

## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Пантелеева Александра Владимировича «Особенности реакций клеточного иммунитета, специфичных по отношению к антигенам микобактерий, у больных туберкулезом легких», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

**Актуальность проблемы.** В развитии противотуберкулезного иммунитета принимают участие самые различные специфические и неспецифические факторы защиты организма. Исследование состояния системы иммунитета при туберкулезе является особенно актуальным, так как течение и исход заболевания в значительной степени определяется иммунореактивностью организма. Важная роль Т-хелперов 1 типа (Th1) в протекции туберкулеза была показана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Значимость Th1-лимфоцитарного ответа в защите от туберкулеза доказана тяжелым течением инфекции у мышей-нокауты по генам IFN- $\gamma$ , PD-1 и др. У человека при дефектах в генах, связанных с Th1-ответом (например, *L-12Rbeta1*, *IFNGR1*), увеличивается риск развития туберкулеза или возникновения патологических состояний при заражении в норме непатогенными микроорганизмами (например, BCG). Однако, до сих пор мало исследованными остаются взаимосвязи между количественными показателями иммунных реакций Th1-ответа и тяжестью туберкулеза. В связи с этим, тема диссертационной работы Пантелеева А.В. «Особенности реакций клеточного иммунитета, специфичных по отношению к антигенам микобактерий, у больных туберкулезом легких» посвящена актуальной проблеме иммунологии туберкулеза — анализу влияния показателей Th1-ответа на проявления тяжести туберкулеза.

**Цель и задачи** исследования корректно сформулированы и соответствуют теме работы.

### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость.**

Научной новизной работы является факт выявления влияния показателей антиген-неспецифического ответа и отсутствия влияния количественных показателей антиген-специфического Th1-ответа на степень тяжести туберкулеза. В диссертационной работе Пантелеева А.В. впервые исследована степень дифференцировки (по потере экспрессии маркера CD27) и истощения (по экспрессии маркера PD-1) функциональных субпопуляций Th1-лимфоцитов. Даны характеристики степени дифференцировки и истощения функциональных субпопуляций Th1-лимфоцитов: функциональные популяции Th1-лимфоцитов с большей степенью дифференцировки характеризуются экспрессией TNF- $\alpha$  и потерей экспрессии IL-2, а функциональные популяции Th1-лимфоцитов с большей степенью истощения характеризуются потерей экспрессии TNF- $\alpha$ .

Несомненна теоретическая значимость диссертационного исследования Пантелеева А.В. Полученные сведения о различной степени дифференцировки (по потере экспрессии маркера CD27) и истощения (по экспрессии маркера PD-1) функциональных субпопуляций Th1-лимфоцитов расширяют представление об иммунопатогенезе туберкулеза.

Новым и практически важным является проведенный соискателем анализ сравнения разных иммунологических способов определения активности туберкулеза, основанных на оценке степени дифференцировки и содержания антиген-реактивных Th1-лимфоцитов, что является важным для выбора информативных биомаркеров активности патологического процесса. Выявленные в работе маркеры активности туберкулезной инфекции (процент клеток TNF- $\alpha$ +IFN- $\gamma$ +IL-2- среди CD4 лимфоцитов; процент клеток CD27<sup>low</sup>/- среди антиген-реактивных CD4 лимфоцитов, детектируемых по продукции TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ ) позволили различить больных туберкулезом и людей с латентной туберкулезной инфекцией с чувствительностью 79% и специфичностью 72% и 78%, соответственно. Несомненно, данный подход

имеет большое значение для клинической практики, особенно для диагностики сложных случаев заболевания туберкулезом.

Выводы диссертационного исследования закономерны и соответствуют поставленным задачам. Автореферат диссертации написан в классическом стиле, оформлен по ГОСТ 3.7.0.11.-2011 и отражает суть выполненной работы. Автореферат содержит описание использованных методов исследования, иллюстрирован достаточным количеством таблиц и рисунков. Основные результаты работы отражены в 12 публикациях, 5 из которых - статьи в журналах, индексируемых системами цитирования Web of Science и Scopus.

**Заключение.** Исходя из данных автореферата, диссертационная работа Пантелеева Александра Владимировича на тему «Особенности реакций клеточного иммунитета, специфичных по отношению к антигенам микобактерий, у больных туберкулезом легких», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология, является законченным научным исследованием, посвященным изучению закономерностей реализации Th1-лимфоцитарного ответа в зависимости от показателей тяжести туберкулезного процесса.

Таким образом, диссертационная работа Пантелеева Александра Владимировича «Особенности реакций клеточного иммунитета, специфичных по отношению к антигенам микобактерий, у больных туберкулезом легких» по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335, от 02 августа 2016 года №748, от 29 мая 2017 года №650, от 28 августа 2017 года №1024 «О внесении

изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор, Пантелеев Александр Владимирович, заслуживает присвоения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии Федерального государственного автономного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор биологических наук, профессор

Петричук

Светлана Валентиновна

Адрес: 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

Телефон: +7 (499) 134-13-98 E-mail: cito@list.ru

Подпись д.б.н., проф. Петричук Светланы Валентиновны заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного автономного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации

кандидат медицинских наук



Тимофеева Анна Георгиевна

«16» мая 2018 г.