

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
Проректор по научной работе и инновациям  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
Д.м.н., доцент К.Б. Мирзаев



2024 г.

## ОТЗЫВ

**ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
о научно-практической ценности диссертации  
Иккес Любови Александровны на тему «Роль изучения фенотипа и  
функционального состояния нейтрофилов и моноцитов в  
иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр  
вирусной этиологии у детей», представленной на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные  
болезни (медицинские науки) и 3.3.3. Патологическая физиология  
(медицинские науки)**

### Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Иккес Любови Александровны «Роль изучения фенотипа и функционального состояния нейтрофилов и моноцитов в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей» посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии и инфектологии. В последние годы Эпштейна–Барр вирусная инфекция стала серьезной эпидемиологической и клинко-иммунологической проблемой современной педиатрии, что связано с повсеместным распространением вируса герпеса человека IV типа (Эпштейна–Барр вируса, ЭБВ), его широким тканевым тропизмом, уникальным действием на иммунную систему, способностью вызывать развитие множества клинических форм с неблагоприятными последствиями.

ЭБВ, являясь представителем подсемейства *Gammaherpesviridae*, обладает иммуносупрессивным действием, онкогенностью, способностью вызывать

аутоиммунные заболевания. ЭБВ-инфекция часто принимает хроническое рецидивирующее течение на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, многие аспекты патогенеза которого до настоящего времени не решены.

Иккес Л.А. фокусирует свое внимание на механизмах врожденного иммунитета. Этот акцент, по нашему мнению, весьма актуален. В последние годы значительно возрос интерес к иммунному ответу на самых ранних его стадиях, где высока роль врожденных механизмов, неразрывно связанных с процессами адаптивного иммунитета. Представляется чрезвычайно важным углубление нашего понимания эволюционирующих стратегий избегания/подавления вирусами сигнальных путей врожденного иммунитета, так как от этого зависит успех терапии. В этом мы имели возможность еще раз убедиться в ходе недавней пандемии коронавируса.

Вирусы герпеса ДНК-содержащие, и их патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, такие, как двухцепочечная ДНК, при попадании в клетки потенциально способны активировать внутриклеточные сенсоры врожденного иммунитета - cGAS-STING, TLR-рецепторы и др., которые, в свою очередь, индуцируют выработку интерферонов. Ряд герпесвирусов развил в ходе эволюции механизмы, позволяющие снизить активность этих путей и блокировать выработку интерферонов, что является одной из ключевых трудностей герпесвирусных инфекций.

Одной из частых форм проявления ЭБВ-инфекции является инфекционный мононуклеоз, значимость которого обусловлена широким распространением среди детей и подростков с тенденцией роста показателя заболеваемости. Полиморфизм клинических проявлений инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии, схожих с симптомами ряда заболеваний, требующих максимально быстрой постановки диагноза для своевременного назначения адекватной терапии и проведения соответствующих противоэпидемических мероприятий, также обосновывает необходимость более углубленного изучения клинической симптоматики и иммунопатологических аспектов инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр

вирусной этиологии на ранних этапах развития инфекционного процесса и поиска эффективных методов терапии.

Разработка новых подходов к иммунопатогенетической терапии инфекционного мононуклеоза является одним из важных направлений научных исследований с применением принципов доказательной медицины. В борьбе с вирусными инфекциями наряду с иммуномодулирующими, патогенетическими и симптоматическими препаратами исключительную роль играют этиотропные лекарственные средства, которые действуют на определенный этап репродукции вирусов. Однако в настоящее время медицина располагает небольшим количеством эффективных противовирусных средств против вируса Эпштейна–Барр. До настоящего времени нет данных о роли функциональной и миграционной активности нейтрофилов периферической крови, их фенотипах при инфекционном мононуклеозе и возможности терапевтического влияния на это звено иммунопатогенеза, что может помочь расширить возможности диагностики и лечения этого заболевания у детей и предотвратить персистенцию ЭБВ.

Таким образом, диссертационная работа Иккес Л. А., целью которой явилась оптимизация диагностики и терапии инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей на основании изучения особенностей фенотипического состава, фагоцитарной активности и хемилюминесцентного ответа нейтрофилов периферической крови у детей, посвящена безусловно актуальной проблеме – анализу современной клинической картины и ряда иммунопатогенетических механизмов при инфекционном мононуклеозе Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей.

### **Научная и практическая ценность диссертационной работы**

Научная значимость диссертационного исследования Иккес Л.А. обусловлена впервые проведенными углубленными исследованиями иммунопатогенеза с применением современных иммунологических подходов к оценке изменений изученных параметров при инфекционном мононуклеозе

Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей.

Любовь Александровна характеризует в своей работе клеточное звено врожденного иммунитета – нейтрофильные гранулоциты периферической крови, моноциты. Автором впервые показаны изменения функциональной и миграционной активности нейтрофилов периферической крови, представлен фенотип субпопуляционного состава нейтрофилов у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии в остром периоде заболевания. Обнаружено падение уровня двойных негативов по антигенам CD64 и CD15, что, по мнению автора, характеризует снижение провоспалительных свойств нейтрофилов, их миграционной и функциональной активностей.

Диссертант определила особенности хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом. В двух изученных возрастных группах (дети 3-6 лет и дети 7-11 лет) у больных инфекционным мононуклеозом наблюдалось достоверное снижение зимозан-индуцированной хемилюминесценции. Автор показала стимулирующее действие гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора на активность респираторного взрыва нейтрофилов, причем ответ нейтрофилов старшей возрастной группы был выше.

Впервые продемонстрированы изменения субпопуляционного состава моноцитов крови детей с инфекционным мононуклеозом в двух возрастных группах, характеризующиеся повышением количества провоспалительных (промежуточных) моноцитов и снижением содержания противовоспалительных (неклассических) моноцитов.

Автором впервые представлены особенности нарушения фагоцитарной активности моноцитов у детей с инфекционным мононуклеозом в зависимости от возраста, где у больных в возрасте 3–6 лет снижена фагоцитарная активность всех субпопуляций моноцитов, тогда как у детей с инфекционным мононуклеозом в возрасте 7–11 лет понижена фагоцитарная активность промежуточных и неклассических моноцитов. Впервые установлено

повышение фагоцитарной активности моноцитов под влиянием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора *in vitro* у детей с инфекционным мононуклеозом обеих возрастных групп.

### **Значимость полученных соискателем результатов для развития инфектологии и патологической физиологии**

Полученные результаты исследования имеют высокую ценность как для науки, так и для практической деятельности врачей инфекционистов и педиатров. Работа направлена на решение важной научной проблемы в области инфекционных болезней. Значимость диссертационной работы для инфектологии состоит в том, что автор доказал необходимость комплексного лабораторного обследования детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии при развитии нейтропении с включением определения показателей фенотипического состава, фагоцитарной активности и хемилюминесцентного ответа нейтрофилов крови и предложил алгоритм ведения пациента с инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии при помощи программы для ЭВМ для лечения заболевания в зависимости от клинико-лабораторных проявлений и нарушений макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета. Разработан и научно обоснован алгоритм ведения пациентов с инфекционным мононуклеозом с дифференцированным подходом к назначению иммуномодулирующей терапии. В качестве средства этиотропной терапии назначался препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b с высокоактивными антиоксидантами в соответствии с инструкцией производителя, доказана эффективность комбинированной терапии препаратами рекомбинантного ИФНа-2b с антиоксидантами и азоксимером бромидом у больных с инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии. Добавление в схему лечения азоксимера бромида – потенциального стимулятора фагоцитарной активности - способствовало улучшению функциональных свойств нейтрофильных гранулоцитов.

Диссертационная работа согласно поставленной цели, включает последовательное применение методов исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом с целью решения поставленных задач. Исследование клинических особенностей инфекционного мононуклеоза у детей в возрасте 3–6 и 7–11 лет выполнено по принципу наблюдательного исследования, дизайн клинических исследований имеет сравнительный открытый рандомизированный характер с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования. О достоверности результатов работы свидетельствует достаточный объем выборки (200 больных). Используются современные методы статистического анализа. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации. Диссертационная работа Л.А. Иккес выполнена на высоком методологическом уровне, материал представлен наглядно и убедительно.

Выводы достаточно аргументированы, логично вытекают из содержания работы и полностью соответствуют целям и задачам диссертационного исследования.

Автореферат диссертации полностью отражает основные положения диссертационной работы.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, и 6 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, WoS и PubMed. Материалы диссертации использованы в учебных пособиях «Инфекционные заболевания у детей: алгоритмы диагностики и терапии» (2020) и «Инфекционные заболевания у детей и их вакцинопрофилактика» (2022). Результаты работы неоднократно докладывались на конференциях.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы Иккес Любови Александровны представляют интерес для широкого круга врачей педиатров и инфекционистов. В связи с важностью для педиатрии проблем, рассмотренных в диссертации, и, учитывая полученные автором результаты, целесообразно продолжить научные исследования по данной теме.

Материалы проведенного исследования и его выводы рекомендуются для широкого использования в практическом здравоохранении, прежде всего – в работе педиатров, неонатологов, инфекционистов амбулаторно-поликлинической сети и стационаров.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов педиатрического и лечебного факультетов.

Результаты диссертации Иккес Л.А. рекомендуется внедрить в практику работы инфекционного стационара КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница» (г. Красноярск).

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Иккес Л.А. нет.

### **Вопрос**

В ходе обсуждения к диссертанту возник вопрос:

Можно ли создать математическую модель риска развития персистирующей формы ЭБВ-инфекции на основании полученных результатов клинико-иммунологических исследований?

### **Заключение**

Диссертационная работа Иккес Любови Александровны на тему «Роль изучения фенотипа и функционального состояния нейтрофилов и моноцитов в

иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Мартыновой Галины Петровны и доктора медицинских наук, профессора Савченко Андрея Анатольевича, является самостоятельной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований существенно дополнены имеющиеся представления об иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза и обоснована целесообразность патогенетической иммуностимулирующей терапии с учетом выявленных изменений макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета. Разработанный алгоритм ведения детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии позволит оптимизировать своевременную диагностику и терапию этого заболевания.

По актуальности темы, объему исследований, новизне и достоверности результатов, практической значимости и методическому уровню диссертационная работа Иккес Л.А. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции от 25.01.2024), а ее автор Л.А. Иккес достойна присуждения искомой степени по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертация, автореферат, настоящий отзыв обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедры детских инфекционных болезней и кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, протокол № 7 от 02 сентября 2024 г.

Мазанкова Людмила Николаевна  
Доктор медицинских наук  
(3.1.22. Инфекционные болезни)  
Профессор  
Заведующий кафедрой  
детских инфекционных болезней  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
Заслуженный врач России

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Мазанкова Л.Н.

Дыгай Александр Михайлович  
Доктор медицинских наук  
(3.3.3. Патологическая физиология)  
Профессор  
Заведующий кафедрой  
общей патологии и патофизиологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Академик РАН

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Дыгай А.М.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мазанковой Людмилы  
Николаевны и доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Дыгая  
Александра Михайловича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.

## Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич

Доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Мирзаев К.Б.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1

Телефон: (499) 252-21-04

e-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

Web-сайт: <http://www.rmapo.ru>