

ОТЗЫВ

официального оппонента о работе Шакировой Венеры Гусмановны на тему «Клинико-эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом», на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.22.

Инфекционные болезни. Медицинские науки.

Актуальность темы. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) - вирусное зоонозное природно-очаговое заболевание, характеризующееся общей интоксикацией сопровождающейся лихорадкой, специфическим васкулитом с геморрагическим синдромом и тубуло-интерстициальным нефритом. Заболеваемость ГЛПС регистрируется в Азии, Европе, Африке и Северной Америке, не имеет тенденции к снижению и характеризуется увеличением числа тяжелых форм. Во всем мире ГЛПС нозологически едина и вызывается арбовирусом семейства Буньявириде рода Хантавирусов. Серологический и молекулярно-биологический анализ выявил несколько больших серогрупп этого вируса. В Европе и Азии заболевание вызывается серогруппами -Hantaan, Puumala, Seul, Belgrad\Dobrava, на Американском континенте - Sin Nombre, New-York, Black Creek Canal, Laguna Negra, Madgon и Andes. Установлено, что основой патогенеза ГЛПС является поражение эндотелия сосудистой стенки. Этот патогенетический механизм определяет развитие двух основных клинических синдромов заболевания - геморрагического и почечного. Таким образом, рост числа больных ГЛПС, сложность профилактики и диагностики, тяжесть клинического течения, неоднозначные взгляды на важнейшие компоненты комплексной терапии и последствия перенесенного заболевания, а также экономические и социальные проблемы, возникающие в регионах, являющихся эндемичными очагами этой инфекции, определяют актуальность дальнейшего изучения ГЛПС и делают безусловно актуальной тему диссертационной работы В.Г. Шакировой.

Автор в качестве цели исследования определила разработку клинико-патогенетической и эпидемиологической характеристики ГЛПС с учетом генетических вариантов хантавирусов, имеющих прогностическое значение в формировании тяжести заболевания.

Решение поставленных в работе задач основано на углубленных клинико-лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, исследованиях 417 больных ГЛПС. В работе использованы современные методы исследования: ИФА на антитела к хантавирусам IgM и IgG, ПЦР РНК хантавируса, секвенирование участка S сегмента РНК PUUV, проточная флуориметрия с определением сывороточных цитокинов, ферментативный метод с определением сывороточного холестерина, триглицеридов, ЛПВП, мультиплексный анализ образцов мочи с использованием панели нефротоксичности. Полученные в ходе исследований данные подвергнуты тщательной математической обработке методами параметрической и непараметрической статистики. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica-version 10.0». Изложенное позволяет говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации материалов.

Научная новизна исследования и научных результатов. В.Г. Шакировой использование молекулярно-генетических методов (на основе ПЦР-анализа и секвенирования фрагментов генома) позволило впервые изучить генетическое разнообразие популяций PUUV, циркулирующих среди людей и грызунов на территории Республики Татарстан. Автором впервые установлено, что на территории Республики Татарстан циркулирует только PUUV двух генетических линий – «Россия» и «Финляндия», единственным переносчиком которого является рыжая полевка (*Myodes glareolus*).

Показаны возможности использования ПЦР-анализа для оптимизации решения задач, связанных с верификацией клинического диагноза ГЛПС, выявлением основных источников инфекции. Заслуживают внимания установленные автором диссертационной работы клинические особенности

течения ГЛПС у пациентов, инфицированных штаммами PUUV генетической линии «Россия», и «Финляндия». Так, ею показано, что штаммы PUUV линии «Россия» вызывают заболевание, которое чаще сопровождается болью в поясничной области, нарушением зрения, значительным повышением уровня креатинина, АСТ, снижением тромбоцитов, в отличие от штаммов PUUV линии «Финляндия», которые вызывают более легкую форму ГЛПС.

В то же время автор впервые на основании определения цитокинового, липидного профиля и серотипов PUUV определил факторы формирования тяжести течения заболевания у больных ГЛПС. Впервые основании исследования 12 биомаркеров в моче больных ГЛПС, получены данные, позволяющие сделать вывод о патологических изменениях в почечной ткани на указывающие на разные уровни повреждения нефрона.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в предложенной научной идеи генотипирования и филогенетического анализа хантавирусов, циркулирующих на территории Республики Татарстан, позволяющей построить прогноз тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом и разработать персонализированный подход к выбору тактики ведения пациентов.

Получены данные о циркуляции нескольких штаммов PUUV среди грызунов и людей на территории Республики Татарстан. Сиквенсы штаммов PUUV, выделенные от больных ГЛПС, могут быть использованы в качестве молекулярных маркеров для определения территории заражения и могут быть применены в практике работы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) с целью оптимизации прогнозирования и профилактики заболеваемости ГЛПС.

Выявленная генетическая неоднородность PUUV вирусов определяет различные клинические варианты течения ГЛПС.

Установлено, что тяжелое течение ГЛПС сопровождается активацией хемокинов CCL3, CCL4, CCL5 в сочетании с активацией Th17 иммунного ответа с повышением IL-17, активацией Th2 с повышением IL-4, IL-5 и IL-13 и выраженной эндотелиальной дисфункцией с повышением ростовых факторов FGF-b, VEGF, PDGF-bb, GM-CSF. Наиболее значимыми маркерами формирования тяжелого течения ГЛПС в начальном периоде заболевания могут служить хемокины CCL5 и CCL4.

Выявлены особенности липидного профиля у больных ГЛПС в динамике инфекционного процесса. Показано, что ГЛПС сопровождается повышением уровня холестерина, триглицеридов и снижением ЛПВП. Повышение уровня триглицеридов и снижение ЛПВП в начале заболевания могут служить прогностическими маркерами тяжелого течения ГЛПС.

Дана характеристика биомаркеров токсического поражения почек, указывающих на повреждение различных отделов нефрона у больных ГЛПС. Повышение активности уренальных маркеров: кластерина, КИМ-1, NGAL, IL-18, цистатина С свидетельствуют о поражении проксимальных, а GST-π - дистальных отделов канальцев нефрона. Определение кластерина, КИМ-1 в моче, может служить маркером острого почечного повреждения у больных ГЛПС.

На основании полученных результатов разработаны практические рекомендации по совершенствованию клинико-эпидемиологической и иммунологической диагностики ГЛПС, рекомендован индивидуализированный подход в тактике ведения больного с учетом оценки иммуновоспалительных нарушений.

Реализация и апробация результатов исследования.

В 53 печатных работах (из них 23 – в рецензируемых изданиях, в том числе 7 статей в научных журналах включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, 16 – в иностранных журналах из перечней Scopus и Web of Science, а также 3 учебно-методических пособия и 1 патент на

изобретение), опубликованных по теме диссертации, содержатся все основные положения данной работы.

Результаты работы были доложены на VII Международной научно-практической конференции «Новые концепции механизмов воспаления, аутоиммунного ответа и развития опухоли» (г. Казань, 2017), VII Ежегодной Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Казань, 2017), Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в 21 веке» (г. Казань, 2018), Республиканской научно-практической конференции «Методы традиционной медицины в решении актуальных вопросов практического здравоохранения» (г. Казань, 2018), Первом Всероссийском конгрессе с международным участием им. С.П. Зимницкого (г. Казань, 2018), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Благовещенск, 2018), Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в 21 веке» (г. Казань, 2019), Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в 21 веке» (г. Казань, 2020), X Ежегодной Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Казань 2020), Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в 21 веке» (г. Казань, 2021).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (акт внедрения от 18.05.2021 года). Новые научные данные, касающиеся этиологии, патогенеза, клиники и диагностики ГЛПС, включены в программу ординатуры по специальности «Инфекционные болезни» и в учебные планы циклов дополнительного профессионального образования и профессиональной переподготовки, проводимых кафедрой инфекционных болезней КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 11.05.2021 года).

Структура и содержание диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, собственных данных, заключения и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 228 страницах компьютерного текста, состоит из введения, литературного обзора, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 129 отечественных и 323 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 27 рисунками.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Однако необходимо уточнить следующие вопросы:

1. Вы проводили исследования циркуляции хантавирусов как среди людей, так и среди грызунов. Были ли существенные отличия в штаммах вирусов, циркулирующих среди людей и(или) грызунов?

2. Проводили ли Вы исследования липидного и цитокинового профиля прицельно зависимости от возраста пациентов?

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен.

Автореферат В.Г. Шакировой полностью соответствует содержанию диссертации.

Вышеизложенное позволяет сделать **вывод**: диссертация Шакировой Венеры Гусмановны «Клинико-эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора И.М. Хаертыновой и доктора медицинских наук С.Ф. Хайбуллиной, является научной квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема разработки критериев прогнозирования

тяжести течения ГЛПС на основе применения молекулярных методов диагностики и мультиплексного анализа, имеющая важное значение для инфектологии.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Медицинские науки.

Доктор медицинских наук, заведующий
кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии,
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
профессор

Владимир Владимирович Никифоров

Подпись профессора В.В. Никифорова заверяю

« 10 » марта 2022 г.

