

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора, доктора медицинских наук К.А. Попугаева на диссертацию Шкурникова Максима Юрьевича «Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы исследования

За более чем два года пандемии COVID-19 было собрано много информации о различных вариантах вируса SARS-CoV-2 и особенностях течения заболевания. Достаточно много научно-исследовательских работ посвящено поиску маркеров тяжести течения COVID-19. Результаты ряда исследований продемонстрировали взаимосвязь тяжести течения заболевания с генотипом главного комплекса гистосовместимости класса 1 (ГКГС-I), молекулы которого являются ключевыми медиаторами первых звеньев развития специфического иммунного ответа на заражение вирусом SARS-CoV-2. В большинстве случаев исследователи не ставят акценты на возрасте и наличии сопутствующих заболеваний у переболевших, хотя данные факторы играют важную роль в формировании иммунного ответа к COVID-19, к тому же основная часть работ посвящена первой волне пандемии. Кроме того, выявлены закономерности между профилем микроРНК в ткани лёгких и плазме крови и тяжестью заболевания. Однако практически отсутствуют исследования, посвященные изучению вклада микроРНК в патогенез COVID-19.

Пробелы в изучении вклада генотипа ГКГС-I и профиля микроРНК в патогенез COVID-19, отсутствие обобщенного отечественного и зарубежного опыта по применению данных генотипирования в клинической практике, высокая практическая востребованность новых разработок в представленной области в условиях возможного продолжения пандемии делают крайне актуальным данное исследование. Таким образом, диссертационное исследование Шкурникова М.Ю., направленное на установление роли генотипа ГКГС-I и профиля микроРНК пациентов в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой

форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 с целью оптимизации оценки тяжести и прогноза течения заболевания является, безусловно, актуальным.

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

Диссертационная работа основана на достаточном объеме исходных данных (генотипы ГКГС-I и клиническая характеристика пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, исходы госпитализации пациентов с COVID-19, интенсивность Т-клеточного ответа на стимуляцию различными пептидами SARS-CoV-2, геном различных вариантов вируса SARS-CoV-2, профиль микроРНК ткани лёгких и плазмы крови человека). Автором использованы актуальные молекулярно-биологические методы исследования, высокоэффективные методы математического моделирования и статистического анализа.

Материал обобщен в виде четырех выносимых на защиту положений и семи выводов, также в работе представлены практические рекомендации по выбору тактики лечения пациентов. По материалам диссертационного исследования опубликованы 23 печатные работы, в том числе 18 статей в научных журналах и изданиях, входящих в международные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science, три патента на изобретения, одни клинические рекомендации, одно свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Основные положения и результаты работы были также апробированы на различных российских и международных конференциях.

Все это позволяет судить о том, что научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, хорошо обоснованы.

Научная новизна и научно-практическая значимость исследования, достоверность полученных результатов

В работе впервые исследована взаимосвязь генотипа ГКГС-I с тяжестью течения COVID-19 у человека, показаны особенности формирования иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в зависимости от индивидуальных

особенностей генотипа ГКГС-I и мутаций вируса SARS-CoV-2. Впервые изучено возможное влияние микроРНК ткани лёгких на эволюцию генома вируса SARS-CoV-2, продемонстрирована взаимосвязь уровня циркулирующих в плазме крови микроРНК с крайне тяжелым течением COVID-19. Важным достоинством работы является обобщение в одном исследовании фактических данных о течении вирусной пневмонии, вызванной различными вариантами вируса SARS-CoV-2.

Автором впервые разработан способ прогноза тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 на основе анализа генотипа ГКГС-I пациента, разработано программное обеспечение для прогноза тяжести течения COVID-19 (патенты №№ 2021136589, 2021104170, 2021103551, Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2023619424) и опубликованы методические рекомендации по выбору тактики лечения пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией.

Достоверность полученных результатов и научная новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений. Результаты проведенных исследований представляют колоссальный интерес для исследователей, работающих в междисциплинарных направлениях на стыке патологической физиологии, молекулярной биологии, иммунологии и лабораторной диагностики.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа Шкурникова М.Ю. построена традиционным образом и состоит из следующих разделов: введение, литературный обзор (глава 1), материалы и методы исследования (глава 2), четыре главы результатов исследования (главы 3-6), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список использованной литературы, одно приложение.

Литературный обзор содержит необходимый и достаточный для понимания целей и задач исследования объем сведений. В обзоре обобщена текущая информация о патогенезе COVID-19, роли ГКГС-I и микроРНК в формировании противовирусного иммунитета, молекулярно-генетических

особенностях SARS-CoV-2, а также рассмотрены факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно изложены программа исследования и этапы проведения исследования, использованные лабораторные методы исследования, описан статистический анализ результатов. Диссертантом успешно применены методы компьютерного моделирования взаимодействия молекул ГКГС-I и коротких фрагментов белков вируса SARS-CoV-2. В частности, проведен сравнительный анализ двух наиболее популярных программ для поиска высокоаффинных эпитопов: netMHCpan и MHCflurry.

В главах с третьей по шестую представлены собственно результаты исследования. В исследовании, проведенном среди пациентов, страдающих вызванной SARS-CoV-2 пневмонией, были получены результаты, которые позволяют лучше понять, как генотип ГКГС-I влияет на тяжесть течения заболевания. В частности, была обнаружена связь между генотипом ГКГС-I и тяжестью заболевания. Также была выявлена взаимосвязь между числом пептидов вируса SARS-CoV-2, высокоаффинных для молекул ГКГС-I пациента, и вероятностью летального исхода заболевания. Описаны особенности генотипа ГКГС-I у пациентов, инфицированных одним из двух наиболее распространенных вариантов штамма Дельта SARS-CoV-2: AY.122 и B.1.617.2. Было обнаружено, что среди госпитализированных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, в третью волну пандемии COVID-19 значительно снизилась частота аллеля HLA-A*01:01. У носителей HLA-A*01:01 была выявлена более высокая частота встречаемости иммунодоминантных эпитопов из белков гена ORF1ab вируса SARS-CoV-2 по сравнению с эпитопами этого гена у носителей HLA-A*02:01. Изучено влияние мутаций в геноме SARS-CoV-2 на иммунодоминантные для российской популяции эпитопы вируса. Была обнаружена взаимосвязь уровня циркулирующих в плазме крови микроРНК miR-25-3p и miR-19b-3p с крайне тяжелым течением COVID-19. На основе полученных результатов диссертантом разработан патогенетически обоснованный алгоритм диагностических мероприятий для прогноза тяжелого и

крайне тяжелого течения COVID-19 на основе анализа генотипа ГКГС-I пациента.

В заключении автор обобщает полученные результаты. Выводы и практические рекомендации отражают основные результаты выполненного исследования и соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам. Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что Шкурниковым М.Ю. выполнено оригинальное научное исследование в области изучения патогенеза COVID-19. Таким образом, диссертация Шкурникова М.Ю. является самостоятельной завершенной работой.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по диссертации не возникло. При знакомстве с работой возник ряд вопросов:

- 1) Сколько времени потребуется для определения генотипа ГКГС-I при поступлении пациента в клинику?
- 2) У всех ли пациентов, включенных в исследование, был проведен полный комплекс исследований: секвенирование ГКГС-I, секвенирование вируса, секвенирование микроРНК?
- 3) Как Вы можете сопоставлять тканевую и циркулирующую микроРНК?

Вышеприведенные вопросы не имеют принципиального характера и не умаляют значимости диссертационного исследования.

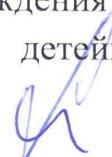
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шкурникова Максима Юрьевича на тему «Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса I и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема – установлена роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса I и

профиля микроРНК пациентов в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 для оптимизации оценки тяжести и прогноза течения заболевания. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методическому уровню диссертация полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 26 октября 2023 г.), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Шкурников Максим Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (шифр специальности 3.1.12 - «Анестезиология и реаниматология»), профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации


/Попугаев К.А./

09.01.2024

Подпись д.м.н., проф. Попугаева К.А.

«заверяю»

ученый секретарь

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,
119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1,

д.м.н., профессор РАН,

Винярская Ирина Валериевна

(тел.: +7 (499) 783-55-96, эл. почта:

vinjarskaya@nczd.ru, <https://nczd.ru>)




/Винярская И.В./