

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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 темы: высокая заболеваемость туберкулезом продолжает оставаться одной из глобальных проблем мировой медицины. По оценкам фтизиатров, около четверти населения Земли инфицированы микобактериями туберкулеза, однако заболевание развивается лишь в 10% случаев, чаще возникает латентная туберкулезная инфекция. Существующие на рынке иммунологические тесты (QuantiFERON®-TB и T-SPOT®) позволяют выявить инфицирование микобактериями, однако ничего не сообщают об активности инфекции. В связи с этим в настоящий момент существует потребность в разработке новых эффективных иммунологических способов диагностики и выявления туберкулеза с использованием доступного биологического материала. Разными группами исследователей были предложены подходы для определения активности туберкулеза и дифференциальной диагностики туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции. Эти подходы основаны на оценке степени дифференцировки антиген-реактивных лимфоцитов Th1 или на определении функциональной активности Th1. Однако в одной работе и на одной выборке разные подходы проанализированы не были. Исторически сложилось так, что значительная часть научных работ в области иммунологии туберкулеза построена на сравнении показателей иммунного ответа больных туберкулезом и людей с латентной туберкулезной инфекцией. Поэтому вопрос о влиянии отдельных иммунологических показателей на такие характеристики туберкулеза, как степень деструкции легочной ткани или распространенность её поражения остается мало исследованным. В связи с вышеизложенным тема диссертационной работы Пантелеева А.В., посвященной изучению особенностей реакций клеточного иммунитета, специфичных по отношению к антигенам микобактерий, у больных туберкулезом легких является актуальной для иммунологии.

Цель исследования заключалась в проведении анализа взаимосвязи между особенностями течения туберкулеза легких и количественными параметрами ответа Т-хелперов 1 типа и клеток врожденного иммунитета. Автором поставлены шесть задач, которые полностью решены в ходе проведенного исследования.

Научная новизна. Соискатель впервые доказал, что у больных туберкулезом тяжесть проявлений заболевания не связана с количественными параметрами ответа Th1 и показатели ответа Th1 выше, чем у здоровых людей, что меняет устоявшиеся взгляды на развитие туберкулеза вследствие неполноценности иммунного ответа. В работе показано, что тяжесть заболевания связана с изменением популяций лейкоцитов (увеличением содержания палочкоядерных нейтрофилов и снижением лимфоцитов), что является фундаментально новыми сведениями, которые поднимают вопрос о механизмах, лежащих в основе установленной связи. Важной новизной результатов, полученных автором, является анализ информативности иммунологических методов, разработанных в последние годы для дифференциации активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции и

проведенных в исследовании на единой группе участников. Пантелеев А.В. доказал, что наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают методы, основанные на оценке степени дифференцировки *Mtb*-реактивных популяций лимфоцитов CD4, продуцентов IFN- γ и TNF- α и процента *Mtb*-реактивных лимфоцитов TNF- α ⁺IFN- γ ⁺IL-2⁺.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая и практическая значимость работы не вызывает сомнения. В ходе проведенного анализа в первой части работы автор установил, что у больных туберкулезом нет дефицита иммунного ответа Th1, то есть показатели ответа Th1 (уровень продукции IFN- γ и TNF- α и процентное содержание лимфоцитов CD4, продуцирующих TNF- α и IFN- γ) у больных туберкулезом достоверно выше, чем у здоровых людей. Однако, несмотря на это, у людей развивается туберкулез, причем показатели, определяющие тяжесть заболевания, связаны с увеличением содержания палочкоядерных нейтрофилов и снижением содержания лимфоцитов, но не с показателями антиген специфичного ответа (процентом и абсолютным содержанием Th1, продуцирующих TNF- α , IFN- γ и IL-2 по отдельности или в различных комбинациях). Соискатель установил, что тяжесть туберкулеза определяется не параметрами антигенспецифичного ответа, а патологическими реакциями, то есть изменением содержания популяций лейкоцитов. Данные сведения предлагают новый взгляд на патогенез туберкулеза.

Практическое значение работы продемонстрировано в сравнительном анализе существующих иммунологических способов определения активности туберкулезного процесса, проведенных в одной работе. По данным Пантелеева А.В, способ, основанный на определении процента Th1 с фенотипом TNF- α ⁺IFN- γ ⁺IL-2⁺, позволяет различать больных туберкулезом и людей, имевших контакт с больными туберкулезом, с чувствительностью и специфичностью 79% и 72% соответственно. Способ, основанный на определении степени дифференцировки Th1, продуцирующих TNF- α и/или IFN- γ , обладает чувствительностью и специфичностью 79% и 78% соответственно, что, в соответствии с рекомендациям ВОЗ, его позволяет использовать для дальнейшей разработки способов диагностики туберкулеза.

Оценка достоверности. Достоверность основных положений и обоснованность научных выводов обеспечивается грамотным планированием исследования, выбором адекватных методов иммунологического анализа, статистической обработкой, учитывающей поправку на множественное сравнение, и большим количеством проанализированных показателей. Задачи исследования соответствуют поставленной цели, полученные результаты отражены в выводах и практических рекомендациях. Работа Пантелеева А.В. выполнена на высоком современном методическом уровне. Основные положения диссертации обсуждены на 8 отечественных и международных конференциях и отражены в 12 публикациях, включая 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

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.

Ведущий научный сотрудник раздела «Научные сотрудники» направление «Фтизиопульмонология» Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук

Старшинова Анна Андреевна

Подпись д.м.н. Старшиновой Анны Андреевны заверяю;
начальник отдела кадров
ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России



Непряхова Л.С.

Старшинова Анна Андреевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник раздела «Научные сотрудники» направление «Фтизиопульмонология» федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Почтовый адрес; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д.2-4, тел. 8(812)5792554,
e-mail: spbniif_all@mail.ru Сайт: <http://www.spbniif.ru/>

«17» мая 2018 г.