

**Заключение диссертационного совета 24.1.158.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени доктора наук**  
Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 24 мая 2022 г. № 165

О присуждении Дьяковой Марине Евгеньевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Особенности пуринового метаболизма в иммунокомпетентных клетках при остром и хроническом течении туберкулеза легких» по специальности «3.3.3. Патологическая физиология» принята к защите 15 февраля 2022 г., протокол № 161 диссертационным советом 24.1.158.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197022 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Дьякова Марина Евгеньевна, 1964 года рождения. В 1987 году соискатель закончила биолого-почвенный факультет Ленинградского государственного университета им. А.А. Жданова. В 1994 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Фармакологическое изучение липучки промежуточной» и ей была присуждена ученая степень кандидата биологических наук (решение диссертационного совета Санкт-Петербургского медицинского института им. акад. И.П. Павлова от 16 сентября 1994 г. № 51).

С 1995 года Дьякова М.Е. работает в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в настоящее время в должности старшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

1. Яблонский Петр Казимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2. Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Наличие двух консультантов обусловлено тем, что задачи диссертационного исследования являются достаточно широкими и включают как фундаментальные аспекты общей патологии, так и клинический раздел, заключающийся в разработке клинического прогнозирования и оптимизации лечебно-профилактических воздействий на организм больных с острым и хроническим течением туберкулеза легких.

Официальные оппоненты:

1. Уразова Ольга Ивановна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

2. Абдуллаев Ризван Юсиф оглы – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»;

3. Павлов Олег Владимирович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О.Отта»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном Николаевым Валентином Ивановичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующем кафедрой патологической физиологии, и утвержденным проректором по науке и инновационной деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, доцентом Бакулиной Натальей Валерьевной указала, что диссертация является научно-квалификационным трудом по актуальной проблеме патологической физиологии, совокупность теоретических и практических положений можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы по определению роли ферментов пуринового метаболизма в регуляции воспалительного ответа на местном и системном уровне при остром и хроническом течении туберкулеза легких. Выявлены новые диагностические и прогностические показатели для персонализированного патогенетического лечения и реабилитации пациентов, больных туберкулезом легких в послеоперационном периоде. Решение данной проблемы имеет важное социально-экономическое значение, актуально для теоретической медицинской науки и клинической практики.

Соискатель имеет 29 печатных работ по теме диссертации, из них 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 16 из которых в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, авторский вклад составил 70%.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Дьякова, М.Е. Аденозин-регулируемые механизмы в патогенезе вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких / М.Е. Дьякова, Н.Б. Серебряная, Л.Д. Кирюхина, Д.С. Эсмедляева, П.К. Яблонский //Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т.11, №4. – С.671-682.
2. Дьякова, М.Е. Аденозин-ассоциированные механизмы в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких у больных туберкулёзом лёгких / М.Е. Дьякова, Н.Б. Серебряная, Л.Д. Кирюхина, Д.С. Эсмедляева, П.К. Яблонский // Патогенез. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 47-56
3. Старшинова, А.А. Особенности воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на фоне терапии с применением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората / А.А. Старшинова, Е.Н. Беляева, И.В. Чернохаева, Н.В. Сапожникова, М.В. Павлова, М.М. Назаренко, Д.С. Эсмедляева, М.Е. Дьякова, П.К. Яблонский // Мед Альянс. - 2019. - № 1. - С. 24-30.
4. Дьякова, М.Е. Динамика показателей функциональной активности лейкоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких / М.Е. Дьякова, Н.П. Алексеева, Д.С. Эсмедляева, Т.Л. Перова, Е.Г. Соколович, Н.Н. Петрищев, П.К. Яблонский // Мед Альянс. - 2018. - № 2. - С. 34-41.
5. Дьякова, М.Е. Бактерицидная активность лейкоцитов у больных туберкулезом легких / М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедляева, Т.Л. Перова, Н.Н. Петрищев, П.К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 10. - С. 37-44.
6. Дьякова, М.Е. Оксид азота – биохимический маркер патогенеза туберкулезного процесса / М.Е. Дьякова, Н.П. Алексеева, Д.С. Эсмедляева, Т.Л.

Перова, Н.Н. Петрищев, П.К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 2. - С. 45-50.

7. Дьякова, М.Е. Особенности пуринового метаболизма у больных туберкулезом легких /М.Е. Дьякова // Патофизиология и экспериментальная терапия. -2016. – Т.60, № 3. – С.36-42.

8. Дьякова, М.Е. Ферменты пуринового метаболизма в иммунопатогенезе фиброзно-кавернозного туберкулеза легких / М.Е. Дьякова, В.Ю. Журавлев, Д.С. Эсмедляева, Т.Л. Перова //Медицинская иммунология. - 2016. - Т.18, №1. – С.85-90.

9. Титаренко, О.Т. Биологические свойства *Mycobacterium tuberculosis* и характеристика воспалительного ответа при инфильтративном туберкулезе легких / О.Т. Титаренко, М.Е. Дьякова, О.А. Маничева, Д.С. Эсмедляева, М.З. Догонадзе, Н.П. Алексеева, Т.Л. Перова //Инфекция и иммунитет. -2014. - Т.4, №3. - С.221-228.

10. Титаренко, О.Т. Характер воспалительного ответа в зависимости от свойств микобактерий туберкулеза и течения специфического процесса / О.Т. Титаренко, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедляева, О.А. Маничева, Н.П. Алексеева, М.З. Догонадзе, Т.Л. Перова. //Биомедицинская химия. - 2013. - Т.59, вып.4. - С.469-478. версия: Titarenko, O.T. The Dependence of the Inflammatory Reaction on the Properties of *Mycobacterium tuberculosis* and the Course of Specific Pulmonary Process / O.T. Titarenko, M.E. Dyakova, D.S. Esmedlyaeva, O.A. Manicheva, N.P. Alekseeva, M.Z. Dogonadze, T.L. Perova // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. - 2013. - V. 7, No. 4. - P.329–334.

11. Титаренко, О.Т. Клинико-лабораторные сопоставления в оценке прогноза лечения больных инфильтративным туберкулезом легких / О.Т. Титаренко, М.Е. Дьякова, М.В. Павлова, Д.С. Эсмедляева, Н.П. Алексеева, Т.Л. Перова // Клиническая лабораторная диагностика- 2012. - №5. - С.31-34.

12. Титаренко, О.Т. Особенности функциональной активности фагоцитирующих клеток при различных формах лекарственно-устойчивым

туберкулезом легких / О.Т.Титаренко, М.Е.Дьякова, Д.С.Эсмедляева, М.В.Павлова, А.В.Елькин, Н.П.Алексеева, Б.Б. Бондаренко //Биомедицинская химия. - 2012. - Т.58, вып.4. - С.467-474. версия: Titarenko, O.T. Peculiarities of Functional Activity of Circulating Phagocytes in Patients with Different Forms of Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis / O.T. Titarenko, M.E. Dyakova, D.S. Esmedlyaeva, M.V. Pavlova, A.V. Yelkin, N.P. Alekseeva and B.B. Bondarenko //Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. - 2011- V.5, No.3. - P.301-306.

13. Елькин, А.В. Оценка риска послеоперационных инфекционных осложнений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / А.В. Елькин, О.Т. Титаренко, Д.С. Эсмедляева, М.Е. Дьякова, Н.П. Алексеева, Т.Л. Перова // Проблемы туберкулеза и болезни легких. -2009. - №5. - С. 31-34.

14. Дьякова, М.Е. Активность фагоцитирующих клеток бронхоальвеолярной жидкости при инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких / М.Е. Дьякова, О.Т. Титаренко, Д.С. Эсмедляева, А.В. Елькин, Н.П. Алексеева, Т.Л. Перова // Биомедицинская химия. -2007. - Т. 53, Вып. 5. - С.500-508. версия: Dyakova, M.E. Functional activity of phagocytes of bronchoalveolar lavage in patients with fibro-cavernous and infiltrative pulmonary tuberculosis / M.E. Dyakova, O.T. Titarenko, D.S. Esmedlyaeva, A.V. Yelkin, N.P. Alexeyeva, T.L. Perova //Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry. - 2008. – V.2, No. 1. – P. 111-114.

В диссертации не содержится некорректных заимствований и недостоверных сведений об опубликованных соискателем результатах исследований.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Литвицкого Петра Францевича, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем НТЦБ.
2. Цыгана Василия Николаевича, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, заведующего кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного военного

образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

3. Марьяндышева Андрея Олеговича, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

4. Мордык Анны Владимировны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все отзывы положительные, критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался высоким уровнем их профессиональной компетентности, профессиональной деятельности, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и широкой известностью своими достижениями в данной области науки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработана** новая научная гипотеза, согласно которой течение и исход заболевания во многом определяются активностью компонентов пуринергической системы, регулирующей активность фагоцитирующих клеток и лимфоцитов, что необходимо для регуляции многоуровневой иммунной реакции при туберкулезе легких; **показано**, что активность ферментов пуринового метаболизма связана с активностью воспаления на местном и системном уровне, а тип течения (острый и хронический) специфического туберкулезного воспаления связан с активностью ферментов пуринергической системы в сыворотке и фагоцитирующих клетках, регулирующих уровень вне-/внутриклеточного аденозина; **предложена** оценка активности воспаления в инфицированных/неинфицированных тканях легкого при туберкулезе по

активности фермента пуринового метаболизма – аденозиндезаминазе, определяемой в бронхоальвеолярной лаважной жидкости; **установлены** различия функционального состояния иммунных клеток в зависимости от массивности бактериовыделения и биологических свойств *Mycobacterium tuberculosis*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**совокупность полученных данных** об изменениях активности и ассоциации ферментов пуринового метаболизма (аденозиндезаминазы, дипептидилпептидазы IV/ CD26, экто-5'-нуклеотидазы) в иммунных клетках представляются значимыми с позиций новых знаний об их роли в регуляции воспалительного ответа на местном и системном уровне при остром и хроническом течении туберкулеза легких, при прогрессировании различных заболеваний легких; **заложены научные основы** для дальнейшей разработки темы с изучением активности ферментов пуринового метаболизма и экспрессии рецепторов аденозина для разработатки целенаправленных воздействий, приводящих к нормализации пуринергического обмена у больных туберкулезом легких; **применительно к проблематике диссертации** результативно использован комплекс, биохимических, иммунологических методов; **получены** данные об особенностях активации ферментов пуринового метаболизма на циркулирующих и резидентных фагоцитах в пораженном и контрлатеральном легком; **охарактеризована** функциональная активность мононуклеарных клеток и нейтрофилов (активность ферментов пуринового метаболизма, параметры оксидативного взрыва, количество метаболитов оксида азота) при различном течении туберкулеза легких,

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

**позволяют оценивать** активность воспалительной реакции при туберкулезе на основании определения активности аденозиндезаминазы в комплексе с другими показателями воспалительного ответа (уровня реактантов острой фазы, неоптерина, эластазы), массивности бактериовыделения, цитотоксичности *Mycobacterium tuberculosis*; **дают возможность контролировать** на основе



полученной информации эффективность проводимой терапии, наступление истинной ремиссии при положительной клинико-рентгенологической динамике, **прогнозировать** течение процесса и риск развития послеоперационных инфекционных осложнений

Оценка достоверности результатов выявила, что:

**результаты получены** на сертифицированном оборудовании; достоверность результатов обеспечена разнообразием применяемых методов, адекватным поставленным задачам, корректной обработкой данных методами статистического анализа; **теории и идеи**, изложенные в работе, основаны на анализе данных, полученных автором, и их сравнении с результатами отечественных и мировых исследований, и анализе существующих представлений и гипотез по рассматриваемым вопросам;

**Личный вклад** соискателя состоит в выработке концепции, анализе полученных результатов и их теоретическом обобщении, подготовке публикаций и апробации результатов на российских и международных конференциях. Статьи написаны или самим автором, или при активном его участии. Имена соавторов указаны в соответствующих публикациях.

На заседании 24 мая 2022 г. диссертационный совет принял решение присудить Дьяковой М.Е. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 13 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

За – 18, против – 2, недействительных бюллетеней – 2

Председатель диссертационного совета

Чл.-корр. РАН, д.б.н.

Шамова О.В.

Ученый секретарь диссертационного  
совета, д.б.н.



Алешина Г.М.

24 мая 2022 г.