

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050
Телефон (3822) 53 04 23;
Факс (3822) 53 33 09
e-mail: office@ssmu.ru
http://www.ssmu.ru
ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251
ИНН 7018013613 КПП 701701001

УТВЕРЖДАЮ
Ректор
д-р мед наук, доцент

Е.С. Куликов
2026



№ БМ
На № _____ от _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Дисбаланс малых субпопуляций Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе туберкулеза легких» выполнена на кафедре патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

В период подготовки диссертации соискатель Кононова Татьяна Евгеньевна работала доцентом на кафедре патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (с 18 декабря 2012 г. по настоящее время).

С 06.02.2023 г. по 05.02.2026 г. была прикреплена соискателем на кафедру патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для подготовки диссертации по научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

В 2007 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» г. Томска по специальности «медицинская биохимия» с присуждением квалификации «врач-биохимик».

Ученая степень кандидата медицинских наук присуждена решением

диссертационного совета Сибирского государственного медицинского университета от 24 декабря 2010 г. № 19 и выдан диплом кандидата наук ДКН № 131900 решением Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации № 47к/184 от 1 апреля 2011 г.

Научный консультант – Уразова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, работает заведующим кафедрой патофизиологии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Соискатель принимал непосредственное участие в разработке научной идеи, дизайна и планировании исследования, постановке цели и задач. Автор лично участвовал в отработке методических приемов, организации и проведении экспериментальных работ. Лабораторные исследования проводились соискателем лично или при его прямом участии. Результаты получены, статистически обработаны, проанализированы и обсуждены автором самостоятельно. На их основе соискателем подготовлены к публикации материалы по теме диссертации (тезисы, статьи) – полностью или их разделы в соавторстве. Оформление диссертации, формулирование положений, выносимых на защиту, и выводов, автореферата выполнены автором лично.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Полученные в ходе научного исследования результаты обладают высокой степенью достоверности, что подтверждается достаточным объемом клинико-лабораторного материала и количеством исследований, проведенных *in vitro* с использованием современных методических приемов и высокоинформативных молекулярно-генетических методов, включая проточную цитофлуориметрию, полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени, иммуноферментный анализ, а также высокотехнологичного оборудования и корректных критериев для статистической обработки результатов. Основные положения, выносимые на защиту, и выводы научно обоснованы и аргументированы, логически вытекают из диссертационной работы.

Исследования проведены на базе лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии при кафедре патофизиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории по плану НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались: на

XVIII Межгородской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2012); Научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти член-корр. РАМН, профессора А.К. Стрелиса «Достижения в лечении множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза (10-летний опыт)» (Томск, 2012); XIX Межгородской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2013); Пятой международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» (Санкт-Петербург, 2013); III Международной научно-практической конференции «Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития» (Краснодар, 2013); Юбилейной XX всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии – 2014» (Санкт-Петербург, 2014); III Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014); XV Всероссийском научном Форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015); V Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2016); IV Ежегодной научной конференции, посвященной Дню Российской науки (Новосибирск, 2016); Калининградском научном форуме (Калининград, 2016); XVI Всероссийском научном Форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 130-летию кафедры патофизиологии Императорского (государственного) томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета «Типовые патологические процессы: современные тренды в науке» (Томск, 2020); II Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 110-летию кафедры патологической физиологии имени академика А.А. Богомольца и памяти профессора Н.П. Чесноковой «Актуальные проблемы патологии: теоретические и клинические аспекты» (Саратов, 2021); Юбилейной всероссийской научно-практической конференции «Фтизиатрия в XXI веке: взгляд в будущее», посвященной 80-летию Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза (Новосибирск, 2023); I Евразийском конгрессе по патофизиологии (Москва, 2024), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Нейрогуморальные механизмы регуляции физиологических функций в норме и при патологии» (Томск, 2025).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (государственный контракт №16.512.11.2046), Российского фонда фундаментальных исследований (проект №11-04-98057-р_сибирь_a), Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ (гранты НШ-614.2012.7, НШ-4184.2014.7, НШ-2690.2018.7).

Научная новизна результатов исследования

Впервые проведено комплексное исследование молекулярно-генетических факторов дисбаланса малых субпопуляций Т-лимфоцитов крови (в том числе Th17/Treg-дисбаланса) в иммунопатогенезе туберкулеза легких с учетом клинической формы болезни (инфильтративный, диссеминированный) и в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя.

Установлено, что развитие инфильтративного лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких характеризуется Th17-поляризацией иммунного ответа с увеличением относительного и абсолютного количества CD4⁺CD161⁺IL-17A⁺ клеток. При этом разгар клинической картины диссеминированного туберкулеза легких в случае лекарственной резистентности возбудителя заболевания сопровождается иммунным отклонением в направлении Treg-лимфоцитов и характеризуется повышением относительного и абсолютного числа CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ клеток *in vitro*. Показана взаимосвязь увеличения числа хелперных Т-клеток типа 17 с внеклеточными и внутриклеточными факторами – гипосекрецией TGFβ в сочетании с гиперсекрецией IL-6 и повышением экспрессии мРНК гена транскрипционного фактора RORC2 в лимфоцитах. При этом гиперсекреция TGFβ и увеличение экспрессии мРНК гена транскрипционного регулятора дифференцировки – фактора транскрипции FoxP3 – опосредует развитие Treg-клеток. Обосновано потенцирующее влияние на созревание Th17-клеток цитокинов, секретируемых мононуклеарными лейкоцитами (IL-1β) и дендритными клетками (IL-23).

Впервые у пациентов с различными клиническими формами лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких проведен сравнительный анализ адаптивной гетерогенной субпопуляции Th17/Th1-лимфоцитов (CD4⁺IL-17A⁺IFNγ⁺ клеток). При инфильтративном туберкулезе легких (независимо от лекарственной чувствительности *M. tuberculosis*) выявлено повышение в крови относительного и абсолютного числа Th17/Th1-лимфоцитов при снижении количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих γδТ-клеточный рецептор – γδTCR⁺ клеток, являющихся одним из ключевых факторов «первой линии защиты» организма. Доказано, что повышение количества Th17-лимфоцитов и Th17/Th1-лимфоцитов в крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым инфильтративным туберкулезом легких сочетается с базальной гиперсекрецией *in vitro* их маркерных цитокинов – IL-17A, IL-22 и IFNγ, что свидетельствует об активации клеток и их вовлечении в механизмы реализации противотуберкулезного иммунитета наряду с основными субпопуляциями хелперных Т-лимфоцитов (Th1 и Th2). При этом гиперсекреция указанных цитокинов у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких, с наибольшей выраженностью при лекарственно-резистентной форме заболевания в случае секреции IL-17A, как базальной, так и после индукции антигеном – вакцинным штаммом BCG (*Bacillus*

Calmette–Guérin), свидетельствуют о вкладе других иммунокомпетентных клеток крови, в частности $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, в реализацию протективных иммунных реакций.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные данные фундаментального характера расширяют имеющиеся на данный момент сведения об особенностях иммунопатогенеза туберкулеза легких и вносят дополнительный вклад в формирование целостного представления о молекулярно-генетических механизмах структурно-функциональной поляризации малых субпопуляций T-лимфоцитов и иммунного Th17/Treg-дисбаланса в процессе реализации противоинфекционного иммунитета на уровне факторов транскрипции и иммунорегуляторных цитокинов. Результаты оценки факторов, определяющих дифференцировку, баланс и функциональную активность Th17-лимфоцитов и Treg-клеток, а также Th17/Th1-лимфоцитов и $\gamma\delta$ T-клеток при различных клинических формах туберкулеза легких представляются значимыми как с позиции новых знаний о механизмах иммунного отклонения, так и послужат основой для разработки новых технологических приемов диагностики патологического течения иммунного ответа и поиска молекулярных мишеней фармакологического воздействия. Полученные новые данные имеют важное практическое значение, прежде всего, для пациентов с диссеминированным туберкулезом легких, выделяющих *M. tuberculosis*, резистентные к средствам противотуберкулезной терапии, и обосновывают целесообразность применения иммунокоррекции в комплексной терапии заболевания, обоснованной с позиций знаний о закономерностях его иммунопатогенеза.

Результаты настоящей работы используются в учебном процессе в подразделениях ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России – на кафедре патофизиологии в тематических разделах дисциплин «Патофизиология, клиническая патофизиология» (на врачебных факультетах для специальностей 31.05.01 Лечебное дело и 31.05.02 Педиатрия; темы «Роль иммунной системы в патологии», «Патофизиология внешнего дыхания. Гипоксия»), «Патология (патологическая физиология)» (в ординатуре для укрупненной группы специальностей 31.00.00 Клиническая медицина; тема «Патофизиологическая интерпретация показателей системы крови») и на кафедре фтизиатрии и пульмонологии в тематических разделах дисциплины «Фтизиатрия» (на врачебных факультетах для специальностей 31.05.01 Лечебное дело и 31.05.02 Педиатрия; темы «Этапы развития фтизиатрии. Классификация туберкулеза. Этиология, эпидемиология, патогенез и патоморфология туберкулеза», «Туберкулез легких»).

Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 28 научных работ, из них 18 – в научных журналах, включенных в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки России рецензируемых научных изданий, в которых должны

быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и индексируемых в международных базах цитирования Scopus (9 статей) и WoS (4 статьи), 9 статей и тезисов в сборниках материалов конференций, форумов, конгрессов, съездов и 1 глава в монографии.

1. Патология иммунного ответа при туберкулезе легких: молекулярно-генетические факторы / Уразова О.И., Есимова И.Е., Чурина Е.Г., Кононова Т.Е., Серебрякова В.А., Санина А.Е. // Сб. I Евразийского конгресса по патофизиологии, Москва, 3-4 июня 2024. **Клиническая патофизиология**. 2024. Т. 30, № 2 (прил.). С. 114-115.
2. Роль IL-23 в развитии Th17-лимфоцитов у пациентов с туберкулезом легких / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Серебрякова В.А., Чумакова С.П., Васильева О.А., Санина А.Е. // **Туберкулез и болезни легких**. 2023. Т. 101. № 5. С. 45-50. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-5-45-50 (IF РИНЦ 1,17, Scopus Q4, RSCI, Белый список: 2).
3. Роль адаптивных субпопуляций Т-лимфоцитов в патогенезе туберкулеза легких / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Чурина Е.Г. // **Клиническая патофизиология**. 2021. Т. 27, № 3. С. 63-68.
4. Дифференцировка моноцитов крови и особенности цитокинового статуса у больных туберкулезом легких / Чурина Е.Г., Уразова О.И., Ситникова А.В., Новицкий В.В., Кононова Т.Е., Чумакова С.П., Патышева М.Р. // **Патологическая физиология и экспериментальная терапия**. 2020. Т. 64. № 4. С. 79-87. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.79-87 (IF РИНЦ 0,34, RSCI, Белый список: 4).
5. Секретция цитокинов, участвующих в дифференцировке Th17-лимфоцитов / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В. // Сб. «Типовые патологические процессы: современные тренды в науке»: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 130-летию кафедры патофизиологии Императорского (государственного) томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета – Томск, 20-21 мая 2020 г. С. 69-70.
6. Субпопуляционный состав IFN γ -продуцирующих Т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е., Чурина Е.Г. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. 2018. Т. 165. № 3. С. 281-284 / Subpopulation Structure of IFN γ -Producing T Lymphocytes in Patients with Pulmonary Tuberculosis / Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskii V.V., Esimova I.E., Churina E.G. // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**. 2018. Vol. 165. № 3. P. 311-314. DOI: 10.1007/s10517-018-4157-z (IF РИНЦ 0,73, Scopus Q3, RSCI, Белый список: 3).
7. Цитокин-секреторная активность Т-лимфоцитов-хелперов 17 и Т-лимфоцитов-хелперов 1 / Т-лимфоцитов-хелперов 17 при туберкулезе легких / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Захарова П.А. // **Сибирское медицинское обозрение**. 2017. № 6. С. 57-62. DOI:

- 10.20333/2500136-2017-6-57-62 (IF РИНЦ 0,58, Scopus Q4, RSCI, Белый список: 4).
8. Молекулярные механизмы супрессии иммунного ответа при туберкулезе легких / Уразова О.И., Есимова И.Е., Кононова Т.Е., Захарова П.В., Колобовникова Ю.В., Чурина Е.Г. // **Медицинская иммунология**. 2017. Т. 19, № 5. С. 143-144. (IF РИНЦ 0,73, Scopus Q4, RSCI, Белый список: 3).
 9. Факторы дисрегуляции иммунного ответа (на различных этапах его реализации) при туберкулезе легких / Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е., Кононова Т.Е., Филинюк О.В., Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И. // **Бюллетень сибирской медицины**. 2016. Т. 15. №5. С. 166-177. DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-166-177 (IF РИНЦ 0,74, WoS Q4, Scopus Q4, RSCI, Белый список: 3).
 10. Баланс Th17- и Treg-лимфоцитов в иммунопатогенезе туберкулеза легких / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Захарова П.А., Игнатов М.В., Чурина Е.Г., Филинюк О.В., Полетика В.С. // **Российский иммунологический журнал**. 2016. Т. 10. № 2. С. 157-158. (IF РИНЦ 0,31, Scopus Q4, RSCI, Белый список: 4).
 11. Количество адаптивных субпопуляций Th-лимфоцитов (Th1, Th17, Th1/Th17) в крови при туберкулезе легких / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Филинюк О.В. // Сб. V Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. Санкт-Петербург, 17-19 ноября 2016 г. С. 104-106.
 12. Факторы дифференцировки Th17- и Treg-лимфоцитов при туберкулезе легких / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Колобовникова Ю.В., Чурина Е.Г., Захарова П.А. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. 2015. Т. 159. № 2. С. 158-161 / Factors of Th17 and Treg Lymphocyte Differentiation in Pulmonary Tuberculosis / Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskii V.V., Kolobovnikova Yu.V., Churina E.G., Zakharova P.A. // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**. 2015. Vol. 159. № 2. P. 201-204. DOI 10.1007/s10517-015-2922-9 (IF РИНЦ 0,73, Scopus Q3, RSCI, Белый список: 3).
 13. Экспрессия мРНК транскрипционных факторов RORC2 и FoxP3 в лимфоцитах у больных туберкулезом легких / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г., Захарова П.А. // **Цитология**. 2015. Т. 57. №1. С. 56-61. DOI 10.1134/S1990519X15030062 (IF РИНЦ 0,56, Scopus Q4, RSCI, Белый список: 3).
 14. Экспрессия генов транскрипционных факторов Th17- и Treg-лимфоцитов при туберкулезе легких / Захарова П.А., Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г. // **Медицинская иммунология**. 2015. Т. 17, Специальный выпуск. С. 134-135. (IF РИНЦ 0,73, Scopus Q4, RSCI, Белый список: 3).
 15. Роль гамма-дельта-T-клеток в иммунном ответе на *Mycobacterium tuberculosis* / Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Кононова Т.Е. // **Туберкулез и болезни легких**. 2014. № 3. С. 59-63 (IF РИНЦ 1,17,

- Scopus Q4, RSCI, Белый список: 2).
16. Роль Th17-лимфоцитов в противотуберкулезном иммунитете / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В. // Сб. Материалы III конгресса национальной ассоциации фтизиатров. – Санкт-Петербург, 27-29 ноября 2014. С. 0122. **Медицинский альянс**. 2015. № 1. С. 67-68 (IF РИНЦ 0,48).
 17. Факторы, определяющие дифференцировку Th17-лимфоцитов при туберкулезе легких / Полетика В.С., Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В. // Сб. «Актуальные проблемы патофизиологии – 2014»: Материалы юбилейной XX всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. Санкт-Петербург, 9-10 апреля 2014. С. 86-87.
 18. Функциональная активность Th17-лимфоцитов при туберкулезе легких / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г., Колобовникова Ю.В., Игнатов М.В., Захарова П.А., Печенова О.В. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. 2013. Т. 156. № 12. С. 701-704 / Functional Activity of Th-17 Lymphocytes in Pulmonary Tuberculosis / Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskii V.V., Churina E.G., Kolobovnikova Yu.V., Ignatov M.V., Zakharova P.A., Pechenova O.V. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014. Vol. 156. № 6. P. 743-745. DOI 10.1007/s10517-014-2438-8 (IF РИНЦ 0,73, Scopus Q3, RSCI, Белый список: 3).
 19. Опосредованная Т-лимфоцитами-хелперами типа 17 регуляция антибактериального (противотуберкулезного) иммунитета / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г. // **Молекулярная биология**. 2013. Т. 47. № 6. С. 883-890. DOI 10.7868/S0026898413050087 / Regulation of Antibacterial (Antitubercular) Immunity Mediated by T-Helper Type-17 Lymphocytes / Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskii V.V., Churina E.G. // *Molecular Biology*. 2013. Vol. 47. № 6. P. 769–775. DOI 10.1134/S0026893313050087 (IF РИНЦ 1,2, Scopus Q3, RSCI, Белый список: 3).
 20. Иммуносупрессорные эффекты регуляторных Т-лимфоцитов крови при диссеминированном туберкулезе легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* / Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Кононова Т.Е. // **Бюллетень сибирской медицины**. 2013. Т. 12. № 1. С. 143-146. (IF РИНЦ 0,74, WoS Q4, Scopus Q4, RSCI, Белый список: 3).
 21. Количество Т-лимфоцитов-хелперов типа 17 при туберкулезе легких / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Колобовникова Ю.В., Игнатов М.В., Захарова П.А. // Сб. статей «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине»: Материалы пятой международной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 14-15 ноября 2013. С. 54-56.
 22. Изменение секреции IL-17A лимфоцитами периферической крови при туберкулезе легких / Чинахова Е.Д., Уразова О.И., Кононова Т.Е. // Сб.

- статей «Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития»: Материалы III Международной научно-практической конференции. Краснодар, 24 декабря 2013. С. 116-118.
23. Секреторная активность Th17-лимфоцитов при туберкулезе легких / Игнатов М.В., Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Писаренко М.С., Захарова П.А. // Сб. «Актуальные проблемы патофизиологии»: Материалы XIX межгородской конференции молодых ученых. Санкт-Петербург, 10-11 апреля 2013. С. 51-52.
24. Особенности иммунных реакций у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Кононова Т.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г., Игнатов М.В. // **Бюллетень сибирской медицины**. 2012. Т. 11. № 4. С. 160-162. (IF РИНЦ 0,74, WoS Q4, Scopus Q4, RSCI, Белый список: 3).
25. Роль регуляторных Т-клеток и эозинофилов в механизмах модуляции иммунного ответа при туберкулезе легких / Новицкий В.В., Чурина Е.Г., Уразова О.И., Колобовникова Ю.В., Кононова Т.Е., Воронкова О.В. // **Иммунология**. 2012. Т. 33. № 4. С. 184-188. (IF РИНЦ 2,042, Scopus Q4, RSCI, Белый список: 3).
26. Функциональная активность регуляторных Т-клеток у больных туберкулезом легких с отрицательной реакцией на пробу Манту / Новицкий В.В., Чурина Е.Г., Уразова О.И., Наследникова И.О., Кононова Т.Е., Некрасов Е.В. // **Туберкулез и болезни легких**. 2012. № 5. С. 20-26. (IF РИНЦ 1,17, Scopus Q4, RSCI, Белый список: 2).
27. Субпопуляционный состав регуляторных Т-клеток и секреция противовоспалительных цитокинов у больных туберкулезом легких / Кононова Т.Е., Чурина Е.Г., Уразова О.И., Игнатов М.В. // Сб. «Актуальные проблемы патофизиологии»: Материалы XVIII межгородской конференции молодых ученых. Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2012. С. 71-72.
28. Иммунный сигналинг: роль в патогенезе противотуберкулезной защиты / Уразова О.И., Серебрякова В.А., Санина А.Е., Есимова И.Е., Чурина Е.Г., Колобовникова Ю.В., Кононова Т.Е., Воронкова О.В., Никулина Е.Л. // В кн.: **Фундаментальные исследования во фтизиатрии II** / под ред. А.Э. Эргешова. М.: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, 2024. 180 с. ISBN 978-5-9907563-6-6.
- Основные положения и выводы диссертационного исследования опубликованы в полном объеме.

**Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она
рекомендуется к защите**

Работа соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология, поскольку ее целью было установить механизмы дисбаланса малых субпопуляций Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе туберкулеза легких в зависимости от клинической формы заболевания. Обнаружено, что при

инфицировании *M. tuberculosis* развитие иммунопатологических реакций в организме больных туберкулезом легких сопровождается изменением соотношения малых субпопуляций хелперных Т-клеток крови – Th17-лимфоцитов ($CD4^+CD161^+IL-17A^+$), Th17/Th1-лимфоцитов ($CD4^+IL-17A^+IFN\gamma^+$), $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов ($\gamma\delta TR^+$ клеток) и Treg ($CD4^+CD25^+FoxP3^+$). Показано, что ведущими молекулярно-генетическими факторами дифференцировки Th17-фенотипа Т-клеток у пациентов с инфильтративным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких явились повышение экспрессии мРНК гена фактора транскрипции RORC2 в условиях дефицита TGF β и гиперсекреции IL-6 с наибольшей выраженностью при лекарственно-резистентном варианте заболевания (на фоне нормопродукции IL-1 β и IL-23). У пациентов с диссеминированным лекарственно-резистентным туберкулезом легких поляризация иммунного ответа происходит в направлении Treg-клеток при участии иммуносупрессорного цитокина TGF β . Высокий уровень секреции TGF β инициирует экспрессию регулятора дифференцировки этих клеток – фактора транскрипции FoxP3 и в условиях низкой концентрации IL-6 и IL-2 предрасполагает к развитию Treg-лимфоцитов. Повышение содержания Th17-лимфоцитов в крови при туберкулезе легких в сочетании с увеличением численности гетерогенной субпопуляции Th17/Th1-лимфоцитов и гиперсекрецией их основных цитокинов – IL-17A, IL-22 и IFN γ свидетельствует о вовлечении клеток в реализацию механизмов противотуберкулезного иммунитета. При этом снижение содержания $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в крови у этих пациентов может являться следствием их скопления в лимфоидной ткани слизистых оболочек бронхоальвеолярного тракта для осуществления защитной функции. В свою очередь у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких высокие концентрации IL-17A, IL-22 и IFN γ *in vitro* свидетельствуют о предположительном вкладе других субпопуляций иммунокомпетентных клеток, в частности $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, в реализацию протективных иммунных реакций.

Диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология:

п. 2. Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.

п. 3. Изучение механизмов системных изменений при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов.

п. 7. Изучение реактивности и резистентности организма, комплекса его видовых, этнических, половых, возрастных, индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на действие внешних патогенных факторов (в части анализа автором групповой специфической реактивности и резистентности в зависимости от клинической формы болезни).

п. 8. Изучение защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы и при развитии патологических процессов.

Диссертация Кононовой Татьяны Евгеньевны «Дисбаланс малых субпопуляций Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе туберкулеза легких», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором комплексного исследования разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение научной проблемы инфекционных нарушений иммунологической реактивности на основе выявления молекулярно-генетических факторов дисбаланса малых субпопуляций Т-лимфоцитов крови (в том числе Th17/Treg-дисбаланса) у пациентов с туберкулезом легких с учетом клинической формы болезни (инфильтративный, диссеминированный) и в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя, что имеет важное значение для развития патологической физиологии.

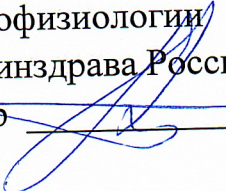
Работа полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к докторским диссертациям.

Диссертация «Дисбаланс малых субпопуляций Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе туберкулеза легких» Кононовой Татьяны Евгеньевны рекомендуется к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заключение принято на заседании кафедры патофизиологии.

Присутствовали на заседании 16 чел. Результаты голосования: «ЗА» – 16 чел., «ПРОТИВ» – 0 чел., «ВОЗДЕРЖАЛИСЬ» – 0 чел.; протокол № 2 от 02.02.2026 г.

Профессор кафедры патофизиологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

д-р мед. наук, профессор  Агафонов Владимир Иванович

02.02.2026

