

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор



А.А. Свистунов

20 24 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 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).

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

В 2019 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.2.7 Иммунология в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Отчислена из аспирантуры в 2023 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1578/Аз от «5» декабря 2022 г. выдана на основании подлинных протоколов и ведомостей, хранящихся в архиве федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) .

С 2018 года работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории иммунопатологии Института молекулярной медицины по настоящее время.

Научный руководитель:

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

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов. По итогам обсуждения диссертационного исследования «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», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7 Иммунология, принято следующее заключение:

• Оценка выполненной соискателем работы

Работа выполнена в традиционном стиле, диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения, выводов и списка литературы.

Содержание работы иллюстрировано 8 схемами и 6 таблицами. Список литературы включает 6 отечественных и 91 зарубежных работ. В диссертации продемонстрированы результаты проведенных исследований, доказана их новизна и практическая значимость. Научные статьи соискателя, перечисленные ниже, соответствует теме диссертации. В представленных обзорах раскрывается актуальность материалов диссертации, предлагаются новые направления в изучении алергокомпонентов, их клиническая значимость, особенно в контексте аллергии на кошку. Подробно описана методическая часть исследования, где продемонстрировано применение современных технологий. Были проведены экспрессия и очистка алергенов, оценка их функциональной активности, а также биотилинизация. Завершающим этапом было количественное определение уровней алерген-специфического IgE и статистическая обработка данных.

• Актуальность темы диссертационного исследования

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 году половина населения Земли будет страдать алергическими заболеваниями, в то же время сейчас клинические проявления гиперчувствительности наблюдаются у 20% людей во всем мире. Люди, страдающие респираторными формами алергических заболеваний и имеющие сенсбилизацию к антигенам домашних животных как правило характеризуются более тяжелым фенотипом астмы. Сенсбилизация и экспозиция алергенов могут выступать в качестве факторов риска для предрасположенных к алергии пациентов. Широкая распространенность этой патологии приводит к необходимости создания алерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) – прецизионного метода этиопатогенетического лечения. Основным ограничением АСИТ является выделение белков, которые в дальнейшем лягут в основу вакцин или иных форм лекарственного препарата. Существует несколько кошачьих алергенов, что также значительно затрудняет создание АСИТ против алергии на кошку, поэтому разработка профиля алергенов этого домашнего животного представляют собой весьма актуальную проблему. Кроме того, выявление мажорных и минорных алергенов позволит более индивидуально влиять на

сенсibilизацию пациентов, что позволит получить болезнь-модифицирующее действие терапии с исходом в ремиссию, в то числе стойкую, а не просто купировать симптомы гиперчувствительности.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором лично проведено планирование работы и определение методики исследования. Был осуществлен поиск и анализ литературы по проблеме диссертации на базе различных источников, включая отечественные и иностранных баз данных. Автор произвел набор больных, а также организовал их обследование, что послужило основанием включения пациентов в исследования с учетом ранее составленных критериев. После набора необходимого количества пациентов автором была сформирована база данных и статистическая обработка полученной информации. Автор принимал активное участие непосредственно в проведении всех необходимых лабораторных анализов с учетом ранее составленных протоколов. Итоговый анализ результатов также осуществлялся автором с помощью SPSS Statistics версии 15.0 и Graphpad Prism версии 6.0. Автор оформил диссертации, а также включил в нее ранее написанные статьи.

• Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа выполнена на современном методическом уровне. В основу работы положены результаты комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования 84 больных. В работе использовались реактивы согласно ранее прописаны протоколам. Количество наблюдений, объем проведенных исследований в полной мере достаточны для ожидания качественных результатов. Методы статистической обработки полученных данных также достаточны для получения достоверных результатов. Они включали системы SPSS Statistics версии 15.0 и Graphpad Prism версии 6.0. Значимые различия были рассчитаны с использованием U-критерия Манна-Уитни. Представлена полная характеристика пациентов, принимающих участие в исследовании. Был выявлена связь симптомов и

фенотипов аллергии на кошек с профилями распознавания молекулярных IgE и кумулятивными уровнями аллерген-специфических IgE. Было доказано, что кумулятивные уровни IgE к различным аллергенам кошек могут быть связаны с тяжестью симптомов аллергии на кошек. Результаты работы продемонстрировали, что использование молекулярных методов диагностики с использованием всей панели алергокомпонентов имеет более высокую информативность и специфичность. Выводы логично вытекают из полученных результатов исследования и полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы. Практические рекомендации актуальны для не только для врачей-аллергологов, но и для врачей общей практики.

• **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Изучена и описана распространенность вышеперечисленных алергокомпонентов в едином алергологическом профиле. Дана оценка их функциональной и клинической активности, что в дальнейшем позволит использовать эти данные как с диагностической, так и терапевтической целями. Согласно проведенному поиску с использованием сети INTERNET по базам публикаций и исследований PubMed, BioMED CENTRAL, Web of SCIENCE, Scopus, исследований и публикаций по данной теме в представленном объеме найдено не было. В настоящий момент известно о алергокомпонентах алергена кошки: Fel d 1, Fel d 2, Fel d 3, Fel d 4, Fel d 6, Fel d 7, Fel d. Однако в публикациях связанных с клиническими симптомами аллергии на кошку описываются в основном только Fel d 1, встречается несколько публикаций в которых были описаны биохимические характеристики всех коммерчески доступные алергокомпоненты, а именно Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7 и Fel d 8. Остальные публикации посвящены описанию только одного алергокомпонента в рамках изолированного синдрома или описания особенностей структура алергокомпонента. Это исследование показало, что алергены Fel 4 и Fel d 7 в дополнение к rFel d 1 важны, и должны учитываться для молекулярной диагностики и разработки молекулярных форм алерген-специфического лечения. Кроме того, результаты исследования

показывают, что использование панели молекулярных аллергенов демонстрируют более высокую специфичность. Использование молекулярных методов диагностики позволяет решить проблему кросс-реактивности и контаминации, а соответственно недостоверных результатов.

• **Практическая значимость проведенных исследований**

Благодаря проведенной оценке реактивности аллергенов посредством использования аллергочипов, была разработана серологическая характеристика пациентов, которая может быть использована в последующих исследованиях. Составлена характеристика значимых аллергокомпонентов. Проведена оценка перекрестной реактивности сенсibilизированных пациентов к другим аллергенам, помимо кошачьих, что позволит предугадывать клинические проявления при возможных контактах с потенциальными триггерами. Проанализированы уровень sIgE у пациентов с разными видами задействованного аллергена кошки. Определены особенности клинических проявлений (бронхиальная астма, ринит, кожные проявления) в зависимости от сенсibilизации пациентов к Fel d 1, Fel d 2, Fel d 3, Fel d 4, Fel d 6, Fel d 7, Fel d 8. Данная работа представляет клиническую значимость, поскольку полученные результаты и их дальнейшее внедрение в учебную практику благоприятно отразятся на переходе к персонализированному подходу и диагностики и лечения аллегопатологии. Использование молекулярных методов позволит решить проблему кросс-реактивности при диагностике причинно-значимой сенсibilизации, а использование данных методов для разработки АСИТ позволит решить проблему стандартизации и контаминации препаратов, а значит повысит эффективность проводимой терапии и исключить явления первичной сенсibilизации к белкам контаминировавшим раствор, как мы это наблюдаем с водно-солевыми формами аллергенов. Соответственно, полученные данные составят основу дальнейшим разработкам в области аллерген-специфической терапии против аллергии на кошек, что очень значимо как для взрослой, так и для детской популяции Центрального округа России. Был проведен анализ уже имеющихся работ по направлению данной тематики.

• **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ соискателя заключается в возможности применить полученные результаты исследований в реальной клинической практике. Для точной молекулярной диагностики принципиально важно иметь представление обо всех возможных аллергенах, которые ассоциированы с наиболее тяжелыми фенотипами аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмой. Немало важно применить эти данные в создании эффективного лечения, включая АСИТ. Работы соискателя в полной мере раскрывают важность более расширенного внедрения АСИТ в практику врачей-аллергологов. АСИТ основана на введении аллергена в организм пациента с целью вызвать защитный иммунитет, состоящий из аллерген-специфических блокирующих антител IgG и изменений клеточного иммунного ответа. Такой метод позволяет пациентам более эффективно переносить последующие контакты с аллергенами.

Для использования молекулярных аллергенов необходимо иметь полную информацию о их характеристиках и распространенности. Научные работы соискателя в значительной мере расширяют знания об аллергенах кошки. Это позволит в дальнейшем не только повысить уровень осведомленности о эпидермальной аллергии, но и послужит базой для усовершенствования диагностических методов и лечебных протоколов. Использование молекулярных аллергенов позволяет не только решить проблему стандартизации и контаминации препаратов, а значит и нежелательной первичной сенсибилизации, но и обеспечить индивидуальный подход к пациенту.

• **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Подробная характеристика аллергенов кошки, их распространенность позволяет расширить спектр актуальных молекул, которые могут быть причиной аллергических заболеваний. Описание особенностей каждого из семейства кошачьих белков будет играть важную роль в создании профилей сенсибилизации для молекулярной диагностики аллергических заболеваний.

Данная работа в значительной мере расширяет наши знания об аллергенах кошки и позволяет в дальнейшем не только повысить уровень осведомленности о эпидермальной аллергии, но и может послужить базой для усовершенствования диагностических методов и лечебных протоколов.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Рябовой Ксении Александровны на тему «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» внедрены в учебный процесс кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 328-У от 24.11.2023.

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «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» (исполнитель – Рябова Ксения Александровна). Выписка из протокола заседания Локального этического Комитета № 34-20 от 09.12.2020

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.2.7 Иммунология: 1) фундаментальные исследования, посвященные изучению строения и функционирования иммунной системы; 2) изучение механизмов развития врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; 3) исследование роли иммунных механизмов в различных физиологических процессах; 4) изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии) и других заболеваний; 5) разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus:

1. Molecular Allergen-Specific IgE Recognition Profiles and Cumulative Specific IgE Levels Associated with Phenotypes of Cat Allergy. **Ksenja Riabova**, Antonina Karsonova, Mirela Curin et al. International Journal of Molecular Sciences 2022, 23(13), 6984; <https://doi.org/10.3390/ijms23136984>.
2. Milk-Specific IgE Reactivity Without Symptoms in Albumin-Sensitized Cat Allergic Patients. **Ksenja Riabova**, Antonina Karsonova, Mirela Curin, et al. Allergy Asthma Immunol Res. 2021 Jul;13(4):668-670. doi: 10.4168/aaair.2021.13.4.668.
3. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors. **Ksenja Riabova**, Katarzyna Niespodziana, Rudolf Valenta, et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020 Jun;145(6):1529-1534. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.001.
4. Microarray-Based Allergy Diagnosis: Quo Vadis? **Ksenja Riabova**, Huey-Jy Huang, Rudolf Valenta, et al. Front Immunol. 2021 Feb 12;11:594978. doi: 10.3389/fimmu.2020.594978.
5. Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines. **Ksenja Riabova**, Yulia Dorofeeva, Rudolf Valenta, et al. Allergy. 76(1): 131-149
6. Preventive allergen-specific vaccination against allergy: mission possible? **Ksenja Riabova**, Inna Tulaeva, Rudolf Valenta, et al. Front Immunol. 2020 Jul 7;11:1368. doi: 10.3389/fimmu.2020.01368.
7. The allergenic activity and clinical impact of individual IgE-antibody binding molecules from indoor allergen sources. **Ksenja Riabova**, Luis Caraballo,

- Alexander Karaulov, et al. World Allergy Organ J. 2020 Apr 29;13(5):100118. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100118.
8. Albumins represent highly cross-reactive animal allergens. Liu Z, Trifonova D, Tulaeva I, **Ksenja Riabova**, et al. Front Immunol. 2023 Oct 20;14:1241518. doi: 10.3389/fimmu.2023.1241518.
 9. Allergenic Activity of Individual Cat Allergen Molecules. Trifonova D, Curin M, Riabova K, Karsonova A, Keller W, Grönlund H, Käck U, Konradsen JR, van Hage M, Karaulov A, et al. International Journal of Molecular Sciences 2023 Nov 24;24(23):16729. doi: 10.3390/ijms242316729.
 10. Tracing IgE-producing cells in allergic patients. **Ksenja Riabova**, Julia Eckl-Dorna, Rudolf Valenta, et al. Cells. 2019 Aug 28;8(9):994. doi: 10.3390/cells8090994.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

- 1) Современная концепция молекулярной диагностики аллергии на собак. Козлов Е.М., Дубовец А.А., Рябова К.А., Галашин А.Р., Левшина А.Р., Карсонова А.В., Караулов А.В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 175 (6): 664-669. doi: 10.47056/0365-9615-2023-175-6-664-669
- 2) Характеристика аллергенов кошки / **Рябова К.А.**, Козлов Е.М., Валента Р. и др. // Иммунология. 2023; 44 (3): 368–378. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-3-368-378>
- 3) Highly sensitive ELISA-based assay for quantification of allergen-specific IgE antibody levels. **Ksenja Riabova**, Antonina Karsonova, Mirela Curin, et al. Allergy. 75(10):2668-2670. doi: 10.1111/all.14325.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) The 17th Congress of the International Union of Immunological Societies (IUIS)
- 2) 6th European Congress of Immunology (ECI2021)
- 3) 2023 IUIS2023, South Africa, Cape Town. Poster session

4) Школа молодых ученых по молекулярной аллергологии и иммунологии
от 10.10.2023

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Рябовой Ксении Александровны «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» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7 Иммунология.

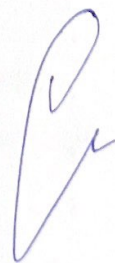
Заключение принято на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Присутствовало на заседании 5 чел.

Результаты голосования: «за» – 5 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 7 от 15.01.2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
клинической иммунологии и аллергологии
ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(Сеченовский Университет)



М.С. Афанасьев