

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Пинегина Бориса Владимировича на диссертационную работу Оспельниковой Татьяны Петровны на тему: «Система интерферонов при респираторно-вирусной, аллергической и аутоиммунной патологии и пути коррекции нарушений», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 1.5.10. Вирусология**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационная работа Оспельниковой Т.П. посвящена актуальной проблеме выявления особенностей системы интерферонов при инфекционной и неинфекционной патологии и коррекции выявленных нарушений иммуноактивными препаратами, разрешение которой способствует укреплению практического здравоохранения. Полноценное функционирование противовирусного иммунитета организма во многом зависит от системы интерферонов (ИФН). Прямую связь с нарушениями системы ИФН имеют иммунозависимые заболевания, рост которых отмечается в настоящее время и это является серьезной проблемой здравоохранения.

Диссертация Оспельниковой Т.П. выполнена в рамках актуальной проблемы клинической иммунологии, аллергологии и вирусологии, связанной с возможными подходами к иммунокоррекции у взрослых с инфекционными, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. Работа посвящена исследованию особенностей системы ИФН у взрослых людей при разных формах патологии, таких как вирусные респираторные заболевания (грипп, новая коронавирусная инфекция), аллергические заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма, аллергический ринит) и аллергические заболевания с кожными проявлениями (атопический дерматит, хроническая крапивница), а также аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, ревматические заболевания, псориаз) и выявлению иммунокомпromетированности для обоснования необходимости использования иммунокорректирующей терапии для реабилитации иммунной системы при ведении таких пациентов.

В этой связи разработка новых научно обоснованных подходов к повышению эффективности лечения на основе восстановления нормального функционирования системы интерферонов при различных иммунозависимых заболеваниях является весомым аргументом в пользу актуальности исследований, проведенных Оспельниковой Т.П.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируется на общей цели и поставленных задачах исследования, четко отражающих суть обозначенной проблемы. Цель исследования, связанная с комплексным изучением системы ИФН при разных формах патологии с разработкой и оптимизацией методических подходов исследования и возможностью научно обоснованного применения иммуноактивных препаратов подчеркивает актуальность заявленной темы и важность конечного результата работы. Задачи исследования определяют основные направления работы для достижения поставленной цели. Основные положения, выносимые на защиту, сформированы на основе определения существующих проблем, последовательного анализа и логического обобщения всех результатов исследования, что позволило автору сделать обоснованные выводы.

Исследование строится на применении комплексного подхода к изучению системы ИФН. Высокий методический и методологический уровень подтверждается широким спектром использованных современных методов молекулярно-биологических, иммунологических и вирусологических исследований – метод обратной транскрипции с последующей ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ), методы иммуноферментного (ИФА) и иммунофлуоресцентного анализа (xMAP) для определения белков цитокинов и ИФН, метод «Интерфероновый статус» определения активности ИФН I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови человека, метод определения нейтрализующих антител к препаратам интерферона. Комплекс методов, значительный клинический материал - всё в совокупности позволяет считать полученные результаты убедительными, поставленную в

диссертационной работе цель - достигнутой, а сформулированные по результатам исследований выводы – достаточно аргументированными. Практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

### **Новизна и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне. Достоверность полученных результатов обусловлена тщательно спланированным дизайном исследования, достаточным объемом клинического материала, применением комплекса клинико-иммунологического исследования, а также математической обработкой полученных результатов с помощью компьютерных программ и классических методов вариационной статистики.

Новизна результатов исследования определяется полученными новыми данными. Диссертантом с соавторами были разработаны методы для комплексного исследования системы ИФН: метод обратной транскрипции с последующей ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ); метод определения нейтрализующих антител (НАТ) к длительно применяемому препарату ИФНβ в сыворотке крови у больных рассеянным склерозом; оптимизированный метод определения активности ИФН, продуцируемых лейкоцитами крови (Интерфероновый статус). При помощи этих методов выявлены особенности системы ИФН при аллергических и аутоиммунных заболеваниях, респираторных вирусных инфекциях, с полученными данными при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Обоснована важность комплексного исследования системы ИФН при иммунозависимых заболеваниях с дальнейшей иммунокоррекцией нарушений в системе ИФН.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

В теоретическом аспекте работа вносит существенный вклад в расширение фундаментальных представлений об иммунопатогенезе иммунозависимых заболеваний различной этиологии (респираторные вирусные инфекции, аллергические и аутоиммунные заболевания) с акцентом на нарушения системы ИФН.

Кроме того, разработанные и оптимизированные Оспельниковой Т.П. с коллегами иммунобиологические методы для комплексного исследования системы ИФН, такие как метод обратной транскрипции с последующей ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ); определение активности ИФН («Интерфероновый статус»); определение нейтрализующих антител к длительно применяемому препарату ИФН, дают представление об особенностях нарушений этой важной системы врожденного иммунитета при иммунозависимых патологических состояниях и обосновывают практическое использование иммуномодулирующих препаратов для реабилитации иммунной системы иммунокомпрометированных взрослых с перечисленными формами патологии, что и было продемонстрировано в диссертационной работе.

Эти методы имеют несомненное практическое значение для своевременного выявления вторичной иммунной недостаточности и определения терапевтических подходов к иммунокоррекции с применением иммуноактивных препаратов (интерфероны, индукторы ИФН, иммуномодуляторы) при иммунозависимых заболеваниях различной этиологии.

#### **Соответствие диссертационных исследований паспортам специальностей**

Диссертационная работа Оспельниковой Т.П. соответствует паспортам научных специальностей: 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) и 1.5.10. Вирусология (медицинские науки). Область диссертации соответствует пунктам 5, 6 паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки): п.5. изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний; п.6. разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов; пунктам 9, 10, 11 паспорта научной специальности 1.5.10. Вирусология (медицинские науки): п.9. возбудители вирусных инфекций человека; п.10. разработка мер предупреждения, диагностики и лечения вирусных заболеваний, совершенствование лабораторной диагностики, терапии, и иммунопрофилактики вирусных инфекций; п.11. противовирусные препараты. Интерфероны и индукторы интерферона: изучение механизма действия, получение и применение.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 36 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук, 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts, Springer, 12 иных публикаций по результатам исследования, 1 монография, 3 патента РФ, а также 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференциях.

Результаты диссертации прошли широкую апробацию на всероссийских и международных конференциях.

### **Содержание и оформление диссертации, ее завершенности**

Диссертация 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.

«Введение» сформулировано в традиционном стиле и отражает необходимость планирования и выполнения этой работы, ее целенаправленность и основные положения, выносимые на защиту, результаты исследования, их теоретическое и практическое значение.

«Обзор литературы» включает подробное описание 3-х типов ИФН, их роли при разных формах патологии, включая респираторные вирусные инфекции (грипп, новая коронавирусная инфекция), аллергические заболевания с респираторными (бронхиальная астма, аллергический ринит) и кожными (атопический дерматит, хроническая крапивница) проявлениями, а также

аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз; ревматические заболевания; псориаз). В обзоре литературы описывается система ИФН при респираторных вирусных инфекциях, при аллергических заболеваниях и аутоиммунных патологиях. Каждая из частей обзора включает необходимое количество качественно оформленных рисунков.

Глава «Материалы и методы» содержит подробный перечень использованного клинического материала, описан комплекс применяемых в работе методов исследования, включающий молекулярно-биологические, иммунологические, вирусологические и статистические методы исследования.

Глава «Результаты и обсуждения» включает в себя 5 разделов и начинается с описания разработанных методик: метод обратной транскрипции с последующей ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ); оптимизации метода «интерфероновый статус» с определением активности ИФН; а также разработанной методики определения нейтрализующих антител к длительно применяемым препаратам ИФН.

Используя комплекс молекулярно-биологических, иммунологических, клеточно-вирусологических методов, диссертантом были получены интересные научно-практические результаты, отраженные во всех 5-ти разделах результатов диссертационной работы. Показана важная роль респираторных вирусов в обострениях бронхиальной астмы. Выявлены особенности нарушений ИФН 3-х типов при респираторных вирусных инфекциях, аллергических заболеваниях и аутоиммунных патологиях.

Раздел «Заключение» обобщил полученные результаты. «Выводы» и «Практические результаты» соответствуют полученным результатам. Следует отметить, что диссертация представляет законченное научное исследование.

#### **Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации**

Автореферат полностью соответствует и отражает содержание, основные положения, выводы диссертационной работы.

## **Замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы**

Достоинства диссертационной работы состоят в том, что автором предложен комплексный методический подход к выявлению нарушений системы ИФН при респираторно-вирусных, аллергических и аутоиммунных заболеваниях с предложенным подходом иммунокорректирующей терапии. Результаты работы могут быть использованы для повышения фундаментальных знаний роли системы ИФН в иммунопатогенезе различных иммунозависимых заболеваний различной этиологии у взрослых с предложенным подходом персонализированной терапии; полученные результаты исследований используются в учебном процессе на профильных кафедрах иммунологии, аллергологии, инфекционных болезней медицинских ВУЗов. Результаты диссертационного исследования Оспельниковой Т.П. нужно учитывать в практической деятельности врачей, которые занимаются пациентами с разными иммунозависимыми заболеваниями для выявления вторичной иммунной недостаточности, нарушений системы ИФН, и последующей иммунотерапии для коррекции выявленных нарушений. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

## **Заключение**

Таким образом, диссертация Оспельниковой Т.П. на тему: «Система интерферонов при респираторно-вирусной, аллергической и аутоиммунной патологии и пути коррекции нарушений», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 1.5.10. Вирусология, является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной проблемы: разработано новое научное направление с использованием данных комплексного подхода к оценке системы интерферонов при иммунозависимых заболеваниях различной этиологии у взрослых людей с возможностью применения иммуноактивных препаратов в персонализированном корректирующем подходе, внедрение которого вносит значительный вклад в здоровьесбережения населения, в развитие клинической медицины, в том числе фундаментальной и прикладной иммунологии и вирусологии.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Оспельникова Татьяна Петровна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям – 3.2.7. Иммунология и 1.5.10. Вирусология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделом иммунодиагностики и иммунокоррекции,  
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Доктор медицинских наук

(14.03.09. клиническая иммунология, аллергология)

(3.2.7)

Борис Владимирович Пинегин

Подпись Пинегина Бориса Владимировича заверяю.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства  
115478, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24. info@ncii.ru, 8(499) 618-04-64