

МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Воровского ул., 64, Челябинск, Россия, 454092
тел.: (351) 240-20-20
e-mail: kanc@susmu.su,
ОКПО 01965538, ОГРН 1027403890865,
ИНН 7453042876/КПП 745301001,

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора, проректор по
образовательной деятельности

О.С. Абрамовских

24 ноября 2025

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Анисимовой Анны Александровны «Особенности фенотипа NK-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении препаратами прямого противовирусного действия» 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 диссертации

Диссертационная работа Анисимовой Анны Александровны «Особенности фенотипа NK-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении препаратами прямого противовирусного действия» посвящена решению значимой проблемы современной инфектологии и патологической физиологии, связанной с возможными исходами хронического вирусного гепатита С (ХВГС). Несмотря на высокую эффективность современной противовирусной терапии, обеспечивающей достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), у ряда пациентов после эрадикации возбудителя сохраняются нарушения функций печени, обусловленные длительной предшествующей персистенцией вируса. Ключевым звеном в патогенезе этих процессов является дисфункция иммунной системы, которая может сохраняться даже после элиминации вируса.

Вопрос о роли NK-клеток в патогенезе ХВГС активно исследуется на современном этапе. Фундаментальные и клинические исследования сформировали понимание роли NK-клеток не только в противовирусной защите, но и в процессах хронизации инфекции, прогрессирования фиброза печени и нарушений иммунной регуляции. В настоящее время охарактеризованы основные механизмы подавления функциональной активности NK-клеток, опосредованные хронической HCV-инфекцией, к которым относятся прямое воздействие вирусных белков на рецепторный аппарат NK-клеток и косвенная модуляция через индукцию иммуносупрессивных цитокинов в микроокружении печени. Установлена связь между вирус-индуцированной дисрегуляцией иммунной системы и развитием фиброза печени (ФП), отмечена вариабельность ответа на лечение со стороны гетерогенных субпопуляций NK-клеток. Дифференцированный ответ различных подгрупп NK-клеток и патогенетические механизмы некрозовоспалительных процессов в печени при ХВГС до настоящего времени изучены недостаточно. Помимо прямой цитотоксической активности в отношении инфицированных гепатоцитов они оказывают антифибротический эффект, вызывая апоптоз активированных звездчатых клеток печени. Таким образом, при ХВГС формируется сложный феномен дисрегуляции NK-клеток, который, с одной стороны, способствует персистенции вируса, а с другой — прогрессированию фиброза. Детальные

механизмы этой дисфункции и ее обратимость после УВО остаются малоизученными. В связи с этим, комплексное исследование, представленное в диссертационной работе Анисимовой А.А., по углубленному изучению роли НК-клеток в иммунопатогенезе ХВГС, оценка потенциала восстановления их функционального статуса после эрадикации вируса и анализ вклада иммунных механизмов в прогрессирование фиброза печени, является актуальным и научно обоснованным. Полученные результаты имеют важное значение для разработки стратегий управления отдаленными исходами ХВГС у пациентов, достигших УВО.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Анисимовой А.А. выполнялась в рамках комплексной темы НИР ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России по теме: «Особенности изменений фенотипа НК-клеток у больных ХВГС при лечении препаратами прямого противовирусного действия», номер государственной регистрации 123060900006-5. Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Научная новизна, достоверность и ценность полученных результатов

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации А. А. Анисимовой, бесспорна. Автором представлены новые данные о роли НК-клеток в иммунопатогенезе ХВГС и формировании фиброза печени. В ходе исследования впервые выявлены нарушения в субпопуляционном составе НК-клеток у больных ХВГС, характеризующиеся снижением уровня регуляторных CD56^{bright}- и увеличением доли цитотоксических CD56^{dim} НК-клеток, что свидетельствует о дисбалансе регуляторного и цитокинового ответа.

Диссертантом впервые выявлены особенности фенотипа НК-клеток на разных стадиях ФП. Получены новые знания о динамике фиброза печени на фоне достижения УВО. Установлено, что регресс фиброза связан не только с элиминацией вируса, но и с изменениями фенотипа НК-клеток. Впервые разработан интегральный показатель — иммунорегуляторный коэффициент цитотоксической активности (ИКЦА), позволяющий прогнозировать динамику фиброза печени после УВО.

Обоснованность научных положений и выводов

Диссертационная работа Анисимовой А.А. согласно поставленной цели, включает последовательное применение методов исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом для решения поставленных задач. Обоснованность научных положений и выводов доказывается адекватностью методологических подходов, а также использованием современных методов статистического анализа.

Работа выполнена в дизайне открытого сравнительного исследования. О достоверности результатов диссертационной работы свидетельствует репрезентативность выборки (112 больных ХВГС и 46 здоровых лиц, составивших группу контроля), четко сформулированные критерии включения и невключения в исследование. В работе использованы современные иммунологические методы исследования фенотипа НК-клеток с использованием проточной цитометрии. Результаты комплексных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования систематизированы, изложены в главах собственных исследований, представлены в доступной форме (таблицы, графики полученных значений), что позволило автору сделать обоснованные заключения и выводы.

Научные положения, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, научно обоснованы, статистически достоверны, аргументированы, отражают суть исследования, удовлетворяют современным требованиям, предъявляемым к научным работам, и соответствуют названию работы, цели и поставленным задачам.

Значимость полученных результатов для науки и клинической практики

Работа направлена на решение важной научной задачи в области инфекционных болезней и патологической физиологии. Полученные результаты исследования имеют высокую значимость, как для науки, так и для практической деятельности врачей инфекционистов - оценке роли НК-клеток в патогенезе ХВГС, что может быть использовано для определения стратегии оптимального алгоритма ведения пациентов с продвинутым фиброзом печени.

На достаточном фактическом материале с применением современных методов проточной цитометрии выполнено изучение фенотипических характеристик НК-клеток у пациентов с ХВГС в зависимости от генотипа вируса и стадии ФП до и после проведения терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД). Установлены значительные нарушения в количественном и субпопуляционном составе НК-клеток, проявляющиеся в снижении числа регуляторных CD56^{bright} и увеличении доли цитотоксических CD56^{dim} НК-клеток, что свидетельствует о нарушении регуляторного и цитокинового ответа при ХВГС. Впервые разработан интегральный показатель – иммунорегуляторный коэффициент цитотоксической активности (ИКЦА), основанный на соотношении активирующих и ингибирующих рецепторов НК-клеток. Определено пороговое значение ИКЦА (47,54), позволяющее прогнозировать динамику ФП после успешной терапии ПППД.

Проанализированы возможные причины отсутствия изменения степени ФП после эрадикации вируса. Предложен способ оценки динамики ФП после успешной терапии ПППД, который позволит выявить группы риска прогрессирования фиброза и развития ГЦК среди пациентов с ХВГС, достигших УВО.

Получен патент РФ на изобретение № 2841837 от 17.06.2025 «Способ прогнозирования отсутствия снижения степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С после лечения препаратами прямого противовирусного действия». Метод позволяет персонализировать подход к динамическому наблюдению за пациентами, достигшими УВО.

Материалы диссертации достаточно полно отражены в 11 печатных работах, в том числе получен 1 патент на изобретение РФ, опубликовано 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.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 179 источниками, из которых 144 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 29 таблиц и 21 рисунка.

Структура диссертационной работы логична и полностью раскрывает содержание исследования.

Во введении автором показана актуальность темы исследования, степень ее разработанности, определены цель и задачи исследования, обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень достоверности результатов исследования, методология и методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, указаны этапы апробации результатов исследования.

В обзоре литературы отражены современные представления об изучаемой теме: актуальные данные об особенностях иммунопатогенеза ХВГС, механизмах противовирусной и антифибротической активности НК-клеток.

Диссертантом достаточно глубоко проанализированы имеющиеся данные литературы и полностью обоснованы задачи и выбранная методология исследования.

Дизайн исследования, описанный во второй главе, соответствует поставленным целям и задачам. С помощью комплекса клинико-лабораторных, инструментальных, иммунологических и статистических методов исследований были проведено сравнительное когортное исследование 112 больных ХВГС.

В главе 3 представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХВГС до и после леченияПППД. Автором сделан вывод о том, что инфицирование 3 генотипом ВГС может быть расценено как неблагоприятный прогностический фактор регресса фиброза печени после достижения УВО в результате леченияПППД.

В главе 4 представлены особенности фенотипа NK-клеток у больных ХВГС до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия в зависимости от генотипа вируса, стадии фиброза печени. В качестве прогностического критерия возможного прогрессирования фиброза печени после достижения УВО рекомендуется рассчитывать иммунорегуляторный коэффициент цитотоксической активности (ИКЦА= $CD38^{+}CD73^{-}$ NK-клетки / $CD38^{-}CD73^{+}$ NK-клетки).

В главе 5 представлено обсуждение результатов работы в сравнительном аспекте с современными научными парадигмами и данными литературы. Показано, что вне зависимости от генотипа и степени фиброза печени у всех больных до лечения наблюдалось снижение абсолютного и относительного количества NK-клеток. После успешного лечения и эрадикации HCV количество NK-клеток не восстановилось до контрольных показателей и не имело значимых отличий от исходного уровня у пациентов с 1 и 3 генотипами и разными стадиями ФП. Только в группе с положительной динамикой ФП абсолютный уровень NK-клеток стал значительно выше, чем в группе с отсутствием регресса. Также у всех больных регистрировался высокий уровень цитотоксических NK-клеток. Количество цитокин-продуцирующих NK-клеток не зависело от генотипа вируса, но зависело от тяжести фиброза печени - снижалось по мере его прогрессирования.

Дисбаланс клеточного состава в виде снижения количества NK-клеток экспрессирующих $CD38^{+}$ и повышения - с экспрессией $CD73^{+}$ не был связан с определенным генотипом и стадией ФП. Соотношение $CD38^{+}CD73^{-}$ и $CD38^{-}CD73^{+}$ NK-клеток отражает баланс между их цитотоксическими и противовоспалительными функциями, что в итоге может определять механизмы формирования фиброза.

Выводы и рекомендации логично вытекают из фактического материала и соответствуют поставленным задачам.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Установленные особенности субпопуляционного состава NK-клеток у больных ХВГС до и после проведения терапииПППД, помогают лучше понять особенности иммунных нарушений, способствующих длительной персистенции HCV в организме и влияющих на формирование фиброза печени. Теоретические и практические аспекты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Результаты исследования могут быть внедрены в практическое здравоохранение в виде способа оценки динамики ФП после успешной терапииПППД, который позволил выявить группы риска (вероятность прогрессирования ФП) среди пациентов с ХВГС, достигших УВО и возможно, выявить в дальнейшем группы высокого риска ГЦК.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации содержит необходимые характеристики работы, отражает ее результаты, включает практические рекомендации и выводы. Содержание автореферата в полной мере соответствует основным положениям диссертации.

Замечания по работе

1. В основе патогенеза внепеченочных проявлений ХВГС лежит развитие хронической иммунной патологии. Пальмарная эритема и телеангиоэктазии это проявления печеночно-клеточной недостаточности. Внепеченочные проявления это многочисленные проявления смешанной криоглобулинемии (криоглобулинемический васкулит, мембрано-пролиферативный гломерулонефрит) сахарный диабет 2 типа, нейрокогнитивные нарушения, В-клеточные нехожжиинские лимфомы, язвы роговицы Мурена, патология щитовидной железы и другие. И именно в контексте проводимого исследования было бы целесообразно изучить именно частоту внепеченочных проявлений у пациентов с изучаемыми генотипами ХВГС, динамику их клинических проявлений на фоне изучения фенотипа НК клеток при прогрессировании стадии фиброза печени.

2. В работе есть отдельные стилистические ошибки.

Имеющиеся стилистические погрешности в тексте диссертации не снижают её значимость и не влияют на общее положительное впечатление о работе.

К автору работы есть ряд уточняющих вопросов:

1. По данным мета-анализа 19 исследований, проведенного Z. Kayali et al., в среднем в 44% случаев у пациентов с внепеченочной манифестацией ХВГС наблюдается криоглобулинемия, частота которой варьирует в широком диапазоне – от 19 до 71%. Были ли среди пациентов клинические проявления смешанной криоглобулинемии и другие внепеченочные проявления?
2. Чем может объясняться отсутствие нормализации АЛТ у 15% пациентов после достижения УВО?
3. Согласно дизайну в исследование не включались пациенты с рядом коморбидных заболеваний, которые могли «повлиять на чистоту эксперимента (гормонозависимые эндокринные заболевания, онкологические новообразования, аутоиммунные заболевания)», ко-инфекции другими вирусами, а также прием гепатотоксичных препаратов и алкоголя. Оценивались ли показатели стеатоза и наличие метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) перед включением в исследование?
4. Когда после завершения противовирусной терапии проводилось исследование фиброза – одновременно с оценкой УВО или в более поздние сроки? Если одновременно с УВО, то можно ли расценивать снижение показателей эластичности печени через 12 недель после завершения противовирусной терапии как истинный регресс фиброза?
5. Хотелось бы уточнить параметры фиброза и демографические характеристики группы пациентов, на которых была апробирована методика «Способ прогнозирования отсутствия снижения степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С после лечения препаратами прямого противовирусного действия».
6. Согласно существующим нормативным документам (клинические рекомендации, Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. N 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми») пациенты с ХВГС и фиброзом 3 и 4 стадии после достижения УВО подлежат пожизненному наблюдению в связи с риском развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Как предложенный коэффициент (ИКЦА) и определённые его пороговые значения позволят оптимизировать диспансерное наблюдение за пациентами с продвинутым фиброзом и циррозом печени после излечения ХВГС? Возможно ли его использование в выделении групп высокого риска ГЦР?

Высказанные замечания и вопросы не снижают ценность и полезность проведенной работы, а лишь подчеркивают наш интерес к проведенному исследованию.

Заключение

Диссертационная работа Анисимовой Анны Александровны на тему: «Особенности фенотипа НК-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении препаратами прямого противовирусного действия», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), в которой на основании выполненного автором исследования, содержится решение актуальной научной задачи – оценке роли НК-клеток в иммунопатогенезе хронического вирусного гепатита С, развитии фиброза печени и прогнозировании его динамики после лечения препаратами прямого противовирусного действия, что имеет существенное значение для медицины, а именно для инфекционных болезней и патофизиологии.

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 кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Отзыв на диссертационную работу Анисимовой Анны Александровны заслушан и обсужден на совместном заседании кафедры инфекционных болезней и кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «20» ноября 2025 г., протокол № 1.

Отзыв составили:

заведующий кафедрой
инфекционных болезней,
доктор медицинских наук
(14.01.09 Инфекционные болезни,
14.02.02 Эпидемиология),
доцент

Алена Борисовна Конькова-Рейдман

заведующий кафедрой
патофизиологии,
доктор медицинских наук
(3.3.3 Патологическая физиология),
профессор

Михаил Владимирович Осиков



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Адрес: 454141, Российская Федерация, Уральский Федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64 Официальный сайт: <https://susmu.su/> Телефон +7 (351) 232-74-76; +79043073017; E-mail: kanc@chelsma.ru; Sinitskiyai@yandex.ru