

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГАОУ

ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Минздрава России

(Пироговский Университет) доктор

биологических наук,

профессор РАН

Д.В. Ребриков

«10» ноября 2025



ОТЗЫВ

ведущего учреждения – **Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»** Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации **Оспельниковой Татьяны Петровны «Система интерферонов при респираторно-вирусной, аллергической и аутоиммунной патологии и пути коррекции нарушений»**, представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям **3.2.7. Иммунология (медицинские науки) и 1.5.10. Вирусология (медицинские науки)**

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа **Оспельниковой Татьяны Петровны** посвящена изучению особенностей системы интерферонов при респираторно-вирусных инфекциях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях с применением комплексного подхода к исследованиям, оценкой выявленных нарушений и их коррекции. Актуальность данной работы обусловлена важной ролью

системы интерферонов в регуляции иммунных процессов в норме и при патологии. К настоящему времени накоплен большой массив данных об участии интерферонов в патогенезе различных иммунозависимых заболеваний, включая респираторные вирусные инфекции, аллергические (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит) и аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.). Однако до настоящего времени не применяли комплексный методический подход к изучению особенностей системы интерферонов и выявлению дефектов при разных формах патологии, основанный на определении экспрессии генов интерферонов, уровней продукции белков ИФН и их функциональной активности *in vitro*. Анализ выявленных нарушений в системе ИФН вместе с оценкой их противовирусной активности у человека при различных иммунозависимых заболеваниях позволит разработать оптимальные схемы терапии, иммунокоррекции и иммунореабилитации пациентов. Следует принять во внимание и тот факт, что длительная интерферонотерапия приводит в ряде случаев к развитию резистентности к препаратам интерферонов, связанной с образованием нейтрализующих антител против ИФН. В связи с этим представляется также актуальным разработка методов определения антител к ИФН для обоснованного перехода на альтернативное лечение. Все это свидетельствует об актуальности темы диссертационного исследования Т. П. Оспельниковой.

**Связь с планом научно-исследовательской работы, в рамках
которой выполнена диссертация**

Диссертационная работа выполнена в рамках комплексных тем НИР: «Разработка инновационных технологий молекулярной диагностики и предикции аллергических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний для персонализации методов их лечения и профилактики» (№ государственной

регистрации АААА-А19-119021890056-4); «Изучение молекулярных механизмов иммунопатогенеза аллергических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний для создания современных средств предикции, диагностики и лечения» (№ государственной регистрации 1023032400429-6-3.3.8). Ее результаты вошли в отчеты по НИР Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Новизна научных положений определяется новыми данными о том, что рассмотренные в диссертационной работе респираторные вирусные инфекции, аллергические и аутоиммунные заболевания сопровождаются дисбалансом экспрессии генов ИФН и повышенными концентрациями белков ИФН трех типов в сыворотке, особенно ИФН γ при бронхиальной астме, рассеянном склерозе, COVID-19 и гриппе. При этом наблюдается различная степень снижения показателей противовирусной активности ИФН *in vitro*. Автором впервые при COVID-19 был выявлен дефицит биологической активности ИФН I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови, в фазе ремиссии постковидного периода и особенно при обострении заболевания. При аллергических заболеваниях дыхательной системы и поражений кожи показано достоверное снижение в среднем в 5 раз активности ИФН I и II типов, что свидетельствует о повышенной чувствительности к вирусам в этой группе больных. Впервые получены данные по клинической эффективности применения препаратов ИФН, индукторов ИФН, иммуномодуляторов при аллергических заболеваниях: сублингвальное применение препарата ИФН α -2b показало полное устранение симптомов поллиноза в 25% случаев; эффективность применения

препарата индуктора ИФН циклоферон при астме в ремиссии и в фазе обострения заболевания на фоне респираторных инфекций; при бронхиальной астме в фазе ремиссии выявлена клиническая эффективность иммуномодулирующего препарата бактериальных лигандов Иммуновак-ВП-4; отмечено снижение заболеваемости ОРВИ и частоты обострений астмы в течение года у пациентов на иммунотерапии.

Впервые проведен комплексный подход к исследованию экспрессии генов ИФН, продукции белков ИФН и определения активности ИФН у больных рассеянным склерозом на фоне терапии препаратом ИФН β -1a с выявлением его корригирующей роли. Важно, что в ходе проведенной работы был разработан метод определения нейтрализующих антител, благодаря чему появилась возможность количественного определения антител к применяемому препарату ИФН β -1a или ИФН β -1b с возможностью оптимизации эффективности лечения пациентов с рассеянным склерозом.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В результате проведенных исследований были разработаны, оптимизированы, апробированы методики: определение экспрессии генов ИФН α , ИФН β , ИФН γ и ИФН λ при помощи метода обратной транскрипции с последующей ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в реальном времени; количественное определение нейтрализующих антител к препаратам ИФН; определение биологической активности ИФН. Биологическая функциональная активность ИФН является важным критерием состояния организма в норме и при заболеваниях инфекционной (вирусной, бактериальной, грибковой) и неинфекционной (аллергической, аутоиммунной, онкологической) этиологии.

Теоретическая и практическая значимость работы не вызывает сомнений. Автором открыты общие закономерности снижения активности ИФН I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови, при иммунозависимых заболеваниях. Метод определения нейтрализующих

антител позволяет предложить практикующим неврологам способ перевода пациентов с рассеянным склерозом, резистентных к терапии препаратом ИФН β -1b или ИФН β -1a, на альтернативное лечение моноклональными антителами. На базе неврологического отделения МОНИКИ больным с рассеянным склерозом внедрена практика определения количества нейтрализующих антител в сыворотке крови для коррекции лечения препаратами ИФН β .

С помощью разработанных автором предложенных методик возможно персонализировано и комплексно охарактеризовать систему интерферонов для каждого человека в норме и при заболевании.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты, выводы диссертационной работы позволили внедрить данные работы Оспельниковой Т.П. не только в научную деятельность, но и включить в курс лекций врачам-инфекционистам, аллергологам, иммунологам, также в курс лекций врачам-вирусологам, повышающим квалификацию, на базе кафедры «Инфектология и вирусология» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автором в диссертационной работе разработан комплексный подход выявления нарушений системы интерферонов в виде оценки экспрессии генов ИФН, продукции белков ИФН и биологической активности ИФН, продуцируемых лейкоцитами крови, до и после проведенной иммунокорригирующей терапии у больных с иммунозависимыми заболеваниями, что чрезвычайно важно для персонифицированной диагностики и иммунотерапии.

Апробирован и предложен к использованию метод количественного определения нейтрализующих антител к ИФН β для подтверждения резистентности к проводимому лечению препаратами ИФН β пациентов с рассеянным склерозом.

Личный вклад автора

Автором проведен поиск источников литературы по теме диссертации; сформулирована концепция работы, подтвержденная автором опытным путем на основании большого объема фактического материала; определены цель и задачи исследования; разработан план исследования; разработаны оптимальные методы для решения поставленных задач. Автору принадлежит ведущая роль в получении исходных данных, личное участие в апробации результатов исследования, обобщении данных литературы, написании публикаций по выполненной работе. Личный вклад автора состоит в разработке дизайна диссертации, выполнении лабораторных исследований, обработке и статистическом анализе полученных результатов, а также непосредственном написании самой диссертации.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, подтверждается анализом современной отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации; использованием современного сертифицированного оборудования, использованием современных методов исследования, применением адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений и подтверждена достаточным объемом клинического материала, статистическим анализом данных. Работа характеризуется большим количеством клинических образцов от пациентов с установленными диагнозами респираторно-вирусных ($n=414$), аллергических ($n=274$), аутоиммунных заболеваний ($n=464$); здоровых добровольцев ($n=164$). В работе использованы современные методы лабораторных исследований

клинических образцов, а также оценка обоснованного применения иммуноактивных препаратов.

Проведенная работа является междисциплинарной, с большими выборками лабораторных данных и полученных результатов, которые отражены в чётко сформулированных выводах, отвечающих поставленным задачам и цели исследования. Практические рекомендации отражают результаты выполненной работы.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 259 страницах компьютерного текста и состоит из введения и 3 глав, включающих обзор литературы (глава 1), методы исследования (глава 2), и основная часть работы, которая состоит из главы результатов собственных исследований и обсуждения (глава 3), а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. В текст диссертации включены 40 рисунков, 38 таблиц, 3 приложения. Список литературы содержит 676 источников, в том числе 198 отечественных публикаций и 478 – зарубежных авторов.

Раздел «Введение» содержит всю необходимую информацию, обосновывающую актуальность темы исследования, ее значимость для науки и практики, концептуальную идею диссертации, заключающуюся в том, что при использовании комплексного подхода к исследованию системы интерферонов при рассмотренных в данной работе иммунозависимых заболеваниях

Глава 1 диссертации посвящена обзору данных литературы по системе ИФН, роли ИФН при респираторно-вирусных инфекциях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях. Раскрыта целесообразность и возможность применения при иммунозависимых заболеваниях иммуноактивных

препаратов, что будет способствовать повышению качества жизни пациентов.

В главе 2 подробно описаны «Материалы и методы» диссертационного исследования: клинический материал пациентов с установленными диагнозами, клеточные культуры, вирусы, использованные в данной работе лекарственные препараты. Представлены использованные в работе культуральные, иммунологические, вирусологические, статистические методы.

Глава 3 «Результаты и обсуждение» состоит из 5-ти разделов, построенных по единому плану, каждый из которых посвящен исследуемым нозологиям, отражает результаты комплексного исследования системы ИФН в норме, при респираторно-вирусных инфекциях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях и характеризует эффект применения иммуотропных препаратов.

В главе «Заключение» обобщены полученные результаты исследования и определены перспективы дальнейшей разработки темы. Выводы чётко сформулированы и соответствуют поставленным задачам, даны практические рекомендации. В целом, диссертационная работа Оспельниковой Т.П. является завершённым исследованием, выполненным на актуальную тему. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Подтверждение опубликованных основных научных результатов диссертации в научной печати

По результатам исследования автором опубликовано 36 работ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 статей в изданиях,

индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts, Springer, 12 публикаций по результатам исследования, 1 монография, 3 патента, а также 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Несомненным достоинством диссертационной работы Оспельниковой Т.П. является успешная реализация выдвинутой автором концепции комплексного методического подхода к выявлению нарушений системы ИФН при иммунозависимых заболеваниях с клинико-лабораторным подтверждением эффективности применения иммунотропных препаратов, на основе использования большого объема фактического материала.

Принципиальных замечаний по представленному диссертационному исследованию нет. В работе есть стилистические неточности, сложные обороты речи, что является допустимым и не снижает положительную оценку работы и ее научно-практическую ценность.

В плане дискуссии есть два вопроса:

1. Как объяснить снижение функциональной активности интерферонов при аллергических и аутоиммунных заболеваниях при повышенных значениях интерферонов в сыворотке крови?
2. Какова роль интерферона-лямбда в норме и при патологии, исходя из полученных результатов работы?

Заключение

Диссертационная работа Оспельниковой Татьяны Петровны на тему «Система интерферонов при респираторно-вирусной, аллергической и аутоиммунной патологии и пути коррекции нарушений» на соискание учёной

степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной проблемы, значимой для специальностей 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) и 1.5.10 Вирусология (медицинские науки), а именно: показана роль интерферонов при иммунозависимых заболеваниях благодаря разработанному комплексному подходу с оценкой экспрессии генов интерферонов, продукции белков интерферонов, противовирусной активности интерферонов и предложены способы коррекции интерферонового статуса. Основные положения и выводы диссертации можно квалифицировать, как решение крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение, существенное значение для клинической иммунологии и медицинской вирусологии.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п.15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Оспельникова Татьяна Петровна заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 1.5.10. Вирусология.

Отзыв заслушан и обсужден на совместном заседании кафедры иммунологии медико-биологического факультета Института биомедицины (МБФ) и кафедры микробиологии и вирусологии Института

профилактической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), протокол № 69 от 7 ноября 2025 года.

Профессор кафедры иммунологии
медико-биологического факультета
Института биомедицины (МБФ)
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский
Университет), доктор медицинских
наук (3.2.7 Иммунология (14.00.36
Аллергология и иммунология),
профессор



Стенина Марина Александровна

Заведующий кафедрой микробиологии
и вирусологии Института
профилактической медицины
им. З.П. Соловьева ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский
Университет), доктор медицинских
наук (03.02.03 Микробиология (03.00.07),
профессор



Кафарская Людмила Ивановна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Стениной М.А. и
подпись доктора медицинских наук, профессора Кафарской Л.И.
удостоверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет),
кандидат медицинских наук, доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, телефон: 8 (495) 434-03-29, e-mail: rsmu@rsmu.ru.