

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.001.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ» ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24 июня 2021 № 278

О присуждении Морозову Сергею Александровичу, гражданину РФ,
ученой степени кандидата медицинских наук.

диссертация «Лимфоидные и миелоидные клетки с
иммунорегуляторной активностью у пациентов в остром периоде
ишемического инсульта» по специальности 14.03.09 – «клиническая
иммунология, аллергология» принята к защите 22 апреля 2021 года, протокол
№ 276 диссертационным советом Д 001.001.01 на базе Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Научно-
исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»
(НИИФКИ), почтовый индекс 630099, адрес организации: г. Новосибирск, ул.
Ядринцевская, дом 14, действующего на основании приказа № 714 от
02.11.2012 года.

Соискатель, Морозов Сергей Александрович, 1984 года рождения,
окончил в 2007 году ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» с присуждением квалификации «Врач» по
специальности «Лечебное дело».

С 2007 по 2009 год проходил обучение в ординатуре ФГБНУ НИИФКИ
по специальности «Аллергология-иммунология». С 2009 г по настоящее
время работает в должности врача аллерголога-иммунолога Клиники
иммунологии НИИФКИ. С 2010 г по настоящее время основную работу

совмещает с преподавательской деятельностью на кафедре клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» в должности ассистента кафедры.

С 2016 г по 2019 год проходил обучение в аспирантуре (заочная форма) ФГБНУ НИИФКИ. Диссертация выполнена в лаборатории клеточной иммунотерапии отдела ФГБНУ НИИФКИ.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИФКИ Черных Елена Рэмовна.

Официальные оппоненты:

1. **Повещенко Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией клеточных технологий «Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии», филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук»
2. **Салмина Алла Борисовна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией экспериментальной нейрцитологии отдела исследований мозга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, в своем положительном заключении, подписанном заведующей кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО СИБГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН Уразовой Ольгой Ивановной, указала, что диссертационная работа Морозова Сергея Александровича является научно-квалификационной работой, в

которой на основании проведенных автором исследований, решены задачи, важные для фундаментальной и клинической иммунологии, а именно: получены новые данные о сопряженности содержания субпопуляций лимфоидных и миелоидных клеток ПК с инфекционными осложнениями и клиническими исходами болезни.

Диссертация Морозова С.А. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. №335), а её автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология».

По теме диссертации соискатель имеет 5 печатных работ; в том числе 3 статьи в журнале, индексируемом в международных базах данных Web of Science и Scopus, 1 тезисы в материалах международной конференций.

1. Черных Е.Р., Шевела Е.Я., **Морозов С.А.**, Останин А.А. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта (обзор) // Мед. иммунология. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 19-34.
2. **Морозов С.А.**, Пронкина Н.В., Старостина Н.М., Леплина О.Ю., Останин А.А., Штоббе А.А., Черных Е.Р. Регуляторные Т-клетки при остром ишемическом инсульте и их взаимосвязь с воспалительным ответом и развитием инфекционных осложнений // Российский иммунологический журнал. – 2019; – Т. 13(22). – № 2. – С. 423-425
3. **Морозов С.А.**, Старостина Н.М., Шевела Е.Я., Штоббе А.А., Давыдова М.Н., Черных Е.Р. Характеристика клеток с иммунорегуляторной активностью в остром периоде ишемического инсульта // Мед. иммунология – 2017. – Т.19. - специальный выпуск – С. 202
4. **Morozov S.**, Shtobbe A., Starostina N., Leplina O., Tikhonova M., Shevela E., Chernykh E. Circulating myeloid-derived suppressor cells in acute ischaemic

stroke// Brain Injury. – 2017. – V. 31. – № 6-7. - P.765-766 (abstract #0143), DOI:10.1080/02699052.2017.1312145

5. **Морозов С.А.**, Тихонова М.А., Пронкина Н.В., Штоббе А.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Останин А.А., Черных Е.Р. Баланс CD4+IFN γ + и CD4+CD25^{hi} Т-клеток как ранний предиктор 3-месячного исхода у больных ишемическим инсультом. Мед. Иммунология. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 675-684

Все основные результаты, представленные на защиту, опубликованы в оригинальных статьях в рецензируемых изданиях. Основные экспериментальные результаты получены при непосредственном участии автора, статистическая обработка результатов выполнена автором лично. Представление результатов в виде публикаций выполнены в том числе соискателем.

На автореферат поступило 4 отзыва:

1. доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, **Зурочка Александра Владимировича;**
2. доктора медицинских наук, профессора кафедры иммунологии Медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, главного научного сотрудника НИЛ «Экспериментальной и клинической иммунологии», **Стениной Марины Александровны;**
3. доктора медицинских наук, профессора, руководителя научного направления Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского

отделения Российской академии наук, **Смирновой Светланы Витальевны;**

4. доктора медицинских наук, главного научного сотрудника ФГБУ «Всероссийский Центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России **Калининой Наталии Михайловны.**

Во всех отзывах отмечается актуальность темы диссертационного исследования, научная и практическая значимость, клиническая направленность работы, высокий методический уровень, адекватный подход к достижению поставленной цели.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации является одним из ведущих научно-медицинских учреждений, осуществляющих исследования в области клеточной биологии, патофизиологии системы крови и иммунитета.

Выбор официального оппонента, доктор медицинских наук, **О.В. Повещенко**, обосновывается ее достижениями в исследованиях клеточной иммунологии, цитологии, регенеративной медицины, а также исследованиями в области регуляции иммунитета.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, **А.Б. Салминой**, обосновывается ее работами, посвященными нейроиммунным взаимодействиям при широком круге неврологических заболеваний в том числе ишемическом повреждении. Лаборатория под руководством А.Б. Салминой является консультативным центром по методам экспериментального исследования механизмов повреждения нейронов, а также способам его фармакологической коррекции при острых и хронических формах церебральной патологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что системная воспалительная реакция в остром периоде ИИ сопровождается возрастанием в периферической крови клеток с фенотипом

Treg (CD4+CD25^{hi}) и снижением Т-клеток с фенотипом Th1 (CD4+IFN γ +); уменьшением классических (CD14+CD16–) и увеличением промежуточных (CD14+CD16+) и альтернативных (CD14–CD16+) моноцитов, а также возрастанием ранних, моноцитарных и гранулоцитарных миелоидных супрессорных клеток (Lin–HLA-DR–CD33+CD66–; CD14+HLA-DR– и Lin–HLA-DR–CD33+CD66+), что указывает на сопряженность воспалительного ответа с выраженными изменениями в компартменте лимфоидных и миелоидных клеток с регуляторной активностью.

Показано, что содержание CD4+IFN γ + Т-клеток и CD16+ моноцитов находится в прямой, а CD4+CD25^{hi}, CD14++CD16– и Lin–CD33+ клеток - в обратной корреляционной зависимости с параметрами воспаления (СРБ, НЛИ).

Доказано, что пациенты с отсутствием инфекционных осложнений в сравнении с оппозитной группой характеризуются в остром периоде более высоким абсолютным содержанием CD4+CD25^{hi} Т-клеток и меньшим относительным количеством CD4+IFN γ + Т-клеток при отсутствии различий в содержании субпопуляций МС и моноцитов. При этом возрастание CD4+CD25^{hi} Т-клеток и снижение CD4+IFN γ + (соответственно выше и ниже референсных значений) ассоциировано более чем с двукратным уменьшением относительного риска развития инфекции.

Доказано, что содержание CD4+CD25^{hi} Treg и МС (CD14+HLA-DR– и HLA-DR–CD33+CD66+) в первые 24-48 час постинсультного периода находится в прямой, а CD4+IFN γ +Th1 – в обратной корреляции с эффективностью 3-мес восстановления, что в совокупности с данными о меньшей частоте неблагоприятных исходов при повышенном содержании CD4+CD25^{hi} и CD14+HLA-DR– клеток позволяет предполагать регуляторное действие Treg и МС в остром периоде ИИ.

Теоретическая значимость исследования обоснована следующими аспектами:

Автором получены новые данные о сопряженности содержания циркулирующих лимфоидных и миелоидных клеток с маркерами системного воспаления, развитием инфекционных осложнений и неврологическим восстановлением после ИИ, что расширяет представления об иммунопатогенезе ишемического повреждения головного мозга. Кроме того, установленный вклад различных субпопуляций лимфоидных и миелоидных клеток с регуляторной активностью уточняет роль иммунной системы в развитии воспалительного процесса и его связь с последующим функциональным восстановлением.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что исследуемые субпопуляций клеток могут быть использованы в качестве иммунных предикторов течения и исхода ИИ. Индекс соотношения $CD4+IFN\gamma+/CD4+CD25^{hi}$ и относительное содержание $CD14+HLA-DR-$ клеток в остром периоде инсульта характеризуются прогностической значимостью, и их оценка позволяет оценивать риск развития ранних инфекционных осложнений и неблагоприятного 3-х месячного исхода. При этом комбинация индекса $CD4+IFN\gamma+/CD4+CD25^{hi}$ или относительного количества $CD14+HLA-DR-$ клеток с баллом NIHSS повышает информативность прогноза.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании и с использованием сертифицированных реагентов, работа выполнена на высоком методическом уровне, достаточна по объему материала. Теория построена на доказанных и проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации. Идеи базируются на обобщении литературных данных, а также анализе результатов, полученных в репрезентативном количестве наблюдений. Достоверность результатов определяется методически правильно построенным ходом исследования, использованием современных и адекватных методик сбора и статистической обработки исходной

информации. Выводы соответствуют поставленным задачам, основаны на фактических данных, вытекают из сути работы и отражают ее содержание.

Личный вклад соискателя состоит в:

Автор участвовал в разработке дизайна исследования, критериев включения и исключения, формировании и заполнении регистрационных карт, анализе медицинской документации. Результаты иммунологических исследований, представленные в работе, получены при непосредственном участии автора на базе лаборатории клеточной иммунотерапии и лаборатории клинической иммунологии НИИФКИ. Статистическая обработка результатов и интерпретация экспериментальных данных проведена автором лично. Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе, сформулированы автором. Подготовка основных публикаций, отражающих результаты диссертационного исследования, проведена лично автором или при непосредственном его участии.

Диссертационная работа Морозова Сергея Александровича «Лимфоидные и миелоидные клетки с иммунорегуляторной активностью у пациентов в остром периоде ишемического инсульта» по актуальности избранной темы, методическому уровню, поставленным задачам, новизне и значимости полученных результатов, обоснованности научных выводов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168, с изменениями от 26.05.2020 г.).

На заседании 24 июня 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Морозову С.А. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заседание диссертационного совета Д 001.001.01 проходило в интерактивном удаленном режиме с очным присутствием - 12 человек и дистанционным - 5 человек из 20 человек, входящих в состав совета.

При проведении голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 17, против присуждения учёной степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного
совета,
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Ученый секретарь диссертационного
совета, кандидат биологических наук



Козлов Владимир
Александрович

Облеухова Ирина
Александровна

24 июня 2021 года