

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. №3

О присуждении Огурцовой Анастасии Дмитриевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Анализ экспрессии и функциональной активности Toll-подобных рецепторов у больных бронхиальной астмой» по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология принята к защите 26 ноября 2018 года протокол № 4 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 Огурцова Анастасия Дмитриевна, 1990 года рождения, окончила медико-биологический факультет Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по специальности «медицинская биохимия». В 2017 году закончила очную аспирантуру по специальности «Клиническая иммунология, аллергология» на

кафедре иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает в должности ассистента кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Хорева Марина Викторовна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Латышева Татьяна Васильевна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделений иммунопатологии и интенсивной терапии клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства.

Официальные оппоненты:

Калюжин Олег Витальевич - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии лечебного

факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Зыков Кирилл Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» – дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанным Мешковой Раисой Яковлевной - доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, и утвержденном Бекезиным Владимиром Владимировичем – доктором медицинских наук, профессором, проректором по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указала, что диссертационная работа Огурцовой Анастасии Дмитриевны «Анализ экспрессии и функциональной активности Toll-подобных рецепторов у больных бронхиальной астмой», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, доцента Хоревой Марины Викторовны и доктора медицинских наук, профессора

Латышевой Татьяны Васильевны, содержит новое решение актуальной научной задачи - оценки роли TLR2 и TLR4 у больных бронхиальной астмой разных форм (аллергической, смешанной и неаллергической) легкого и среднетяжелого течения заболевания, имеющей существенное значение для клинической иммунологии и аллергологии. Диссертационная работа полностью отвечает требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г, № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 7 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях. Публикации посвящены вопросам изучения экспрессии и функциональной активности TLR2 и TLR4 на моноклеарных клетках периферической крови больных контролируемой бронхиальной астмы разных форм и степени тяжести. Проведение исследований, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 2,6 печатных листа и содержит 80% авторского вклада.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1 Огурцова А.Д. (Смирнова А.Д.) IL33/ST2: новый биомаркер и терапевтическая мишень /М.В. Хорева, Л.В. Ганковская, А.Д. Огурцова (А.Д.Смирнова), Т.В. Латышева, Л.А. Грачева, А.А. Бологов.// Российский иммунологический журнал – 2016 – Т. 10(19) – №1 – С.16-24
- 2 Огурцова А.Д. (Смирнова А.Д.) Анализ экспрессии TLR2 и TLR4 на клетках периферической крови больных бронхиальной астмой /М.В. Хорева, Т.В. Латышева, А.Д. Огурцова (А.Д. Смирнова), М.В. Захаров //Российский аллергологический журнал – 2016 – 10 (19) – №3 — С. 358-360
- 3 Огурцова А.Д. (Смирнова А.Д.) TLR-опосредованная выработка цитокинов моноклеарными клетками периферической крови больных бронхиальной астмой / М.В. Хорева, Т.В. Латышева, А.Д. Огурцова (А.Д.

Смирнова), Л.А. Грачева, А.А. Бологов, М.В. Захаров // Российский аллергологический журнал. – 2017 – №1 – С.183-186

4 Огурцова А.Д. (Смирнова А.Д.) Экспрессия TLR2 и TLR4 на клетках периферической крови больных бронхиальной астмой / А.Д. Огурцова (А.Д. Смирнова), М.В. Хорева, Т.В. Латышева// Материалы межрегионального форума с международным участием «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» Российский аллергологический журнал. – 2016 – Т.2 – №3 – С. 149-150

5 Огурцова А.Д. (Смирнова А.Д.) Экспрессия и эффекторная функциональная активность TLR4 на моноцитах периферической крови больных бронхиальной астмой /М.В. Хорева, А.Д. Огурцова (А.Д. Смирнова), Л.В. Ганковская, Т.В. Латышева// Аллергология и иммунология. – 2016 – Т.17 – №2 – С.129

6 Огурцова А.Д. Особенности экспрессии Toll-подобного рецептора 2 и Toll-подобного рецептора 4 у детей с бронхиальной астмой/Л.В. Ганковская, Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Хорева, Б.Г. Брагвадзе, А.Д. Огурцова, А.А. Алексеева, В.А. Ганковский, О.А. Свитич // Медицинская иммунология. – 2017 – Т.19 – №4 – С. 431-440

7 Огурцова А.Д. Влияние аллергена клещей домашней пыли Der p на выработку цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови здоровых доноров и больных бронхиальной астмой /М.В. Хорева, Т.В. Латышева, А.Д. Огурцова, Л.А. Грачева, А.А. Бологов, М.В. Захаров, Т.Г. Федоскова, А.А. Юдин // Российский аллергологический журнал. – 2018 – Т.15 – №1 (часть 2) – С. 112-115

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Дидковского Николая Анатольевича - доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации, заведующего лабораторией клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на современном уровне с применением современных иммунологических методов,

является законченным научным исследованием, соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Малашенковой Ирины Константиновны - кандидата медицинских наук, начальника лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа содержит новое решение научной задачи установления роли факторов врожденного иммунитета, а именно TLR2 и TLR4, в иммунопатогенезе различных фенотипов бронхиальной астмы, показана важная роль комплексного подхода к оценке TLR2 и TLR4. В отзыве указано, что диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Ларина Сергея Сергеевича - кандидата биологических наук, заместителя директора Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отмечается, что диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи – исследование роли ключевых рецепторов врожденного иммунитета при социально значимой иммунопатологии – бронхиальной астме и соответствует 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 клинической иммунологии и аллергологии, и, следовательно, способностью определять научную и практическую ценность диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан комплексный подход к оценке TLR2 и TLR4 в мононуклеарных клетках периферической крови у больных аллергической, смешанной и неаллергической бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения;

предложена концепция об участии TLR2 и TLR4 на мононуклеарных клетках в формировании развития осложнений у больных бронхиальной астмой разных форм (аллергической, смешанной и неаллергической) легкого и среднетяжелого течения заболевания;

доказана перспективность оценки экспрессии и функциональной активности TLR2 и TLR4 в мононуклеарных клетках периферической крови у больных контролируемой бронхиальной астмы (аллергической, смешанной и неаллергической) легкого и среднетяжелого течения с целью дальнейшего прогнозирования развития осложнений и степени тяжести заболевания.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

изучены экспрессия генов *TLR2* и *TLR4*, молекул TLR2 и TLR4 и функциональная активность TLR2 и TLR4 в мононуклеарных клетках периферической крови у больных аллергической, смешанной и неаллергической бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения по сравнению со здоровыми донорами и между исследуемыми группами больных;

доказано, что увеличение функциональной активности TLR2 и TLR4 в мононуклеарных клетках периферической крови сопровождается усилением тяжести течения аллергической бронхиальной астмы;

доказано, что у больных контролируемой неаллергической бронхиальной астмой количество $CD14^{+}TLR4^{+}$ моноцитов, средняя интенсивность

флюоресценции TLR4 и TLR4-опосредованная продукция TNF α мононуклеарными клетками периферической крови выше по сравнению с больными аллергической и смешанной БА;

доказано, что у больных контролируемой аллергической БА повышена TLR2- и TLR4-индуцированная продукция IL-10 мононуклеарными клетками периферической крови по сравнению с больными смешанной БА;

показано активирующее влияние Der p и комбинации Der p с ЛПС на продукцию TNF α МНК периферической крови как у здоровых доноров и больных контролируемой аллергической БА среднетяжелого течения;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы метод выделения и культивирования мононуклеарных клеток из периферической крови; метод проточной цитофлюорометрии; метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени; метод твердофазного иммуноферментного анализа.

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

разработанный подход к оценке TLR2 и TLR4 на клетках периферической крови человека внедрен в практику иммунологической лаборатории ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы и в научные исследования на кафедре иммунологии МБФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

материалы диссертации внедрены в учебный процесс для обучения студентов 2-3 курсов, ординаторов и аспирантов на кафедры иммунологии МБФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

материалы диссертации включены в программу лекций для студентов, используются при проведении практических занятий на кафедре патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

представлены практические рекомендации по оценке экспрессии и функциональной активности TLR2 и TLR4 у больных бронхиальной астмой с целью прогнозирования течения заболевания.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Исследование проведено на высоком методическом уровне с применением современных методов статистической обработки (использован программный пакет StatSoft Statistica 6.0 и GraphPad Prism 5); достоверность полученных результатов обеспечена достаточным количеством изученного материала, результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием современных методов исследования; выводы и практические рекомендации научно обоснованы и вытекают из результатов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, в сборе, систематизации и обработке исходных данных, в выборе направления исследований диссертационной работы, в разработке дизайна исследования, подборе когорты исследуемых пациентов (под руководством научных руководителей). Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме; проведена экспериментальная работа и статистическая обработка полученных данных. Автором проведена подготовка статей к публикации, написание текста диссертации и автореферата, научное обоснование и формулировка выводов и практических рекомендаций.

Диссертация Огурцовой Анастасии Дмитриевны 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, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 25 февраля 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Огурцовой Анастасии Дмитриевне 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 совета,
кандидат медицинских наук,
доцент

Т.Е. Кузнецова

27.02.2019

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ ФГБОУ ВО ВНИИМУ

ИМ. Н. И. ПИРОГОВА Минздрава России

