

**Заключение Комиссии Диссертационного Совета Д.208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по кандидатской диссертации Пантелеева Александра Владимировича на тему: «Особенности реакций клеточного иммунитета, специфичных по отношению к антигенам микобактерий, у больных туберкулезом легких» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.**

Комиссия в составе:

Доктор биологических наук Лахтин Владимир Михайлович (председатель)

Доктор медицинских наук, профессор Гервазиева Валентина Борисовна

Доктор медицинских наук Топтыгина Анна Павловна

Кандидат медицинских наук Новикова Лидия Ивановна

Диссертационная работа Пантелеева Александра Владимировича соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (биологические науки).

**Научный руководитель:**

**Лядова Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией биотехнологии отдела иммунологии, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»;

**Научный консультант:**

**Багдасарян Татевик Рафиковна**, кандидат медицинских наук, заведующая 1-м терапевтическим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Работа посвящена анализу взаимосвязи между особенностями течения туберкулеза легких и количественными параметрами ответа Т-хелперов 1 типа и клеток врожденного иммунитета. Выяснение иммунологических факторов, участвующих в процессе развития заболевания, важно для разработки новых методов профилактики и лечения заболевания.

В работе проведен детальный многопараметрический анализ реакций клеточного иммунитета у больных с впервые выявленным туберкулезом легких и здоровых доноров, имевших или не имевших контакт с больными туберкулезом, установлены взаимосвязи между конкретными проявлениями тяжести туберкулеза и реакциями клеточного иммунитета. В работе выявлено, что у больных с впервые выявленным туберкулезом легких по сравнению со здоровыми донорами, имевшими или не имевшими контакт с больными туберкулезом, отмечается повышенное содержание антиген-реактивных лимфоцитов CD4, продуцирующих IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , повышен уровень TNF- $\alpha$  в плазме крови, наблюдается более высокий уровень антиген-индуцированной продукции IFN- $\gamma$  в тесте «QuantIFERON®TB Gold In-Tube». Таким образом, впервые показано, что у больных с впервые выявленным туберкулезом легких отсутствует дефицит в ответе Т-хелперов 1 типа.

Впервые показано, что антиген-реактивные лимфоциты Т-хелперы 1 типа, продуцирующие IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-2 в различных комбинациях, характеризуются разной степенью дифференцировки (оцениваемой по содержанию лимфоцитов CD27<sup>low/-</sup>) и разной экспрессией PD1: популяции, продуцирующие IL-2, имеют меньшую степень дифференцировки, а популяции, продуцирующие TNF- $\alpha$ , - большую степень дифференцировки и меньший процент клеток, экспрессирующих PD1.

Впервые показано, что тяжесть различных проявлений заболевания у больных с впервые выявленным туберкулезом легких не связана количественными показателями ответа Т-хелперов 1 типа, а связана с высоким содержанием палочкоядерных нейтрофилов и низким содержанием лимфоцитов, а именно: высокое содержание в крови палочкоядерных нейтрофилов коррелирует с выраженностью деструкции легочной ткани и степенью бактериовыделения, а низкое содержание лимфоцитов – с клинической тяжестью туберкулеза.

Впервые в рамках одного исследования проведен сравнительный анализ диагностической ценности иммунологических способов дифференциации активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, предложенных в последние годы и основанных на анализе антиген-реактивных лимфоцитов Т-хелперов 1 типа. Было показано, что наибольшей чувствительностью (79%) и специфичностью (78%) для дифференциации больных активным туберкулезом и здоровых людей, имевших контакт с

больными туберкулезом, обладает способ, связанный с определением содержания лимфоцитов CD27<sup>low/-</sup> среди антиген-реактивных лимфоцитов CD4, детектируемых по продукции TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ .

Практическая значимость работы заключается в уточнении механизмов патогенеза туберкулеза. А именно, отсутствие взаимосвязи показателей тяжести туберкулезного процесса с количественными параметрами ответа Т хелперов 1 типа и наличие такой связи с содержанием популяций антиген-неспецифичных лейкоцитов (палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов), указывает на то, что на начальных этапах развития туберкулеза патогенез заболевания определяют патологические иммунные реакции, а не дефицит протективного ответа.

Также в работе были выявлены маркеры активности туберкулезной инфекции: процент клеток TNF- $\alpha$ <sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>IL-2<sup>-</sup> среди лимфоцитов CD4 и процент клеток CD27<sup>low/-</sup> среди антиген-реактивных лимфоцитов CD4, детектируемых по продукции TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , которые позволяют отличать больных туберкулезом и здоровых доноров с чувствительностью 79% в обоих случаях и специфичностью 72% и 78%, соответственно.

Результаты диссертационной работы внедрены в практику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Результаты диссертационного исследования Пантелеева А.В. используются в качестве учебного материала на курсах тематического усовершенствования врачей, ординаторов и аспирантов, проводимых в ФГБНУ «ЦНИИТ».

О достоверности результатов работы свидетельствует достаточный объем исследований с использованием современных и высокочувствительных методов проточной цитометрии и мультиплексного анализа, адекватных методов статистической обработки полученных данных. Научные положения и выводы, сформулированные Пантелеевым А.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 биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Материалы исследования и основные положения диссертационной работы доложены и представлены на 8 международных и региональных научных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из которых 5 статей в рецензируемых научных изданиях.

Анализ проверки диссертации и автореферата Пантелеева А.В. с помощью онлайн-сервиса проверки текста на уникальность «<https://www.antiplagiat.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 бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Согласие ведущей организации имеется.

**В качестве официальных оппонентов предлагаются:**

**1. Балмасова Ирина Петровна** - доктор медицинских наук, 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.

**2. Хайдуков Сергей Валерьевич** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела «Химической биологии гликанов и липидов» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук.

Согласие оппонентов имеется.

**Заключение:** комиссия Диссертационного Совета Д.208.046.02 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора рекомендует принять к защите кандидатскую диссертацию Пантелеева Александра Владимировича на тему: «Особенности реакций клеточного иммунитета, специфичных по отношению к антигенам микобактерий, у больных туберкулезом легких» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение подготовили члены Диссертационного Совета:

**Председатель:**

главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов.

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
доктор биологических наук

Лахтин В.М.

**Члены комиссии:**

заведующая лабораторией алергодиагностики, заведующая отделом аллергологии

ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова

доктор медицинских наук, профессор

Гервазиева В.Б.

ведущий научный сотрудник лаборатории цитокинов

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

доктор медицинских наук

Топтыгина А.П.

руководитель лаборатории иммунобиологических препаратов

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского

Роспотребнадзора

кандидат медицинских наук

Новикова Л.И.