

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.072.05 НА  
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 25.02.2019 г. № 4

О присуждении Брагвадзе Белле Гелаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Особенности врожденного иммунитета у детей с бронхиальной астмой» по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология принята к защите 26 ноября 2018 г. протокол № 3 диссертационным советом Д208.072.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №105/нк от 11.04.2012 г.), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Брагвадзе Белла Гелаевна, 1988 года рождения, окончила лечебный факультет Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». В 2014 году поступила в очную аспирантуру на кафедру иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В настоящее время работает ассистентом кафедры иммунологии

медико-биологического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре иммунологии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Научные руководители: заведующий кафедрой иммунологии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Ганковская Людмила Викторовна;

заведующий кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна.

Официальные оппоненты:

Балмасова Ирина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

Гариб Фируз Юсупович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (г. Курск), в своем положительном заключении, подписанном заведующим кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором Юдиной Светланой Михайловной, и утвержденном проректором по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (г. Курск), доктором медицинских наук, профессором Ткаченко Павлом Владимировичем, указало, что диссертационная работа Брагвадзе Беллы Гелаевны на тему «Особенности

врожденного иммунитета у детей с бронхиальной астмой», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Ганковской Людмилы Викторовны и доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Намазовой-Барановой Лейлы Сеймуровны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной и важной задачи, заключающейся в разработке панели экспрессионных и белковых маркеров врожденного иммунитета, ассоциированных с тяжелой формой бронхиальной астмы у детей, что имеет существенное значение для аллергологии и иммунологии. По общему содержанию представленных материалов, их актуальности, научной и практической значимости, объему авторских исследований, методическому уровню, новизне и степени внедрения, сделанным выводам и практическим рекомендациям работа Брагвадзе Беллы Гелаевны в полном объеме отвечает требованиям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Брагвадзе Белла Гелаевна, заслуживает присуждения ученой степени по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Соискатель имеет 18 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 1 патент на изобретение и 8 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях. Публикации посвящены вопросам изучения показателей врожденного иммунитета у детей с бронхиальной астмой на локальном и системном уровнях. Исследование пациентов, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 2,24 печатных листов и содержит 80% авторского вклада.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Брагвадзе Б.Г. Анализ экспрессии генов TLRs и ассоциации полиморфизмов гена DEFB1 у детей с бронхиальной астмой / Зайцева М.А., Брагвадзе Б.Г., Свитич О.А., Ганковская Л.В. // Вестник РГМУ. – 2016. - №3. - С.43-47
2. Брагвадзе Б.Г. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы / Свитич О.А., Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Зайцева М.А., Брагвадзе Б.Г., Алексеева А.А., Ганковский В. А. // Аллергология и иммунология. – 2016. - Том 17.- № 2. - С. 128
3. Брагвадзе Б.Г. Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы / Свитич О.А., Намазова-Баранова Л.С., Брагвадзе Б.Г., Зайцева М.А., Ганковская Л.В. // Аллергология и иммунология. – 2016. - Том 17. - №3. - С. 194-196.
4. Брагвадзе Б.Г. Изменение мукозального иммунитета у детей с бронхиальной астмой. / Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Свитич О.А., Брагвадзе Б.Г., Алексеева А.А., Ганковский В.А., Зайцева М.А. // Российский Аллергологический Журнал. Материалы межрегионального форума с международным участием «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» - 2016. - №3. – Том 2. - С.17
5. Брагвадзе Б.Г. Изменение мукозального иммунитета у больных бронхиальной астмой / Ганковская Л.В., Свитич О.А., Брагвадзе Б.Г. // Аллергология и иммунология. – 2017. - Том 18. - №1. - С. 43.
6. Брагвадзе Б.Г. Особенности экспрессии Toll-подобного рецептора 2 и Toll-подобного рецептора 4 у детей с бронхиальной астмой / Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Хорева М.В., Брагвадзе Б.Г., Смирнова А.Д., Алексеева А.А., Свитич О.А. // Медицинская иммунология. – 2017. – Том 19. - №4. - С. 431-440.
7. Брагвадзе Б.Г. Особенности экспрессии IL-28B у детей с бронхиальной астмой / Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Свитич О.А., Брагвадзе Б.Г., Алексеева А.А., Ганковский В.А. // Российский иммунологический журнал. – 2017.- Том 11(20). - №4. – С. 641-646.

8. Брагвадзе Б.Г. Эпигенетика рецепторов врожденного иммунитета (TLR2 и TLR4) и их роль в патогенезе бронхиальной астмы / Быстрицкая Е.П., Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Брагвадзе Б.Г., Ганковский В. А., Свитич О.А.// Аллергология и иммунология. – 2018. - Том 19. - № 2. - С. 79-82.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Левиной Юлии Григорьевны – кандидата медицинских наук, врача аллерголога-иммунолога ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Эфендиевой Камиллы Евгеньевны - кандидата медицинских наук, начальника отдела высшего и дополнительного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа обладает практической значимостью, имеющей существенное значение для аллергологии и отвечает требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах, выбор ведущей организации – широко известными достижениями в области изучения врожденного иммунитета.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый подход для оценки показателей врождённого иммунитета на уровне слизистой оболочки полости носа у детей с бронхиальной астмой, основанный на определении экспрессии генов распознающих рецепторов (TLR2, TLR4, TLR9) и противомикробного пептида HBD1, а также на исследовании про- и противовоспалительных цитокинов в назальных смывах;

предложено использовать молекулярно-генетические маркеры врожденного иммунитета с целью прогнозирования тяжелого течения бронхиальной астмы у детей;

доказано, что гиперэкспрессия распознающих рецепторов (TLR2, TLR4, TLR9), а также увеличение выработки эпителиальных (TSLP, IL-33) и провоспалительных (IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ) цитокинов ассоциирована с тяжелым течением бронхиальной астмы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказан дисбаланс в мукозальном иммунитете, характеризующийся высоким уровнем экспрессии генов рецепторов TLR2, TLR4, TLR9, снижением экспрессии гена противомикробного пептидов HBD1 и противовирусного цитокина IL-28B у детей с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести;

изложены результаты, доказывающие что при тяжелой степени бронхиальной астмы в смывах из полости носа повышено содержание цитокинов TSLP и IL-33, играющих важную роль в развитии аллергического воспаления. Более того, в настоящем исследовании дисбаланс факторов врождённого иммунитета подтверждён высоким уровнем как провоспалительных (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), так и противовоспалительных (IL-1ra, IL-10, IL-4) цитокинов в назальных смывах. Выявлена прямая корреляция от тяжести бронхиальной астмы;

изучена роль врожденного иммунитета у детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести на локальном и системном уровнях. Наиболее выраженные и информативные изменения у больных бронхиальной астмой выявлены на локальном уровне, а именно в слизистой оболочке полости носа.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен метод оценки врожденного иммунитета у детей с бронхиальной астмой в клиническую практику в отделение стационарозамещающих технологий ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России;

материалы диссертации представлены в учебной программе студентов 2-3 курсов, ординаторов по специальности «аллергология и иммунология» и аспирантов по специальности «клиническая иммунология, аллергология» кафедры иммунологии МБФ ФГБОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

получен патент “Способ оценки врождённого иммунитета у детей с бронхиальной астмой” №2618410 от 04.05.2017.

Оценка достоверности результатов исследования:

научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и полностью аргументированы фактами, полученными в результате исследования;

достоверность полученных результатов базируется на использовании и анализе большого массива клинических и экспериментальных данных, применением современных, высокоинформативных методов исследования.

установлена количественная и качественная сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами, представленными в независимых зарубежных источниках;

использованы современные методики сбора и обработки информации, в том числе интегрированная система статистического анализа и обработки данных STATISTICA 7.0 при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Уровень значимости  $p < 0,05$  расценивался как статистически значимый.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, в анализе и обобщении литературных

источников, разработке дизайна исследования, определении цели и задач, получении биологического материала, выделении РНК, проведении реакции обратной транскрипции и полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени, внесении полученной информации в специально разработанные электронные таблицы и статистическая обработка данных с последующей интерпретацией и формулированием выводов. Автор лично участвовал в подготовке всех публикаций по выполненной работе.

Диссертация Брагвадзе Беллы Гелаевны соответствует требованиям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016г. № 748), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, к которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 25 февраля 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Брагвадзе Белле Гелаевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 9 докторов наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 23, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор  
член.-корр. РАН



Г.В. Порядин

Учёный секретарь диссертационного света,  
кандидат медицинских наук, доцент



Т.Е. Кузнецова

26.02.2019

ПОДПИСЬ ЗАВЕДУЮЩЕГО  
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ФГБОУ ВО РНИМУ  
ИМ. Н. И. ПИРОГОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНИЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

26.02.2019