

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.046.02 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Г.Н. ГАБРИЧЕВСКОГО» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 14.06.2018 г. № 1.

О присуждении Пантелееву Александру Владимировичу, гражданину Российской Федерации, степени кандидата биологических наук. Диссертация «Особенности реакций клеточного иммунитета, специфичных по отношению к антигенам микобактерий, у больных туберкулезом легких» по специальности «14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология» принята к защите 06.04.2018 г., протокол №1, диссертационным советом Д.208.046.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10). Диссертационный совет утвержден Приказом Министерства образования и науки РФ № 714/нк «О совете по защите докторских и кандидатских диссертаций» от 2 ноября 2012 года.

Соискатель Пантелеев Александр Владимирович, 1984 года рождения. В 2006 г. окончил Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова по специальности «Физиология». В 2010 г. окончил очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности: «Гистология, клеточная биология» (03.03.04). С 2012 г. работал в должности младшего научного сотрудника, с 2017 года и по настоящее время работает в должности исполняющего обязанности научного сотрудника лаборатории биотехнологии отдела иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ»).

Диссертация выполнена в лаборатории биотехнологии отдела иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Научный руководитель: доктор медицинских наук (14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология») Лядова Ирина Владимировна, ФГБНУ «ЦНИИТ», ведущий научный сотрудник отдела иммунологии.

Научный консультант: кандидат медицинских наук (14.01.16 – «фтизиатрия»)

Багдасарян Татевик Рафиковна, заведующая 1-м терапевтическим отделением ФГБНУ «ЦНИИТ».

Официальные оппоненты: Балмасова Ирина Петровна – доктор медицинских наук (14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология»), профессор, заведующая лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний Научно-исследовательского медико-стоматологического института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Хайдуков Сергей Валерьевич – доктор биологических наук (14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология»; 14.03.10 – «клиническая лабораторная диагностика»), старший научный сотрудник отдела «Химической биологии гликанов и липидов» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук (ИБХ РАН).

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации – в своем положительном заключении, подписанном Ганковской Людмилой Викторовной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой иммунологии медико-биологического факультета и утвержденном Ребриковым Денисом Владимировичем, д.б.н., проректором по научной работе, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение актуальной задачи по исследованию взаимосвязи между особенностями течения туберкулеза легких и количественными параметрами ответа Т-хелперов 1 типа и клеток врожденного иммунитета. Исследование имеет важное фундаментальное значение и направлено на расширение представлений об иммунопатогенезе туберкулеза, показывая роль патологических реакций, происходящих в популяциях нейтрофилов и лимфоцитов, в развитии туберкулеза и свидетельствуя о незначительной роли количественных параметров ответа Т-хелперов 1 типа в определении тяжести туберкулеза.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, в том числе 12 работ по теме диссертации (5 опубликованы в рецензируемых научных изданиях), в которых отражены основные результаты диссертации, объемом 65 страниц. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации: 1. Пантелеев, А.В. Определение содержания полифункциональных клеток у больных туберкулезом легких / А.В. Пантелеев, И.Ю. Никитина, И.А. Васильева, И.В. Лядова // Российский Иммунологический Журнал. – 2015. – Т. 9. – № 2. – С. 529-530. 2. Пантелеев, А.В. Валидация и модификация метода МТБ-27 для оценки активности туберкулезного процесса / А.В. Пантелеев, И.Ю. Никитина, Г.А. Космиади, И.А. Васильева, И.В. Лядова // Медицинская иммунология. –

2015. – Т.17. – №3s. – С.139. 3. Nikitina, I.Y. Antigen-Specific IFN- $\gamma$  Responses Correlate with the Activity of M. tuberculosis Infection but Are Not Associated with the Severity of Tuberculosis Disease. / I.Y. Nikitina, A.V. Pantelev, E.V. Sosunova, N.L. Karpina, T.R. Bagdasarian, I.A. Burmistrova, S.N. Andreevskaya, L.N. Chernousova, I.A. Vasilyeva, I.V. Lyadova // J. Immunol. Res. – 2016. – Vol. 2016. – №7249369. 4. Pantelev, A.V. Severe Tuberculosis in Humans Correlates Best with Neutrophil Abundance and Lymphocyte Deficiency and Does Not Correlate with Antigen-Specific CD4 T-Cell Response. / A.V. Pantelev, I.Y. Nikitina, I.A. Burmistrova, G.A. Kosmiadi, T.V. Radaeva, R.B. Amansahedov, P.V. Sadikov, Y.V. Serdyuk, E.E. Larionova, T.R. Bagdasarian, L.N. Chernousova, V.V. Ganusov, I.V. Lyadova // Front. Immunol. – 2017. – Vol. 8. – № 963. – С. 1-16.

На диссертацию и автореферат поступили 4 положительных отзыва без замечаний от: 1) академика РАН, д.м.н., профессора Тотоляна А.А., директора ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, заведующего лабораторией молекулярной иммунологии (г. Санкт-Петербург); 2) д.б.н., профессора Петричук С.В., главного научного сотрудника лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ (г. Москва); 3) д.м.н., профессора Сулова А.П., заведующего лабораторией медиаторов и эффекторов иммунитета ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ (г. Москва); 4) д.м.н. Старшиновой А.А., ведущего научного сотрудника раздела «Научные сотрудники» направление «Фтизиопульмонология» ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург). В отзывах отмечено, что автором получены новые данные об особенностях иммунного ответа у больных туберкулезом легких. В частности, отмечена роль патологических реакций, связанных с увеличением содержания палочкоядерных нейтрофилов и снижением содержания лимфоцитов, в определении тяжести туберкулеза, и не значимая роль показателей количественного ответа Т-хелперов 1 типа в определении тяжести заболевания; кроме того оценена информативность нескольких существующих иммунологических подходов, основанных на оценке Т-хелперов 1 типа и степени их дифференцировки, для определения активности туберкулезного процесса, что является важным для выбора биомаркеров активности патологического процесса.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, и большим опытом работы в области иммунологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея, обогащающая научную концепцию об иммунопатогенезе туберкулёза, введены критерии количественной оценки тяжести отдельных проявлений туберкулеза, предложен подход для анализа взаимосвязи

отдельных проявлений тяжести туберкулеза с иммунологическими показателями. Выявлены иммунологические корреляты тяжелого течения туберкулеза, для деструкции легочной ткани и степени бактериовыделения – повышенное количество палочкоядерных нейтрофилов, для клинической тяжести заболевания – низкое количество лимфоцитов. Доказано отсутствие дефицита количественных показателей ответа Т-хелперов 1 типа у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что у больных с впервые выявленным туберкулезом легких доказано отсутствие влияния количественных показателей антиген-специфичного ответа Т хелперов 1 типа на тяжесть туберкулеза. Раскрыты взаимосвязи между иммунологическими показателями и показателями тяжести туберкулезного процесса. Изучены закономерности степени дифференцировки и истощения функциональных субпопуляций антиген-реактивных лимфоцитов Т-хелперов 1 типа, продуцирующих TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , и IL-2 у больных туберкулезом легких. В одном исследовании изложена информативность использования 5-ти иммунологических способов выявления активности туберкулезной инфекции, основанных на анализе антиген-реактивных лимфоцитов Т-хелперов 1 типа. Выявлены маркеры активности туберкулезной инфекции (процент клеток TNF- $\alpha$ <sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>IL-2<sup>-</sup> среди лимфоцитов CD4; процент клеток CD27<sup>low/-</sup> среди антиген-реактивных лимфоцитов CD4, детектируемых по продукции TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ ). Изучена возможность применения иммунологических подходов для дифференциальной диагностики больных туберкулезом и людей с латентной туберкулезной инфекцией. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс иммунологических методов на основе проточной цитофлюориметрии, а также статистических методов исследования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что создана система оценки показателей тяжести туберкулеза, позволяющая выявлять иммунологические корреляты отдельных проявлений тяжести заболевания. Разработана модификация подхода для дифференциальной диагностики активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции. Определены маркеры активности туберкулезной инфекции (процент клеток TNF- $\alpha$ <sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>IL-2<sup>-</sup> среди лимфоцитов CD4; процент клеток CD27<sup>low/-</sup> среди антиген-реактивных лимфоцитов CD4, детектируемых по продукции TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ ), которые позволяют различать больных туберкулезом и людей с латентной туберкулезной инфекцией с чувствительностью 79% и специфичностью 78%. Представлены предложения по дальнейшей разработке иммунологических подходов для определения активности туберкулезной инфекции. Полученные результаты внедрены в практику и используются при выполнении НИР «Диагностика туберкулеза органов дыхания у больных терминальной хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки» и при оценке активности туберкулезного процесса у больных, проходящих

лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ». Результаты исследования используются в преподавании на курсах тематического усовершенствования врачей, ординаторов, аспирантов, проводимых в ФГБНУ «ЦНИИТ», а также в лекциях Всероссийской школы по клинической иммунологии «Иммунология для врачей» (Пушкинские Горы, Псковская область).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что исследование проведено на высоком научно-методическом уровне, с использованием сертифицированного оборудования, проведен детальный многопараметрический анализ большого количества иммунологических показателей. Теория построена на известных, проверяемых данных и согласуется с результатами других авторов, представленных в независимых источниках по теме диссертации. Идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта. В работе использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Установлено, что большинство результатов исследования согласуется с результатами других авторов, представленных в независимых источниках по проблеме взаимосвязи особенностей течения туберкулеза легких и количественных параметров ответа Т-хелперов I типа и клеток врожденного иммунитета. Используются современные методы исследований и адекватные методы статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит в проведении работ по сбору и анализу клинических и лабораторных данных (иммунофенотипирование лимфоцитов, определение уровня цитокинов, метаболической активности лимфоцитов). Автором самостоятельно осуществлена статистическая обработка данных, обобщение и интерпретация полученных результатов, а также написаны статьи и тезисы по материалам диссертационной работы.

На заседании 14 июня 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Пантелееву Александру Владимировичу учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 15 докторов наук по специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология», участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,  
доктор биологических наук, профессор



Тихонова Нина Тимофеевна

Учёный секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук  
14.06.2018 г.



Новикова Лидия Ивановна

