

## **Заключение**

**диссертационного совета ДСУ 208.001.25 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

аттестационное дело № 74.01-07/107-2023

решение диссертационного совета от 20 июня 2023 года № 11

О присуждении Костиновой Аристице Михайловне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оценка способности формирования поствакцинального иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью» в виде рукописи по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология принята к защите 16 мая 2023 года протокол № 9 диссертационным советом ДСУ 208.001.25 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 1202/Р от 05.10.2022г.).

Костинова Аристица Михайловна 1992 года рождения в 2016 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, по специальности «Лечебное дело».

С 2022 года работает ассистентом кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации, Института профессионального образования ФГ АОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской

Федерации (Сеченовский Университет) по настоящее время, и по совместительству с 2021 года врачом аллергологом-иммунологом консультативно-диагностического отделения ГБУЗ Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева.

Диссертация «Оценка способности формирования поствакцинального иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью» по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология выполнена на базе отделения иммунопатологии клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России.

**Научный руководители:**

- доктор медицинских наук Латышева Елена Александровна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, отделение иммунопатологии, заведующая отделением;
- доктор медицинских наук Ахматова Нелли Кимовна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», лаборатория механизмов регуляции иммунитета, научный консультант (ранее заведующая лабораторией).

**Официальные оппоненты:**

- Сизякина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, заведующая кафедрой;
- Бурцева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский

центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт вирусологии имени Д.И. Ивановского, лаборатория этиологии и эпидемиологии гриппа, руководитель лаборатории, – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук Ерофеевой Марианой Константиновной – заведующей лабораторией испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций, указала, что диссертационная работа Костиновой Аристицы Михайловны на тему: «Оценка способности формирования поствакцинального иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук Латышевой Елены Александровны и доктора медицинских наук Ахматовой Нелли Кимовны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью, имеющей существенное значение для аллергологии, иммунологии и вакцинологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Костинова Аристица Михайловна – заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология.

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, общим объемом 3,8 печатных листа, в том числе: 4 оригинальных научных статьи, индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science, PubMed, Chemical Abstracts Service (CAS), CrossRef, Embase; 1 обзорная статья в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 6 иных публикаций по результатам исследования; 2 публикации в сборниках материалов международных научных конференций. Зарегистрирована заявка о выдаче патента Российской Федерации на изобретение «Способ формирования поствакцинального иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью» в Федеральной службе по интеллектуальной собственности.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Kostinova, A. M.** Assessment of immunogenicity of adjuvanted quadrivalent inactivated influenza vaccine in healthy people and patients with common variable immune deficiency / A. M. Kostinova, N. K. Akhmatova, E. A. Latysheva, Yu. A. Dagil, S. V. Klimova, A. E. Vlasenko, T. V. Latysheva, M. P. Kostinov // **Frontiers in Immunology**. – 2020. – Vol. 11. – Art. 1876. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01876. [Scopus, Web of Science, PubMed, Chemical Abstracts Service (CAS), CrossRef, Embase], оригинальная, авторский вклад определяющий
2. **Kostinova, A. M.** Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Adjuvant Subunit Influenza Vaccine in Seropositive and Seronegative Healthy People and Patients with Common Variable Immunodeficiency / M. P. Kostinov, E. A. Latysheva, A. M. Kostinova, N. K. Akhmatova, T. V. Latysheva, A. E. Vlasenko, Y. A. Dagil, E. A. Khromova, V. B. Polishchuk // **Vaccines**. – 2020. – Vol. 8 (4). – № 640. DOI: 10.3390/vaccines8040640. [Scopus, Web of Science, PubMed, PMC, Embase], оригинальная, авторский вклад определяющий

**3. Костинова, А. М.** Иммуногенность квадριвалентной иммуноадьювантной вакцины против гриппа у здоровых лиц и больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью // **Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** – 2020. – № 19 (4). – С. 95-110. [Перечень ВАК, Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической аллергологии и иммунологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, – Гришиной Татьяны Ивановны; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, – Жесткова Александра Викторовича; доктора медицинских наук, профессора, проректора по научно-исследовательской деятельности, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, – Маркеловой Елены Владимировны; доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделом аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Е.И. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, – Пампуры Александра Николаевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что оно известно своими достижениями в области аллергологии и иммунологии, и одно из научных направлений данного учреждения, разрабатываемое признанными в России и за рубежом учеными-специалистами, соответствует профилю представленной диссертации.

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

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи вакцинопрофилактики гриппа пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью.

Доказана удовлетворительная переносимость и безопасность различных схем вакцинации от гриппа с применением трех- и четырехвалентной полимер-субъединичных (адьювантных) вакцин у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН).

Доказана целесообразность изменения существующей схемы вакцинации пациентов с ОВИН против гриппа: более высокая иммуногенность отмечается после введения одномоментно двух доз полимер-субъединичной (адьювантной) вакцины.

Доказано, что у пациентов с ОВИН под воздействием адьювантных субъединичных вакцин против гриппа не происходит значимого изменения субпопуляционного состава лимфоцитов, в то время как повышение экспрессии Toll-подобных рецепторов наблюдается как при повторном (ежегодном)

введении вакцины против гриппа, так и при проведенной впервые одномоментной вакцинации двумя дозами трехвалентной полимер-субъединичной (адьювантной) вакцины против гриппа.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

Применительно к проблеме диссертации результативно использованы современные методики исследования, включая реакцию торможения гемагглютинации и проточную цитометрию, а также адекватные методы статистической обработки данных и анализа полученных результатов.

Проведена комплексная оценка профиля безопасности трех- и четырехвалентной адьювантных вакцин у больных ОВИН.

Изучено влияние разных схем иммунизации адьювантными вакцинами на показатели врожденного и адаптивного звеньев иммунитета и показано, что часть пациентов способна формировать специфические антитела против вируса гриппа на защитном уровне.

Научно обоснована эффективность повторной вакцинации через один год одной дозой той же вакцины.

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

Полученные результаты исследования и разработанные схемы вакцинопрофилактики внедрены в клиническую практику в отделениях ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Материалы диссертации используются в цикле лекций кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также для обучения врачей аллергологов-иммунологов на курсах тематического усовершенствования и постдипломного образования.

Определены подходы к выбору оптимальной схемы противогриппозной вакцинации пациентов с ОВИН в зависимости от имеющегося прививочного анамнеза, а также от риска развития сердечной недостаточности.

Представлены практические рекомендации по применению результатов, полученных в процессе ведения данной когорты пациентов, которые используются в клинической практике для оптимизации тактики вакцинопрофилактики против гриппа у пациентов с ОВИН.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: полученные результаты будут использованы в дальнейшей практике для ведения пациентов с ОВИН.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточными объемом и качеством клинического и экспериментального материала, полученного с использованием проверенных и современных методов (в том числе определения титра антител в реакции торможения гемагглютинации и иммунофенотипирования субпопуляций лимфоцитов с помощью проточной цитометрии), соответствующих поставленным задачам, тщательностью сбора анамнеза, клинического обследования и отбора пациентов с ОВИН, применением адекватных методов статистического анализа и соблюдением принципов доказательной медицины. Правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном для орфанных заболеваний (к которым относится ОВИН) числе включенных в исследование пациентов, наблюдений экспериментального фрагмента работы, полноте и широте литературно-библиографической справки, а также качестве анализа и интерпретации полученных результатов. Исследования были осуществлены на сертифицированном оборудовании, с действующими свидетельствами и аттестатами о метрологической поверке.

Теория построена на основании результатов детального анализа данных научной литературы по теме диссертационного исследования, из которого выкристаллизовывается рациональный подход к оптимизации вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с ОВИН.



Идея базируется на изучении и анализе теоретико-практических данных иностранных и отечественных исследований эффективности вакцинации у больных первичными иммунодефицитами, анализе результатов практического применения используемых в работе методов.

Использованы современные методы сбора и анализа материала с применением рациональной статистической обработки данных. Объем исследования достаточен для формулировки выводов и научных положений.

Проведено сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике.

Установлено, что по значительной части полученных автором результатов предшествующие публикации в доступной научной литературе отсутствуют.

**Личный вклад соискателя состоит в том, что** лично и в полном объеме были выполнены все этапы диссертационного исследования: планирование, организация, отбор и анализ амбулаторных карт 203 больных ОВИН со всей России из регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, разработка опросников и проведение анкетирования, непосредственно вакцинация и последующее наблюдение за состоянием пациентов, статистическая обработка и анализ данных. Диссертантом самостоятельно сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены в докладах и научных публикациях по теме диссертации, в которых вклад автора является решающим.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

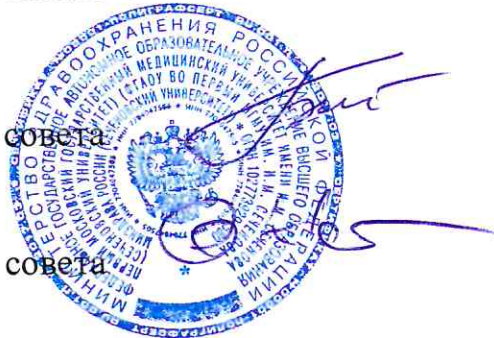
В ходе защиты диссертации оппоненты задали уточняющие вопросы по результатам исследования, механизмам формирования поствакцинального иммунитета, выбору методик исследования и соотнесению их с данными мировой литературы. Соискатель Костинова Аристица Михайловна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные, аргументировала свою точку зрения, в том числе о практической значимости полученных результатов.

На заседании 20 июня 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – оптимизации вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью, – присвоить Костиновой Аристице Михайловне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 13, против присуждения ученой степени – 1, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Быков Анатолий Сергеевич

Калюжин Олег Витальевич

«22» июня 2023 года