

Заключение Комиссии Диссертационного Совета Д.208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по кандидатской диссертации Курбатовой Ольги Владимировны на тему «Состояние клеточного и гуморального иммунитета и функциональная активность лимфоцитов у детей с печеночными формами гликогеновой болезни» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Комиссия в составе:

Доктор медицинских наук, профессор Бляхер Мария Сергеевна, (председатель)

Доктор биологических наук Алешкин Андрей Владимирович

Доктор биологических наук Лахтин Владимир Михайлович

Доктор медицинских наук Федоскова Татьяна Германовна

Диссертационная работа Курбатовой Ольги Владимировны соответствует специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки) и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

**Научные руководители:**

- **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе - директор НИИ педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- **Петричук Светлана Валентиновна**, доктор биологических наук, профессор главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии федерального государственного автономного учреждения «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работа посвящена изучению популяционного состава лимфоцитов периферической крови, цитокинового профиля, биохимических характеристик и активности внутриклеточных дегидрогеназ у детей с печеночными формами гликогеновой болезни (ГБ).

В ходе проведенного исследования Курбатовой О.В. выявлено нарушение возрастной динамики популяций лимфоцитов, прогрессирующие с возрастом, показано перераспределение популяционного состава Т-лимфоцитов, характеризующееся увеличением относительного уровня Т-хелперов и снижением цитотоксических Т-лимфоцитов. Установлено, что увеличение Т-хелперов происходило за счет существенного увеличения доли Th17-лимфоцитов и активированных Т-хелперов. Выявлена дисфункция клеток врожденного иммунитета, заключающаяся в снижении относительного количества NK-клеток и в увеличении доли популяции V1-лимфоцитов с возрастом.

Впервые выявлены отклонения в иммунном статусе лимфоцитов, свойственные разным типам гликогеновой болезни, наибольшие отклонения отмечены при I типе, наименьшие - при VI-IX типам гликогеновой болезни. Наиболее тяжело протекающий клинически Ib тип заболевания характеризуется снижением цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов при значимом увеличении количества Th17-лимфоцитов.

Впервые у детей с гликогеновой болезнью оценена концентрация цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, TGF- $\beta$ ) в зависимости от стадии фиброза печени и показано, что для каждой стадии фиброза печени характерен особый цитокиновый профиль.

Впервые показано снижение активности внутриклеточных дегидрогеназ лимфоцитов (сукцинатдегидрогеназы, НАДН-дегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы), обусловленное токсическим действием накапливающегося в лимфоцитах гликогена, и наиболее выраженное при I типе гликогеновой болезни.

Впервые у пациентов с гликогеновой болезнью определена активность сукцинатдегидрогеназы в популяциях лимфоцитов и показано, что процессы окислительного фосфорилирования в цитотоксических Т-лимфоцитах и NK-клетках протекают в 2,5 раза интенсивнее, чем в В-лимфоцитах. Среди субпопуляций Т-хелперов наибольшая активность сукцинатдегидрогеназы выявлена в Th2-лимфоцитах и активированных Т-хелперах, наименьшая - в регуляторных Т-клетках.

Впервые у пациентов с гликогеновой болезнью показаны корреляционные зависимости между стадией фиброза печени и иммунологическими, биохимическими и метаболическими показателями.

На основании информативных лабораторных показателей разработан алгоритм пошаговой диагностики типа гликогеновой болезни.

Практическая значимость работы заключается в выявлении новых данных о состоянии клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с орфанным наследственным заболеванием обмена углеводов - гликогеновой болезнью. Прогресс заболевания характеризуется нарастанием нарушений в иммунном статусе. Определение количества активированных Т-хелперов и Th17- лимфоцитов позволяет оценить степень воспалительного процесса.

Исследованы закономерности изменения цитокинового профиля и количественных характеристик популяций лимфоцитов от стадии фиброза печени у пациентов с гликогеновой болезнью. Определены пороговые значения концентрации TGF- $\beta$  в плазме крови для дифференциальной диагностики стадии фиброза и назначения адекватной тактики лечения.

Выявленное в работе снижение активности дегидрогеназ лимфоцитов (сукцинатдегидрогеназы, НАДН-дегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы) и повышение количества гликоген-содержащих лимфоцитов обосновывает развитие дисфункции иммунного ответа у пациентов с ГБ. Показана значимость определения активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов для оценки тяжести пациентов с гликогеновой болезнью.

В работе проанализированы специфические изменения биохимических показателей сыворотки крови при разных типах гликогеновой болезни и разработана многопараметрическая шкала комплексной оценки степени выраженности биохимических изменений. Выявлены информативные лабораторные показатели и определены их пороговые значения для создания алгоритма пошаговой диагностики типа гликогеновой болезни у детей.

Результаты диссертационной работы внедрены в практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НИИ педиатрии им. Н.Г. Сперанского и отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварения НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России РАМН. Результаты диссертационного исследования Курбатовой О.В. используются в качестве учебного материала на лекциях и занятиях для курсантов, проходящих обучение на кафедре педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по программам повышения квалификации по специальности «педиатрия».

О достоверности результатов работы свидетельствует достаточный объем исследований с использованием современных и высокочувствительных методов с автоматизированным учетом и оценкой результатов, адекватных методов статистической обработки полученных данных. Научные положения и выводы, сформулированные Курбатовой О.В., логически вытекают из результатов проведенных исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы доложены и представлены на 20 международных и региональных научных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 26 печатных работ, из которых 5 статей в изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК и 11 публикаций, индексируемых в базе данных Scopus.

Анализ проверки диссертации и автореферата Курбатовой О.В. с помощью онлайн-сервиса проверки текста на уникальность «<https://text.ru/>» показал, что в тексте диссертации и автореферате имеются совпадения с данными литературы. Совпадения являются корректными и имеют ссылки на источники заимствования и авторов.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета.

В качестве **ведущей организации** рекомендуется утвердить Федеральное государственное унитарное предприятие Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства.

Согласие ведущей организации имеется.

**В качестве официальных оппонентов предлагаются:**

**1. Балмасова Ирина Петровна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФПК МР Медицинского института Российского университета дружбы народов

**2. Ройтман Александр Польевич** - доктор медицинских наук, профессор кафедры лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования министерства здравоохранения Российской Федерации (14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика).

Согласие оппонентов имеется.

Для проведения разовой защиты рекомендуется ввести в состав Совета с правом решающего голоса 3 члена для обеспечения в Совете специальности 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика:

доктор медицинских наук, профессор **Кочетов Анатолий Глебович**, президент Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины», главный внештатный специалист Минздрава России по клинической лабораторной диагностике, заведующий кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики РУДН

доктор медицинских наук, профессор **Титов Владимир Николаевич**, руководитель лаборатории клинической биохимии Институт кариологии им А. Л. Мясникова. Федеративное Государственное Бюджетное Учреждение Российский кардиологический научно- производственный комплекс Минздрава РФ

доктор медицинских наук, **Годков Михаил Андреевич**, ведущий научный сотрудник отдела организации и контроля деятельности лабораторной службы ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

**Заключение: комиссия Диссертационного Совета Д.208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора рекомендует принять к защите кандидатскую диссертацию Курбатовой Ольги Владимировны на тему «Состояние клеточного и гуморального иммунитета и функциональная активность лимфоцитов у детей с печеночными формами гликогеновой болезни» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.**

Заключение подготовили члены Диссертационного Совета:

**Председатель:**

руководитель лаборатории клеточных и молекулярных основ иммунитета.  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
доктор медицинских наук, профессор

 Бляхер М.С.

**Члены комиссии:**

главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов МНИИЭМ им.Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
доктор биологических наук

 Алешкин А. Б.

главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов МНИИЭМ им.Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
доктор биологических наук

 Лахтин В. М.

заведующая лабораторией молекулярных механизмов аллергии  
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»  
Федерально медико-биологического агентства России,  
доктор медицинских наук

 Федоскова Т. Г.