

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России Цыбикова Намжила Нанзатовича на диссертацию Анисимовой Анны Александровны по теме: «Особенности фенотипа НК-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении препаратами прямого противовирусного действия», представленной 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

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) представляет собой значительную проблему в современной медицинской практике вследствие высокой распространённости заболевания и высокого уровня смертности. Длительная персистенция вируса гепатита С в организме вызывает каскад патологических изменений, начиная от минимальных гистологических нарушений и заканчивая прогрессирующим фиброзом печени, циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой.

Несмотря на высокую эффективность противовирусной терапии с использованием препаратов прямого противовирусного действия (ППВД), обеспечивающую эрадикацию вируса более чем в 95% случаев и существенно улучшающую прогноз заболевания, некоторые последствия хронической инфекции остаются необратимыми. В частности, не всегда удаётся полностью восстановить функциональные способности печени и других органов, подвергшихся длительному патологическому воздействию хронической инфекции.

В последнее время все больше исследований сосредоточено на изучении роли клеток врожденного иммунитета в патогенезе вирусных инфекций. Понимание механизмов развития вирусной инфекции — ключевой аспект, позволяющий проследить путь вируса от его проникновения в организм до выздоровления, хронизации или развития смертельных осложнений. Без этих

знаний современная вирусология, патофизиология и медицинская практика были бы существенно ограничены.

НК-клетки (естественные киллеры) являются важными эффекторными клетками врожденного иммунитета, обеспечивающими первую линию защиты организма от вирусных инфекций. Они составляют значительную часть лимфоцитарной популяции в печени, где их доля составляет 30-50%. НК-клетки играют ключевую роль в контроле инфекции, вызванной вирусом гепатита С, путем селективного уничтожения инфицированных вирусом гепатоцитов. Кроме того, они выполняют антифибротическую функцию, включая элиминацию активированных звездчатых клеток печени.

Однако при хронической инфекции наблюдается нарушение функциональной активности НК-клеток, что способствует персистенции вируса и прогрессированию фиброза печени. Эти изменения в работе НК-клеток представляют собой сложный и многогранный процесс, требующий дальнейшего исследования.

Изучение роли НК-клеток в реализации иммунного ответа и развитии фиброза печени у пациентов с ХВГС позволит провести анализ иммунных механизмов, влияющих на фиброз печени и определить потенциал восстановления иммунной дисфункции. В связи с чем, диссертационная работа Анисимовой Анны Александровны, безусловно посвящена актуальной проблеме.

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

Исследование посвящено значимой для науки и практики проблеме ХВГС и роли НК-клеток в процессах хронизации инфекции, прогрессирования фиброза печени и нарушения иммунной регуляции. Положения, выносимые на защиту, соответствуют заявленной специальности.

Целью работы является установить особенности фенотипа НК-клеток у пациентов с ХВГС в зависимости от генотипа вируса и степени фиброза печени до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия. Для достижения цели автор решил ряд задач, используя современные и адекватные методики.

Высокая степень обоснованности научных положений и практических рекомендаций определяется достаточным количеством клинических наблюдений, качеством проведенных исследований. Для анализа данных использовались современные методы статистической обработки, что позволяет считать результаты достоверными, а выводы — обоснованными, с точки зрения доказательной медицины. Практические рекомендации аргументированы фактами, полученными в результате работы.

Личный вклад автора подтверждается его участием на всех этапах исследования: от планирования и анализа литературы до сбора, систематизации и статистической обработки данных, а также интерпретации результатов. Автором сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Результаты исследования неоднократно представлялись на научных мероприятиях различного уровня.

Достоверность и научная новизна полученных автором результатов

Достоверность полученных результатов исследования обеспечена репрезентативной выборкой, включающей 112 пациентов с ХВГС и 46 здоровых лиц, составивших группу контроля. Для сбора, обработки и представления данных использовались современные методы и технологии, соответствующие актуальным стандартам. Дизайн исследования был тщательно разработан с учетом специфики каждого этапа и направлен на достижение поставленных целей. Сформированные для анализа группы пациентов являются сопоставимыми и репрезентативными, что позволяет корректно интерпретировать результаты. Методы лабораторного обследования соответствуют современным диагностическим стандартам и протоколам, что обеспечивает высокую точность и надежность полученных данных.

Анной Александровной впервые установлена возможность обратного развития фиброза печени после терапии ПППД в ранние сроки. Изучены фенотипические характеристики NK-клеток у пациентов с ХВГС в зависимости от генотипа вируса и стадии фиброза печени до и после терапии ПППД. Выявлены значительные нарушения в количественном и субпопуляционном составе NK-клеток: снижение регуляторных CD56^{bright} и увеличение цитотоксических CD56^{dim}.

клеток, что свидетельствует о нарушении регуляторного и цитокинового ответа при ХВГС. Установлена двойственная роль НК-клеток в патогенезе ХВГС: одновременное присутствие активированных эффекторных популяций, ассоциированных с противовирусным ответом, и супрессорных субпопуляций, способствующих персистенции вируса и хронизации заболевания. Доказаны сохраняющиеся нарушения функциональной активности НК-клеток после достижения устойчивого вирусологического ответа. Установлены особенности фенотипа НК-клеток при разных стадиях фиброза печени и его динамики при леченииПППД. Разработан интегральный показатель — иммунорегуляторный коэффициент цитотоксической активности (ИКЦА), основанный на соотношении активирующих и ингибирующих рецепторов НК-клеток, позволяющий прогнозировать динамику ФП после успешной терапииПППД.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 1 патент на изобретение, 6 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, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конгрессах и конференциях различного уровня.

Значимость полученных результатов для науки и практической деятельности

На основании данных, полученных в результате исследования, были выявлены особенности субпопуляционного состава НК-клеток у пациентов с ХВГС до и после проведения терапииПППД. Эти данные способствуют углубленному пониманию иммунных механизмов, участвующих в патогенезе ХВГС и обеспечивающих длительную персистенцию вируса.

Проведен анализ возможных причин отсутствия изменения степени фиброза печени после элиминации вируса. Предложен метод оценки динамики ФП после успешной терапииПППД, который позволяет идентифицировать группы риска

(вероятность прогрессирования ФП) среди пациентов с ХВГС, достигших устойчивого вирусологического ответа.

Теоретические и практические аспекты исследования успешно интегрированы в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом послевузовского образования ФГОУ ВО КрасГМУ им.проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого». Материалы диссертации использовались в учебных пособиях.

Вариантом внедрения полученных результатов исследования стал патент на изобретение (№ 2841837 от 17.06.2025).

Содержание диссертационной работы

Диссертационная работа Анисимовой Анны Александровны имеет стандартную структуру, изложена на 168 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 21 рисунком. Она состоит из введения, обзора литературных источников (1 глава), материалов и методов исследования (2-я глава), описания результатов собственных исследований (3 и 4 главы), обсуждения результатов исследования. В конце диссертации приводится список литературы, сокращений и иллюстраций, используемых в работе. Список литературы состоит из 178 источников, в том числе 35 отечественных и 143 зарубежных авторов.

Главы диссертации логично построены, дополнены таблицами и графиками, что образует полноценное восприятие материала. Стиль изложения – научный.

Во введении автор обосновывает актуальность выполненного исследования, отражает научную новизну и научно-практическую значимость работы, степень разработанности выбранной темы, представляет положения выносимые, выносимые на защиту, информацию об апробации полученных результатов. Цель сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели и отражают содержание диссертации в целом.

В обзоре литературы содержится современная имеющаяся в литературных источниках информация по исследуемой теме. В главе представлены особенности патогенеза ХВГС и современные представления о формировании фиброза печени, основные механизмы противовирусной и антифиброзной активности НК-

клеток. Анализ научных публикаций подтверждает актуальность темы диссертации и указывает на недостаточное освещение роли НК-клеток в патогенезе ХВГС.

В главе «Материалы и методы исследования» указаны критерии включения пациентов в исследование, детально представлена характеристика обследуемых групп и методики исследования, дизайн и методы статистической обработки. Объем исследований представляется достаточным, выбранные методы соответствуют цели работы.

Третья глава содержит результаты собственных исследований. Приведена клинико-лабораторная характеристика больных ХВГС. Представлена частота распространения генотипов вируса и степени фиброза печени среди обследованных пациентов. Детально изучены взаимосвязи клинических, биохимических, вирусологических и инструментальных данных между собой. Показано, что больные ХВГС, вызванным 3 генотипом вируса, демонстрируют ускоренные темпы фиброгенеза, по сравнению с пациентами с 1 генотипом, независимо от других факторов риска.

В четвертой главе автором приведены результаты исследования в соответствии с основной целью диссертации. Приводится характеристика фенотипического состава НК-клеток у больных ХВГС до и после терапииПППД, в зависимости от генотипа вируса, степени фиброза печени и его динамики после достижения УВО. Слабая зависимость выявленных изменений в составе НК-клеток от генотипа свидетельствует о наличии общей реакции иммунной системы на персистенцию вируса, а не о специфическом ответе на конкретный генотип.

Далее автор показывает различные изменения субпопуляционного состава НК-клеток в зависимости от степени фиброза печени и его динамики после достижения УВО. Связывает функциональный дисбаланс в субпопуляционном составе регуляторных и цитотоксических НК-клеток с активностью воспалительных процессов и уровнем фиброза в печени.

Соотношение популяций НК-клеток, экспрессирующих CD38 и CD73 в различных комбинациях, отражает баланс между их цитотоксической и

противовоспалительной активностью. Данный параметр может играть ключевую роль в определении механизмов развития фиброза печени.

Для прогноза динамики ФП у больных ХВГС достигших УВО, рассчитан иммунорегуляторный коэффициент цитотоксической активности (ИКЦА), представляющий собой соотношение процентного количества $CD38^+CD73^-$ NK-клеток к процентному количеству $CD38^-CD73^+$ NK-клеток

В заключительной главе диссертации автор анализирует полученные результаты исследования и сопоставляет их с данными литературы. В целом раздел написан понятно, интересно с привлечением литературных данных, текст читается легко. Автор обосновывает свои позиции, исходя из полученных результатов.

Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания диссертации. Сформулированы практические рекомендации. Удобно представлен полный список сокращений. Список литературы выполнен в соответствии с требованиями ГОСТ, содержит достаточное количество современных источников, опубликованных в высокорейтинговых журналах.

Аннотация в краткой форме отражает содержание диссертации по всем разделам, соответствует нормативным требованиям, содержит список опубликованных работ по теме диссертации. Ключевые положения диссертации обсуждены на научно-практических конгрессах регионального и федерального уровня.

Представленная работа соответствует пунктам паспорта 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, хронического вирусного гепатита С и паспорту научной специальности 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 терапии, в том числе хронического вирусного гепатита С.

Вопросы:

1. Каковы патогенетические механизмы, обуславливающие более высокую частоту развития выраженного фиброза (стадии F3-F4 по METAVIR) у пациентов, инфицированных 3-м генотипом HCV, по сравнению с 1-м генотипом, при отсутствии значимых различий по длительности заболевания?
2. Какова корреляция между длительностью инфицирования HCV (более 10 лет) и кумулятивным риском формирования цирроза печени (F4 по METAVIR) с учетом поправки на генотип вируса и демографические характеристики?
3. Каковы гистологические и биохимические маркеры, подтверждающие регресс фиброза печени у 26,5% пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО) на терапию препаратами прямого противовирусного действия (ППВД)?
4. Какие патофизиологические процессы лежат в основе увеличения показателей жесткости печени (по данным эластометрии) у 6,1% пациентов с 3-м генотипом HCV, несмотря на достижение УВО?
5. Каков патофизиологический смысл порогового значения ИКЦА $\geq 47,54$ для прогнозирования отсутствия регресса фиброза, и отражает ли это преобладание провоспалительного фенотипа NK-клеток над противовоспалительным?

Заключение

Диссертационная работа Анисимовой Анны Александровны на тему: «Особенности фенотипа NK-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении препаратами прямого противовирусного действия», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой

на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи – изучение иммунопатогенеза ХВГС и прогноза динамики фиброза печени после достижения устойчивого вирусологического ответа, что имеет существенное значение для развития специальностей инфекционные болезни и патологическая физиология.

Работа Анисимовой Анны Александровны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой патологической
физиологии ФГБОУ ВО «Читинская
государственная медицинская академия»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Н.Н. ЦЫБИКОВ

« 19 » 11 2025 г.

Адрес: 672000, Российская Федерация,
Забайкальский край, г.Чита, Бабушкина, 46.
Тел.: 8 (3022) 35-43-24
e-mail: pochta@chitgma.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Н.Н. Цыбикова заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения
высшего образования «Читинская государственная медицинская
академия» Минздрава России,
кандидат философских наук

Волнина Наталья Николаевна