

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Тотоляна Арега Артемовича на диссертационную работу Оспельниковой Татьяны Петровны на тему: «Система интерферонов при респираторно-вирусной, аллергической и аутоиммунной патологии и пути коррекции нарушений», представленную в ДСУ 208.001.34 на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 1.5.10. Вирусология

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Оспельниковой Т.П. является многоуровневым междисциплинарным исследованием, направленным на изучение роли системы интерферонов в патогенезе острых респираторных вирусных инфекций, аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также способов коррекции интерферонового статуса с помощью иммунотерапии.

На современном этапе во всем мире отмечают рост заболеваний инфекционной, аллергической и аутоиммунной природы, в патогенезе которых ведущую роль играют иммунологические нарушения. Более того, респираторные вирусы могут быть триггерами развития аллергических заболеваний верхних дыхательных путей. Несомненный научный интерес представляет исследование биомолекул семейства интерферонов, как быстро реагирующей системы в ответ на внешние воздействия. Значимость системы интерферонов в противовирусной защите организма доказана. Интерфероны характеризуются видоспецифичностью, обладают противовирусными, иммунорегуляторными и другими свойствами. Система интерферонов характеризуется разнообразием функций и взаимным влиянием каждого из трех типов интерферонов (альфа/бета, гамма, лямбда). Это является основанием для исследования всех трех типов интерферонов и возможной их коррекции с помощью иммуностропных препаратов, таких как препараты интерферонов, эндогенные индукторы интерферонов, иммуномодуляторы, бактериальные лиганды/лизаты, которые избирательно применяют для профилактики вирусных инфекций, коррекции вторичного иммунодефицита

при аллергии и в базисной терапии рассеянного склероза. Необходимо учитывать вероятность формирования резистентности при интерферонотерапии, что может быть связано с нарушением сигнальных механизмов активации системы интерферонов или образованием интерферон-нейтрализующих антител, своевременное количественное определение которых позволит перейти на альтернативное лечение.

Анализ нарушений экспрессии генов, продукции биомолекул и противовирусной активности интерферонов у человека при острых респираторных вирусных инфекциях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях позволит разработать оптимальные схемы персонализированной терапии и иммунореабилитации пациентов. Все это обосновывает несомненную актуальность темы диссертационной работы.

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

Диссертационная работа Оспельниковой Т.П. представляет собой научно-квалификационное исследование, проведенное на высоком теоретическом и методическом уровне. На основании анализа большого объема данных литературы обоснована актуальность темы исследования, поставлена цель, конкретизированная в задачах исследования, которые соответствуют выводам диссертационной работы. Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Все 7 выводов и 4 положения, вынесенных на защиту, вполне обоснованы. Результаты исследования статистически обработаны при использовании общепринятых методов вариационной статистики. Результаты представлены 38 информативными таблицами и 40 рисунками, наглядно обобщающими полученные автором данные. Автор критически и доказательно интерпретирует полученные результаты. Объем полученных данных, адекватный выбор современных методов исследования, представление достоверности различий полученных результатов, позволяют считать результаты достоверными, а выводы и научные положения обоснованными.

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

Следует отметить полученные интересные данные системы интерферонов при тяжелом хроническом аутоиммунном демиелинизирующем и нейродегенеративном заболевании центральной нервной системы – рассеянном склерозе. Впервые проведен комплексный анализ экспрессии генов, продукции биомолекул и функциональной активности интерферонов у больных рассеянным склерозом на фоне иммунотерапии препаратом интерферона-бета и выявлена его корректирующая роль, проявляющаяся в снижении повышенной в лейкоцитах крови экспрессии генов и белков интерферонов -альфа и -бета до значений показателей у здоровых добровольцев. На основе разработанного автором метода определения нейтрализующих антител проведена количественная оценка антител к препарату интерферона-бета, что позволит оптимизировать эффективность лечения пациентов с рассеянным склерозом.

Впервые показано, что при аллергопатологии (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, хроническая крапивница), в ковидном и постковидном периоде и при аутоиммунной патологии (рассеянный склероз, ревматические заболевания, псориаз) у пациентов выявлена сниженная активность интерферонов I (альфа/бета) и II типов (гамма), продуцируемых лейкоцитами периферической крови, в разной степени выраженности.

Впервые показано, что при бронхиальной астме и ОРВИ выявлено снижение удельной активности в системе интерферонов, тогда как при рассеянном склерозе происходит его компенсаторное перераспределение с преобладанием интерферона-альфа. Сниженная активность системы интерферонов у пациентов с рассеянным склерозом сопровождается повышенной экспрессией генов интерферонов 3-х типов в лейкоцитах крови, что может служить прогностическим критерием отягощения этого сложного заболевания. Установлено, что бронхолегочные и кожные аллергические заболевания сопровождаются однонаправленным снижением активности

интерферонов I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови. При респираторных вирусных инфекциях показаны отличия местной и системной продукции интерферонов.

Впервые получены данные по клинической эффективности применения препаратов интерферона, индукторов интерферона и иммуномодуляторов при различных нозологиях. Впервые показана клиническая эффективность применения индукторов интерферона при гриппе и иммуномодулятора бактериального происхождения при COVID-19 в фазе обострения и ремиссии.

Проблема нарушений системы интерферонов при иммунозависимых заболеваниях и их коррекция входит в перечень Приоритетных направлений Стратегии научно-технического развития Российской Федерации: *Персонализированная медицина, высокотехнологичное здравоохранение и технологии здоровьесбережения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

На основании проведенных автором исследований разработаны, оптимизированы и апробированы методы, предназначенные для характеристики биомаркеров при иммунозависимых заболеваниях человека. Полученные данные имеют важное социально-экономическое значение. В результате исследований разработана мультиплексная система для определения экспрессии генов интерферонов -альфа, -бета, -гамма и -лямбда с помощью метода обратной транскрипции с последующей ПЦР в реальном времени. Разработан и апробирован метод количественного определения нейтрализующих антител к препаратам интерферона, позволяющий выявить пациентов с рассеянным склерозом, резистентных к терапии препаратом интерферона (IFN β -1b или IFN β -1a). Усовершенствован и апробирован метод определения биологической активности интерферонов, сокращающий сроки исследования. Выявлены общие закономерности снижения активности интерферонов I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови, при иммунозависимых заболеваниях и обоснована возможность коррекции их

дефицита с помощью иммуностропных препаратов. Предложенный автором усовершенствованный метод исследования функциональной активности интерферона в комплексе с другими лабораторными и клиническими тестами позволит оценить правильность выбора тактики лечения пациентов и прогнозировать исход заболевания. К тому же, этот метод может быть использован для контроля активности препаратов интерферона, а также при исследовании индукторов интерферона различной химической природы.

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). Соответствие диссертации паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология: 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; 1.5.10. Вирусология: 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. Из них 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts, Springer, 2 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при

Минобрнауки России, 12 иных публикаций; 1 монография, 3 патента РФ, а также 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференциях.

Содержание и оформление диссертации

В главе «Обзор литературы» автором представлены современные данные о семействе интерферонов, их структуре и функции, молекулярно-клеточных механизмах действия. Подробно охарактеризована система интерферонов при ряде инфекционных и неинфекционных заболеваниях человека. Раздел хорошо структурирован, материал изложен последовательно.

В главе «Материалы методы» подробно описаны современные иммунологические, вирусологические, молекулярно-генетические методы исследований.

Глава «Результаты и обсуждение» состоит из 5 подглав собственных исследований.

В главе 1 рассмотрены результаты исследований системы интерферонов в норме и при патологии. Приведены результаты оптимизации ряда методов детекции РНК семейства интерферонов с помощью обратной транскрипции генов с последующей ПЦР и детекцией продуктов реакции в реальном времени. Приведены данные по оптимизации количественного определения активности интерферонов. Представлены данные количественного определения нейтрализующих антител к препаратам. Определены показатели экспрессии генов интерферонов и активности интерферонов I и II типов у практически здоровых людей, которые могут быть использованы в качестве референсных показателей.

В главе 2 представлены результаты исследования интерферонов на местном и системном уровнях при респираторных вирусных инфекциях. Проведен анализ экспрессии генов, биомолекул интерферонов и активности при гриппе и новой коронавирусной инфекции, а также исследовано иммунокорригирующее действие иммуноактивных препаратов.

В главе 3 приведены данные об осложнениях при аллергических заболеваниях и роли респираторных вирусов.

В главе 4 приведены данные об исследовании системы интерферонов при аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, хроническая крапивница), их особенностях при сочетанной аллергопатологии, а также представлены результаты эффекта иммунокорригирующей терапии.

В главе 5 представлены данные, характеризующие систему интерферонов при аутоиммунных заболеваниях (рассеянный склероз, протекающий с нейродегенеративными изменениями центральной нервной системы, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Шегрена, болезнь Бехчета, псориаз) и результаты иммунокорригирующей терапии.

В главе «Заключение» автором проведен анализ и обобщение полученных результатов, имеющих научное и практическое значение. Полученные результаты открывают перспективы дальнейших исследований.

В завершении работы автором приведены выводы и практические рекомендации, которые обоснованно вытекают из представленного материала. Выводы конкретные, подробные и соответствуют задачам исследования.

Соответствие автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание, основные положения и выводы диссертационной работы Оспельниковой Т.П.

Замечания по содержанию и выполнению диссертационной работы

Существенных недостатков в работе, которые могли бы снизить общую положительную оценку диссертационного исследования Оспельниковой Т.П., не выявлено. Среди недостатков рассматриваемой диссертации можно указать на некоторые опечатки и стилистически неудачные выражения, орфографические и пунктуационные ошибки, однако они не носят

принципиальный характер и не снижают ценности диссертационного исследования в целом.

В порядке дискуссии по оппонируемой диссертации хотелось задать несколько вопросов:

1. Что по мнению диссертанта необходимо сделать для стандартизации комплекса методов определения лабораторных показателей с целью оценки нарушений системы интерферонов?
2. Насколько комплексный подход, предложенный диссертантом для выявления нарушений системы интерферонов, применим в рутинных клинико-диагностических лабораториях, или это реализуемо только в специализированных иммунологических лабораториях?
3. Что по мнению диссертанта происходит с системой интерферонов при развитии аутоиммунной патологии после перенесенной инфекции, например, после COVID-19 на стадии постковидного синдрома? Существует ли связь с наличием аутоантител к интерферонам на стадии острой инфекции?

Заключение

Диссертационная работа Оспельниковой Татьяны Петровны «Система интерферонов при респираторно-вирусной, аллергической и аутоиммунной патологии и пути коррекции нарушений» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение фундаментальной проблемы, значимой для специальностей 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) и 1.5.10. Вирусология (медицинские науки), а именно, исследована роль системы интерферонов в патогенезе острых респираторных вирусных инфекций, аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также предложены способы коррекции интерферонового статуса с помощью иммунотерапии. Основные положения и выводы диссертации можно квалифицировать как решение

крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение.

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

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, доктор медицинских наук (14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология) (3.2.7)



Тотолян Арег
Артемович

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Тотоляна А.А. заверяю

Ученый секретарь ФБУН НИИ
эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера, к.м.н

18.11.2025




Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; телефон: +7(812) 233-20-92; +7(812) 233-01-01; e-mail: pasteur@pasteurorg.ru, сайт: <https://pasteurorg.ru>