

## 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 диссертации

ГЛПС занимает в Российской Федерации ведущее место среди зоонозных вирусных инфекций и одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека. Болезнь характеризуется циклическим течением и многообразием клинических вариантов от abortивных лихорадочных форм до тяжелых форм с массивным геморрагическим синдромом и стойкой почечной недостаточностью.

За последние десятилетия хантавирусные болезни включены в круг весьма актуальных и приоритетных проблем во всем мире, так называемых emerging (непредсказуемых) инфекций, грозящих сложными эпидемическими ситуациями. Это обусловлено изменчивостью генома хантавирусов, а, следовательно, чревато появлением новых типов и генетических вариантов в новых регионах мира с высокой вирулентностью для человека. Механизмы развития ГЛПС до сих пор остаются недостаточно изученными, особенно в начальном периоде.

На основании вышеизложенного актуальность диссертационной работы В.Г. Шакировой не вызывает сомнений.

Цель диссертационной работы – определить клинико-патогенетические и эпидемиологические характеристики ГЛПС с учетом генетических вариантов хантавирусов, имеющих прогностическое значение в формировании тяжести заболевания. Для достижения поставленной цели было определено шесть задач, успешно выполненных в ходе проведенного исследования.



**Научная новизна исследования и полученных результатов.** Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. Впервые в рамках проведенного исследования использование молекулярно-генетических методов (на основе ПЦР-анализа и секвенирования фрагментов генома) позволило изучить генетическое разнообразие популяций PUUV, циркулирующих среди людей и грызунов на территории Республики Татарстан. Впервые установлено, что на территории Республики Татарстан циркулирует только PUUV двух генетических линий – «Россия» и «Финляндия», единственным переносчиком которого является рыжая полевка (*Myodes glareolus*). Дана клинико-лабораторная характеристика ГЛПС в зависимости от серотипов PUUV.

Автору удалось на основании определения цитокинового, липидного профиля и серотипов PUUV определить независимые факторы формирования тяжести течения заболевания у больных ГЛПС, что позитивно повлияет на оптимизацию лечебно-профилактической помощи.

Впервые на основании исследования 12 биомаркеров в моче больных ГЛПС, выявлены патологические изменения в почечной ткани, указывающие на разные уровни повреждения нефрона.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Шакировой Венеры Гусмановны не вызывает сомнений. Изложенные в работе выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований по теме диссертации. Достоверность результатов диссертационной работы обеспечена достаточным количеством включенных в исследование больных (417 пациентов), высоким методологическим уровнем, использованием современных высокоинформативных методов исследования и адекватных методов статистического анализа. Цель работы сформулирована четко и корректно,



задачи соответствуют цели и определяют направление исследования. Выводы логично вытекают из полученных результатов и отвечают поставленным задачам. Представленные в диссертационной работе научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы статистическими данными. О достоверности данных диссертационного исследования свидетельствует также непосредственное участие соискателя в получении исходных данных.

#### **Научная и практическая значимость полученных результатов.**

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику. Они расширяют и дополняют рекомендации по ведению пациентов с ГЛПС в условиях реальной клинической практики, устанавливают независимые факторы, оказывающие негативное и позитивное влияние на прогноз. Важно, что при этом закладываются правильные подходы к решению проблемы совершенствования лечебно-диагностической помощи больных ГЛПС.

Материалы докторской диссертации апробированы, доложены на региональных и всероссийских конференциях. По теме диссертации опубликовано 53 печатные работы, в том числе 23 печатные работы в ведущих рецензируемых научных журналах, из них включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России - 7 и 16 – в иностранных журналах из перечней Scopus и Web of Science, а также 3 учебно-методических пособия и 1 патент на изобретение.

Результаты работы используются в практической деятельности ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» Министерства здравоохранения Республики Татарстан. 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.

**Личный вклад соискателя.** Автором лично поведен аналитический обзор литературы, разработан дизайн исследования, набор материала исследования, проведен сбор, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных и их оформления в виде представленной диссертации.

**Содержание работы, ее завершенность и оформление.** Диссертационная работа Шакировой Венеры Гусмановна написана в классическом стиле, 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.

В разделе «Введение» диссертантом дана общая характеристика работы, обоснована актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, доказаны новизна и практическая значимость, обозначен личный вклад автора в выполнении работы.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ отечественных и зарубежных источников по рассматриваемой теме. В этой главе отражено современное представление о эпидемиологии, клиники, патогенезе хантавирусной инфекции, показаны накопленные к настоящему моменту данные о цитокинах, липидном профиле, маркерах нефротокичности. Обзор написан хорошим литературным языком и свидетельствует о прекрасном знании автором современного состояния в данной области и является солидным теоретическим фундаментом, используемым в дальнейшем для описания и обсуждения результатов. Эта часть работы позволила автору не только охарактеризовать всю проблему в целом, но и логически обосновать цель и задачи исследования.



Во второй главе диссертации подробно и четко отражены материал и методы, описаны общая структура исследования, критерии включения/исключения, способы формирования исследуемых выборок, даны их краткие характеристики, подробно разъяснены использованные методики исследования, основные направления исследования, отражены этические аспекты, методы статистической обработки материала. Использованные в диссертации методы исследования адекватны поставленной цели и задачам работы. Для обработки полученных данных использовались общепринятые методики статистической обработки материала.

В последующих главах излагаются собственные результаты.

Глава 3 посвящена клинико-эпидемиологической характеристике ГЛПС на территории РТ.

В первой части главы дана подробная эпидемиологическая ситуация по ГЛПС на территории РТ за период с 2005 по 2019 годы. Проведено изучение циркуляции хантавирусов среди людей и грызунов методом ПЦР анализа, с последующим секвенированием. Выявлена циркуляция PUUV двух генетических линий – «Россия» и «Финляндия», единственным переносчиком которого является рыжая полевка (*Myodes glareolus*).

Во второй части главы дана подробная клиническая характеристика ГЛПС в зависимости от периода, тяжести заболевания, а так же проведен сравнительный анализ клинической картины больных ГЛПС вызванных штаммами PUUV линиями «Финляндия» и «Россия». Установлено, 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. Приведено описание клинического случая с летальным исходом больного ГЛПС с анализом клинической картины и большого количества лабораторных исследований, включающих



ПЦР детекцию хантавируса, иммунный статус, иммуногистохимический анализ биоптатов.

В четвертой главе изложены патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Дана характеристика цитокинового статуса у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от тяжести течения, периода заболевания и пола больного. Показано, что значительная активация хемокинов CCL3, CCL4, CCL5, Th17 иммунного ответа с повышением IL-17, Th2 иммунного ответа с повышением IL-4, IL-5 и IL-13 отражает развитие тяжелого течения ГЛПС. Повышение ростовых факторов FGF-b, VEGF, PDGF-bb, GM-CSF свидетельствуют о выраженной эндотелиальной дисфункции при тяжелом течении заболевания. Активация цитокинов TRAIL, CCL7, IL-16, IL-3, IL-12p40, IFN $\alpha$ 2 имеет протективную роль, формируя легкое течение ГЛПС.

Проведено изучение изменений в липидном профиле у больных ГЛПС. Установлено, что ГЛПС сопровождается дислипидемией с повышением уровня холестерина, триглицеридов и снижением уровня ЛПВП, при этом тяжелая форма в отличие от легкой характеризуется статистически значимым повышением уровня триглицеридов и снижением уровня ЛПВП.

Проведенный анализ маркеров почечного повреждения у больных ГЛПС позволил сделать вывод, что у больных ГЛПС в олигурическом периоде имеет место поражение эпителия проксимальных канальцев нефрона, о чем свидетельствует повышенный уровень кластерина, КИМ-1, NGAL, IL-18 в моче, в полиурическом периоде – поражение эпителия проксимальных канальцев нефрона с высоким уровнем кластерина, КИМ-1, IL-18 и NGAL циститна С и эпителия дистальных канальцев с повышением GST-п. Так же у этих больных выявлена сильная иммунно-воспалительная реакция почечной ткани о чем свидетельствует повышенный уровень IL-18 и MCP-1 в моче как в период олигурии, так и в период полиурии. Определение кластерина и КИМ-1 в моче могут служить маркерами острого почечного повреждения при ГЛПС.



В разделе «Обсуждение результатов» проведено обобщение наиболее значимых результатов исследования, проведено их сравнение с результатами других исследований, касающихся освещаемых вопросов. Обращает внимание четкость и логический подход к представлению и анализу полученных данных.

Таким образом, в диссертационной работе Шакировой В.Г. представлены новые научные данные, являющиеся важными как в теоретическом, так и практическом отношении. Выводы, сформулированные диссертантом, логично вытекают из полученных результатов и представляются вполне обоснованными.

**Оценка автореферата.** Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

**Замечания.** Принципиальных замечаний к выполненной работе нет.

### **Заключение**

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, по своей актуальности, научно-методическому уровню, новизне и значимости полученных результатов является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы инфектологии - по изучению клинико-эпидемиологических аспектов и иммунопатогенетических механизмов формирования тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Работа является актуальной, практическое и научное ее значение, бесспорно. Основные результаты исследования внедрены в практику.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о

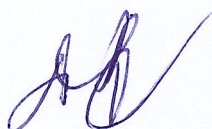


присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора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

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 21.3.054.02.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой инфекционных  
болезней с курсом ИДПО  
ФГБОУ ВО БГМУ  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Дамир Асхатович Валишин

Валишин Дамир Асхатович доктор медицинских наук, (3.1.22), профессор.  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Башкирский государственный медицинский  
университет» Минздрава России

Адрес: 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан,  
г. Уфа, ул. Ленина, д. 3127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3  
Телефон: (347) 2721160; факс: (347) 2723751; Адрес электронной почты:  
rektorat@bashgmu.ru  
официальный сайт: <https://bashgmu.ru>



« 22 » марта 2022г.