

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 900.006.07, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 28.06.2022 г. № 58

О присуждении Яцкову Игорю Анатольевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль катепсина G и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких» по специальности 3.1.29. (14.01.25) Пульмонология принята к защите 26.04.2022 г. (протокол заседания №57) диссертационным советом Д 900.006.07, созданным на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4), действующим на основании приказа Министерства образования и науки Российской Федерации от 21.06.2016 г. №721/нк, с изменениями (приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 16.07.2017 г. №1115/нк, приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 23.10.2018 г. № 233), совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Соискатель Яцков Игорь Анатольевич, 21 сентября 1995 года рождения, в 2018 году окончил 2-й медицинский факультет Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» по специальности «Лечебное дело». С 2018 по 2020 годы

обучался в ординатуре по специальности «Терапия». С 2019 года и по настоящее время занимает должность ассистента кафедры внутренней медицины №2 2-го медицинского факультета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». В 2020 году прошел профессиональную переподготовку по специальностям «Ревматология» и «Гематология».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на кафедре внутренней медицины №2.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Белоглазов Владимир Алексеевич, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Официальные оппоненты:

Жестков Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Малявин Андрей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань) в своем положительном отзыве, подписанным Визелем Александром Андреевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указала, что диссертационная работа Яцкова Игоря Анатольевича «Роль катепсина G и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология, соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 11.09.2021 г., №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Яцков Игорь Анатольевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. (14.01.25) Пульмонология. Отзыв утвержден проректором Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, профессором Абдулганиевой Дианой Ильдаровной.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 7 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, из которых 3 статьи в журналах, индексируемых в базе Scopus.

Общая характеристика работ (вид; количество; объем в страницах): статьи в журналах – 7, 59; материалы и тезисы конференций – 3, 5.

Наиболее значимые научные работы:

1. Яцков, И.А. Клинико-лабораторная характеристика и предикторы

летальности у пациентов с вирусным SARS-COV-2-поражением лёгких в Республике Крым / И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.П. Николаева [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 3. – С. 56-63.

2. Яцков, И.А. Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-COV-2-поражении легких / И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.В. Климчук [и др.] // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 54-61.

3. Яцков, И.А. Катепсин G у пациентов с вирусным SARS-COV-2-поражением лёгких в Республике Крым/ И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.П. Николаева [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 49-57.

4. Яцков, И.А. Зависимость ответа на противовоспалительную терапию от показателей эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-COV-2-поражении лёгких/ И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Н. А. Шадчнева [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 40-49.

5. Яцков, И.А. Липополисахарид и ОРДС, вызванный новой коронавирусной инфекцией: гипотезы и факты/ И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, Э.И. Ряпова // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 7-18.

6. Белоглазов, В.А. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия / В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Е.Д. Кумельский, В.В. Половинкина // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 320-326.

7. Яцков, И.А. Влияние антибиотикотерапии на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-CoV-2-поражении лёгких / И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.В. Кубышкин [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2022. – Т. 7. – № 1. – С. 12-18.

8. Яцков, И.А. SARS-COV-2 поражение легких и эндотоксин. Опыт применения полипептидного препарата у тяжелых больных / И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, В.М. Андреев [и др.] // Полипептидная терапия: новые возможности для России : сборник материалов II Международного междисциплинарного

форума, Москва, 07 декабря 2021 года. – Москва: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОНД РАЗВИТИЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. В.П. ФИЛАТОВА, 2021. – С. 14-16.

9. Beloglazov V. Cathepsin G in Patients with SARS-Cov-2 Infection of Various Degrees of Severity [Text] / V. Beloglazov, I. Yatskov, A. Nikolaeva, E. Lavrenchuk and L. DuBuske // Abstract book In Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2022 – Vol. 149, №2. – AB59.

10. Beloglazov V. P096 Lipopolysaccharide-binding systems in patients with SARS-COV-19 infection having various degrees of severity [Text] / V. Beloglazov, I. Yatskov, A. Nikolaeva, E. Lavrenchuk and L. DuBuske // Abstract book In Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2021 – Vol. 127, №5. – S39.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Зайцева Андрея Алексеевича – доктора медицинских наук, профессора, главного пульмонолога Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации. Отзыв положительный. Принципиальных замечаний по основным положениям и оформлению автореферата нет.

2. Андреевой Ирины Ивановны – доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

3. Дудченко Лейлы Шамилевны – доктора медицинских наук, заведующей научно-исследовательским отделом пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова» Министерства

здравоохранения Республики Крым. Отзыв положительный. Существенных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

4. Яковлева Михаила Юрьевича – доктора медицинских наук, профессора, академика РАЕН, заведующего лабораторией Системной Эндотоксинемии и Шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт Общей Патологии и Патофизиологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Отзыв положительный. Принципиальных замечаний к автореферату не имеет.

5. Калюжина Олега Витальевича – доктора медицинских наук, профессора кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Отзыв положительный. Принципиальных замечаний по содержанию автореферата и его оформлению нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован тем, что специалисты указанных организаций являются признанными учеными данной отрасли медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: <https://ma.cfuv.ru>

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **показана** диагностическая ценность применения маркеров системной эндотоксинемии и катепсина G у пациентов с новой коронавирусной инфекцией; **разработана** методика раннего выявления нонреспондеров на инициальную противовоспалительную терапию системными глюкокортикостероидами; впервые **предложено** использование определения уровней липополисахарид-связывающего белка, пресепсина и катепсина G в плазме крови у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 на этапе поступления на госпитальный уровень лечения с целью прогнозирования тяжелого и крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и определении риска летального исхода.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: новая коронавирусная инфекция, влияя напрямую и косвенно на кишечную проницаемость для эндотоксина грамотрицательной флоры, приводит к увеличению транслокации липополисахарида в системный кровоток, вызывая увеличение экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа (TLR4) на моно- и полинуклеарных лейкоцитах периферической крови, посредством которых осуществляется гиперстимуляция клеток врожденного иммунитета и чрезмерная секреция катепсина G нейтрофильными гранулоцитами: **доказано**, что у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 при поступлении на госпитальный этап лечения регистрировалось статистически значимое повышение уровня катепсина G, липополисахарид-связывающего белка, пресепсина и экспрессии TLR4 на макрофагах и нейтрофилах периферической крови. Кроме того, наглядно продемонстрировано влияние ряда факторов, таких как избыточная масса тела, ожирение и нерациональная антибиотикотерапия на амбулаторном этапе на развитие системной эндотоксинемии и поддержание системного воспаления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы клинико-anamnestические, инструментальные, лабораторные и аналитико-статистические методы исследования; **изучено** влияние повышенных концентраций в периферической крови протеазы нейтрофильных гранулоцитов - катепсина G, липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), пресепсина (sCD14-ST) и экспрессии TLR4 на моно- и полинуклеарных лейкоцитах периферической крови на показатели системного воспаления, тяжесть течения заболевания и риск летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией при поступлении на госпитальный этап лечения; **раскрыта** роль ранней нерациональной антибиотикотерапии, избыточной массы тела и ожирения на формирование системной эндотоксинемии и системного воспаления у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2; **проведена модернизация и оптимизация** способов диагностики уровня системной эндотоксинемии и системного воспаления у пациентов в остром периоде SARS-CoV-2; **изложены**

аргументы о важности применения исследования уровня ЛСБ и пресепсина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, поступающих на госпитальный этап лечения, для выявления пациентов с высоким риском отрицательного ответа на инициальную противовоспалительную терапию системными глюкокортикостероидами, с целью раннего назначения препаратов генно-инженерной биологической терапии данной категории больных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработаны новые методы прогнозирования течения заболевания и риска развития летального исхода у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, основанные на измерении уровня катепсина G и маркеров системного воспаления, изучении состояния эндотоксин-связывающих систем, отражающих транслокацию липополисахарида грамотрицательной флоры из кишечника в системный кровоток, которая наиболее выражена у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а также у пациентов, получавших антибактериальные препараты на амбулаторном этапе лечения.

Данные методы успешно **внедрены** в практическую работу инфекционного отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» и инфекционного отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) ГБУЗ РК «КРКГВВ» г. Симферополя, в учебный процесс кафедры внутренней медицины №1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. **Определена** целесообразность определения уровня катепсина G, ЛСБ, пресепсина и экспрессии TLR4 на моно- и полинуклеарных лейкоцитах периферической крови для более точного прогноза течения заболевания и риска летального исхода, а также выбора метода инициальной противовоспалительной терапии при SARS-CoV-2. **Представлены** рекомендации по ограничению применения нерациональной

антибиотикотерапии на амбулаторном и госпитальном этапе у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, дополнению существующего диагностического протокола ведения пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 определением уровня ЛСБ и пресепсина, в связи с тем, что повышение уровня липополисахарид-связывающего белка свыше 3 норм, а пресепсина свыше 10 норм ассоциировано с тяжелым течением и неблагоприятным исходом заболевания.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: результаты исследований получены на сертифицированном оборудовании медицинского назначения; **теория** построена на известных фактах и согласуется с опубликованными данными; **идея применения** в диагностических целях катепсина G, ЛСБ, пресепсина и экспрессии TLR4 на моно- и полинуклеарных лейкоцитах периферической крови **базируется** на международных и отечественных фундаментальных и прикладных исследованиях в области изучения патогенетических и клинических закономерностей при новой коронавирусной инфекции, на основе которых проводилась комплексная оценка клинических, функциональных, лабораторных и иммунологических данных, что подтверждается ссылками на них в тексте диссертационной работы; **установлено**, что данное исследование является оригинальным и в литературных источниках отражения не нашло; **использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя Яцкова Игоря Анатольевича состоит в самостоятельном выполнении основных и подготовительных этапов научного исследования. Соискателем оформлен пакет первичной документации, проведена оценка клинических, лабораторных и инструментальных показателей, на их основе создана электронная база данных для дальнейшей математической обработки и изучения результатов работы системы оценки. Автором самостоятельно выполнен отбор пациентов, сбор жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, клинические обследования пациентов; проведено изучение особенностей клинического течения новой коронавирусной инфекции в зависимости от показателей уровня катепсина G, ЛСБ, пресепсина и

показателя экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа на гранулоцитах и макрофагах периферической крови, проведена оценка эффективности инициальной противовоспалительной терапии системными глюкокортикостероидами у пациентов с высокими показателями маркеров системной эндотоксинемии. Выполнены научный анализ полученных результатов, их математическая обработка, написаны главы, сформулированы основные положения, выводы и рекомендации, оформлена диссертационная работа, подготовлены к публикации статьи по теме диссертации.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: с целью определения наличия системной эндотоксинемии оптимальным решением было бы изучение уровня липополисахарида периферической крови. Также из доклада и презентации неясно, имеется ли связь между основным рецептором взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками организма хозяина – ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) и рецептором TLR4 в клетках респираторного тракта.

Соискатель Яцков И.А. ответил на задаваемые в ходе заседания вопросы, и привел собственную аргументацию: существует несколько подтипов липида А в молекуле липополисахарида, который определяет биологическую активность эндотоксина. В зависимости от количества ацильных связей в составе липида А, выделяют гекса-, пента- и тетраацильный варианты. В связи с тем, что тетраацильный вариант эндотоксина не взаимодействует с комплексом TLR4-MD2, изучение общей концентрации липополисахарида в периферической крови не отражает его провоспалительный потенциал. Поэтому для оценки уровня кишечной проницаемости, провоспалительной активности липополисахарида были выбраны молекулы ЛСБ и фракция растворимого рецептора CD14, как общепризнанные во всем мире маркеры повышенной кишечной проницаемости для эндотоксина, и важнейших адаптерных молекул для стимуляции воспалительного каскада в клетках миелоидного и немиелоидного ряда. Помимо запуска цепи провоспалительных реакций, активация TLR4 в результате взаимодействия S-белка SARS-CoV-2 и TLR4 также способствует повышению

экспрессии рецептора ACE2 на альвеолярных клетках, что в свою очередь может облегчить проникновение вируса в клетку-мишень и повысить количество пораженных вирусом альвеолоцитов.

На заседании 28 июня 2022 года диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационная работа Яцкова Игоря Анатольевича на тему «Роль катепсина G и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе острого вирусного SARS-CoV-2-поражения лёгких» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, доктора наук, и принял решение присудить Яцкову Игорю Анатольевичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. (14.01.25) Пульмонология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 3.1.29. (14.01.25) Пульмонология, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» – 18 человек, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Заключение диссертационного совета подготовили:

д.м.н., профессор

А.А. Хренов

д.м.н., профессор

В.В. Килесса

д.м.н., профессор

М.Н. Гришин

Заместитель председателя
диссертационного совета Д 900.006.07
доктор медицинских наук, профессор



Т.Ф. Голубова

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 900.006.07
кандидат медицинских наук, доцент

Т.М. Дусалева

29 июня 2022 г.