

СТЕНОГРАММА

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01, созданного на базе
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
(протокол № 9)

г. Екатеринбург

20 марта 2025 г.

Председатель – Черешнев В.А., председатель Совета 24.1.063.01, академик,
д.м.н., профессор

Секретарь – Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛЮДЕЙ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ЖИВОЙ ЧУМНОЙ ВАКЦИНОЙ

представленной Ляпиной А.М. на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.3.8. Клиническая
лабораторная диагностика

Научные руководители:

- Елисеев Ю.Ю., д.м.н., профессор
- Федорова В.А., д.м.н., профессор

Официальные оппоненты:

- Топтыгина А.П., д.м.н. (Москва);
- Казаков С.П., д.м.н., доцент (Москва)

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Самарский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Екатеринбург – 2025

Черешнев В.А., председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (далее – дис. совета), академик, д.м.н., профессор. Напоминает о том, что заседание проводится в очном и удаленном интерактивном режиме в соответствии с п.п. 22-24 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (с изменениями от 14.12.2023 г.)», его ходатайством о проведении заседания очно и в режиме онлайн и приказом директора ИИФ УрО РАН О.Э. Соловьёвой, д.ф.-м.н., проф.

Оглашает повестку заседания:

Защита диссертационной работы *Ляпиной Анны Михайловны*, старшего преподавателя кафедры «Микробиология и биотехнология», научного сотрудника лаборатории фундаментальных и прикладных исследований ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова». Тема диссертации: «ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЛЮДЕЙ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ЖИВОЙ ЧУМНОЙ ВАКЦИНОЙ» представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России).

Научные руководители:

- *Елисеев Юрий Юрьевич*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России – *участвует онлайн*;

- *Федорова Валентина Анатольевна*, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры «Микробиология и биотехнология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова».

Официальные оппоненты:

- *Топтыгина Анна Павловна*, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов Федерального бюджетного учреждения

науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (Москва) – *участвует онлайн;*

- *Казаков Сергей Петрович*, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, медицинской микробиологии и патологической анатомии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Москва).

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дополнительно введенные на разовую защиту члены дис. совета 04.1.001.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий (ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России) (Санкт-Петербург):

- *Саблин Олег Александрович*, д.м.н., проф., зав. клинического отдела терапии и профессиональной патологии Клиники № 1 ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России;

- *Иванов Андрей Михайлович*, и.о. директора Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург);

- *Калинина Наталия Михайловна*, д.м.н., проф., главного научного сотрудника научно-исследовательского отдела лабораторной диагностики научно-исследовательского центра ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Предоставляет слово ученому секретарю Журавлёвой Ю.А. для оглашения списка присутствующих на заседании.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета, к.б.н. Оглашает список присутствующих на заседании членов дис. совета.

А именно:

№	ФИО	Ученая степень, ученое звание, шифр специальности в совете	Формат присутствия на собрании	
			очно	онлайн
1	Черешнев Валерий Александрович	председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор, 3.2.7, медицинские науки	очно	
2	Юшков Борис Германович	зам. председателя дис. совета, чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ, 3.3.3. биологические науки	очно	
3	Тузанкина Ирина Александровна	зам. председателя дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ, 3.2.7. медицинские науки	очно	
4	Журавлёва Юлия Александровна	ученый секретарь дис. совета, к.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
5	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 3.2.7, медицинские науки	очно	
6	Давыдова Евгения Валерьевна	д.м.н., доцент, 3.3.3, биологические науки	очно	
7	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 3.2.7, биологические науки	очно	
8	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 3.2.7, биологические науки	очно	
9	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 3.2.7, медицинские науки	очно	
10	Зурочка Владимир Александрович	д.м.н., 3.2.7, медицинские науки	очно	
11	Лагерева Юлия Геннадьевна	д.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
12	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., с.н.с., 3.3.3, биологические науки	очно	
13	Сарапульцев Алексей Петрович	д.б.н., 3.3.3, биологические науки	очно	
14	Саркисян Нарине Гришаевна	д.м.н., 3.2.7, медицинские науки	очно	
15	Семёнов Александр Владимирович	д.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
16	Соловьёва Ольга Эдуардовна	д.ф.-м.н., проф., 3.3.3, биологические науки		онлайн
17	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., профессор, 3.2.7, медицинские науки	очно	
Члены дис. совета, дополнительно введенные на разовую защиту по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, медицинские науки				
18	Саблин Олег Александрович	д.м.н., проф., 3.3.8, медицинские науки		онлайн
19	Иванов Андрей Михайлович	д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, 3.3.8, медицинские науки		онлайн

20	Калинина Наталья Михайловна	д.м.н., проф., 3.3.8, медицинские науки		онлайн
Итого – 20 чел.			16	4

Журавлёва Ю.А., к.б.н., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01. Таким образом, на заседании сегодня присутствуют 20 человек, из них 16 очно, 4 онлайн. По специальностям защищаемой диссертации 3.2.7. Иммунология, медицинские науки – 7 человек, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, медицинские науки – 3 человека. Остальные члены совета представляют специальность 3.3.3. Патологическая физиология, биологические науки (5 чел.) и 3.2.7. Иммунология, биологические науки (5 чел.).

Дистанционно принимают участие 4 человека – Соловьёва О.Э., д.ф.-м.н., проф., член дис. совета ИИФ УрО РАН, и 3 члена, дополнительно введенные на разовую защиту по специальности «Клиническая лабораторная диагностика»: Саблин О.А., Иванов А.М. и Калинина Н.М.

Отсутствуют по уважительной причине 6 членов дис. совета: Бейкин Яков Борисович, д.м.н., проф., засл. врач России, 3.2.7, медицинские науки, Бердюгина Ольга Викторовна, д.б.н., 3.2.7, биологические науки, Бершицкий Сергей Юрьевич, д.б.н., 3.3.3, биологические науки, Никитина Лариса Валерьевна, д.б.н., 3.3.3, биологические науки, Сарапульцев Петр Алексеевич, д.м.н., проф., ЗДН РФ, 3.2.7, биологические науки, Ковальчук Людмила Ахметовна, д.б.н., доцент, 3.3.3, биологические науки.

Оглашает требования к заполнению явочного листа, озвучиванию вопросов, участию в дискуссии и тайном электронном голосовании (*голосование - онлайн*). Информировует о том, что во время заседания членам дис. совета, присутствующим очно, запрещено покидать зал заседания и необходимо находиться в поле зрения камеры, требованием для членов дис. совета, присутствующих онлайн, является постоянно включенные камеры и микрофон; в случае возникновения технических неполадок, например, если прервется связь с участвующими дистанционно, председатель заседания дис. совета объявит 15-минутный перерыв. (Если неполадки не будут устранены: например, связь не наладится с кем-нибудь из членов диссертационного совета, то последний исключается из кворума и не допускается к голосованию, если он не успел к этому времени высказать свою позицию (ЗА или ПРОТИВ). В случае недостаточности кворума заседание переносится на следующий день.

Тайное голосование будет электронным, проводиться посредством системы «Telegram».

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предлагает ученому секретарю дис. совета Юлии Александровне Журавлёвой огласить материалы аттестационного дела соискателя.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н. В составе аттестационного дела соискателя имеются следующие документы:

- заявление Ляпиной А.М. от «09» декабря 2024 г. в дис. совет о приеме диссертации к публичной защите;
- личный листок по учету кадров, заверенный заместителем начальника отдела кадров Саратовского государственного университета генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова;
- копия диплома о высшем образовании от 30.06.2008 г., присвоена квалификация Врач по специальности «Лечебное дело», диплом выдан Саратовским государственным медицинским университетом;
- справка об обучении Ляпиной А.М. в заочной аспирантуре Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского по специальности «Клиническая иммунология, аллергология» с 17.07.2008 по 30.07.2012 г.;
- выписка из приказа ректора Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского от 10 июня 2022 г. о прикреплении Ляпиной А.М. для подготовки диссертации по специальности «Аллергология и иммунология» к Саратовскому государственному медицинскому университету им. В.И. Разумовского;
- справка о сдаче кандидатских экзаменов по специальностям: «Аллергология и иммунология», «Клиническая лабораторная диагностика», «Иностранный язык», «История и философия науки», экзамены были сданы в Саратовском государственном медицинском университете им. В.И. Разумовского на оценку «отлично»;
- информация о размещении кандидатской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН от 03.01.2024 г., одновременно диссертация размещена в системе ФИС ГНА;
- информация о размещении автореферата кандидатской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН от 19.12.2024 г.
- объявление о защите и размещении автореферата кандидатской диссертации на сайте ВАК от 19.12.2024 г.;
- информационная справка о Ляпиной Анне Михайловне;
- согласие и сведения дополнительно введенных на разовую защиту членов дис. совета по специальности «Клиническая лабораторная диагностика», медицинские науки: Саблин Олег Александрович, Калинина Наталия Михайловна и Иванов Андрей Михайлович;
- диссертация и автореферат на правах рукописи. Проверка по системе «Антиплагиат» показала – оригинальность диссертации (вместе с цитированием) – 97,7 %;
- справка о сдаче диссертации и 2 экз. автореферата в библиотеку УрО РАН от 17.01.2025 года, то есть своевременно (за два месяца до защиты);

- 4 акта внедрения результатов диссертационного исследования;
- приказ № 10 от 06.03.25 г. директора ИИФ УрО РАН Соловьёвой О.Э. и ходатайство председателя диссертационного совета Черешнева В.А. о проведении заседания по защите диссертации Ляпиной А.М. в очном и удаленном интерактивном режимах;
- согласие Ляпиной А.М. на проведение заседания дис. совета по защите ее диссертационной работы в очном и дистанционном режимах.
- заявление участников заседания (Саблина О.А., Калининой Н.М. и Иванова А.М. и члена дис. совета ИИФ УрО РАН Соловьёвой Ольги Эдуардовны) об участии в заседании дис. совета в режиме онлайн.

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утверждённого приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. № 1093.

Зачитывает **характеристику**.

Ляпина Анна Михайловна в 2008 году с отличием окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет» по специальности «лечебное дело» с присуждением квалификации «врач». В 2012 году окончила заочную аспирантуру по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология. С января 2024 года Ляпина Анна Михайловна работает в «Саратовском государственном университете генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» в должности старшего преподавателя кафедры «Микробиология и биотехнология» и научного сотрудника лаборатории фундаментальных и прикладных исследований.

За время работы Ляпина Анна Михайловна зарекомендовала себя как добросовестный, ответственный, инициативный работник, обладающий глубокими знаниями в области преподаваемых дисциплин и владеющий широким кругом лабораторных иммунологических и микробиологических методов. Является исполнителем гранта РНФ. Имеет 67 научных публикаций, из них 11 – в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus (Q1 и Q2); соавтор 1 монографии. Пользуется заслуженным уважением коллектива и обучающихся.

Характеристика подписана зав. кафедрой микробиологии и биотехнологии Вавиловского университета, к.х.н., доцентом Древяко Ярославом Борисовичем.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Уважаемые члены дис. совета, есть ли вопросы по документам? Вопросов нет. Слово предоставляется Ляпиной А.М. для научного доклада.

Ляпина А.М., соискатель. Докладывает основные положения диссертационной работы (доклад на DVD, в аттест. деле).

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Спасибо. Уважаемые члены совета, у кого возникли вопросы?

ВОПРОСЫ ЗАДАВАЛИ:

Лагерева Ю.Г., д.б.н. Уважаемая Анна Михайловна, подскажите, пожалуйста, у невакцинированных доноров наблюдаются антитела к активатору плазминогена в 100 % случаев, а у привитых такая интересная динамика: сначала у 71 % доноров, а спустя год не больше, чем у 10 %. С чем это связано?

Ляпина А.М., соискатель. Уважаемая Юлия Геннадьевна, дело в том, что активатор плазминогена Pla относится к группе белков семейства Omptin, широко представленных у энтеробактерий. Аналоги этой протеазы есть и у сальмонелл, и у эшерихий, и у шигелл. То есть это флора, с которой люди встречаются на протяжении жизни достаточно часто. Поэтому данный белок достаточно кросс-реактивный, и обнаружение высокого процента серопозитивных доноров среди контрольной группы было не таким уж и удивительным. Вопрос по поводу динамики ответа у вакцинированных доноров о том, что количество антител и титры антител меньше, и они еще уменьшаются, очень интересный. Можно предположить, что у привитых идет реакция на этот белок, однако белок этот находится на поверхности клетки, помимо него там присутствуют еще и липополисахарид, и капсульный антиген, и, возможно, в результате какого-то взаимодействия между этими поверхностными антигенами, экранировании Pla, происходит изменение иммунного ответа у привитых. Но это только предположения, и выяснение этого вопроса, конечно, требует дальнейших исследований.

Лагерева Ю.Г., д.б.н. Спасибо, Анна Михайловна, еще один вопрос. Когда Вы стимулируете клетки, у Вас в качестве контроля использован конканавалин А. Почему-то у здоровых доноров в Вашем исследовании стимуляция специфическим митогеном не приводит к продукции IFN- γ , IL-17. Как это может быть?

Ляпина А.М., соискатель. Глубокоуважаемая Юлия Геннадьевна, это особенности нашего протокола исследований. Когда мы отработывали протокол, мы смотрели и пролиферацию, и продукцию цитокинов на разных этапах: через два дня культивирования, три, четыре, пять дней. И, в целом, когда мы оценивали цитокиновый ответ на вторые-третьи сутки после стимуляции конканавалином, мы видели достаточно хороший ответ у невакцинированных доноров. Но в то же время мы не могли засечь в этот период специфического ответа у привитых, потому что этого времени было недостаточно для активации клеток памяти. И когда мы забирали супернатанты для оценки цитокинов на пятые сутки, нормальный, не стимулированный наличием

вакцинации, ответ на конканавалин уже к этому моменту утихал и не вызывал выраженной продукции цитокинов в контрольной группе.

Лагерева Ю.Г., д.б.н. То есть Вы полагаете, что уже секретированный IFN-γ не остается в супернатантах, что он разрушился? И стимулированные конканавалином клетки отмирают?

Ляпина А.М., соискатель. Да, полагаем, что разрушился, и клетки отмирают.

Лагерева Ю.Г., д.б.н. И последний вопрос. Скажите, пожалуйста, обнаруженный Вами феномен о том, что более 15 лет образуются антитела у вакцинированных, более 15 лет наблюдается антиген-специфический ответ, позволяет говорить о том, что не надо так часто вакцинировать? Я вижу, что 51 раз у Вас некоторые доноры были вакцинированы, это не проходит бесследно для организма. А стоит ли с такой частотой вакцинировать?

Ляпина А.М., соискатель. Глубокоуважаемая Юлия Геннадьевна, действительно, вакцина вводится каждый год, потому что считается, что она индуцирует очень короткий иммунитет, длительностью от 6 до 12 месяцев. То, что мы получили в результате нашего исследования — это только начало работы. Мы выявили антигены, которые вызывают специфический ответ. Причем, мы впервые, наряду с часто используемым капсульным антигеном и антигеном LcrV, использовали такие антигены как YopM, Pla, YopE, YscF — это наше нововведение. Для того, чтобы понять, надо ли нам продолжать вакцинировать человека, несмотря на наличие антиген-специфических реакций иммунитета, нам надо проводить еще большое количество работы, чтобы оценить, насколько коррелирует уровень защиты с выявленными нами иммунологическими изменениями. Потому что для того же капсульного антигена известно, что наличие титров специфических антител может не свидетельствовать о защите от чумы. Защита может быть как в отсутствие антител, так ее может и не быть и при высоких титрах антител. То есть самая большая проблема в оценке именно ответа на чумную вакцину — это невозможность четко смоделировать зависимость между иммунологическими маркерами и защитой. И я считаю, что требуется продолжение этой работы, но мы проложили этот путь, показав антигенную специфичность иммунологических реакций.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Есть ли еще вопросы у членов дис. совета, в том числе, работающих в дистанционном режиме? Если нет, объявляется технический перерыв.

Технический перерыв

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Уважаемые коллеги, продолжаем защиту диссертации. Предоставляет слово научным руководителям работы, а именно, д.м.н., проф. Федоровой Валентине Анатольевне (она присутствует очно).

Федорова В.А., д.м.н., профессор, научный руководитель по специальности «клиническая лабораторная диагностика». Оглашает положительный отзыв (*текст отзыва – в аттест. деле, на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИС ГНА*). Глубокоуважаемый председатель, глубокоуважаемые ученые секретарь, члены диссертационного совета, присутствующие. Большое спасибо за возможность немного рассказать об Анне Михайловне. Анна Михайловна начала проявлять интерес к научной деятельности еще во время обучения в медицинском университете и активно участвовала в работе научного кружка по инфекционным болезням. А на шестом курсе уже присоединилась к тем исследованиям, которые выполняла наша научная группа. Первичную специализацию по иммунологии она проходила на базе Национального исследовательского центра имени Гамалеи. Затем специализацию по доклиническим исследованиям - на базе Сеченовского университета, по проведению исследований, соответствующих GLP практикам – на базе академических институтов г. Пущино, по методам, которые применяются в области молекулярной биологии, - на базе Санкт-Петербургского университета. Она прекрасно владеет двумя иностранными языками, английским и французским, принимает активное участие в планировании научных исследований, подготовке заявок на гранты и подготовке статей для печати. Она является, как вы уже слышали, автором достаточно большого количества публикаций, в том числе в изданиях, которые индексируются в ведущих международных и российских базах данных. С прошлого года она, помимо научной деятельности, занимается еще и образовательной деятельностью. Непосредственно при ее участии был организован научный кружок для студентов нашего университета по молекулярной иммунологии, который она в настоящее время и возглавляет. Я считаю, что по своей квалификации она давно уже достойна присвоения ей ученой степени кандидата медицинских наук и буду просить вас поддержать ее работу.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предоставляет слово второму научному руководителю Елисееву Юрию Юрьевичу (*участвует в режиме онлайн*).

Елисеев Ю.Ю., д.м.н., профессор, научный руководитель по специальности «иммунология». Оглашает положительный отзыв (*текст отзыва – в аттест. деле, на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИС ГНА*). Я полностью присоединяюсь к словам Валентины Анатольевны. Анна Михайловна, безусловно, долго шла к завершению своей диссертационной работы, но это, наверное, иногда бывает очень хорошо. Почему? Потому что на самом деле это высококвалифицированный специалист, который вполне овладел всеми теми методами, которые необходимы. Я понимаю, что я не должен говорить о диссертационной работе непосредственно, а должен характеризовать личность. Анна Михайловна – и замечательная мать, и замечательный ученый, и,

действительно, человек-полиглот, знает два языка, с ней необыкновенно приятно общаться, с ней великолепно работать, и мне бы хотелось ей пожелать, чтобы она долго не задерживалась. Я думаю, что ваш диссертационный совет примет правильное решение и даст возможность ей идти дальше. Тем более, она из замечательной семьи, и папа, и мама у нее профессора, и я думаю, что и у нее в дальнейшем все получится. А еще выражаю крайнюю благодарность вашему диссертационному совету и всем тем, кто согласился принять участие, тем более что защита идет по двум специальностям.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Очень информативное выступление. Спасибо большое, Юрий Юрьевич. Анна Михайловна, сколько у Вас детей?

Ляпина А.М., соискатель. У меня одна дочка.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Хорошо. Предлагает членам дис. совета заслушать обзор поступивших отзывов. Предоставляет слово учёному секретарю дис. совета, к.б.н. Журавлевой Ю.А. для оглашения документов, поступивших в дис. совет совет.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н. В деле имеется заключение *выпускающей организации* – ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по диссертации Ляпиной А.М. Зачитывает текст заключения (*текст заключения – в аттест. деле, на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИС ГНА.*).

В заключении указано, что диссертация «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 выполнена на кафедре общей гигиены и экологии Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского. В период подготовки диссертации соискатель работала в Саратовском научно-исследовательском ветеринарном институте – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии» в должности научного сотрудника. С января 2024 года по настоящее время работает в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» в должности старшего преподавателя кафедры «Микробиология и биотехнология» и научного сотрудника лаборатории фундаментальных и прикладных исследований.

В 2008 году Анна Михайловна с отличием окончила Саратовский государственный медицинский университет по специальности «лечебное дело». С июля 2008 по сентябрь 2012 года обучалась в заочной аспирантуре при кафедре общей гигиены и экологии

Саратовского государственного медицинского университета, в 2022 году для окончания работы над диссертационным исследованием была прикреплена в качестве соискателя кафедры общей гигиены и экологии по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология. Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана 12 июля 2024 года.

Научные руководители: *Елисеев Юрий Юрьевич*, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России и *Федорова Валентина Анатольевна*, д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии и биотехнологии Саратовского государственного университета генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова.

По итогам обсуждения принято следующее *заключение*: дана оценка выполненной соискателем работы, в которой говорится, что диссертация является актуальной, законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой и заслуживает положительной оценки. Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат». Отражено личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, на всех этапах исследования. В разделе «Степень достоверности результатов проведенных исследований» указано, что проверка первичной документации проведена комиссией Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского показала, что первичная документация оформлена в соответствии с фактическими данными, полностью отражает объем и материалы исследования и признана достоверным материалом. Представлена в заключении актуальность темы диссертационного исследования, сделан вывод, что исследование особенностей иммунного ответа у привитых живой чумной вакциной доноров с применением расширенной панели высокоочищенных рекомбинантных белков чумного микроба наряду с разработкой экспериментальных иммунотестов на их основе является актуальным. Отражена научная новизна результатов проведенных исследований, которая заключается в том, что впервые проведена комплексная характеристика иммунного ответа, изучена иммунореактивность сывороток. Показано, что антитела определяются у вакцинированных доноров спустя, в среднем, 15 лет после последней вакцинации живой чумной вакциной, а некоторые антитела не определяются спустя год после вакцинации. Впервые у людей, вакцинированных живой чумной вакциной, установлено развитие специфического адаптивного иммунного ответа по смешанному, Th1/Th2/Th17-типу.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что в диссертации представлены новые данные об особенностях иммунного ответа, индуцированного вакцинацией живой чумной вакцины у людей. Определены таргетные иммуногены и дана характеристика иммунологических реакций с их участием. Практическая значимость работы заключается в том, что обнаруженные специфические реакции вакциноиндуцированного иммунитета могут служить основой для выявления

иммунологических маркеров оценки напряженности поствакцинального иммунитета. Показано также внедрение в практику. Указана ценность научных работ соискателя, которая заключается в том, что установлена антигенная специфичность и длительность реакций гуморального и клеточного иммунитета, индуцированного вакцинацией живой чумной вакцины у привитых доноров. По объему и новизне полученных автором данных, диссертация соответствует специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, медицинские науки. Отражена полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем: всего 25 работ, из них 3 – в рецензируемых изданиях. Показаны наиболее значимые публикации и сделано следующее заключение: Ляпина Анна Михайловна – сформировавшийся высококвалифицированный научный работник; диссертационная работа Анны Михайловны «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной», является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в специальности 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, так как в исследовании выявлены маркеры гуморального и клеточного вакциноиндуцированного иммунного ответа у привитых живой чумной вакциной доноров и определена длительность сохранения выявленных реакций, разработаны экспериментальные тест-системы для определения специфических антител, индуцированных вакцинацией живой чумной вакциной. Диссертационная работа Ляпиной А.М. по актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практической значимости соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», а ее автор по своим профессиональным качествам достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Диссертация «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной» Ляпиной Анны Михайловны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Заключение принято на расширенном заседании проблемной комиссии по медико-профилактическим и социально-гуманитарным наукам с участием представителей кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. На заседании присутствовало 17 человек, все проголосовали «за». Заключение подписано заместителем председателя проблемной комиссии, зав. кафедрой экономики и управления здравоохранением с фармацией Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессором Ириной Геннадьевной Новокрещеновой. Утверждено проректором

по научной работе Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского, д.м.н., доцентом Александром Сергеевичем Федонниковым 27.11.2024 г.

В деле имеется *отзыв ведущей организации* – это «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (*текст отзыва – в аттест. деле, на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИС ГНА*). В отзыве представлена актуальность темы диссертационного исследования, указано, что 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. 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 связи с этим, диссертационная работа Анны Михайловны Ляпиной, 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, а также разработка экспериментальных иммунотестов с использованием панели рекомбинантных антигенов чумного микроба является актуальной и имеет как фундаментальное, так и практическое значение.

Приводится описание структуры и содержания работы. Указано, что диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 190 страницах печатного текста. Приведена характеристика каждого раздела. 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 ВАК.

Научная новизна исследования заключается в том, что автором впервые с использованием широкой панели антигенов чумного микроба, представленной рекомбинантными высокоочищенными белками, проведен комплексный анализ особенностей гуморального и клеточного поствакцинального иммунного ответа у привитых живой чумной вакциной. Впервые установлена антигенная специфичность и длительность клеточного иммунного ответа на вакцинацию живой чумной вакциной. Представлена связь с планом соответствующего областей наук: указано, что диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского и выполнено при

поддержке гранта РФФИ. Достоверность и обоснованность полученных автором результатом определяется достаточным объемом экспериментальных работ, выполненных с применением современных иммунологических методов, отвечающих задачам исследования, и адекватных приемов статистического анализа. Материалы прошли широкую апробацию и были доложены на научных конференциях различного уровня.

Теоретическая значимость диссертационного исследования определяется получением новых данных об особенностях индуцированного живой чумной вакциной 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 антигенов и антиген-специфических лимфоцитов. Практическая значимость состоит, в первую очередь, в разработке экспериментальных иммунотестов на основе твердофазного иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга.

По объему и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений диссертационная работа Ляпиной Анны Михайловны на тему «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой и чумной вакциной», полностью соответствует паспортам заявленных специальностей 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, медицинские науки. В отзыве представлены конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Отражен личный вклад автора на всех этапах исследования.

В ходе рецензирования работы принципиальных замечаний не выявлено, вопросов также нет.

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 реакции 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», 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 Самарского государственного медицинского университета. Отзыв подписан зав. кафедрой медицинской микробиологии и иммунологии, д.м.н., доцентом Кондратенко Ольгой Владимировной и зав. кафедрой фундаментальной клинической биохимии с лабораторной диагностикой, д.м.н., профессором Оксаной Анатольевной Гусяковой. Утвержден 18.02.2025 г. ректором Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессором, профессором РАН, Заслуженным деятелем науки РФ Александром Владимировичем Колсановым

На автореферат Ляпиной А.М. поступило 6 отзывов (*тексты отзывов - в аттест. деле, на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИС ГНА*).

Первый отзыв поступил от д.м.н., проф. Бодиенковой Галины Михайловны, зав. лабораторией иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» Минздрава России (Иркутская обл., г. Ангарск). Она считает, что в диссертации решена актуальная задача, важная для специальностей «Иммунология» и «Клиническая лабораторная диагностика», а именно, поиск маркеров поствакцинального иммунитета путем изучения характера иммунного ответа у доноров, вакцинированных живой чумной вакциной. Второй отзыв дан д.м.н., проф. Заводовским Борисом Валерьевичем, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный мед. университет» Минздрава России. Он отмечает новизну исследования, которая связана, в первую очередь, с использованием широкой панели высококачественных рекомбинантных белков возбудителя. Третий отзыв – от д.м.н. Кречетовой Любви Валентиновны, зав. лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва). Она считает, что в диссертации решена научная задача, связанная с поиском иммунологических маркеров для оценки качества поствакцинального иммунитета у привитых живой чумной вакциной и значимой для таких отраслей науки, как иммунология и клиническая лабораторная диагностика. Четвертый отзыв поступил от к.м.н. Кулакова Юрия Константиновича, зав. лабораторией бруцеллеза и природно-очаговых инфекций Испытательного центра подразделения «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского» ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и

вирусологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Москва). По его мнению, предложения автора относительно возможных маркеров качества поствакцинального иммунитета, индуцированного живой чумной вакциной, являются новаторскими. Диссертация выполнена на высоком методическом уровне. Пятый отзыв дан д.м.н., проф. *Ненашевой Натальей Михайловной*, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва), она отмечает актуальность, научную новизну, высоко оценивает методические подходы, используемые автором. И последний, шестой отзыв представлен д.м.н., проф. *Юдиной Светланой Михайловной*, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Курский гос. мед. университет» Минздрава России. По ее мнению, в диссертации решена значимая научная задача, важная для развития иммунологии и клинической лабораторной диагностики по определению перспективных иммунологических маркеров гуморального клеточного иммунного ответа, индуцированного живой чумной вакциной, и созданию экспериментальных иммунотестов для их оценки.

Все отзывы положительные, замечаний и вопросов не содержат. Авторы отзывов на автореферат считают, что в исследовании Ляпиной А.М. содержится решение задачи, имеющей существенное значение для специальностей 3.2.7. Иммунология, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, медицинские науки, а именно осуществлен поиск маркеров поствакцинального иммунитета путем изучения характера иммунного ответа у доноров, вакцинированных живой чумной вакциной. Работа соответствует требованиям ВАК Минобрнауки РФ, а автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предлагает заслушать отзывы официальных оппонентов. Предоставляет слово первому официальному оппоненту, д.м.н. *Топтыгиной А.П.*, которая присутствует на заседании в режиме онлайн.

Топтыгина А.П., д.м.н., 1-ый официальный оппонент. Оглашает положительный отзыв (*текст отзыва - в аттест. деле, на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИС ГНА*). Уважаемые коллеги, уважаемые члены диссертационного совета! Я ознакомилась с диссертацией Анны Михайловны и должна сказать, что она произвела на меня хорошее впечатление. Надо сказать, что, конечно, чумная инфекция – это очень сложная ситуация, потому что чумная бактерия имеет, с одной стороны, распространённость в живой природе, это антропонозное заболевание и, соответственно, ареал в дикой природе поддерживает распространение этой инфекции. Это затрудняет возможность элиминации этой инфекции. С другой стороны, эта бактерия обладает рядом свойств и широким набором способов эвазии, то есть уклонения от эффектов иммунной

системы. И поэтому возникают серьёзные проблемы с вакцинацией от этой инфекции. Практически имеющиеся живые вакцины дают очень непродолжительный период защиты. Соответственно, это приводит к тому, что людей приходится ревакцинировать каждый год, что является довольно серьёзной нагрузкой. Живая вакцина, конечно, даёт достаточно развернутый, широкий спектр иммунных реакций, но это всегда риск реверсии в сторону дикого штамма. Альтернативой являются химически чистые белковые вакцины, позволяющие получить достаточный уровень защитных антител, производимых долгоживущими плазматическими клетками с тем, чтобы можно было продлить срок ее эффективности и не прививаться каждый год. Но разработка таких вакцин требует понимания, какие именно белки чумной бактерии будут индуцировать не просто иммуногенные антитела, давать некий уровень антител, а давать именно протективные антитела, то есть обеспечивать защиту. Кроме того, очень важно понимать, какова роль Т-клеточного иммунитета, какие ответы окажутся важными для иммунитета, а также какие адъюванты потребуются для такой синтетической вакцины, потому что известно, что синтетические вакцины без адъювантов неэффективны. Вторая проблема заключается в том, что благодаря слаженной работе различных служб и вакцинации случаются лишь отдельные случаи заболевания чумой, но в таких условиях невозможно оценить эффективность такой разрабатываемой вакцины на популяционном уровне. И поэтому необходима разработка косвенных лабораторных критериев иммунологической эффективности вакцины. В связи с этим, диссертационная работа Ляпиной Анны Михайловны, направленная на поиск биомаркеров протективного гуморального и клеточного иммунитета у привитых живой чумой вакциной на основе широкой панели рекомбинантных высокоочищенных белков этой бактерии и разработку иммунных тестов для оценки протективных свойств вакцины, является актуальной и своевременной.

Несомненна научная новизна полученных результатов, т.к. благодаря тому, что были разработаны эти генно-инженерные белки чумной бактерии, получилось исследовать широкий спектр антител. Не просто, как обычно, использовать различные тесты, а сделать именно исследование каждого конкретного белка, его роли, его иммуногенности. И выявленные зависимости показали, что эти белки очень неодинаковы. Кроме известных иммуноглобулинов к капсульному белку было выявлено наличие специфических иммуноглобулинов к линейным эпитопам структурообразующей единицы инъектосомы и белку-эффектору. Было показано, что часть белков этой бактерии индуцирует достаточно длительные ответы, что они могут сохраняться даже десятки лет, тогда как ответ на другие белки сохранялся всего лишь год и далее не определялся. Кроме того, была обнаружена индукция клеточных иммунных ответов на антигены противочумной вакцины. И что меня порадовало, это то, что было показано автором, что не какой-то один тип клеток отвечает, а клетки отвечают широким спектром,

то есть были выявлены ответы и Th1-, и Th2-, и Th17-клеток. Также было показано повышение, с некоторыми особенностями, IL-10, который говорит о вовлечении и противовоспалительного звена, и TNF, который отвечает за провоспалительные ответы. И это очень важно, потому что на самом деле чумная бактерия – это серьёзный агент, и иммунная система отвечает всеми своими возможностями. Это очень важный момент, потому что, иногда бывает, что авторы сосредотачиваются на каком-то одном типе иммунного ответа. Вот мне это у Анны Михайловны очень понравилось. И было показано, что разные типы Т-клеточных ответов могут сохраняться от 2 до 30 лет, что тоже крайне важно, потому что представление о том, что надо каждый год людей ревакцинировать, оно может быть не совсем верным. Важность полученных Анной Михайловной результатов определяется и тем, что были показаны различные ответы на разные антигены чумной бактерии, выявлены клеточные ответы, а также были разработаны тест-системы на основе иммуноферментного анализа и блоттинга, которые позволяют в дальнейшем оценивать иммунные ответы, во всяком случае, гуморальные иммунные ответы, при работе с чумной бактерией. И важно, что блоттинг давал несколько более красивый результат, чем в иммуноферментном методе, что, в общем, вполне понятно. Научные положения, сформулированные в диссертации, были внедрены в работу Саратовского медицинского университета, используются для обучения в лекционных материалах и практических занятиях для студентов. Диссертационная работа Анны Михайловны Ляпиной выполнена на основе комплексного подхода на современном методологическом уровне, были применены различные иммунологические и биохимические методы. Полученные результаты обработаны адекватными статистическими методами. Основные положения, выносимые на защиту, и выводы аргументированы, достоверны, являются логическим следствием полученных результатов. И полученные данные сопоставлены с результатами других исследований. Результаты работы Анны Михайловны были доложены на международных и российских конференциях. Опубликовано 25 печатных работ по теме диссертации, из которых 3 относятся к Q1, Q2 в индексируемых международных базах данных.

Построена диссертация по классическому принципу, иллюстрирована 12 таблицами и 8 рисунками. Что касается обзора литературы, то список представляет 380 источников. Обзор очень подробный, очень интересный, занимает 62 страницы. Я думаю, что его, может быть, надо как-то отдельно опубликовать, потому что он сам по себе весьма интересен. В работе представлены собственные результаты автора. Было показано, что антитела на такие антигены, как F1, YscF, YopM и активатор плазминогена были обнаружены примерно у половины привитых, тогда как антитела к YopE были обнаружены только у единичных доноров. Это очень интересный момент, что разные люди отвечают не на весь спектр исследованных молекул, а какие-то отвечают на одни

молекулы, какие-то отвечают на другие. Возможно, это связано с индивидуальными особенностями человека, с особенностями презентации этих антигенов, а может быть с чем-то еще, и это дает основание думать, что есть явный выход на дальнейшие исследования. Конечно, интересны были данные о том, что у невакцинированных доноров на часть антигенов были получены антитела, и, по всей видимости, это гетерологичные ответы на другие микроорганизмы, которые имеют похожие антигенные структуры. Но на самом деле интересно исследовать и эти перекрёстные ответы: являются ли они протективными при чуме? Могут ли они определять тяжесть течения заболевания? Возможно, в экспериментах на животных это можно было бы как-то исследовать. И важно то, что эти исследования проводились на оригинальных наборах, которые автор и разрабатывала. И с помощью ROC-анализа были рассчитаны чувствительность и специфичность разработанных тест-систем для каждого конкретного белка чумной бактерии. Что касается оценки клеточного иммунитета, то это всегда сложно, потому что, во-первых, нет стандартных методов для оценки клеточного иммунитета. И неудивительно, что пролиферативный ответ оказался не очень информативным методом оценки этих реакций. Но цитокиновый ответ показал себя очень неплохо в этом смысле. Было показано, что разные антигены, разные молекулы чумной бактерии, вызывают Th1-, Th2- или Th17-ответы. А также показано повышение продукции противовоспалительных цитокинов.

В заключении автор обобщает и подробно обсуждает полученные результаты в контексте современных представлений об изучаемой проблеме. Работа завершается шестью выводами. Материалы диссертации изложены последовательно, в полном соответствии с поставленными задачами. Решение задач и обоснованность выводов, сформулированных на основании фактических данных, позволяет считать диссертацию завершённой. Личный вклад соискателя состоит в проведении всех этих исследований, изучении анализа литературы, описании, интерпретации полученных результатов и подготовки публикаций и докладов. Автореферат оформлен в соответствии с актуальными требованиями, полностью отражает основное содержание диссертации. Принципиальных замечаний у меня по этой диссертации нет.

В заключение следует отметить, что диссертация Анны Михайловны «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы – выявление маркеров формирования ответа на прививку живой чумной вакциной и разработка тест-наборов для оценки *in vitro* сформированного иммунитета, имеющей важное значение для иммунологии и клинической лабораторной диагностики,

иммунной защиты против чумы. Диссертационная работа «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной» полностью соответствует требованиям, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 со всеми последующими изменениями, а ее автор Ляпина Анна Михайловна заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Ляпина А.М., соискатель. Благодарит за согласие стать официальным оппонентом по диссертации и положительный отзыв.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик РАН, д.м.н., профессор. Предоставляет слово для отзыва 2-му официальному оппоненту, д.м.н., доценту Казакову Сергею Петровичу.

Казаков С.П., д.м.н., доцент, 2-й официальный оппонент. Оглашает положительный отзыв (*текст отзыва – в аттест. деле, на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИС ГНА*).

Глубокоуважаемый председатель, глубокоуважаемые члены диссертационного совета, я хотел бы вначале выразить слова благодарности за возможность поучаствовать в работе вашего диссертационного совета. Что касается отзыва оппонента на кандидатскую диссертацию Ляпиной Анны Михайловны, хотел бы остановиться на актуальности буквально в двух словах. Во-первых, это исследование, связанное с чумой. Это первая категория. Во-вторых, на самом деле, использование чумы в качестве агента биологического оружия во время локальных и масштабных военных конфликтов определяет актуальность этой задачи. С точки зрения лабораторной диагностики, иммунологические маркеры, однозначно позволяющие определить степень защищенности привитого человека от чумы и, соответственно, оценить эффективность вакцины, на сегодняшний момент не установлены в полном объеме. И Анна Михайловна в своей диссертационной работе попыталась на самом деле это сделать, как мне кажется, очень достойно и хорошо. Количественный анализ антител к капсульному антигену чумного микроба с использованием иммунологических методов лабораторной диагностики широко применяется для оценки поствакцинального и постинфекционного иммунного ответа. Она попыталась, на самом деле, установить значение титров специфических иммуноглобулинов разных классов, а также оценить, так называемый, Т-клеточный ответ. Поэтому данная работа носит фундаментальный, с одной стороны, а с другой стороны – прикладной характер.

Диссертация представлена на высоком научном уровне с использованием релевантных современных лабораторных, в основном, иммунологических методов. В

соответствии с поставленными целями и задачами сформирована исследуемая группа в объеме выборки, достаточном для получения значимых экспериментальных данных. В работе использована панель высокоочищенных рекомбинантных антигенов и использованы современные методы статистики: непараметрические методы, корреляционный анализ, ROC-анализ, который очень активно применяется в клинической лабораторной диагностике. Положения и выводы диссертации соответствуют в полном объеме результатам исследования и вытекают из соответствующих задач, целей и выводов. По теме диссертации опубликовано достаточное количество публикаций, и было достаточное количество выступлений, порядка 16 международных и всероссийских конференций.

В исследование вошло небольшое количество людей, 51 человек, из них 34 привитых донора. Относительно небольшой объем выборки, взятой в исследование компенсируется характером изучаемой вакцины и особенностями ее применения у ограниченной группы лиц, а также большим количеством выполненных лабораторных исследований. Достоверность результатов и обоснованность выводов базируется на адекватности дизайна исследования, значительном количестве выполненных лабораторных исследований и применением соответствующих методов статистики.

Результаты диссертационного исследования обладают новизной. Автором впервые проведено комплексное исследование гуморального и клеточного иммунитета, вызванного живой чумной вакциной у человека, с широким применением очищенных от примесей липополисахарида рекомбинантных антигенов. Что, в частности, позволило получить соответствующие приоритетные данные:

- об образовании у привитых вакциной, помимо антител к капсульному антигену, специфических иммуноглобулинов к линейным эпитопам молекулярной единицы инжектосомы и белкам системы секреции третьего типа;
- о различной длительности циркуляции указанных специфических антител;
- о развитии специфического клеточного ответа по смешанному Th1/Th2/Th17-типу;
- об антигенной специфичности и длительности клеточных реакций поствакцинального иммунного ответа.

Автором разработаны оригинальные экспериментальные иммунологические лабораторные тесты для оценки поствакцинального антительного ответа на основе методов твердофазного иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга. Рассчитаны и определены достаточные показатели клинической информативности, в частности, точности, чувствительности, специфичности. Показано, что оптимальной клинической информативностью среди предложенных лабораторных маркеров обладают иммунологические тесты к белкам капсида и инжектосомы.

Достоверность результатов представленной диссертационной работы определяется грамотным построением научного исследования и его фундаментальным научно-методическим уровнем с использованием всего арсенала методов лабораторной иммунологии, а также выбором адекватных статистических критериев для обработки полученных данных.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, несомненно, соответствует поставленным целям и задачам, соответствует специальностям «Иммунология» и «Клиническая лабораторная диагностика», имеет важное фундаментальное значение. Получен целый ряд интересных новых данных, изучена и оценена продолжительность защиты по Т-хелперному типу. Полученные результаты имеют практическую значимость, заключающуюся в разработке экспериментальных иммунологических лабораторных тестов, основанных на иммуноферментном анализе, иммуноблоттинге, пригодных для выявления специфических иммуноглобулинов и оценке качества поствакцинального иммунного ответа у привитых.

Диссертация выполнена в классическом виде, присутствуют все пункты диссертационного исследования. Выполнена на 190 страницах текста. Литературных источников порядка 380, за последние 5 лет в списке литературы автор ссылается на более чем 15,3 % литературных источников. Ну и понятно почему, потому что это чума, и не так часто она встречается. Введение представлено традиционным способом, и в нем соответствующим образом представлены все пункты, за исключением, пожалуй, отсутствия такого пункта как соответствие диссертации паспортам научных специальностей. Обзор литературы представлен очень хорошо, расписан подробно, описано практически все, что ассоциировано с этой работой. В главе «Материалы и методы» традиционно приведены контингент обследуемых и лабораторные методы: биохимические, иммунологические, электрофорез, иммуноферментный анализ, реакция бласт-трансформации и целый ряд других. В главе 3 представлены результаты собственных исследований, гуморальный иммунный ответ изучен по лабораторным требованиям биохимическими и иммунологическими методами. Автором было показано значительное разнообразие антигенной специфичности антител, выявляемых в сыворотках. На том, о чем уже говорила Анна Павловна, подробно останавливаться не буду.

В заключении приводятся, соответственно, обобщенные результаты исследований в сравнении с литературными данными. Выводы и практические рекомендации написаны достаточно конкретно. Невзирая на фундаментальность данной работы, важно, чтобы практические рекомендации все-таки включали конкретные указания для производителей и специалистов клинической лабораторной диагностики. Принципиальных замечаний и возражений против положений работы нет. Хотелось бы отметить несколько *пожеланий*.

1. В тексте диссертационного исследования довольно часто встречаются термины «серологические тесты», «серологические методы», «серологические иммунотесты», «серологический мониторинг», где указываются виды и методы клинической лабораторной диагностики. Однако согласно приказу Минздрава № 464н от 2021 года, такого термина как «серологические методы» нет, а он заменен на «иммунологические методы».

2. В диссертационном исследовании также применяется термин «диагностическая информативность». И хотя этот термин, в общем-то, является широко распространенным в сфере научных исследований, тем не менее, наиболее правильный в этом случае термин, который рекомендуется национальным стандартом, ГОСТом, это – клиническая информативность, клиническая диагностическая специфичность, клиническая диагностическая чувствительность.

3. В разделе «Материалы и методы» (с. 81) указаны параметры центрифугирования для получения сыворотки в оборотах минуту. Тем не менее, уже на с. 82 параметр приводится правильно, в единицах ускорения g.

4. В заключении повторно приводятся цифровые данные о распределении исследуемых доноров по группам, что повторяет эту информацию в главе «Материалы и методы исследования», на мой взгляд, эта информация здесь не носит необходимого числового значения.

И пятое пожелание. Несколько удивило наличие в рукописи перечня опубликованных работ, хотя в классическом варианте перечень научных работ приводится только в автореферате.

При знакомстве с рукописью возник ряд вопросов.

Первый вопрос. Скажите, пожалуйста, почему при исследовании Th-1 профиля цитокинов Вы определили TNF- α , кроме γ -IFN, как цитокин, который характеризует именно этот профиль? Корректно ли это?

Ляпина А.М., соискатель. Глубокоуважаемый Сергей Петрович, хотя фактор некроза опухоли считается ведущим провоспалительным цитокином, из литературных данных известно, что Т-хелперы 1 типа, помимо маркерного цитокина IFN- γ и ряда других цитокинов, таких как IL-2, например, также продуцирует в достаточно большом количестве TNF- α . Данный цитокин наряду с IFN- γ осуществляет некую стимуляцию клеточного ответа путем индукции NO-синтазы в фагоцитах. В связи с этим мы посчитали возможным его использование как дополнительного цитокина Th1-профиля к IFN- γ . Также мы считаем, что в пользу того, что источником этого цитокина являются именно лимфоцитарные клетки, служит тот факт, что значимое нарастание этого цитокина мы наблюдали именно уже после четвертых, пятых суток культивирования, а не сразу после внесения антигенов, как характерно для ФНО именно как провоспалительного цитокина.

Казаков С.П., д.м.н., доцент, 2-й официальный оппонент. *Второй вопрос.* С учетом полученных Вами показателей достоверности, диагностической чувствительности и специфичности сенситинов F1 (капсульного антигена) и YscF (субъединицы инжектосомы) в сыворотке крови пациентов, привитых ЖЧВ, и контрольных доноров, возможно ли использовать математическую модель, рассчитанную с использованием логистической регрессии, позволяющую дифференцировать вакцинированных доноров от «наивных» пациентов с гораздо лучшими показателями клинической информативности?

Ляпина А.М., соискатель. Да, мы считаем, что создание такой математической модели, интегрирующей как количественные показатели, так и качественные, полученные, например, на основе иммуноблоттинга, чрезвычайно интересно и возможно как продолжение наших исследований. И, на наш взгляд, особенно информативной такая модель была бы для дифференциации доноров со сроком поствакцинального периода уже более одного года, поскольку для доноров, у которых срок поствакцинального периода был менее года, у нас уже есть иммунотест на основе иммуноблоттинга со структурной субъединицей инжектосомы YscF, который давал нам максимальные показатели чувствительности и специфичности.

Казаков С.П., д.м.н., доцент, 2-й официальный оппонент. *И третий вопрос,* который адресован в большей степени производителям. Может, целесообразно для практической цели оценки поствакцинального иммунитета у пациентов, привитых ЖЧВ, разработать и создать набор реагентов (диагностикум) на основе одновременного выявления антител к YscF-антигену и капсульному F1-антигенам?

Ляпина А.М., соискатель. Глубокоуважаемый Сергей Петрович, хотя по результатам нашего исследования антитела к маркерной комбинации таких антигенов как F1 и YscF у нас выявлялись реже, чем отдельно к каждому из этих антигенов, мы все-таки считаем, что разработка таких комплексных, мультиплексных диагностических тестов целесообразна. В связи с тем, что мы показали одни данные на нашей не очень большой выборке, но при выходе в популяцию показатели чувствительности и специфичности разработанных нами тестов, скорее всего, будут снижаться. Поэтому мы предполагаем, что такое совместное использование одного и другого маркера позволит повысить выявляемость гуморальных маркеров вакцинации и будет, возможно, более целесообразным, чем использование их по-отдельности.

Казаков С.П., д.м.н., доцент, 2-й официальный оппонент. Это было бы очень хорошо в практических рекомендациях отразить.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Есть единичные грамматические ошибки в нем, и название специальности все-таки должно быть указано, как и область науки, в частности, медицинские науки.

Заключение. Диссертационная работа Ляпиной Анны Михайловны «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 научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, заключающаяся в выявлении перспективных иммунологических маркеров для оценки поствакцинального гуморального и клеточного иммунного ответа на вакцинацию живой чумной вакциной, разработке соответствующих иммунологических тестов и определении их информативности, что имеет существенное значение для развития таких научных специальностей как иммунология и клиническая лабораторная диагностика. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости рассматриваемая диссертационная работа полностью соответствует требованиям раздела II, пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ляпина Анна Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, медицинские науки, и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, медицинские науки.

Ляпина А.М., соискатель. Благодарит за согласие выступить официальным оппонентом, за личное присутствие на защите, за поддержку и высокую оценку диссертационной работы.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Уважаемые члены дис. совета, на этом мы заканчиваем выступление официальных оппонентов и можем приступить к дискуссии.

Пожалуйста, кто из членов дис. совета хочет принять участие в обсуждении работы? У нас на заседании присутствуют три приглашенных члена Совета по клинической лабораторной диагностике, участвуют они в режиме онлайн: Андрей Михайлович Иванов, Олег Александрович Саблин, Наталия Михайловна Калинина. Может быть, вы что-то скажете? Пожалуйста.

Иванов А.М., член дис. совета, дополнительно введенный на разовую защиту по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, медицинские науки, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН. Валерий Александрович, спасибо большое за предоставление слова и, конечно же, за приглашение участвовать в этой блестящей защите, результаты которой, на мой взгляд, выходят далеко за формально сформулированные две специальности «Иммунология» и «Клиническая лабораторная диагностика». Но со стороны клинической лабораторной диагностики я хотел бы сразу сказать, что те методические подходы, которые реализованы, они, конечно, могут быть использованы и тиражированы в подобного рода исследованиях, посвященных другим

частным аспектам, в том числе и инфекционной патологии. Мы были свидетелями совсем недавно, когда на примере инфекции, вызванной SARS-CoV-2, чрезвычайно драматически развивались события, и исследователи достаточно много усилий интенсивных предпринимали по конструированию этих антигенных комбинаций для выявления антител, демонстрирующих наиболее значимую информацию для клинических и профилактических специалистов с точки зрения формирования протективного иммунитета. И, конечно, важно иметь объективный метод и объективные данные о формировании противоинфекционного иммунитета, который позволяет не только оценивать результаты непосредственно использования какой-либо вакцины, но и, наверное, совершенствовать антигенные составы в комплексе вакцинных препаратов для обеспечения максимального протективного иммунитета в последующем при столкновении с какими-либо патогенами. Я абсолютно согласен с Сергеем Петровичем, что, когда мы говорим о возбудителе чумы, иметь национальные способы, национальные отечественные средства, которые обеспечивают и проведение вакцинации, и объективный, достоверный мониторинг результатов вакцинации – я считаю это чрезвычайно важным, необходимым и достойным всяческого одобрения. Я, конечно же, буду голосовать «за» и призываю глубокоуважаемых членов диссертационного совета поддержать меня. Спасибо.

Ляпина А.М., соискатель. Благодарит за участие в заседании дис. совета и высокую оценку диссертационной работы.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Пожалуйста, Александр Владимирович Зурочка, Вам слово.

Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ. Я очень кратко скажу о работе. Работа мне очень импонирует. Она очень качественно сделана. И самое главное пожелание руководителям и диссертанту – продолжить исследования в этом направлении. Ведь, действительно, это целых три новых пласта. Первый пласт – это использование рекомбинантных антигенов для диагностики. Второй – это оценка эффективности вакцинации, потому что все-таки мультиплексно ответ у людей развивается, кого-то нужно каждый год вакцинировать, кого-то, может быть, через 3-4 года вакцинировать. И третий пласт, который как-то так немножко «мазком» прошел – такая оценка эффективности антигенов при вакцинации позволяет в последующем перейти к созданию химических вакцин, не только живых вакцин, прочих, но и химических. Поэтому я полностью поддерживаю эту работу и считаю, что она полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациями по специальностям «Иммунология» и «Клиническая лабораторная диагностика».

Ляпина А.М., соискатель. Благодарит за поддержку диссертационной работы на заседании диссертационного совета и на этапе рецензирования, за высокую оценку работы и пожелание продолжить исследование.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Еще кто-то желает выступить? Анна Михайловна, а почему у вас 380 работ в списке литературы, а из них 80 отечественных, а 300 зарубежных источников? У них что, это патогномично? Для каких стран?

Ляпина А.М., соискатель. Глубокоуважаемый Валерий Александрович, на самом деле на сегодняшний день, конечно, в основном, заболеваемость регистрируется в странах Африки, где это фактически эндемичное заболевание. Но на территории нашей страны существуют природные очаги, 11 штук, и каждый год противочумная служба публикует анализ эпизоотической активности, то есть текущее состояние в популяции животных, которые поддерживают возбудителя.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. В этом и вопрос, у нас есть очаги, специализированные службы, а для Африки более характерны вопросы с Эболой, ВИЧ, почему 300 источников зарубежных и меньше у нас?

Ляпина А.М., соискатель. Есть, отчасти, действительно в этот момент некой «закрытости» этой темы. Это в основном, конечно, тема специализированных организаций, противочумной системы, с которой мы шли в исследованиях параллельно, пересекались на всех конференциях, знакомы с работами друг друга, мы с большим уважением к ним относимся. Какой-то был период затишья в области исследований именно противочумного поствакцинального ответа, они были сосредоточены на других инфекциях. Может быть, это было связано с тем, что на территории нашей страны до 2014 года, около 35 лет, случаев чумы не было. Однако в 2014 году, в 2015 году, в 2016 году – три случая бубонной чумы на Горном Алтае, была паника. Это была серьезная такая чрезвычайная ситуация. И в этот период произошла активация научной деятельности по этой теме, пошли работы, и мы с большим уважением их цитируем всегда, потому что они огромную работу проводят по мониторингу, по оценке, по созданию алгоритмов. Поэтому мы не можем их не упомянуть, мы их и упомянули.

Семёнов А.В., д.б.н. Хочу заметить, что никакой паники не было, Роспотребнадзор и противочумные системы хорошо были готовы к ситуации. Была плановая работа с трансграничным очагом.

Ляпина А.М., соискатель. Спасибо за замечание!

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Заключительное слово предоставляется Ляпиной А.М.

Ляпина А.М., соискатель. Благодарит руководителя ИИФ УрО РАН за возможность защищать работу в диссертационном совете при данной организации, председателя и учёного секретаря диссертационного совета, научных руководителей, официальных оппонентов, ведущую организацию, членов диссертационного совета, ответственного секретаря по работе с документами, выпускающую организацию, коллектив лаборатории и соавторов, близких за поддержку.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Предлагает приступить к тайному голосованию. Членам дис. совета необходимо дать оценку данной работе. Сообщает о том, что процедура голосования по результатам защиты *Ляпиной А.М.* будет осуществляться путем электронного голосования, в соответствии с регламентирующими документами Минобрнауки РФ. Для объяснения информации о том, как будет проводиться голосование, слово предоставляется ученому секретарю дис. совета, к.б.н. Журавлёвой Ю.А.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н. В Телеграм-чате, в который добавлены все присутствующие (очно и в дистанционном формате) члены дис. совета, есть возможность выбрать два варианта: «за» или «против».

Процедура голосования

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Уважаемые члены дис. совета, завершаем голосование, итоги голосования огласит ученый секретарь дис. совета, к.б.н. Журавлева Юлия Александровна.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н. Голосование состоялось, участвовали в голосовании 20 чел., *результаты голосования* по защите диссертации *Ляпиной А.М.* следующие: *за присуждение ученой степени* кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика – 20 человек, *против* – 0 человек.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., профессор. Таким образом, на заседании 20 марта 2025 года диссертационный совет принял решение присудить *Ляпиной Анне Михайловне* ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик РАН, д.м.н., профессор. Предлагает проголосовать за утверждение результатов голосования. Результаты голосования утверждены единогласно, поздравляет *Анну Михайловну* с успешной защитой диссертации.

И последнее, что нам предстоит, посмотреть и утвердить заключение диссертационного совета. Заключение есть у всех членов дис. совета. Просит вывести заключение на экран.

Пожалуйста, Ваши замечания (*замечаний нет*). Давайте проголосуем, кто «за»? Кто «против»? Нет. Открытым голосованием Заключение дис. совета утверждается единогласно.

В соответствии с п.32 «Положения о присуждении ученых степеней» единогласным открытым голосованием принимается следующий текст **заключения**:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея об особенностях иммунного ответа у привитых живой чумной вакциной доноров, обогащающая научную концепцию формирования поствакцинального иммунитета к чуме;

предложена оригинальная научная гипотеза о роли таких антигенов чумного микроба как F1, LcrV, Pla, YopE, YopM и YscF в индукции иммунного ответа у привитых живой чумной вакциной людей, позволяющая использовать антиген-специфические реакции иммунитета как маркеры гуморального и клеточного, раннего и отдаленного поствакцинального ответа;

доказана перспективность применения гуморальных и клеточных маркеров для усовершенствования методов оценки качества поствакцинального иммунитета, индуцированного живой чумной вакциной;

введены новые способы оценки качества поствакцинального иммунного ответа с использованием панели высокоочищенных рекомбинантных антигенов чумного микроба и экспериментальных иммунотестов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о том, что:

- гуморальный иммунный ответ на живую чумную вакцину разнообразен и характеризуется различной длительностью циркуляции антител разной специфичности;
- клеточный поствакцинальный ответ у лиц, привитых живой чумной вакциной, развивается по смешанному Th1/Th2/Th17-типу с длительным сохранением антиген-специфической продукции цитокинов;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс современных иммунологических методов исследования (твердофазный иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг, реакция бластной трансформации лимфоцитов, оценка цитокинового профиля), что в сочетании с подбором оригинальной панели рекомбинантных сенситинов позволило получить принципиально новые данные об антигенной специфичности реакций поствакцинального иммунитета у привитых живой чумной вакциной;

изложены:

- факты, демонстрирующие значимость обнаружения сывороточных антител к белкам системы секреции третьего типа YopE и YscF и капсульному антигену F1 чумного микроба как гуморальных маркеров эффективной вакцинации живой чумной вакциной;

- доказательства значимости оценки антиген-специфической продукции цитокинов как маркеров поствакцинального ответа у привитых живой чумной вакциной;

раскрыты противоречия между существующими ранее представлениями и вновь полученными данными о роли иммунодоминантного белка чумного микроба LcrV в формировании поствакцинального ответа у привитых живой чумной вакциной;

изучены причинно-следственные связи между параметрами антиген-специфического гуморального и клеточного ответа у привитых живой чумной вакциной и сроком поствакцинального периода менее и более года;

проведена модернизация протоколов постановки твердофазного иммуноферментного анализа, иммуноблоттинга и реакции бластной трансформации лимфоцитов для оценки гуморального и клеточного поствакцинального иммунного ответа у привитых живой чумной вакциной с использованием панели рекомбинантных сенситинов.

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

разработаны и внедрены:

- методологические подходы к определению гуморального и клеточного иммунного ответа при оценке качества поствакцинального иммунитета - в научно-исследовательскую работу кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России;

- образовательные технологии, основанные на результатах исследования - в практику учебной работы ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России для обучения студентов, ординаторов, аспирантов по дисциплине «инфекционные болезни», ординаторов и слушателей циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации по специальности «клиническая лабораторная диагностика»;

определены перспективы использования экспериментальных иммунотестов на основе рекомбинантных антигенов чумного микроба для оценки гуморального иммунного ответа у привитых живой чумной вакциной;

создана система практических рекомендаций по проведению серологического мониторинга вакциноиндуцированного иммунного ответа и оценке реакций клеточного иммунитета у привитых живой чумной вакциной;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию методов оценки качества поствакцинального иммунитета у людей, вакцинированных живой чумной вакциной.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием экспериментальных иммунологических тестов и коммерческих наборов для проведения лабораторных исследований, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

теория построена на обобщении известных, проверяемых данных, изложенных в научной литературе по теме диссертации, и согласуется с ранее опубликованными результатами исследований, касающихся характеристики поствакцинального и постинфекционного противочумного иммунитета;

идея базируется на анализе полученных экспериментальных данных и обобщении опыта ведущих специалистов в области проблем формирования и оценки качества поствакцинального иммунитета;

использовано сравнение данных, полученных автором, с работами отечественных и зарубежных исследователей по тематике диссертационного исследования;

установлено качественное совпадение ряда авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики получения и обработки экспериментальных данных, адекватные методы статистической обработки результатов исследования.

Личный вклад соискателя состоит во включенном участии на всех этапах исследования: планировании научной работы, определении методологии и общей концепции диссертационного исследования, основной идеи, цели и постановке задач, в получении и анализе экспериментальных данных, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной диссертации.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии и взаимосвязанности выводов, методологической непротиворечивостью.

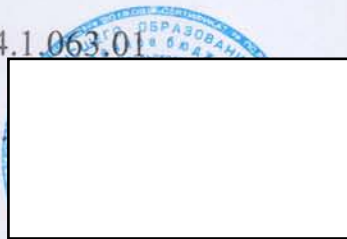
Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационная работа Ляпиной А.М. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в специальность 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, т.к. в исследовании решена значимая для развития медицинской отрасли знаний научная задача, заключающейся в выявлении

перспективных маркеров поствакцинального гуморального и клеточного иммунного ответа на вакцинацию живой чумной вакциной, разработке иммунологических тестов на основе панели рекомбинантных антигенов для оценки поствакцинального противочумного иммунитета и определению их информативности.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (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, 16 октября 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ляпина А.М. достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Председатель дис. совета 24.1.063.01

на базе ИИФ УрО РАН,
академик РАН, д.м.н., проф.



В.А. Черешнев

Ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01

на базе ИИФ УрО РАН,
к.б.н.



Ю.А. Журавлева

«20» марта 2025 года