

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования

«Кубанский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Алексеев Сергей Николаевич

«14» июня 2025 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Таргетная иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта» 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 Пиктурно Светлана Николаевна работала в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ныне- кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики)в должности ассистента и в Клинике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации врачом аллергологом-иммунологом.

В 2013 году С.Н. Пиктурно окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» 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, очной формы обучения.

Диплом об окончании аспирантуры с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь» (№ 102305 0001780 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 завершённым научно-квалификационным исследованием, содержащим новые научные положения 1. У иммунокомпрометированных женщин в острую фазу нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта (нпрХИВЗГТ) выявлены 5 патологических лабораторных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита (ВИД)2. У иммунокомпрометированных женщин в остром периоде нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта имеет место иммунопатогенетически значимое нарушение функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ), нарушение их эффекторных функций, дисбаланс нейтрофил-ассоциированных цитокинов. 3 Разработанный метод таргетной иммуномодулирующей терапии с использованием гексапептида продемонстрировал позитивную клинико-иммунологическую эффективность, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной задачи, имеющей значение для клинической иммунологии и аллергологии, направленное на оптимизацию лечебно-диагностических технологий при ведении

иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта с оценкой клинико-иммунологической эффективности комплексного лечения с включением Гексапептида (ГП), способствующего восстановлению дефектов функционирования иммунной системы, что имеет научное и практическое значение. Основные положения и выводы научно-квалификационной работы уточняют и дополняют теоретические и научно-практические положения отечественных и зарубежных ученых в области дефектов функционирования иммунной системы.

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

Соискатель принимал непосредственное участие на всех стадиях выполнения работы. Самостоятельно осуществлялся подбор групп пациенток, их клиническое обследование и тестирование иммунологических параметров. Анализ и статистическая обработка полученных данных также выполнены диссертантом. Под руководством научного руководителя были разработаны методология и дизайн исследования, а также программа таргетной иммуномодулирующей терапии, основанная на применении фармпрепарата с синтетическим тимическим гексапептидом в качестве основного действующего вещества. Написание и оформление диссертационной работы выполнены автором лично при консультационной поддержке научного руководителя.

Достоверность результатов исследования

Научные данные, представленные в исследовании, положения, выносимые на защиту, и выводы сформулированы на основе анализа теоретической базы и достаточного объёма наблюдений, продуманного методологического и методического дизайна исследования и адекватного

статистического анализа, подтверждают высокий уровень достоверности результатов.

Методы исследования (клинические, лабораторные, в т.ч. иммунодиагностические, статистические) соответствуют поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных цели, задач исследования и анализа полученных данных.

Работа написана ясным литературным языком с использованием таблиц и иллюстраций. Первичные материалы исследования: анкеты больных с рецидивирующими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта (220 шт.); журнал исследований, электронные протоколы цитометрического исследования нейтрофильных гранулоцитов (110 шт.); электронные сводные таблицы данных по клинико-лабораторному обследованию женщин с рецидивирующими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта и условно-здоровых женщин, 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 доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии М.Н. Митропановой, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой биологии с курсом медицинской генетики Павлюченко И.И. и кандидата медицинских наук, доцента кафедры фундаментальной и клинической биохимии Мелконян К.И. Работа является самостоятельно выполненным исследованием, текст диссертации проверен некоммерческим партнерством «Экспертно-аналитический центр РАН» на наличие заимствований, в результате чего

оценка оригинальности составила 91,44%.

Новизна результатов исследования

Результаты исследования обладают достаточной новизной. В обсуждаемой работе впервые:

- 1) уточнены критериальные клинические и лабораторные, в т.ч. иммунологические маркеры нпрХИВЗГТ;
- 2) получены новые данные об особенностях нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и системы интерферонов в периоде обострения нпрХИВЗГТ у женщин: дефицит Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$, Т-хелперов $CD3^+CD4^+$ и В-лимфоцитов $CD3^+CD19^+$, дефицит сывороточного IgG, дефицит сывороточного IFN α на фоне повышенного количества естественных киллерных клеток $CD3^-CD16^+CD56^+$;
- 3) разработан новый подход клинико-иммунологической оценки вторичного иммунодефицита с определением клинических и лабораторных иммунофенотипов: у женщин с нпрХИВЗГТ имеет место клинический иммунофенотип 1 ВИД, протекающий на фоне 5 лабораторных иммунофенотипов ВИД (от 1 до 5);
- 4) установлен дисбаланс провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18 и противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 в периоде обострения нпрХИВЗГТ у иммунокомпromетированных женщин;
- 5) показаны неизвестные ранее нарушения экспрессии активационных рецепторов CD11b и CD16 в «сторожевой» $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ и «незрелой» $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ субпопуляциях НГ, ассоциированные с нарушениями их эффекторных функций, в периоде обострения нпрХИВЗГТ у иммунокомпromетированных женщин;
- 6) продемонстрировано впервые снижение уровня экспрессии рецепторов CD16, CD62L и повышение уровня экспрессии рецептора CD63 в

- субпопуляциях $CD16^+CD62L^+CD63^-$ НГ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ в периоде обострения нпрХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин;
- 7) показана возможность коррекции дефектного функционирования иммунной системы в периоде обострения нпрХИВЗГТ у иммунокомпрометированных женщин при условии включения в комплексную программу лечения таргетной иммуномодулирующей терапии фГП.

Теоретическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы состоит в следующем:

- уточнены особенности иммунопатогенеза нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин: наличие острого инфекционно-воспалительного процесса не сопровождается формированием адекватного иммунного ответа (ИО) вследствие дефицита Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$, Т-хелперов $CD3^+CD4^+$, В-лимфоцитов $CD3^-CD19^+$, дефицита сывороточного IgG, дефицита сывороточных IFN- α , дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, дефектной экспрессии мембранных активационных молекул CD11b и CD16 субпопуляций $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ нейтрофильных гранулоцитов
- показана вариабельность фенотипических характеристик субпопуляций $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$, $CD16^+CD62L^+CD63^-$ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ, ассоциированная с нарушением их эффекторных функций у иммунокомпрометированных женщин в остром периоде нетипично протекающих хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта, что вносит новый вклад в понимание механизмов

иммунопатогенеза болезни.

- полученные данные о комбинированных количественных и функциональных нарушениях ИС, дефектах системы IFN на фоне регуляторного дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, свидетельствуют о наличии комбинированного вторичного иммунодефицита у женщин с нпрХИВЗГТ, что позволило уточнить иммунопатогенез нетипично протекающего хронического инфекционно-воспалительного процесса и, на этой основе, подойти к разработке метода таргетной иммуномодулирующей терапии

-у женщин с нпрХИВЗГТ установлено переменные лабораторные иммунофенотипы вторичного иммунодефицита (ВИД 1-5), характеризующие различные варианты повреждений иммунной системы, уточнение которых необходимо для рационального использования таргетной иммуномодулирующей терапии и определения ее длительности, при этом клинический иммунофенотип характеризовался одинаковым симптомокомплексом.

Практическая значимость исследования

Создан программный клинико-anamнестический и иммунодиагностический алгоритм для выявления критерияльных признаков иммунокомпрометированности у женщин с нетипично протекающими рецидивирующими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта.

Разработанная программа комплексной иммунодиагностики для женщин с нетипично протекающими хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта, позволяет оценить состояние Т-клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, естественных киллерных клеток, интерферонового статуса, цитокинового профиля, а также провести углубленную оценку

ведущего звена противомикробной иммунной защиты - нейтрофильных гранулоцитов, - их основные эффекторные функции и состояние различных субпопуляций $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ и $CD64^+CD32^+CD16^+CD11b^+$ НГ, $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ и $CD16^+CD62L^+CD63^+$ НГ.

Метод таргетной иммуномодулирующей терапии с использованием официального препарата, действующей субстанцией которого является фГП, обладающего плейотропными таргетными иммуномодулирующими эффектами, при дополнительном включении в комплексную программу лечения иммунокомпрометированных женщин в периоде обострения нетипично протекающих рецидивирующих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта, продемонстрировал более высокую, статистически значимую, позитивную клинко-иммунологическую эффективность по сравнению с традиционным комплексным лечением в соответствии с клиническими рекомендациями.

Полнота изложения материалов диссертации в печати и ценность научных работ соискателя

По теме диссертационной работы опубликовано 8 научных статей, из них 4 статьи в журналах ВАК, 4 статьи в базах цитирования Scopus. Количество печатных страниц – 69. Общая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 8, 69, 70.

Список наиболее значимых работ, опубликованных по теме диссертации:

*1. Diagnostically significant changes in subsets $CD11b^+CD64^+CD32^+CD16^+$, $CD11b^+CD64^+CD32^+CD16^+$ neutrophilic granulocytes of immunocompromised women with chronic infectious and inflammatory diseases of the genital tract of various etiologies/ S.V. Kovaleva, I.V. Nesterova., S.N. Pikturno [et al] // Medical Immunology. – 2023. – Vol. 25, № 3. – P. 855-862.

*2. Эффективность иммуномодулирующей терапии синтетическим аналогом активного центра гормона тимуса тимопоэтина в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза / С.В. Ковалева, И.В. Нестерова, С.Н. Пиктурно [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 285-292.

*3. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулирующего гексапептида, ассоциированная с восстановлением субпопуляций $CD11b^+CD64^+CD32^+CD16^+$ и $CD11b^+CD64^+CD32^+CD16^+$ нейтрофильных гранулоцитов у женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза / С.В. Ковалева, И.В. Нестерова, С.Н. Пиктурно [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 697-704.

*4. Плейотропность иммуномодулирующих влияний синтетического тимического гексапептида при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин/ И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, С.Н. Пиктурно [и др.] // Российский иммунологический журнал – 2024. – Т. 27, № 2. – С. 307-316.

**5. Роль интеграционной реабилитации иммунной системы будущих матерей в профилактике рекуррентных респираторных инфекций у их детей/ И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, С.Н. Пиктурно [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 44. – С. 8-17.

**6. Позитивная клинико-иммунологическая эффективность (препарата Имунофан® в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта / И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, С.Н. Пиктурно [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 26. – С. 8-14.

**7. Позитивное ремоделирование под влиянием синтетического тимического гексапептида негативно трансформированных субпопуляций

CD16⁺CD62L⁺CD63⁻ и CD16⁺CD62L⁺CD63⁺ нейтрофильных гранулоцитов иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта / И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, С.Н. Пиктурно [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т.20, № 38. – С. 54–60.

****8.** Таргетная иммуномодулирующая терапия в коррекции различных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита у женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта. / И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, С.Н. Пиктурно [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21, №13. – С. 14–22.

* - опубликовано в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus.

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

Сведения о внедрении и предложениях о дальнейшем использовании полученных результатов

Новые данные, полученные автором при проведении настоящего исследования, внедрены в:

– учебный процесс Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ныне- кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики) и кафедре акушерства, гинекологии и

перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в форме лекций и семинарских занятий для студентов, ординаторов, аспирантов, слушателей циклов повышения квалификации по фундаментальной и клинической иммунологии, клинической лабораторной диагностике, акушерства и гинекологии;

– разработанная программа таргетной иммуномодулирующей терапии для иммунокомпрометированных женщин с хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта внедрена в лечебно-диагностическую работу врачей акушер-гинекологов на амбулаторном и стационарном уровне оказания лечебно-профилактической помощи в лечебных учреждениях: Клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Краснодар), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Центральная районная больница Майкопского района» (г. Майкоп).

Соответствие диссертации научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют 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 специальности 3.2.7. Иммунология.

Диссертация «Таргетная иммуномодулирующая терапия в комплексном

лечении иммунокомпрометированных женщин с хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта» Пиктурно Светланы Николаевны рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

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

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

Быков Илья Михайлович,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор,
заведующий кафедрой фундаментальной и
клинической биохимии

