

## **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 № 74.02-18/347-2025

решение диссертационного совета от 16 декабря 2025 года № 28

О присуждении Козлову Евгению Максимовичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оценка профиля сенсibilизации к молекулярным аллергенам Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 5, Can f 6 у пациентов с аллергией на собаку» в виде рукописи по специальности 3.2.7. Иммунология принята к защите 11 ноября 2025 года протокол № 26 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 21.02.2024 г.).

Козлов Евгений Максимович, 1997 года рождения, в 2021 году окончил ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва по специальности «Медицинская биохимия».

В 2024 год окончил очную аспирантуру при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2024 года работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории иммунопатологии Института молекулярной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Оценка профиля сенсibilизации к молекулярным аллергенам Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 5, Can f 6 у пациентов с аллергией на собаку» в виде рукописи по специальности 3.2.7. Иммунология выполнена на кафедре на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

**Официальный оппоненты:**

Пампура Александр Николаевич, доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, заместитель директора по научной работе;

Курбачева Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, отделение бронхиальной астмы, заведующая отделением – 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, доктором биологических наук, профессором Бержец Валентиной Михайловой – заведующей лабораторией по разработке аллергенов, указала, что диссертационная работа Козлова Евгения Максимовича «Оценка профиля сенсибилизации к молекулярным аллергенам Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 5, Can f 6 у пациентов с аллергией на собаку» представляет собой завершённое самостоятельное исследование. В работе получено новое научное решение, заключающееся в изучении особенностей сенсибилизации к основным молекулярным аллергенам собак и оценке их клинической значимости для совершенствования диагностики и лечения аллергических заболеваний. Полученные результаты отличаются достоверностью, обладают научной новизной и имеют теоретическую и прикладную ценность для развития молекулярной аллергологии и клинической иммунологии. Работа выполнена на современном методическом уровне с использованием валидированных экспериментальных подходов. Научные положения, выносимые на защиту, подтверждены достаточным объемом экспериментального материала, результаты хорошо согласуются с данными мировой литературы. Содержание диссертации отличается логичностью изложения, внутренней согласованностью и полнотой представления материала. Сформулированные выводы логично вытекают из результатов исследования и подтверждаются приведёнными данными, что соответствует требованиям. 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 Козлов Евгений Максимович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, общим объемом 2,8 печатных листа в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 4 иных публикаций по результатам исследования, 1 патент, 2 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Recombinant IgE-Reactive Functional Can f 5 Devoid of Cross-Reactive Carbohydrate Determinants / **E. Kozlov**, D. Trifonova, A. Dubovets, A. Usanova, I. Tulaeva, P. Gattinger, D. Fomina, W. Hemmer, N. Gorokhovets, R. Valenta, A. Karaulov // **Allergy**. – 2025. – Vol. 80. – № 6. – P. 1785-1789. – DOI: 10.1111/all.16465. [**Scopus, WoS, Pubmed**], **оригинальная вклад определяющий.**

2. Оценка уровней специфических IgE к мажорным аллергенам Fel d 1 и Can f 1 с применением диагностических платформ «АллергочипРФ» И ImmunoCAP / **Е. М. Козлов**, Д. Р. Трифонова, К. А. Рябова, А. А. Дубовец, А. М. Винцевская, А. Д. Лукашевичус, А. А. Баскаков, Д. С. Фомина, И. В. Евсегнеева, А. В. Караулов // Бюллетень экспериментальной биологии и

медицины. – 2025. – № 180(7). – С. 76-80. – DOI: 10.47056/0365-9615-2025-180-7-76-80, **оригинальная вклад определяющий.**

3. Молекулярный профиль сенсibilизации к аллергенам собаки: диагностика с использованием «АллергочипРФ» / **Е. М. Козлов, Д. Р. Трифонова, К. А. Рябова, А. А. Дубовец, А. М. Винцевская, А. Д. Лукашевичус, А. А. Баскаков, Д. С. Фомина, И. В. Евсегнеева, А. В. Караулов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2025. – № 1. – С. 59-67. – DOI: 10.14427/jirai.2025.1.59, оригинальная вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией иммунохимии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва – Филатова Александра Васильевича

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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 иммунологии и аллергологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно в получении молекулярных аллергенов и оценке IgE-реактивности.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Разработаны и оптимизированы высокоэффективные протоколы получения рекомбинантных аллергенов собак Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 5 и Can f 6 в системе экспрессии *Escherichia coli* в растворимой форме с сохранением нативной структуры и аллергенной активности молекул.

Впервые получен вариант простатического калликреина собак Can f 5, экспрессируемый в клетках *Escherichia coli* без включения перекрестно реактивных углеводных детерминант, что позволило существенно повысить специфичность лабораторной диагностики аллергии на собак и снизить риск ложноположительных результатов.

Проведена комплексная характеристика рекомбинантных аллергенов с использованием современных методов молекулярной биологии и биохимии, включая ПААГ-электрофорез, вестерн блоттинг, масс спектрометрию и спектроскопию кругового дихроизма, что подтвердило их структурную целостность и пригодность для диагностических целей.

Исследована аллергенная активность молекул Can f 1 - Can f 6, среди которых аллергены Can f 1, Can f 4 и Can f 5 обладают наибольшей функциональной активностью, что обосновывает их приоритетное использование в диагностике аллергии на собак.

Оценены профили сенсибилизации пациентов с аллергией на собак к полной панели молекулярных аллергенов Can f 1 - Can f 6 методом ImmunoCAP, определены наиболее клинически значимые компоненты, а также показана возможность замены природного экстракта собаки с помощью набора рекомбинантных молекул.

Предложена роль простатического калликреина собак Can f 5 как специфического молекулярного маркера истинной аллергии на собак, что имеет важное значение для персонифицированного подхода к диагностике и выбору тактики ведения пациентов.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

Представлены профили сенсибилизации к полной панели молекулярных аллергенов собак Can f 1 – Can f 6, включая сопоставление IgE-реактивности и аллергенной активности *in vitro* на клеточной линии базофильного лейкоза крысы, что позволяет дифференцировать вклад отдельных компонентов в формирование клинически значимой сенсибилизации и уточняет патогенез аллергии на собак.

Уточнена роль Can f 5, как маркера истинной сенсibilизации к собакам, отличающегося отсутствием кросс-реактивности с липокалинами и ассоциированного с клинически значимыми фенотипами аллергии; показана приоритетная значимость Can f 1, Can f 4 и Can f 5, как ключевых аллергенных компонентов на основании их частоты распознавания IgE и данных дегрануляции базофилов.

Систематизированы и экспериментально валидированы методы получения рекомбинантных аллергенов Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 5 и Can f 6 в растворимой форме с сохранением нативных свойств, что формирует методологическую основу для стандартизации панелей компонентной диагностики, оценки структуры эпитопов и дальнейшего моделирования межвидовой кросс-реактивности эпидермальных аллергенов.

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

Разработаны рекомбинантные аллергены Can f 1 – Can f 6 в растворимой форме с сохранением нативных структурных и функциональных свойств, что делает их пригодными для применения в компонентной диагностике аллергии на собак и позволяет перейти от диагностических тестов на основе экстрактов к более специфичным молекулярным панелям.

Полученные молекулы обеспечивают точное выявление сенсibilизации к отдельным компонентам, снижают риск кросс-реактивности и создают основу для разработки диагностических наборов и стандартизированных протоколов оценки аллергического ответа.

Полученные результаты внедрены в учебный процесс кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полученные данные о частотах и паттернах сенсibilизации к отдельным компонентам, включая выделение клинически значимых аллергенов Can f 1, Can f 4 и Can f 5, могут использоваться при формировании диагностических

панелей, алгоритмов клинической стратификации пациентов и выборе мишеней для персонализированной аллерген-специфической иммунотерапии.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

Достоверность подтверждена применением нескольких независимых методических подходов, включающих получение рекомбинантных аллергенов в контролируемых условиях экспрессии, их структурно-функциональную валидацию методами ПААГ-электрофореза, масс-спектрометрии и кругового дихроизма, а также проверку биологической активности на клеточной модели дегрануляции базофилов.

Для оценки сенсibilизации пациентов использовали метод ImmunoCAP, что обеспечило сравнимость данных с международными исследованиями и позволило сопоставить уровни IgE к отдельным аллергенам с уровнем IgE к экстракту собаки, показав значимую корреляцию между суммарными значениями IgE к Can f 1 – Can f 6 и IgE к экстракту ( $R = 0,86$ ;  $p < 0,0001$ )

Дополнительно достоверность результатов подтверждается включением контрольных сывороток пациентов без аллергии на собак, стандартизацией пороговых значений сенсibilизации на уровне 0,1 кЕдА/л, использованием повторных измерений с применением описательной статистики и корреляционного анализа.

Консистентность данных продемонстрирована совпадением наиболее значимых аллергенов по двум независимым критериям: частота IgE-реактивности в когорте (Can f 1, Can f 4, Can f 5) и их способность индуцировать дегрануляцию базофилов, что снижает вероятность случайных ассоциаций и подтверждает клиническую значимость выявленных молекул.

**Личный вклад соискателя заключается в следующем:**

Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, определил стратегию получения рекомбинантных аллергокомпонентов Can f 1 – Can f 6, выбрал экспрессионные конструкции, оптимизировал условия экспрессии и очистки белков в растворимой форме, обеспечив сохранение их нативных структурных и иммунологических свойств. Автор выполнил

экспериментальные этапы получения и валидации панелей аллергенов, включая биотинилирование молекул, подтверждение их структуры методами ПААГ-электрофореза, масс-спектрометрии, кругового дихроизма и вестерн-блоттинга, а также оценку аллергенной активности с использованием клеточной модели дегрануляции базофилов.

Автор осуществил сбор и анализ данных IgE-реактивности пациентов, статистическую обработку результатов, сопоставление профилей сенсibilизации с клиническими характеристиками, сформулировал интерпретацию выявленных закономерностей и определил диагностическую значимость аллергенов Can f 1 – Can f 6, а также роль Can f 5 как маркера истинной сенсibilизации к собакам. Кроме того, автор подготовил рукописи научных статей, оформил патентные материалы, представил результаты на научных конференциях и обеспечил интеграцию данных в диссертационную работу.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям пункта 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 от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора № 1179 от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты член диссертационного совета, д.м.н., профессор О.Л. Морозова задала уточняющие вопросы, связанные с клинико-диагностической интерпретацией Can f 5. В частности, обсуждалась возможность развития сенсibilизации при контакте с самками собак, корректность рассмотрения Can f 5 как специфического компонента, а также разграничение понятий

сенсibilизации и клинически значимой аллергии. Далее был озвучен вопрос официального оппонента, д.м.н., профессора О.М. Курбачевой о целесообразности рекомендации определения IgE к каждому молекулярному компоненту аллергенов собак всем пациентам, либо о необходимости выделения отдельных клинических ситуаций с особыми характеристиками для проведения расширенной компонентной диагностики. Диссертант дал развернутые ответы, подчеркнув необходимость клинической интерпретации результатов и обоснованность компонентного подхода при наличии выраженной симптоматики. Представленные пояснения были восприняты как исчерпывающие, дополнительных вопросов со стороны членов совета не поступило.

Ученый секретарь О.В. Калюжин ознакомил членов диссертационного совета с отзывами на диссертацию и автореферат, поступившими в совет, в том числе зачитал комментарии, содержащиеся в отзыве ведущей организации, на которые были даны исчерпывающие пояснения относительно практических рекомендаций.

Далее слово было предоставлено официальным оппонентам Пампуре Александру Николаевичу и Курбачевой Оксане Михайловне, которые отметили актуальность, большую теоретическую и практическую значимость диссертационной работы.

На заседании 16 декабря 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи по комплексному анализу сенсibilизации к ключевым молекулярным аллергенам собак Can f 1- Can f 6 с оценкой их индивидуальной диагностической значимости и определением молекул, формирующих основу для компонентной диагностики и таргетных подходов к аллерген-специфической иммунотерапии присвоить Козлову Евгению Максимовичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук

по специальности рассматриваемой диссертации, из 18 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали, за присуждение ученой степени – 13, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета



Болевич Сергей Бранкович

Калюжин Олег Витальевич

«18» декабря 2025 года