

Заключение диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по диссертации на соискание учёной степени кандидата наук

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 12 октября 2021 г., протокол № 23

О присуждении Самсонову Кириллу Юрьевичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Особенности течения и эффективность лечения впервые выявленного туберкулёза лёгких с полиморфизмом генов фибронектина и тенасцина X» по специальности 3.1.26. Фтизиатрия принята к защите 08 июля 2021 г. (протокол заседания № 19) диссертационным советом 24.1.264.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ Минобрнауки России от 03 июня 2021 г. № 561/нк. Срок полномочий Совета установлен на период действия номенклатуры научных специальностей, утверждённой приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 г. № 118 (зарегистрирован Минюстом России 6 апреля 2021 г., регистрационный № 62998).

Соискатель Самсонов Кирилл Юрьевич, 1992 года рождения.

В 2015 году соискатель окончил Омский государственный медицинский университет по специальности «лечебное дело». В 2020 г. окончил очную аспирантуру Омского государственного медицинского университета.

Работает ассистентом кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета Минздрава России, по совместительству работает врачом-терапевтом Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Медико-санитарная часть № 4».

Диссертация выполнена на кафедре фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Мордык Анна Владимировна, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

Бородулина Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий кафедрой;

Пьянзова Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, в своём положительном отзыве, подписанном Зоркальцевой Еленой Юльевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующий кафедрой туберкулёза и инфекционных болезней – указала, что тема диссертационной работы актуальна, достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале и обеспечена адекватным дизайном с применением традиционных статистических методов. Методология выполнения работы соответствует современным требованиям.

Диссертационная работа Самсонова К.Ю. имеет научную новизну полученных результатов и выводов. Автором впервые оценена связь социальных, клинических, эпидемиологических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических факторов с эффективностью химиотерапии впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких. Впервые соискателем выдвинута гипотеза связи генетических мутаций морфофункциональных компонентов внеклеточного матрикса с течением и исходом впервые выявленного туберкулёза лёгких. Выявлена связь носительства определенных аллельных вариантов полиморфизма rs6707530 FN1 с исходом химиотерапии у впервые выявленных больных.

Работа демонстрирует важность результатов и предложенных практических рекомендаций для учреждений противотуберкулезной службы Российской Федерации. Наличие генотипа T/T как ведущего фактора неэффективности интенсивной фазы химиотерапии у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, диктует необходимость усиления патогенетической терапии для ускорения заживления лёгочной ткани.

Внедрение результатов данной диссертационной работы в стационарах противотуберкулёзных организаций позволит повысить качество оказания медицинской помощи больным туберкулёзом. Материалы диссертации необходимо использовать при подготовке врачей фтизиатров на кафедрах фтизиатрии медицинских вузов.

Существенных замечаний по работе и тексту диссертации нет.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает вывод о том, что диссертационная работа Самсонова Кирилла Юрьевича «Особенности течения и эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза легких с полиморфизмов генов фибронектина и тенасцина X», представленная на соискание учёной степени кандидата наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная задача – выявление факторов риска неблагоприятного исхода впервые выявленного туберкулёза лёгких путём

комплексного анализа клинико-anamнестических, лучевых, бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования в динамике, что имеет важное научное и практическое значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Самсонова Кирилла Юрьевича соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации – Самсонов Кирилл Юрьевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на неё обсуждены на научном заседании кафедры туберкулёза и инфекционных болезней (протокол №2 от 09 сентября 2021 года). Отзыв утверждён директором, доктором медицинских наук, профессором Шпрах В.В.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы (2 статьи входят в реферативную базу Scopus, Web of Science). Автором получено свидетельство на регистрацию базы данных № 2020622270 от 13.11.2020г

Общий объём публикаций составил 30 страниц (3,47 у.п.л.) и содержит 85,0% авторского вклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению особенностей течения и эффективности лечения впервые выявленного туберкулёза лёгких с полиморфизмом генов фибронектина и тенасцина X.

Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Наиболее значительные работы:

1. Влияние полиморфизма гена фибронектина на эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза / К.Ю. Самсонов, А.В. Мордык, А.Р. Ароян, Т.Л. Батищева, А.М. Боброва // Медицинский Альянс. – 2019. – №3. – с. 21-27.

2. Исход химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких при мутациях в генах FN1 и TNXB / К.Ю. Самсонов // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулёза. – 2020. – № S1. – с. 114-115.

3. Бактериологические показатели в оценке эффективности терапии впервые выявленного туберкулёза лёгких / К.Ю. Самсонов, А.В. Мордык, А.Р. Ароян, Т.Л. Батищева, Т.А. Дробинина // Наука и инновации в медицине. –2020. – Т. 5, № 2. – с. 140-144.

4. Chemotherapy outcome of pulmonary tuberculosis with mutations in the FN1 and TNXB genes (тезисы) / К. Samsonov, A. Mordyk // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 56, № 64. – 4592.

На автореферат диссертации Самсонова К.Ю. поступили 6 отзывов, все отзывы положительные:

от Великой Ольги Викторовны – доктор медицинских наук, доцент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

от Межебовского Владимира Рафаиловича – доктор медицинских наук, профессор, Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий кафедрой;

от Мякишевой Татьяны Владимировны – доктор медицинских наук, доцент, Смоленский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой;

от Русских Олега Евгеньевича – доктор медицинских наук, доцент, Ижевская государственная медицинская академия, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

от Шурыгина Александра Анатольевича – доктор медицинских наук, доцент, Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А.Вагнера, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой;

от Ханина Аркадия Лейбовича – кандидат медицинских наук, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – Филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой.

Анализ автореферата показал, что представленные данные обладают научной новизной, теоретической и практической значимостью. Тщательный анализ и интерпретация данных свидетельствуют об объективности основных положений и выводов.

Значимость диссертационного исследования не вызывает сомнения. Посредством детального анализа лекарственной устойчивости возбудителя, анализа результатов рентгенологического, молекулярно-генетических методов обследования, автором выделены факторы риска неэффективности химиотерапии, позволяющие врачу-фтизиатру предвидеть неблагоприятный исход в самом начале лечения и влиять на него с позиции патогенетической терапии, что, несомненно, приведёт к сокращению сроков госпитализации и повышению эффективности лечения.

Замечаний к оформлению и содержанию автореферата нет. Вопросов к соискателю не имеется.

Все рецензенты пришли к единому заключению, о том, что диссертационная работа Самсонова Кирилла Юрьевича, выполненная на актуальную тему, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Выбор официальных оппонентов обоснован сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием публикаций у них в ведущих рецензируемых изданиях по пульмонологии, а ведущая организация признана своими научными достижениями в медицине, имеет научную школу, где работают известные специалисты в области изучаемой проблемы, способные определить научную и практическую ценность диссертации.

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

**разработана** оригинальная методика прогнозирования рентгенологической динамики и эффективности химиотерапии у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на основе рентгенологических, бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования на момент начала химиотерапии;

**предложен** оригинальный подход к прогнозированию рентгенологической динамики и исхода интенсивной фазы химиотерапии у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких при помощи генотипирования локуса rs6707530 FN1 и выявления носителей аллельного варианта T\T как наиболее неблагоприятного в прогностическом плане;

**доказана** связь с течением и исходом впервые выявленного туберкулеза легких рентгенологической картины (распространенный процесс наблюдался у 72% пациентов группы с неэффективной интенсивной фазой химиотерапии и 51,7% пациентов с эффективной интенсивной фазой лечения, наличие распада регистрировали в 88,2% случаев среди неэффективно леченных и 42,8% эффективно леченных, более двух полостей распада наблюдали у 75,6% больных с эффективным курсом химиотерапии и 38,5% с неэффективным курсом), наличия бактериовыделения (69,9% среди неэффективно леченных больных в сравнении с 37,4% эффективно леченных), характера роста микобактерий на плотных питательных средах (быстрорастущие штаммы со скоростью роста до 30 дней обнаруживали у

30% лиц с неэффективной интенсивной фазой лечения и 45,1% с эффективной интенсивной фазой) на момент начала химиотерапии, а также носительства определенного генотипа полиморфизма rs6707530 FN1 (генотип T\T в 66,7% случаев был ассоциирован с неэффективным лечением и в 35,2% случаев - с эффективным лечением, носителей генотипа T\G выявляли в 30,1% случаев среди неэффективно леченных больных и 49,4% среди эффективно леченных, генотип G\G обнаружен у 3,2% больных с неэффективным курсом и 15,4% больных с эффективным курсом) и отсутствия влияния полиморфизма rs1150754 TNXB;

**введен** новый способ прогнозирования исхода впервые выявленного туберкулеза легких путем оценки рентгенологической и бактериологической картины на момент начала интенсивной фазы химиотерапии, определения аллельного варианта полиморфизма rs6707530 FN1 (генотипы G\G и T\G ассоциированы со стабильно положительной динамикой и закрытием полостей распада, генотип T\T – с отсутствием, либо отрицательной рентгенологической динамикой, сохранением и появлением новых полостей распада на фоне проводимой химиотерапии).

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**  
**доказана** связь распространенного туберкулезного процесса и наличие множественных полостей распада по рентгенологическим данным, наличие бектериовыделения по данным микроскопии мазка мокроты, наличие и интенсивный рост микобактерий на плотных питательных средах, носительство генотипа T\T и аллели T полиморфизма rs6707530 FN1 с неэффективностью интенсивной фазы химиотерапии, а также замедленной рентгенологической динамикой при впервые выявленном туберкулезе легких;

**применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)**



**использован** комплекс базовых клинических, лабораторных, лучевых, молекулярно-генетических методов исследования;

**изложены** доказательства целесообразности проведения ПЦР анализа мутации rs6707530 FN1 у впервые выявленных больных туберкулезом легких с целью выявления носителей генотипа T\T как прогностически неблагоприятного (на второй месяц химиотерапии данные больные не закрывали полости распада, в отличие от носителей генотипа T\G (распад закрыли 6,1% пациентов) и генотипа G\G (распад закрыли 22,2% пациентов), на четвертый месяц химиотерапии носители генотипа T\T полости распада также не закрывали, носители генотипа T\G закрывали распад в 13% случаев, носители генотипа G\G – в 12,5% случаев, на шестой месяц лечения 6,3% больных с генотипом T\T, 30% больных с генотипом T\G и 57,1% больных с генотипом G\G закрыли распад). Определены факторы неэффективности интенсивной фазы химиотерапии, которые необходимо учитывать в начале лечения;

**раскрыты** рентгенологические (обширность поражения, характер распада), бактериологические (наличие бактериовыделения и характер роста на плотных питательных средах), молекулярно-генетические (значимость полиморфизма rs6707530 FN1 и отсутствие значимости полиморфизма rs1150754 TNXB) особенности, способные повлиять на исход лечения впервые выявленного туберкулеза легких;

**изучены** клинико-лабораторные и рентгенологические проявления впервые выявленного туберкулеза, оценена их динамика на фоне проводимой химиотерапии, а также связь с мутациями в локусах rs6707530 FN1 и rs1150754 TNXB;

**проведена модернизация** существующих методов прогнозирования неблагоприятного исхода химиотерапии туберкулеза легких с использованием клинико-лабораторных, рентгенологических и молекулярно-генетических данных.

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

**разработаны и внедрены** учебно-методические рекомендации «Факторы риска неэффективности лечения впервые выявленного туберкулеза легких» для врачей фтизиатров стационара в практическую работу БУЗОО «КПТД» и используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ на практических занятиях по теме «Вторичные формы туберкулеза»;

**определены** перспективы практического использования разработанных учебно-методических рекомендаций для раннего прогнозирования неэффективного курса химиотерапии у впервые выявленных больных с целью повышения эффективности лечения и сокращения сроков госпитализации таких пациентов;

**создана** электронная база данных с включением 187 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, позволяющая использовать сгруппированные данные в учебном процессе кафедры фтизиатрии. На базу данных получено свидетельство о государственной регистрации № 2020622270 от 13.11.2020г.;

**представлены** рекомендации по необходимости комплексной оценки факторов риска неблагоприятного исхода химиотерапии у впервые выявленных больных с носительством генотипа T/T полиморфизма rs6707530 FN1.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**результаты получены** на достаточном количестве наблюдений с использованием сертифицированного оборудования, показана воспроизводимость полученных результатов исследования ввиду оснащения необходимым оборудованием противотуберкулезных учреждений;

**теория** построена на известных, проверяемых данных, фактах, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации, а также результатами

других исследований данной области, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины;

**идея базируется** на анализе имеющихся научных данных о причинах неэффективности химиотерапии, особенностях течения, патогенеза туберкулезного процесса и возможных исходах впервые выявленного туберкулеза;

**использованы** литературные данные о факторах риска неблагоприятного исхода впервые выявленного туберкулеза, данные о роли и влиянии фибронектина и тенасцина X на воспалительный и репаративный процессы; литературные данные соотнесены с полученными результатами;

**установлено** качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом полученные в ходе исследования данные являются уникальными для фтизиатрии;

**использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения, статистическая оценка проводилась с помощью программ Microsoft Excel, BioStat 2009, Statistica 8.

**Личный вклад соискателя состоит** в непосредственном участии в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах: разработке гипотезы, концепции работы, дизайна исследования, анализа научной литературы по выбранной теме, постановке цели, задач исследования, сборе исходных данных, динамической оценке исследуемой когорты, формировании базы данных, статистической обработке данных до интерпретации полученных результатов и подготовки их к публикации. Автор научно обосновывал выводы и представлял работу на научно-практических форумах и в научных публикациях, а также внедрил в практическую деятельность. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационное исследование Самсонова Кирилла Юрьевича на тему: «Особенности течения и эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза легких с полиморфизмом генов фибронектина и тенасцина X», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача по разработке критериев прогнозирования течения и эффективности лечения впервые выявленного туберкулеза легких, путем изучения полиморфизма генов фибронектина и тенасцина X, которая имеет важное значение для развития медицинской науки, и фтизиатрии в частности.

По актуальности, научной новизне, объему исследования, значению для практической и теоретической фтизиатрии представленная диссертация полностью соответствует пункту 9, 10 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями от 21.04.2016г. №335), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

На заседании 12 октября 2021 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по разработке новых научно-обоснованных критериев прогнозирования течения и эффективности лечения впервые выявленного туберкулеза лёгких, путём изучения полиморфизма генов фибронектина и тенасцина X, имеющей важное значение для развития медицинской науки, и фтизиатрии в частности, присудить Самсонову Кириллу Юрьевичу учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.1.26.,

участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель диссертационного совета 24.1.264.01,  
созданного на базу ФГБНУ «ЦНИИТ»,  
доктор медицинских наук, профессор  
Эргешов Атаджан Эргешович



Учёный секретарь диссертационного совета 24.1.264.01,  
созданного на базу ФГБНУ «ЦНИИТ»,  
доктор медицинских наук  
Юхименко Наталья Валентиновна

12.10.2021 г.