

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 10.12.2015 г. №4.

О присуждении Арсентьевой Наталье Александровне, гражданке Российской Федерации, степени кандидата биологических наук. Диссертация «Роль некоторых СС-хемокинов, лигандов CXCR3 и цитокинов, индуцирующих их продукцию, в иммунопатогенезе хронического вирусного гепатита С» по специальности: 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология» принята к защите 06.10.2015 г. протокол №4 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 Арсентьева Наталья Александровна, 1983 года рождения. В 2010 г. окончила биологический факультет Санкт-Петербургского государственного университета по специальности «Биология». Работает в должности научного сотрудника лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии в Федеральном бюджетном учреждении науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера».

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии в Федеральном бюджетном учреждении науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера».

Научный руководитель - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук (14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология), профессор, Тотолян Арег Артемович, Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», ВРИО директора института.

Официальные оппоненты:

Симбирцев Андрей Семенович, доктор медицинских наук (14.00.36 – «аллергология и иммунология»), профессор, Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России, директор; Пинегин Борис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, отдел иммунодиагностики и иммунокоррекции, заведующий отделом – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии наук в своем положительном заключении, подписанном Кюрегяном Кареном Кареновичем, д.б.н., зав.лабораторией этиологии, диагностики и эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов, заместителем директора по научной работе, и утвержденном Ткаченко Евгением Александровичем, д.м.н., профессором, заместителем директора по научной работе указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, которая позволяет расширить понимание природы патологического процесса при инфекции, вызванной вирусом гепатита С; в работе доказана информативность определения цитокинов/хемокинов в качестве биомаркеров прогрессирования данного заболевания, что имеет большое значение для фундаментальной науки и практического здравоохранения.

Соискатель имеет 24 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 16 работ (7 опубликованы в рецензируемых научных изданиях), в которых отражены основные результаты диссертации, объемом 64 страницы с авторским вкладом – 55 страниц. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации: 1. Арсентьева, Н.А. Экспрессия хемокинового рецептора CXCR3 на субпопуляциях В-лимфоцитов периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С / Н.А. Арсентьева, И.В. Кудрявцев, Д.С. Елезов, А.В. Семенов, Е.В. Эсауленко, В.В. Басина, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15. – № 5. – С. 471-476. 2. Семенов, А.В. Особенности популяционного состава CXCR3-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С / А.В. Семенов, Н.А. Арсентьева, Д.С. Елезов, И.В. Кудрявцев, Е.В. Эсауленко, А.А. Тотолян // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. – 2013. – №6. – С. 69-76. 3. Арсентьева, Н.А. Содержание цитокинов и хемокинов в плазме крови больных вирусным гепатитом С / Н.А. Арсентьева, А.В. Семенов, Н.Е. Любимова, В.В. Басина, Е.В. Эсауленко, К.В. Козлов, К.В. Жданов, А.А. Тотолян // Российский иммунологический журнал. – 2015. –

Т. 9 (18). – № 1. – С. 80-89. 4. Арсентьева, Н.А. Цитокины/хемокины, как иммунологические биомаркеры хронического вирусного гепатита С / Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, А.В. Семенов, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. Материалы XV Всероссийского научного Форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». – СПб, 2015. – С. 145. 5. Арсентьева, Н.А. Хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и их лиганды в печени и крови больных хроническим вирусным гепатитом С/ Н.А. Арсентьева, А.В. Семенов, Н.Е. Любимова, Ю.В. Останкова, Д.С. Елезов, А.А. Тотолян // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – №8. – С. 218-222.

На диссертацию и автореферат поступили 3 положительных отзыва без замечаний от: 1) д.м.н., академика РАН, Козлова В.А., научного руководителя ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (г.Новосибирск); 2) д.б.н. Хайдукова С.В., старшего научного сотрудника отдела «Научно-инновационный центр Технопарк» ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова» РАН (г.Москва); 3) д.м.н., профессора Серебряной Н.Б., профессора кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г.Санкт-Петербург). В отзывах отмечено, что автором получены новые результаты, подчеркивающие важную роль цитокинов, хемокинов и хемокиновых рецепторов в иммунопатогенезе хронического вирусного гепатита С, выявлены новые информативные биомаркеры фиброза печени.

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 вирусного гепатита С, выявлена значимая роль цитокинов/хемокинов в развитии заболевания. Предложен алгоритм дифференциальной диагностики стадий фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С, основанный на оценке цитокинов в плазме крови. Доказана перспективность использования в практике методов оценки спектра цитокинов/хемокинов для уточнения стадии фиброза печени и темпов его прогрессирования. Введены новые биомаркеры фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С (TNF α , CXCL11/ITAC и CCL20/MIP-3 α), определяемые в плазме крови. Доказано, что предложенные биомаркеры обладают достаточной диагностической информативностью.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что автором выявлена значимая роль хемокинового рецептора CXCR3 и ряда хемокинов, вносящая вклад в расширение представлений об иммунопатогенезе хронического вирусного гепатита С. Доказаны положения о том, что для хронического вирусного гепатита С характерно изменения в содержании CXCR3⁺ субпопуляций лимфоцитов: повышение количества CXCR3⁺ Т-хелперных и В-лимфоцитов, снижение содержания CXCR3⁺ клеток, обладающих цитотоксическими функциями (цитотоксические Т-лимфоциты, NK- и TNK-клетки), снижение количества CCR6⁺ TNK-клеток. Также характерно повышение содержания некоторых CC-, CXС-хемокинов и TNFα. Доказано, что уровни некоторых хемокинов и содержание CXCR3⁺ В-лимфоцитов связаны со степенью фиброза печени. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих современных базовых иммунологических методов исследования, в том числе мультиплексный анализ и проточная цитофлюориметрия, а также статистических методов исследования. На основании проведенных исследований изложена идея о том, что по мере развития хронического вирусного гепатита С активируется В-клеточное звено и подавляется Т-клеточное. В частности, клетки, обладающие цитотоксической активностью – цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки теряют рецептор CXCR3, что может косвенно указывать на их функциональную анергию. Раскрыто изменение характера экспрессии хемокинового рецептора CXCR3 на различных субпопуляциях лимфоцитов крови и содержания провоспалительных хемокинов в плазме крови, а также экспрессии мРНК генов CXCR3, CCR6 и их лигандов в тканях печени. Изучена связь между тяжестью фиброза печени, генотипом вируса гепатита С и содержанием цитокинов/хемокинов в плазме крови, количеством CXCR3⁺ и CCR6⁺ лимфоцитов крови, экспрессией мРНК генов хемокинов и хемокиновых рецепторов в печени. Проведена модернизация малоинвазивных лабораторных методов диагностики фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработан алгоритм дифференциальной диагностики стадий фиброза печени, результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ и ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ. Определены значения содержания хемокинов CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1α, CCL4/MIP-1β, CCL5/RANTES, CCL8/MCP-2, CCL20/MIP-3α, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 и CXCL11/ITAC в плазме крови практически здоровых лиц, которые могут служить контрольными показателями при проведении иммунологического обследования. Создана система практических рекомендаций при проведении иммунологического

обследования лиц, инфицированных вирусом гепатита С для уточнения стадии фиброза печени и определения темпов его развития. Представлены предложения по улучшению лабораторной диагностики фиброза печени.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что исследование проведено на высоком научно-методическом уровне. Теория построена на известных проверяемых данных и согласуется с опубликованными результатами исследований по теме диссертации. Идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта. В работе использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, при этом установлено, что большинство результатов исследования согласуется с результатами других авторов, представленных в независимых источниках по проблеме хронического гепатита С. Используются современные иммунологические методы исследований и адекватные методы статистической обработки результатов, специализированные пакеты компьютерных программ.

Личный вклад соискателя состоит в проведении работ по оценке хемокинов в плазме крови, количества субпопуляций лимфоцитов крови, экспрессирующих хемокиновые рецепторы, экспрессии мРНК хемокинов и рецепторов в гепатобиоптатах, статистической обработке результатов, в накоплении, обобщении, интерпретации экспериментальных данных, апробации результатов исследования и подготовке публикаций по выполненной работе.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным Положением №842, п.9 «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года.

На заседании 10.12.2015 г. диссертационный совет принял решение присудить Арсентьевой Наталье Александровне ученую степень кандидата биологических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, из них 12 докторов наук по специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология», участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 13, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор


Тихонова Нина Тимофеевна

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук


Новикова Лидия Ивановна

10.12.2015 г.