



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

Чапаевская ул., д. 89,
Самара, 443099
тел.: (846) 374-10-01
тел./факс: (846) 374-10-03

e-mail: info@samsmu.ru
сайт: samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО СамГМУ

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор,
профессор РАН, заслуженный деятель
науки Российской Федерации

А.В. Колсанов

2025 года

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации
**Ляпиной Анны Михайловны на тему «Особенности иммунного ответа у
людей, вакцинированных живой чумной вакциной», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.3.8. Клиническая лабораторная
диагностика**

Актуальность темы диссертационного исследования.

Поиск иммунологических маркеров, отражающих состояние и качество
поствакцинального иммунитета, является актуальным направлением
междисциплинарных исследований на стыке иммунологии и клинической
лабораторной диагностики. Его значимость обусловлена как плановым
расширением прививочного календаря за счет создания новых вакцинных
препаратов, так и экстренными ситуациями, вызванными вспышками
инфекционных болезней, требующих быстрых мер по проведению массовой
иммунизации и оценки ее эффективности. Применение иммунологических
маркеров позволит перейти от формализованного подхода к определению
эффективности вакцинации по документированным показателям к оценке

фактического уровня иммунитета как у индивидуума, так и в популяции, что в дальнейшем позволит грамотно строить тактику вакцинации населения. Однако их разработка базируется на глубоком понимании фундаментальных защитных механизмов иммунитета, на определении конкретных антигенов, играющих роль в защите против инфекции. Не менее важной задачей является создание тест-систем с характеристиками, позволяющими адекватно оценить по установленным маркерам уровень поствакцинального иммунитета, как гуморального, так и клеточного.

В диссертационном исследовании Ляпиной Анны Михайловны в качестве «модельной» для изучения маркеров поствакцинального иммунного ответа выбрана живая чумная вакцина. Данная вакцина относится к аттенуированным и длительное время используется для иммунизации отдельных групп лиц по эпидемическим и рабочим показаниям. Альтернативы данной вакцине, имеющей историю многолетнего применения и лицензированной для применения у человека, в мире на сегодняшний день не существует. Однако механизмы формирования поствакцинального иммунитета изучены недостаточно, а используемые подходы к оценке поствакцинального иммунитета (в основном, гуморального) малоинформативны. Одним из значимых сдерживающих факторов для разработки новых подходов является недостаточность знаний о вакцинных антигенах, запускающих клеточный иммунитет, играющий важную роль в защите против чумы. В связи с этим, диссертационная работа Ляпиной А.М., посвященная установлению иммунологических маркеров, перспективных для оценки качества иммунного ответа на живую чумную вакцину на основе определения антигенной специфичности и длительности реакций гуморального и клеточного иммунитета у людей, привитых живой чумной вакциной, а также разработке экспериментальных иммунотестов с использованием панели рекомбинантных антигенов чумного микроба, является актуальной и имеет как фундаментальное, так практическое значение.

Структура и содержание работы.

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 190 страницах печатного текста, иллюстрирована 8 рисунками и 12 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка цитируемой литературы, включающей 380 источников.

Во введении автор обосновывает актуальность диссертационной работы, формулирует цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре представлена актуальная информация о современных подходах к оценке эффективности вакцинации, в частности, иммунологической эффективности. Подробно освещены механизмы адаптивного иммунного ответа на вакцинацию и алгоритмы поиска иммунологических маркеров. Далее приведены современные данные об особенностях постинфекционного и поствакцинального противочумного иммунитета, протективных антигенах чумного микроба, описаны противочумные вакцины разного поколения и особенности индуцируемого ими иммунитета. Подробно представлена современная информация об объекте исследования – адаптивном иммунитете, вызываемом введением живой чумной вакцины (ЖЧВ), а также методах его оценки с использованием средств клинической лабораторной иммунологии. Глубокий анализ литературных данных позволяет автору убедительно обосновывать цель и задачи собственных исследований.

В главе «Материалы и методы исследования» дана характеристика обследованных групп привитых доноров с различной длительностью поствакцинального периода и группы сравнения, приведен спектр лабораторных, используемых автором в ходе экспериментальной работы, и статистических методов. Выбранные методы современны и соответствуют поставленным задачам исследования, протоколы детализированы, что

обеспечивает их воспроизводимость. Охарактеризована панель рекомбинантных антигенов, используемых как сенситины в исследовании и при разработке экспериментальных иммунологических тестов.

Глава 3 содержит результаты собственных исследований и представлена подразделами, описывающими отдельно исследование факторов гуморального и клеточного раннего и отдаленного поствакцинального иммунного ответа, индуцированного ЖЧВ у привитых доноров. Использование широкой панели рекомбинантных антигенов и сочетание нескольких методов оценки гуморальных (ТИФА и иммуноблоттинг) и клеточных (пролиферативная функция и *in vitro* продукция цитокинов) реакций иммунитета позволили автору определить антигенную специфичность и длительность выявляемых иммунологических маркеров, определить перспективные сочетания антигенов (сенситинов) для мультиплексного анализа гуморального противочумного иммунитета. Отдельный подраздел посвящен определению диагностических критериев (специфичности и чувствительности) разработанных экспериментальных иммунологических тестов для исследования антительного иммунного ответа у привитых ЖЧВ. Результаты исследований Ляпиной А.М. обобщены и подробно обсуждены в разделе «Заключение».

Выводы четко сформулированы, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из результатов диссертационного исследования.

Диссертация написана грамотным научным языком. Автореферат структурирован, отражает основное содержание диссертации. Оформление диссертации и автореферата соответствует предъявляемым требованиям Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

Научная новизна исследования.

Научная новизна диссертационного исследования Ляпиной А.М. заключается в том, что автором впервые с использованием широкой панели антигенов чумного микроба, представленных рекомбинантными

высокоочищенными белками F1, LcrV, Pla, YopM, YopE и YscF, проведен комплексный анализ особенностей гуморального и клеточного поствакцинального иммунного ответа у привитых ЖЧВ.

Впервые получены данные о серопревалентности вакцинированных ЖЧВ к белкам системы секреции третьего типа (T3SS) чумного микроба YopE и YscF, показана длительная (в среднем, 15 лет) циркуляция специфических антител к таким антигенам, как F1 и YscF, тогда как иммуноглобулины, специфичные к линейным эпитопам белка YopE, выходят из циркуляции в течение года после последней вакцинации.

Впервые установлена антигенная специфичность и длительность Т-клеточного иммунного ответа на вакцинацию ЖЧВ. Показана ведущая роль белков F1, Pla, YopM, YopE и YscF в индукции Th1-цитокинов, белков F1, LcrV и YscF – в индукции Th2-цитокинов и белка Pla – в индукции синтеза Th-17-цитокинов у привитых ЖЧВ. Впервые показано длительное (от 2 до 30 лет, в среднем, 15 лет) сохранение пула антиген-специфичных лимфоцитов в периферической крови вакцинированных ЖЧВ.

Связь с планом соответствующих областей наук.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации и при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 18-016-00159.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность и обоснованность полученных автором результатов определяется достаточным объемом экспериментальных работ, выполненных

с применением современных иммунологических методов, отвечающих задачам исследования, и адекватных приемов статистического анализа, обладающих достаточной мощностью для выбранного объема исследования.

Выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации логичны и аргументированы, сформулированы на основе полученных в ходе диссертационной работы значимых результатов.

Материалы диссертации Ляпиной А.М. прошли широкую апробацию и были доложены на научных конференциях регионального, федерального и международного уровня. По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, 3 из них – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России и индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus (Q1 и Q2).

Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов.

Теоретическая значимость диссертационного исследования Ляпиной А.М. определяется получением новых данных об особенностях индуцированного ЖЧВ иммунного ответа у людей, определением спектра специфических антител у привитых к расширенной панели антигенов чумного микроба, установлением роли отдельных антигенов в индукции реакций клеточного иммунитета, выявлением длительности циркуляции специфических антител и антиген-специфичных лимфоцитов. Эти сведения позволяют значительно расширить современные представления об иммуногенезе при вакцинации ЖЧВ. Выявленные иммунологические маркеры перспективны для разработки на их основе коррелятов протекции против чумы, необходимых для создания противочумных вакцин нового поколения.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования Ляпиной А.М. состоит, в первую очередь, в разработке экспериментальных иммунотестов на основе ТИФА и иммуноблоттинга, которые могут быть

использованы для определения специфических антител к антигенам чумного микроба у привитых ЖЧВ, и, соответственно, оценке качества гуморального иммунитета к ЖЧВ.

Соответствие темы и содержания работы научным специальностям.

По объему и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений диссертационная работа Ляпиной Анны Михайловны на тему «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной» полностью соответствует паспортам заявленных специальностей: 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, медицинские науки.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Ляпиной А.М. могут быть использованы при проведении серологического мониторинга эффективности вакцинации ЖЧВ у прививаемых против чумы по эпидемическим показаниям лиц и декретированных групп. Выводы диссертационной работы открывают широкие перспективы для дальнейших научных исследований в области иммунологии и вакцинологии, касающихся разработки коррелятов протекции против чумы и новых средств вакцинопрофилактики на основе выявленных иммуногенов чумного микроба. Разработанные методические подходы и алгоритмы оценки поствакцинального иммунного ответа могут быть использованы специалистами и при исследовании иммунитета, индуцированного другими живыми вакцинами с гуморальным и клеточным механизмами защиты.

Личный вклад автора.

Выбор темы диссертационной работы, формулировка цели и задач, выбор методов исследования, оформление публикаций проводились

совместно с научными руководителями. Автором самостоятельно были получены первичные данные, проведена их систематизация и обобщение, выполнен анализ результатов и написание текста диссертационной работы.

Замечания и вопросы.

В ходе рецензирования работы принципиальных замечаний не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертационная работа Ляпиной Анны Михайловны на тему: «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является законченной, самостоятельно выполненной, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для указанных научных специальностей, а именно: определение антигенной специфичности и длительности реакций поствакцинального иммунитета, индуцированного иммунизацией живой чумной вакциной, и разработка экспериментальных иммунотестов для оценки поствакцинального гуморального иммунного ответа на вакцинацию живой чумной вакциной.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов работа соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изм. и доп. от 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 26 октября 2023 г., 25 января 2024 г., 16 октября 2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв на диссертацию заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр медицинской микробиологии и иммунологии и фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «17» февраля 2025 г., протокол № 7.

Заведующий кафедрой медицинской
микробиологии и иммунологии
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент



O.V. Кондратенко

Заведующий кафедрой фундаментальной
и клинической биохимии с лабораторной
диагностикой
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



O.A. Гусякова



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ), 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
e-mail: info@samsmu.ru, телефон +7 (846) 374-10-01

Отзыв ведущей организации – ФГБОУ ВО «Самарский гос. мед. университет» Минздрава России
– поступил «26» февраля 2025 года
Ученый секретарь Совета 24.1.063.01

 Ю.А. Журавлева

С отзывом ведущей организации ознакомлена «26» февраля 2025 года
Сонскатель

 А.М. Ляпина