для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций.

** - опубликовано в журналах, входящих в международные базы цитирования (Scopus, Web of Science).

Соответствие диссертации научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствует п.3 «Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой и противопаразитарной иммунной защиты», п.5 «Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний» и п.6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и

профилактики аллергических и иммунопатологических процессов» паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология.

Диссертация «Программа комплексной диагностики дисфункций нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным синдромом, ассоциированным с активацией герпесвирусных инфекций» Атажаховой Маргариты Галимовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заключение принято на совместном заседании кафедры клинической иммунологии, аллергологии и клинической лабораторной диагностики, Центральной научной исследовательской лаборатории, кафедры биологии с курсом медицинской генетики, кафедры фундаментальной и клинической биохимии, кафедры хирургических болезней детского возраста, кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, кафедры детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии.

Присутствовало на заседании 29 чел. Результаты голосования: «за» – 29 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 14а от 01 июля 2025 г.

Павлюченко Иван Иванович
доктор медицинских наук,
профессор,
заведующий кафедрой биологии
с курсом медицинской генетики

