

**УТВЕРЖДАЮ**

Проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова  
Минздрава России  
д.б.н., профессор, профессор РАН  
Д.В. Ребриков



«26» декабря 2023 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Шкурникова Максима Юрьевича на тему «Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология**

#### **Актуальность темы исследования**

По данным Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), начиная с декабря 2019 г. во всем мире было зарегистрировано более 760 миллионов случаев заболевания COVID-19, включая 6,9 миллиона летальных исходов. Несмотря на то, что в мае 2023 ВОЗ объявила об окончании пандемии, COVID-19 в настоящее время является признанной и актуальной проблемой в области здравоохранения. В рамках перехода к долгосрочному управлению пандемией COVID-19 ВОЗ рекомендует, в частности, продолжать поддерживать

проведение научных исследований по изучению эволюции SARS-CoV-2 и разработке протоколов оказания комплексной помощи.

В силу вышесказанного не вызывает сомнений значимость и актуальность диссертационной работы Шкурникова Максима Юрьевича, которая посвящена изучению взаимосвязи генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 (ГКГС-I) человека с тяжестью течения COVID-19, изучению влияния различных вариантов вируса SARS-CoV-2 на тяжесть течения COVID-19, роли микроРНК в регуляции взаимодействия вируса и макроорганизма, разработке и проверке клинической значимости патогенетически обоснованного алгоритма диагностических мероприятий для прогноза тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 на основе анализа генотипа ГКГС-I.

### **Научная новизна исследования**

Автором впервые установлено, что у пациентов в возрасте до 60 лет с вирусной пневмонией, вызванной двумя наиболее распространенными вариантами штамма Дельта SARS-CoV-2, в случае инфицирования вариантом AY.122 число высокоаффинных для их индивидуального набора молекул ГКГС-I пептидов вируса SARS-CoV-2 значительно сократилось по сравнению с инфицированием вариантом B.1.617.2. Это прежде всего связано с мутацией G8R в белке NS8.

Впервые продемонстрировано, что среди госпитализированных в третью волну пандемии COVID-19 пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, значительно снижено число носителей аллеля HLA-A\*01:01 ГКГС-I. Установлено, что носители аллеля HLA-A\*01:01 формируют Т-клеточный иммунитет к пептидам, кодируемым геном ORF1ab вируса SARS-CoV-2. Гены SARS-CoV-2 мутируют с разной скоростью. Ген ORF1ab наиболее консервативен среди них, а значит носители аллеля HLA-A\*01:01 могут длительное время сохранять Т-клеточный иммунитет. Демонстрирована более высокая частота встречаемости иммунодоминантных эпитопов из белков гена ORF1ab вируса SARS-CoV-2 у

носителей HLA-A\*01:01 по сравнению с эпитопами из белков этого гена у носителей HLA-A\*02:01 в когорте выздоровевших пациентов первой волны COVID-19.

Впервые на основании исследования взаимосвязи генотипа ГКГС-I с тяжестью течения заболевания у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, продемонстрирована взаимосвязь вероятности летального исхода заболевания и числа пептидов вируса SARS-CoV-2, высокоаффинных для индивидуального набора молекул ГКГС-I пациента.

Высокой степенью научной новизны обладает раздел исследования, посвященный изучению влияния микроРНК ткани лёгких на эволюцию генома вируса SARS-CoV-2. Автором показано, что 5p- и 3p-нетранслируемые области вируса SARS-CoV-2 практически не имеют регионов связывания с характерными для ткани лёгких микроРНК, но вирус обладает значительным числом мест связывания с микроРНК в регионе NSP3-NSP5, ответственном за аутопротеолиз вирусных полипептидов и формирование вирионов. В вариантах штамма Омикрон произошло значимое снижение числа мест связывания с микроРНК клеток хозяина, что могло способствовать снижению патогенности данного штамма.

Впервые выявлен механизм регуляции экспрессии генов ACE2 и TMPRSS2 человека молекулами микроРНК. Показано, что лизин-специфическая деметилаза 5B (JARID1B), кодируемая геном KDM5B, может опосредованно влиять на экспрессию ACE2/TMPRSS2 путем репрессии транскрипции hsa-let-7e/hsa-miR-125a и hsa-miR-141/hsa-miR-200.

Впервые продемонстрирована взаимосвязь уровня циркулирующих в плазме крови микроРНК hsa-miR-25-3p и hsa-miR-19b-3p с крайне тяжелым течением COVID-19. Показано, что мутации вируса SARS-CoV-2 практически не затрагивают иммунодоминантные для российской популяции пептиды вируса SARS-CoV-2.

Автором разработан и апробирован патогенетически обоснованный алгоритм диагностических мероприятий для прогноза тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 на основе анализа генотипа ГКГС-I пациента.

### **Степень обоснованности и достоверности положений, выводов, заключений диссертации и рекомендаций**

Сформулированные в диссертационной работе теоретические положения, выводы и практические рекомендации основаны на тщательном анализе обоснованного массива фактических данных с применением комплекса современных статистических методов обработки данных. Объем выполненного исследования, статистическая обработка материала позволяют считать полученные результаты достоверными.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Диссертационная работа Шкурникова М.Ю. вносит вклад в углубление фундаментальных научных знаний о патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19 с позиции обоснования роли ГКГС-I и микроРНК в формировании, развитии и стойкости иммунитета к вирусу SARS-CoV-2. Полученные результаты могут стать основой для создания высокоэффективных вакцин на основе пептидов ORF1ab вируса SARS-CoV-2.

Практическая значимость работы заключается в том, что разработаны научно обоснованные патофизиологические подходы к анализу индивидуальных особенностей генотипа ГКГС-I пациентов, которые позволяют совершенствовать прогноз развития тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19, а значит более эффективно оказывать медицинскую помощь в условиях продолжающейся эпидемии и в периоды ее повторного возникновения. Автором было получено три патента на изобретения (патенты на изобретение № 2777487, № 2751410, № 2747097). Создано программное обеспечение для клинической оценки риска развития тяжелой формы течения коронавирусной инфекции COVID-19, Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2023619424, 11.05.2023.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработана методика настоящего исследования, проведен анализ официальных источников информации, организован и осуществлен сбор первичного материала. Автор принимал непосредственное участие в проведении экспериментов, анализе полученных данных и подготовке публикаций. Автором исследования лично проводилась статистическая обработка данных, а также интерпретация результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Разработанные в исследовании предложения и практические рекомендации могут быть внедрены в деятельность медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях при коронавирусной инфекции COVID-19.

Предложен алгоритм диагностических мероприятий, который позволяет на ранних этапах оценить возможную перспективу и тенденцию развития коронавирусной инфекции на основании результатов исследования генов ГКГС-I. Разработанный алгоритм позволяет провести разделение потока пациентов, поступающих в ЛПУ с диагнозом COVID-19, на группы пациентов с потенциально легким или тяжелым течением вирусной инфекции и выбрать тактику лечения.

### **Полнота изложения результатов исследования в опубликованных работах**

По материалам диссертационного исследования были 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.

## **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных результатов и их обсуждения, выводов, заключения, списка используемых сокращений и списка использованной литературы, приложения. Работа изложена на 216 страницах и содержит 32 рисунка, 20 таблиц и 419 литературных ссылок.

Введение содержит информацию об актуальности проблемы, раскрывает обоснование необходимости и значимости проведенного научного исследования. Целью исследования являлось установление роли генотипа главного комплекса гистосовместимости класса 1 и профиля микроРНК пациентов в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 для оптимизации оценки тяжести и прогноза течения заболевания. Задачи исследования полностью соответствуют поставленной в работе цели.

В первой главе работы автор описывает патогенез COVID-19 и молекулярно-генетические особенности вируса SARS-CoV-2, роль главного комплекса гистосовместимости класса 1 и микроРНК в формировании противовирусного иммунитета, факторы прогноза тяжести течения COVID-19. Диссертантом отражены наиболее значимые отечественные и зарубежные исследования по различным аспектам изучаемой проблемы. Обзор написан доступным языком, легко воспринимается.

Во второй главе описаны программа и методы исследования. Методы, используемые для достижения поставленных целей, соответствуют требованиям современной науки.

В главах 3-5 автор описывает результаты изучения взаимосвязи ГКГС-I с тяжестью COVID-19, влияние различных вариантов вируса SARS-COV-2 на тяжесть течения COVID-19, роль микроРНК в регуляции взаимодействия вируса и макроорганизма. Глава 6 посвящена разработке и проверке клинической значимости патогенетически обоснованного алгоритма

диагностических мероприятий для прогноза тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 на основе анализа генотипа ГКГС-I.

Автореферат и диссертация структурированы и оформлены в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011. Содержание автореферата полностью соответствует положениям диссертации.

В целом работа производит благоприятное впечатление, качественно оформлена, наглядна, написана с учетом профессионального стиля и последовательности изложения материала анализа литературных и собственных данных. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Между тем, при ознакомлении с диссертацией возник следующий вопрос: почему в исследование не были включены пациенты, перенесшие COVID-19 с интервалом в год и более? Включение в исследование группы пациентов с повторным COVID-19 значительно улучшило бы его результаты. Выявленные грамматические и стилистические недочеты не влияют на общий научный потенциал работы.

### **Заключение**

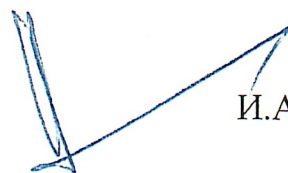
Диссертация Шкурникова Максима Юрьевича на тему «Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса I и профиля микроРНК в патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19» является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований решены научные проблемы – описана роль ГКГС-I и микроРНК в формировании, развитии и стойкости иммунитета к вирусу SARS-CoV-2, а также разработан способ оценки риска развития тяжелого течения COVID-19 у человека на основе анализа генотипа главного комплекса гистосовместимости класса I и оценена клиническая информативность способа, что имеет важное научно-практическое значение для патологической физиологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Шкурникова Максима Юрьевича на тему «Роль генотипа главного комплекса гистосовместимости класса I и профиля микроРНК в

патогенезе тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 № 1539), а ее автор Шкурников Максим Юрьевич достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден на Учёном совете Научно-исследовательского института трансляционной медицины государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – протокол от 25 декабря 2023 г. № 2.

Профессор кафедры иммунологии  
медико-биологического факультета  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова  
Минздрава России  
доктор биологических наук



И.А. Кофиади

Подпись доктора биологических наук Ильи Андреевича Кофиади заверяю:



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ  
И.А. Кофиади  
26 декабря 2023 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Тел.: 8 (495) 434-03-29

Адрес электронной почты: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

Адрес официального сайта в сети «Интернет»: <https://rsmu.ru/>