

Отзыв

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Цыбикова Намжила Нанзатовича на диссертацию Иккес Любови Александровны по теме: «Роль изучения фенотипа и функционального состояния нейтрофилов и моноцитов в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

В настоящее время все большее внимание привлекают исследования, связанные с ролью клеток врожденного иммунитета в иммунопатогенезе вирусных инфекций. Понимание патогенеза вирусных инфекций важно для создания рациональных схем лечения, включающих сочетание противовирусной этиотропной химиотерапии, иммунотерапии и симптоматического лечения.

Важнейшей особенностью герпесвирусных инфекций, в том числе вируса Эпштейна – Барр, определяющей их роль в патологии человека, является способность латентно персистировать в организме человека с нормальным иммунитетом и реактивироваться при ослаблении иммунной защиты.

В основе патогенетических изменений инфекционного мононуклеоза лежит лимфопролиферативный процесс, т. е. способность вызывать не гибель клеток, в которых происходит репродукция вируса Эпштейна – Барр, а, напротив, их патологическую пролиферацию. Также современные фундаментальные исследования свидетельствуют, что мишенью вируса Эпштейна – Барр являются не только лимфоидные клетки, но и нейтрофилы, которые являются ключевыми эффекторными и регуляторными клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета, и играют решающую роль в иммунопатогенезе широкого спектра заболеваний. В настоящее время система нейтрофильного фагоцитоза рассматривается в качестве одного из эффекторов

структурного гомеостаза, при этом уничтожение микроорганизмов является частным случаем функционирования.

С этой точки зрения в исследовании механизмов иммунной защиты при инфекционном мононуклеозе, ассоциированном с вирусом Эпштейна – Барр, важную роль играют не только показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, но и параметры гранулоцитарно-макрофагальной системы. В связи с чем, диссертационная работа Иккес Любови Александровны безусловно посвящена актуальной проблеме.

**Научная новизна исследования и полученных результатов,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые комплексно показаны изменения функциональной и миграционной активности нейтрофилов периферической крови, представлен фенотип субпопуляционного состава нейтрофилов у детей с острым инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

Автором определены особенности хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии и доказана способность гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора *in vitro* стимулировать активность респираторного взрыва нейтрофилов.

Автором впервые в работе продемонстрированы изменения субпопуляционного состава моноцитов крови детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии в двух возрастных группах. А также представлены особенности нарушения фагоцитарной активности моноцитов у детей с инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии в зависимости от возраста: у больных 3 – 6 лет обозначено снижение фагоцитарной активности всех субпопуляций моноцитов, тогда как у детей 7 – 11 лет – понижение фагоцитарной активности промежуточных и неклассических моноцитов. Впервые установлено повышение фагоцитарной активности моноцитов под влиянием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора *in vitro* у пациентов 3-11 лет с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

Автором также доказано регулирующее действие гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора *in vitro* на рецепторы нейтрофилов и моноцитов крови у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

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

Высокая степень обоснованности научных положений и практических рекомендаций определяется достаточным количеством клинических наблюдений, качеством проведенных исследований.

Статистическая обработка данных произведена с использованием современных статистических программ. Подтверждает достоверность представленного материала, а полученные результаты, выводы, вытекающие из диссертации, обоснованы.

Методология написания диссертационной работы согласно поставленной цели, включает последовательное применение методов исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 200 детей в возрасте от 3 до 11 лет с инфекционным мононуклеозом. Исследование клинических особенностей инфекционного мононуклеоза у детей выполнено по принципу наблюдательного исследования, дизайн клинических исследований представляет собой сравнительный открытый рандомизированный характер с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования.

Целью работы является оптимизация диагностики и терапии инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей на основании изменений фенотипа и функционального состояния нейтрофилов и моноцитов.

Выводы диссертационной работы соответствуют цели исследования, поставленным задачам и полностью обоснованы полученным результатам диссертационной работы.

Значимость полученных результатов для науки и практической деятельности

На основании данных, полученных в результате исследования, выявлены клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора, состояния преморбидного фона, определяющих тяжесть заболевания.

Выявленные изменения функциональной активности фагоцитирующих клеток у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии дают возможность разработать алгоритм ведения пациентов с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии с

дифференцированным подходом к назначению иммуномодулирующей терапии (Акт внедрения).

На основании оценки особенностей макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета заявлен патент на изобретение «Способ лечения инфекционного мононуклеоза у детей» (№ 2023133559 от 18.12.2023 г.).

Оценка структуры и содержания диссертации.

Диссертационная работа Иккес Любови Александровны представляет собой научно-клиническое исследование. Выполненное в классическом стиле. Материалы диссертации представлены на 195 страницах машинописного текста, иллюстрированы 17 таблицами и 39 рисунками. Список литературы состоит из 252 источников, в том числе 132 отечественных и 120 зарубежных авторов. Текст работы состоит из введения, основной части, выводов, практических рекомендаций.

В конце диссертации приводится список литературы, сокращений и иллюстраций, используемых в работе. Главы диссертации логично построены, дополнены таблицами и графиками, что образует полноценное восприятие материала. Стиль изложения – научный.

Введение содержит обоснование актуальности выбранной темы, сформулированы ее цель, последовательно изложены задачи диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, информацию об апробации полученных результатов, общую характеристику работы.

Первая глава диссертации (Обзор литературы) содержит достаточно современную имеющуюся в литературных источниках информацию по исследуемой теме.

Вторая глава содержит информацию о материалах и методах исследования, детально представлена характеристика обследуемых групп и методики исследования, дизайн и методы статистической обработки.

Сначала указан ретроспективный анализ историй болезни пациентов с 2018 по 2018г, далее отбор больных методом сплошной выборки при поступлении в инфекционный стационар. Основную группу составило 200 детей, больных инфекционным мононуклеозом, ассоциированным с ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А в возрасте от 3 до 11 лет. Пациенты 3–7 лет – 54,5 % (109 / 200 чел.), 7–11 лет – 45,5 % (91 / 200 чел.). Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте 3–11 лет с инфекционным

мононуклеозом средней и тяжелой степени тяжести. В главе также даны критерии исключения пациентов в исследуемые группы.

Автором детально изложены методы ИФА, ПЦР диагностики, а также современные иммунологические методы, использованные в работе. Объем исследований представляется достаточным, выбранные методы соответствуют цели работы.

Третья глава содержит результаты собственных исследований. Описана общая характеристика 200 обследованных больных инфекционным мононуклеозом, представлены характерные лабораторные изменения. В работе отражены клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей в возрасте 3-11 лет в зависимости от этиологического фактора.

В четвертой главе автором представлено изменение состояния макрофагальнофагоцитарного звена иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии. Приводится характеристика фенотипического состава нейтрофилов крови у 76 детей в возрасте 3-6 и 7-11 лет с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

Далее приведены особенности хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови у 85 детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии в тех же возрастных группах. Автор также показывает способности гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора увеличивать количество нейтрофилов в периферической крови и усиливать их хемотаксическую активность.

При изменении субпопуляционного состава моноцитов у пациентов с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии автор описывает повышение процентного содержания промежуточных моноцитов ($CD14^{++}CD16^{+}$) и снижение относительного количества неклассических ($CD14^{+}CD16^{+}$) моноцитов. Также выявлены нарушения фагоцитарной активности моноцитов на фоне изменения их субпопуляционного состава.

Автор заключает, что часовая инкубация моноцитов с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором *in vitro* повлияла на их фагоцитарную активность в двух возрастных группах пациентов с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

В пятой главе проводится оценка эффективности различных методов лечения инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей в возрасте 3-6 и 7-11 лет. Представлен персонализированный алгоритм ведения пациентов с манифестной формой инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии на основании изменений макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета.

Заключительная глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов. Написано интересно с привлечением литературных данных, текст читается легко, иллюстрирован таблицами и рисунками. Раздел написан в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Автор обосновывает свои позиции, исходя из полученных результатов.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации в полном объеме отражает содержание диссертационной работы и соответствует нормативным требованиям. Ключевые положения диссертации обсуждены на научно-практических конгрессах регионального и федерального уровня.

Соответствие содержания диссертации паспорту исследования

Область исследований, представленная в диссертации соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) в пунктах 1, 2, 3 и 4 как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) в пунктах 1, 2, 6, 7, 8 и 11 как области медико-биологических наук, изучающей особенности этиологического фактора, механизмы развития патологического процесса, состояние защитных и приспособительных реакций организма в ответ на внедрение инфекционного агента, определяющих исходы заболевания, новые подходы к этиотропной терапии, в том числе Инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях автора

Результаты представлены в публикациях, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные

результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 6 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, WoS и PubMed. Материалы диссертации использовались в учебных пособиях.

Научное исследование в 2018 году поддержано грантом «Внутривузовские гранты для молодых ученых и обучающихся» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России на получение грантов от 25 июля 2018 г. № 465 осн. Проект «Оптимизация иммунотерапии инфекционного мононуклеоза у детей путем ремоделирование дисфункций нейтрофильных гранулоцитов периферической крови».

Получена форма уведомления о приеме и регистрации заявки патента на изобретение «Способ лечения инфекционного мононуклеоза у детей» (№W23074027 от 18.12.2023).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Данные, полученные при проведении диссертационного исследования, позволили разработать персонализированный алгоритм ведения пациентов с манифестной формой инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии на основании изменений макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета, который рекомендуется использовать в работе инфекционного стационара. Также результаты диссертационной работы могут быть внедрены в учебный процесс.

Личный вклад автора

Автором диссертации сформулированы цели и задачи, определены материалы и методы исследований, проведен анализ современных научных литературных источников по теме диссертационного исследования. С участием автора определены группы наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения, создан дизайн исследования. Автором лично осуществлялась курация всех пациентов, интерпретация лабораторно-инструментальных данных, создана база данных. Автором проведена оценка полученных результатов, статистический анализ, определена клиническая и научная значимость результатов диссертационного исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

Вопросы и замечания к работе

Положительно оценивая представленную диссертацию, в ходе дискуссии прошу ответить на следующие вопросы:

1. Можно ли связать клинические проявления инфекционного мононуклеоза у детей с изменениями фенотипа и функциональной активности клеток врожденного иммунитета?
2. В целом и кратко, охарактеризуйте основные механизмы влияния нейтрофилов и моноцитов на клетки адаптивного иммунитета (и их противовирусную активность) при инфекционном мононуклеозе.
3. Насколько взаимосвязана роль нейтрофилов и моноцитов в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза?
4. Как Вы считаете, зависит ли фенотип и функциональная активность нейтрофилов и моноцитов у детей с инфекционным мононуклеозом от тяжести заболевания?

Резюмируя вышесказанное по диссертационной работе Л.А. Иккес, можно отметить актуальность темы исследования, научную новизну и практическую значимость работы. В работе использованы современные методы исследования, достаточный объем выборки больных согласно с целью и задачами исследования. Вышесказанные замечания в целом не снимают значимости работы. Автореферат и опубликованные работы отражают основные положения диссертации.

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 Андрей Анатольевича, является самостоятельной научно-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 макрофагальнофагоцитарного звена иммунитета. Разработанный алгоритм ведения детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии позволит оптимизировать своевременную диагностику и терапию этого заболевания.

По актуальности, объему исследований, методическому обеспечению и полученным результатам диссертация Иккес Любови Александровны соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции от 26 января 2023 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки от 01.07.2015 №662, в редакции от 08.06.2017), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.046.01.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук по специальности

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки),

профессор, заведующий кафедрой патологической

физиологии ФГБОУ ВО «Читинская

государственная медицинская академия»

Минздрава России

Цыбиков Намжил Нанзатович

Подпись д.м.н., профессора Цыбикова Намжила Нанзатовича заверяю:
И.О. начальника отдела кадров Вдовина Е.А.

«10». сентября 2024 г.

Полное наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сокращенное название: ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России

Адрес: 672000, Российская Федерация, Забайкальский край, г. Чита, Бабушкина, 46.

Тел.: 8 (3022) 35-43-24

e-mail: pochta@chitgma.ru