

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/230-2024

решение диссертационного совета от 18 февраля 2025 года № 4

О присуждении Рябовой Ксении Александровне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оценка клинической и диагностической значимости аллергокомпонентов Fel d 1, Fel d 2, Fel d 3, Fel d 4, Fel d 5, Fel d 6, Fel d 7, Fel d 8 при аллергии на кошку» в виде рукописи по специальности 3.2.7. Иммунология принята к защите 24 декабря 2024 года протокол № 35 диссертационным советом ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0194/Р от 21.02.2024г.).

Рябова Ксения Александровна, 1989 года рождения, в 2013 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

В 2023 году окончила заочную аспирантуру при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2018 года работает младшим научным сотрудником лаборатории иммунопатологии Института молекулярной медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Оценка клинической и диагностической значимости алергокомпонентов Fel d 1, Fel d 2, Fel d 3, Fel d 4, Fel d 5, Fel d 6, Fel d 7, Fel d 8 при аллергии на кошку» по специальности 3.2.7. Иммунология выполнена на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: академик РАН, доктор медицинский наук, профессор, Караулов Александр Викторович, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Ненашева Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра аллергологии и иммунологии, заведующий кафедрой;

- Латышева Елена Александровна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, отделение иммунопатологии клиники, руководитель отделения— дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Сорокиной Екатериной Вячеславовной - заведующим лабораторией механизмов регуляции иммунологии, указала, что диссертационная работа Рябовой К.А на тему «Оценка клинической и диагностической значимости аллергокомпонентов Fel d 1—Fel d 8 при аллергии на кошку», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи изучение аллергокомпонентов аллергенов кошки у пациентов с аллергией на кошку, оценка возможности использования данных аллергокомпонентов в диагностических и лечебных целях , имеющей существенное значение для Иммунологии 3.2.7 (медицинские науки), что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Рябова Ксения Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.2.7. Иммунология.

Всего по результатам исследования опубликовано 13 научных работ, общим объемом 1,6 печатных листа, в том числе 10 научных статей в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 3 иных публикации по теме научной работы.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Рябова К. А.** Molecular Allergen-Specific IgE Recognition Profiles and Cumulative Specific IgE Levels Associated with Phenotypes of Cat Allergy / **К.А. Riabova**, A.V. Karsonova, M. van Hage [et al.] // **Int J Mol Sci.** – 2022. – № 23. – P. 6984. – [Scopus], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

2. **Рябова К. А.** Allergenic Activity of Individual Cat Allergen Molecules / D. Trifonova, C. Mirela, **К. Riabova** [et al.] // **International Journal of Molecular Sciences** **24.** – 2023. – № 23. – P. 16729. – [Scopus], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

3. **Рябова К. А.** Milk-Specific IgE Reactivity Without Symptoms in Albumin-Sensitized Cat Allergic Patients / A.V. Karsonova, **К.А. Riabova**, M.R. Khaitov [et al.] // **Allergy Asthma Immunol Res.** – 2021. – № 13. – P. 668-670. – [Scopus], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступил отзыв от: врача аллерголога-иммунолога ООО «Клиника Фомина Мичуринский» кандидата медицинских наук, г.Москва - Насуновой Айсы Юрьевны.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области микробиологии, и имеет

ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно в исследовании влияния аллергенов на течение различной аллергопатологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Решена актуальная научная задача выявления причинно-значимых аллергокомпонентов аллергенов кошки у пациентов с аллергией на кошку, оценка их клинической и функциональной значимости, с конечной целью оптимизации как лечебных форм аллергенов так и диагностических систем.

Обоснованы критерии отбора аллергокомпонентов аллергена кошки для использования в модернизированных формах АСИТ и в новых диагностических системах, с учетом распространенности данных аллергокомпонентов. Отработаны протоколы получения высоко стандартизированных рекомбинантных аллергенов.

Доказана прямая связь между профилем сенсibilизации к панели аллергокомпонентов кошки и степенью выраженности клинических проявлений аллергии.

Достоверно подтверждена значимость молекулярного профилирования сенсibilизации пациентов с целью индивидуального подбора этиотропной терапии.

Продemonстрировано когортное профилирование сенсibilизации к аллергенам кошки, что может быть использовано для создания высочувствительных скрининговых диагностических систем.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Раскрыты и описаны функциональные особенности всей панели аллергокомпонентов кошки их распространённость в описанной когорте пациентов, а именно пациентов, проживающих в Российской Федерации.

Применительно к проблематике диссертации результативно

использован комплекс современных методик, позволивший провести полный цикл от получения рекомбинантных аллергенов кошки до оценки сенсibilизации к ним в когорте пациентов. Подробно раскрыты протоколы получения белков посредством использования плазмид на колонии E.coli BL21GOLD, дальнейшей их очистки с использованием никель-агарозы и использование протокола биотинилизации с последующей оценкой сенсibilизации методом ImmunoCap. Высокий уровень контроля обеспечили такие методики, как электрофорез белков, ELISA и тест активации базофилов.

Изложены научные положения, которые модернизируют представления об особенностях сенсibilизации к панели алергокомпонетов кошки, что создало фундамент для дальнейшей оптимизации и модернизации как лечебных препаратов, так и диагностических систем.

Подтверждена ранее сформулированная гипотеза о необходимости учитывать полный молекулярный профиль к алергокомпонентам алергена кошки у пациентов с алергией на кошку, с целью рационального и эффективного подбора терапии и дальнейшей тактики ведения этих пациентов, а так модернизации АСИТ и диагностических систем.

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

Представлены убедительные данные о том, что клинически-значимые алергокомпоненты алергена кошки не ограничиваются только одним, четыре алергокомпонета встречается более чем у 50% пациентов в исследованной когорте, три из них имеют высокую функциональную активность, что имеет колоссальное значение как для оптимизации имеющихся лечебных препаратов АСИТ, так и для создания новых более современных форм АСИТ. Результаты данного исследования могут быть так же использованы для создания более точных диагностических систем для определения сенсibilизации у пациентов с алергией на кошку.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Достаточный объем выборок и рациональный дизайн клинических исследований с участием больных с аллергией на кошку (всего 73 пациента), а также экспериментального блока работы, включающие протоколы получения и очистки белков, оценку их функциональной активности и дальнейшего использования для оценки сенсibilизации пациентов обеспечили получение массива первичных данных, пригодного для полноценной математической обработки, для которого автор использовал оптимально подобранные непараметрические статистические критерии.

Выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, строго базируются на результатах собственных исследований, подвергнутых глубокому анализу, и отражают оценку распространенности и клинической значимости.

Использованы сертифицированное оборудование и современные методы исследования, соответствующие поставленным цели и задачам, такие как протоколы получения белков посредством использования плазмид на колонии *E.coli* BL21GOLD, дальнейшей их очистки с использованием никель-агарозы и использование протокола биотинилизации с дальнейшей оценкой сенсibilизации методом ImmunoCap. Высокий уровень контроля обеспечили такие методики как электрофорез белков, ELISA и тест активации базофилов.

Идея базируется на анализе нерешенных проблем в лечении и диагностике эпидермальной аллергии, а также дефицита знаний о особенностях и распространении алергокомпонентов алергена кошки, что позволило разработать оптимальный дизайн исследования и выбрать рациональные методологические подходы, обеспечившие достижение сформулированной цели и решение всех поставленных задач.

Теория построена на основании всесторонней интерпретации собственных результатов в свете данных литературы в областях науки, охватывающих с разных сторон тему диссертации, и в целом согласуется с текущими представлениями о клинических особенностях эпидермальной

аллергии и имеющихся данных о алергокомпонентах аллергена кошки.

Сопоставление авторских данных и результатов исследований других российских и зарубежных научных коллективов по изучаемой проблематике говорит о том, что материалы диссертации вполне укладываются в современные парадигмы иммунологии, а в некоторых аспектах — модернизируют их.

Личный вклад соискателя состоит в том, что:

Автор играл ключевую роль в разработке идеи и дизайна диссертационного исследования, выборе рациональных методологических подходов, подготовке протокола клинических и экспериментальных фрагментов работы. Соискателем самостоятельно выполнены следующие этапы исследования: перевод и адаптация валидированных опросников, анализ данных пациентов биобанка и формирование целевой когорты, экспериментальная часть исследования, включающая такие протоколы как экспрессия белков на бактериальной культуре, очищение с использованием никель-агарозы, ELISA, тест активации базофилов, биотинилизация, ImmunoCap. Автором выполнена статистическая обработка данных, а вклад автора в подготовку публикаций по теме диссертации является определяющим. Оформление диссертации и автореферата осуществлены лично соискателем.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям (с изменениями,

утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.).

В ходе защиты членом совета профессором Грачевым С.В. был задан вопрос о практическом значении диссертационного исследования и его использования в клинической практике. На вопрос члена совета Рябова К.А. дала исчерпывающий ответ. После были заданы вопросы другими членами совета: профессором Морозовой О.Л., профессором Несвижским Ю.В., профессором Силиной Е.В., касающиеся методологии исследования. На все вопросы диссертант дал исчерпывающие пояснения, полностью удовлетворившие членов совета.

После, слово было предоставлено официальному оппоненту Ненашевой Наталье Михайловне, которая отметила достоинство и актуальность работы и дала рекомендацию подготовить методические рекомендации по теме диссертационного исследования для врачей практического здравоохранения.

Официальный оппонент Латышева Елена Александровна в своем выступлении отметила большую теоретическую и практическую значимость диссертационной работы, ее несомненную и актуальность и новизну.

Научный секретарь Калюжин О.В. зачитал вопросы от ведущей организации, на которые были даны исчерпывающие ответы и даны пояснения относительно сопоставления полученных результатов с данными мировой литературы, а также уникальности технологии получения рекомбинантных аллергенов.

На заседании 18 февраля 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной задачи по изучению популяционной структуры и молекулярно-генетических маркеров антибиотикорезистентности и вирулентности у грамотрицательных бактерий, выделенных их крови и ликвора у детей, что имеет существенное значение как для развития микробиологии, так и для практического здравоохранения, присвоить Рябовой Ксении Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 18 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали, за присуждение ученой степени - 16, против присуждения ученой степени - 1, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя
диссертационного совета

Болевич Сергей Бранкович

Ученый секретарь
диссертационного совета
«20» февраля 2025 года

Калюжин Олег Витальевич

