

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Поповой Елены Николаевны на диссертационную работу Некрасовой Людмилы Андреевны на тему «Ассоциация полиморфизма генов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, с тяжестью поражения легких у пациентов с COVID-19» по специальностям 3.3.8 – клиническая лабораторная диагностика, 1.5.4 – биохимия

Актуальность темы выполненной работы

Острая респираторная инфекция COVID-19 остается актуальной проблемой, что определяется количеством новых мутаций вируса, каждая из которых имеет особенности клинической картины, и несмотря на эпидемиологический спад, продолжает распространяться в популяции, оставаясь опасной для всех возрастных групп. Особое значение приобретает определение предикторов неблагоприятного прогноза, связанных с жизнеугрожающими последствиями, в частности с сердечно-сосудистыми, коагуляционными нарушениями, что в группах риска дает дополнительные ориентиры для своевременной коррекции лечения. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что индивидуальные генетические особенности пациентов могут быть причиной предрасположенности к более тяжелому клиническому течению COVID-19, при этом генотипы отличаются по клиническому ответу на вирусную инфекцию. Диссертационное исследование Л. А. Некрасовой имеет высокую теоретическую и практическую значимость, так как направлено на выявление факторов риска тяжести COVID-19, что может обеспечить более эффективное прогнозирование течения заболевания и улучшение результатов лечения пациентов.

Нарушения коагуляции распространены при COVID-19 и связаны с тяжестью заболевания. Система активатора плазминогена является одной из потенциальных мишеней, участвующих в патогенезе COVID-19. Следовательно, изучение генетических вариантов генов, кодирующих эти

белки, может позволить выявить факторы риска заболевания, связанные с тяжестью поражения легких при COVID-19. Система активатора плазминогена, известная своей существенной ролью в патогенезе повреждения легких, включает тканевый активатор плазминогена (tPA), урокиназу (uPA), её рецептор uPAR и ингибиторы активатора плазминогена. Также в свете опубликованных данных актуально изучение на эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) – вазопротекторного фермента, имеющего решающее значение для эндотелиального гомеостаза, так как его дисфункция сопряжена со многими сосудистыми заболеваниями. eNOS конститутивно генерирует NO – важный компонент противовирусной защиты; более того, метаболизм NO тесно связан с развитием острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19. В диссертационном исследовании охарактеризованы ассоциации полиморфизма генов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, *NOS3* (rs2070744, rs1799983), *SERPINE1* госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19, оценивалась их связь с процентом поражения легких по результатам компьютерной томографии (КТ). В качестве основы экспериментальной модели выбраны гены, которые играют ключевую роль в активации и устойчивости свертывающей системы, участвующие в патогенезе коронавируса SARS-CoV-

Новизна исследования и полученных результатов

В диссертационном исследовании Л. А. Некрасовой впервые оценивалась связь коагулологических показателей крови, уровня растворимого рецептора урокиназы (uPAR) в сыворотке крови и специфических вариантов однонуклеотидного полиморфизма генов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, с КТВР паттернами тяжести заболевания.

В числе результатов исследования впервые установлена связь варианта гена *PLAUR* rs2302524 с менее тяжелым повреждением легких у пациентов с

диагностированным COVID-19. Гетерозиготный генотип по данному варианту гена *PLAUR* rs2302524 показан независимо связанным с менее тяжелым повреждением легких. Для исследуемых генетических, биохимических и гемостатических параметров построена интегральная регрессионная модель, определяющая независимые показатели оценки и прогнозирования степени повреждения легких при COVID-19.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Диссертационное исследование имеет значение для развития биохимии, так как включает изучение функционирования генов и белков системы фибринолиза, механизмов нарушения фибринолиза, возникновения эндотелиальной дисфункции при COVID-19. Работа направлена на развитие методов генодиагностики, в исследовании установлена взаимосвязь варианта полиморфизма гена рецептора урокиназного активатора плазминогена и степени поражения легких у пациентов с COVID-19. Кроме того, построена интегральная модель, позволяющая дополнительно к биохимическим и коагулологическим показателям посредством анализа молекулярно-генетических критериев прогнозировать тяжесть поражения легких при

Диссертационное исследование имеет значение для развития клинической лабораторной диагностики, поскольку определяет диагностические и прогностические возможности лабораторных показателей при COVID-19. Автор на основании полученных им результатов выявил несколько ключевых тенденций, которые следует дополнительно учитывать при оценке тяжести поражения легких, вызванного COVID-19. Значение результатов диссертационного исследования для практики заключается в том, что автором предложено принимать во внимание и использовать для определения наилучшей терапевтической стратегии ассоциацию гетерозиготного генотипа варианта гена *PLAUR* rs2302524 с меньшим повреждением легких как фактор благоприятного развития заболевания, вызванного SARS-CoV-2. Также предложено использовать в качестве

предикторов тяжелого течения COVID-19 высокие уровни растворимого uPAR в крови в сыворотке крови.

По теме диссертационного исследования автором опубликованы 4 научные статьи, из них 3 статьи опубликованы в научных изданиях, рецензируемых ВАК. Материалы диссертации Л. А. Некрасовой внедрены в процесс обучения студентов Факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова в рамках курса «Микробиология, вирусология и иммунология».

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

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется логичным и актуальным дизайном исследования, достаточным количеством участников исследования, использованием адекватных поставленным целям и задачам методов исследования.

Всего в группу исследования был включен 151 пациент в возрасте 24–96 лет с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, данная выборка достаточна для получения статистически-значимых результатов. Статистический анализ, выполненный с применением специального программного обеспечения, лежит в основе статистической достоверности полученных результатов. Положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, непосредственно вытекают из полученных данных.

Интерпретация и обсуждение результатов исследования проводились на основании изучения большого количества работ отечественных и зарубежных ученых. Библиографический список включает 192 источника литературы: 19 отечественных и 173 иностранных.

Оценка содержания и завершенности работы

Диссертационная работа представлена на 122 страницах печатного текста состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация Л.А. Некрасовой написана хорошим литературным языком, обращает внимание эрудированность и общекультурные компетенции автора, а также следует особо отметить корректное и доступное представление статистического анализа. В качестве замечаний следует отметить необходимость выделения взаимосвязи полиморфизма изученных генов с коморбидными состояниями наблюдавшихся в стационаре больных. С другой стороны, данная проблема может стать предметом отдельного изучения в будущих исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Л.А. Некрасовой «Ассоциация полиморфизма генов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, с тяжестью поражения легких у пациентов с COVID-19» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата медицинских наук Самоходской Ларисы Михайловны и доктора биологических наук Семиной Екатерины Владимировны, содержащей новое решение актуальной научной задачи — поиска дифференциально-диагностических критериев оценки и прогнозирования тяжести течения COVID-19, имеющей существенное значение для клинической лабораторной диагностики и биохимии.

Диссертационная работа Л.А. Некрасовой по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также по объему и уровню проведенного исследования полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор

заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.8 – клиническая лабораторная диагностика и 1.5.4 – биохимия.

Профессор кафедры терапии и профессиональных болезней
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук, профессор
14.00.05 – внутренние болезни
14.00.43 – пульмонология

Попова Елена Николаевна



Личную подпись Е.Н. Поповой заверяю.

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4