

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Балмасовой Ирины Петровны
на диссертационную работу Атажаховой Маргариты Галимовны
на тему «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 специальностям
3.2.7. Иммунология (медицинские науки)**

Актуальность темы исследования

После перенесенного COVID-19 значительная часть пациентов не отмечает полного регресса клинических симптомов, что сопровождается формированием длительно персистирующих нарушений, объединяемых понятием «постковидный синдром» (ПКС). ПКС остаётся уникальным явлением, а его затяжные симптомы могут иметь продолжительные и разрушительные последствия для здоровья пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию.

Помимо тяжелых респираторных и системных симптомов, вызванных вирусом SARS-CoV-2, наблюдается активация некоторых сопутствующих заболеваний, включая хронические вирусные инфекции. Все больше научных данных сообщают об увеличении случаев латентной реактивации герпесвирусной инфекции (ГВИ) у пациентов с COVID-19 и вакцинированных людей.

Большинство исследований потенциальной роли коинфекции SARS-CoV-2 в реактивации вирусов герпеса человека основаны на клинических или ретроспективных исследованиях, поэтому основные механизмы остаются во многом неясными. Тем не менее, полагают, что белки SARS-CoV-2 могут напрямую индуцировать реактивацию герпесвирусов путем взаимодействия с регуляторными факторами клеточных сигнальных путей, связанных с реактивацией. Кроме того, в этом может быть задействован известный цитокиновый шторм, особенно у тяжелобольных пациентов с COVID-19, при котором один или несколько цитокинов (IL-6 и TNF- α) могут индуцировать реактивацию вируса герпеса. Еще один механизм связан с развивающейся иммуносупрессией у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, в виде иммунного дисбаланса (лимфопения, значительный дефицит NK- и CD8 + Т-клеток) и выраженного дефицита в системе интерферонов. В целом это создает проблемы в защите от персистирующих латентных вирусов герпеса за счет их реактивации, причем не только при тяжелом течении COVID-19, но и на этапе ПКС. Поскольку некоторые вирусы герпеса человека (ВЭБ, ВЧГ8), являются онкогенными, возникает необходимость постоянного контроля за пациентами с COVID-19 даже после их полного выздоровления,

что особенно важно для людей с ослабленным иммунитетом и ГВИ, поскольку у них может быть более высокий риск развития тяжелой формы COVID-19 и развития вирус-ассоциированного рака.

Поскольку одной из причин развития чрезмерного воспаления при инфекции SARS-CoV-2 является гиперактивация нейтрофильных гранулоцитов (НГ), интерес представляет оценка функционального состояния данного звена иммунитета у пациентов с постковидным синдромом, ассоциированным с активацией ГВИ с позиций разработки новых клинико-диагностических маркеров, направленных на своевременное предупреждение и выявление симптомов ПКС с целью улучшения качества жизни пациентов после перенесенной инфекции COVID-19.

На основании изложенного можно признать несомненную актуальность диссертационного исследования Атажаховой Маргариты Галимовны, целенаправленного на разработку программы комплексной диагностики дисфункций НГ у пациентов, с постковидным синдромом, ассоциированным с активацией герпесвирусных инфекций.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Научная новизна диссертационного исследования очевидна и подтверждается применением методологических подходов, соответствующих поставленным цели и задачам.

В данной работе *de novo* 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 постковидного синдрома и оценивать тяжесть его течения. Автором получены новые данные, свидетельствующие об активации микст ГВИ у пациентов с ПКС, что является важным диагностическим маркером, позволяющим определить дальнейшую тактику лечения. Впервые использована модифицированная шкала-опросник для пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ, позволяющая выявить наиболее значимые и ведущие симптомы иммунокомпрометированности при ПКС и определить степень их выраженности. Впервые выявлены дисрегуляторные нарушения эффекторных функций, фенотипов субпопуляций НГ $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^-CD119^+$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^-$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^+$, а также изменения уровня сывороточных нейтрофил-ассоциированных цитокинов, что расширяет представления об иммунопатогенезе ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ. В эксперименте *in vitro* получены новые данные об особенностях влияний иммуотропных субстанций рекомбинантного $IFN\alpha 2b$ и синтетического тимического гексапептида на фенотип субпопуляций $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^-CD119^+$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^-$ и эффекторные функции НГ у пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ, что раскрывает

новые возможности для подбора иммуномодулирующей терапии. Разработан алгоритм комплексной клинико-лабораторной диагностики дисфункций НГ у пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ, который позволит своевременно выявить нарушения в работе иммунной системы, и откроет новые перспективы для разработки дальнейшей терапевтической стратегии.

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

Обоснованность полученных автором результатов и выводов обусловлена использованным комплексом современных высокотехнологичных методов исследования, а также адекватной математической обработкой полученных результатов. Полученные автором результаты, отражают суть исследования, удовлетворяют требованиям и соответствуют названию диссертации, цели и поставленным задачам.

Ценность для науки и практики результатов работы

Полученные автором результаты исследования обусловлены: разработкой *de novo* интегральных диагностических лабораторных маркеров, позволяющих оценить риск развития ПКС и определить степень его тяжести; доказанной дисфункцией системы НГ, дисбалансом сывороточных цитокинов, дефицитом сывороточных IFN α и IFN γ , сочетающихся с активацией микст ГВИ; полученными в системе *in vitro* данными по позитивному влиянию рекомбинантного IFN α 2b и синтетического тимического гексапептида на негативно трансформированный фенотип субпопуляций и эффекторные функции НГ, что раскрывает дальнейшие перспективы оптимизированного таргетного лечения пациентов с ПКС, ассоциированным с ГВИ.

Результаты исследования были внедрены автором в научно-диагностическую работу Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Кубанский ГМУ Минздрава России, ГБУЗ Республики Адыгея «Центральной районной больницы» Майкопского района. Кроме того, результаты исследования включены в учебный процесс (лекционный материал для студентов, ординаторов, аспирантов) ряда кафедр - инфекционных болезней и эпидемиологии, клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Кубанский ГМУ, физиологии и общей патологии, инфекционных болезней, дерматовенерологии и фтизиатрии медицинского института ФГБОУ ВО «Майкопского государственного технологического университета».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертации отражены в 13 научных работах: 1 статья опубликована в рецензируемых научных изданиях и журналах,

рекомендованных ВАК по специальности 3.2.7. Иммунология, 7 статей – в научных изданиях, входящих в базы данных Scopus, 3 тезисов в сборниках научно-практических конференций, также в ходе диссертационного исследования получено 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ. Результаты диссертационного исследования были неоднократно доложены и обсуждены на российских научно-практических конференциях.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Атажаховой М.Г. традиционная по своей структуре и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендации и списка использованной литературы (316 источников, 33 отечественных и 283 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 12 таблицами и 17 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы и степень ее разработанности; формулирует цель исследования и намечает 6 задач для ее реализации; отмечает научную новизну и практическую значимость, полученных в исследовании результатов исследования; формулирует 4 положения, выносимых на защиту; аргументирует степень достоверности полученных результатов, а также уровень их апробации и внедрения.

Глава 1 (Обзор литературы) посвящена изложению современных представлений о проблеме, механизмах развития и последствиях ПКС, ассоциированного с активацией ГВИ, а также о роли НГ в иммунопатогенезе данного состояния. При написании данной главы автор демонстрирует способности грамотно оценивать данные современной научной литературы, высказывать собственные суждения о рассматриваемых ключевых вопросах и формулирует заключение, подчеркивающие актуальность, перспективность и направленность исследований, в соответствии с намеченной диссертационной целью.

Во 2 главе диссертации (Материалы и методы) приведена общая характеристика объектов ретроспективного, проспективного и экспериментального исследования (Таблица 2.1.1); приведен его дизайн; а также подробно расписаны использованные методы исследования, включая статистическую обработку данных. Дана подробная характеристика использованных в исследовании клинических и лабораторных методов исследования, которые являются современными, высокоинформативными, соответствующими характеру проводимых исследований и свидетельствующими о высоком методологическом уровне работы.

Глава 3 диссертации посвящена результатам собственных исследований: клинико-иммунологическим особенностям и характеристике этиологической структуры ГВИ пациентов с ПКС, ассоциированным с

активацией ГВИ; результатам исследования содержания трех субпопуляций НГ с соответствующими для противовирусного иммунитета фенотипами (CD16⁺IFN α / β R1⁺CD119⁺, CD16⁺IFN α / β R1⁺CD119⁻, CD16⁺IFN α / β R1⁺CD119⁺); дефектам эффекторных функций НГ; системы интерферонов, про- и противовоспалительных цитокинов; а также состояния гуморального иммунного ответа у пациентов с ПКС, ассоциированным с активацией ГВИ. Также в данной главе приведены разработанные диагностический и прогностические маркеры, которые разработаны в качестве программ для ЭВМ и могут быть предложены для применения в клинической практике.

Глава 4 диссертации, также связанная с результатами собственных исследований, посвящена экспериментальному перепрограммированию фенотипа изучаемых в главе 3 субпопуляций НГ. Показаны позитивные эффекты и коррекция основных эффекторных функций НГ с помощью двух иммуномодулирующих субстанций в системе *in vitro*.

В Заключении автором изложены основные результаты выполненного диссертационного исследования, их всесторонний анализ в традиционной форме.

Сформулированные выводы аргументированы и в целом соответствуют данным, изложенным в диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает все основные результаты, научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет.

Подробное знакомство с диссертационным исследованием позволяет дать ему положительную оценку, однако возник ряд вопросов:

1. Как Вы полагаете, можно ли использовать в дальнейшей клинической практике данные, полученные Вами в экспериментальном исследовании о влиянии 2-х иммуномодулирующих субстанций, являющихся основой 2-х официальных лекарственных препаратов?

2. Созданный Вами алгоритм диагностики дисфункций НГ при ПКС должен использоваться в полном объеме? Если да, то обоснуйте почему?

Заключение

Диссертационное исследование Атажаховой Маргариты Галимовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи - разработка программы комплексной диагностики дисфункций нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным синдромом, ассоциированным с активацией

герпесвирусных инфекций, имеющей важное значение для науки и практического здравоохранения. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских 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:

ведущий научный сотрудник лаборатории
медико-биологических исследований

Научно-исследовательского медицинского
стоматологического института

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

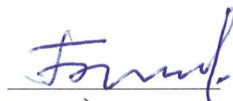
Минздрава России,

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

3.2.7. Иммунология

(14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология)

 И. П. Балмасова

Подпись заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора И.П. Балмасовой заверяю,

Ученый секретарь ФГБОУ ВО

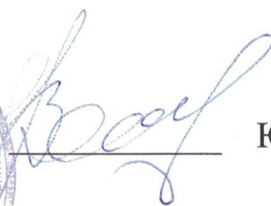
«Российский университет медицины»

Минздрава России,

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор





Ю. А. Васюк

23.10.2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России). 127006, город Москва, улица Долгоруковская, дом 4.
Тел: +7 (992) 069-13-89, e-mail: iri.balm@mail.ru