

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/289-2025

решение диссертационного совета от 16 декабря 2025 года № 27

О присуждении Оспельниковой Татьяне Петровне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Система интерферонов при респираторно-вирусной, аллергической и аутоиммунной патологии и пути коррекции нарушений» в виде рукописи по специальностям 3.2.7. Иммунология и 1.5.10. Вирусология принята к защите 13 октября 2025 года протокол № 24 диссертационным советом ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0194/Р от 21.02.2024г.).

Оспельникова Татьяна Петровна, 1960 года рождения, в 1985 году окончила Томский ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт по специальности «биофизика».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Системы интерферона и иммунитета при воспалительных гинекологических заболеваниях. Коррекция нарушений индукторами интерферона» защитила в 1998 году в диссертационном совете, созданном на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи РАМН.

С 2017 года работает в должности ведущего научного сотрудника и заведующего лабораторией интерферонов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» по настоящее время.

Диссертация «Система интерферонов при респираторно-вирусной, аллергической и аутоиммунной патологии и пути коррекции нарушений» по специальностям 3.2.7. Иммунология и 1.5.10. Вирусология выполнена в лаборатории интерферонов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Научные консультанты:

- академик РАН, доктор медицинских наук, профессор РАН Свитич Оксана Анатольевна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», директор;

- академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Ершов Феликс Иванович, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

- Тотолян Арег Артемович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор, лаборатория молекулярной иммунологии, заведующий лабораторией;

- Пинегин Борис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-

биологического агентства, отдел иммунодиагностики и иммунокоррекции, заведующий отделом;

- Афанасьева Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение респираторных вирусных инфекций у детей, заведующая отделением – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Стениной Мариной Александровной, профессором кафедры иммунологии медико-биологического факультета Института биомедицины, и доктором медицинских наук, профессором Кафарской Людмилой Ивановной, заведующим кафедрой микробиологии и вирусологии Института профилактической медицины имени З.П. Соловьева, указала, что 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.

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 36 научных работ, общим объемом 10,8 печатных листа 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 на изобретение России, а также 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференциях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Интерфероновый статус в оценке терапии бронхиальной астмы иммуномодулирующими препаратами / **Т.П.Оспельникова**, Н.В.Зарембо, А.Ю.Конищева, В.Б.Гервазиева, Г.Л.Осипова, Н.А.Михайлова // **Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии**. 2019; 3: 46-54. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-3-46-54; [Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий.

2. Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / **Т.П.Оспельникова**, Д.С.Левицкая, Л.В.Колодяжная, А.Д.Шитова, В.Н.Осипцов, Л.Р.Арифиллина, Н.О.Крюкова, Д.В.Пахомов, Е.А.Хромова, И.А.Баранова, А.Г.Чучалин, М.П.Костинов, О.А.Свитич // **Вопросы вирусологии**. 2022; 67(2): 142-152. Doi: 10.36233/0507-4088-99; [Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий.

3. Сравнительная оценка активности интерферонов при гриппе и COVID-19 / **Т.П.Оспельникова**, О.А.Свитич, Ф.И.Ершов // **Инфекция и иммунитет**. 2024; 14(3): 416–422. doi: 10.15789/2220-7619-CAO-16821; [Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН – обособленного структурного отделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ОФИЦ УрО РАН), г. Оренбург, Гриценко Виктора Александровича; доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки, ведущего научного сотрудника лаборатории иммунопатофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (ИИФ УрО РАН), г. Екатеринбург, Зурочки Александра Владимировича; доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры

нормальной и патологической физиологии, главного научного сотрудника ЦНИЛ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ДВГМУ» Минздрава России), г. Хабаровск, Флейшман Марины Юрьевны; доктора медицинских наук, профессора кафедры иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ «СибГМУ» Минздрава России), директора МО «Центр Семейной Медицины», г. Томск, Черевко Натальи Анатольевны; доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника неврологического отделения, профессора кафедры неврологии ФУВ государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Якушиной Татьяны Игоревны.

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 автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области иммунологии и вирусологии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно в исследовании клинико-иммунологических особенностей течения острых респираторных вирусных инфекций, в том числе и при

COVID-19, у пациентов с аллергическими заболеваниями (бронхиальной астмой, аллергическим ринитом).

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.2.7. Иммунология и 1.5.10. Вирусология в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены четыре доктора наук по специальности 1.5.10. Вирусология: Носик Дмитрий Николаевич - доктор медицинских наук, профессор; Бурцева Елена Ивановна - доктор медицинских наук; Ларичев Виктор Филиппович - доктор медицинских наук; Иванова Ольга Евгеньевна - доктор медицинских наук, которые являются членами диссертационного совета Д 21.1.018.02 ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ Минобрнауки России 3 1477/нк от 18.11. 2016г. в редакции приказа Минобрнауки России №661/нк от 20.10.2020 г.).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что исследование системы интерферонов (ИФН) с помощью разработанных, усовершенствованных, оптимизированных молекулярно-биологических, иммунологических, вирусологических методов является высокоинформативным подходом к оценке состояния ключевого звена врожденного иммунитета при иммунозависимых заболеваниях.

Определены референтные интервалы показателей экспрессии генов ИФН 3 типов, продукции и активности этих цитокинов у здоровых добровольцев для сравнительной оценки функции системы ИФН при иммунозависимых заболеваниях.

Установлено, что выявленные с помощью комплексного подхода (определение экспрессии генов, продукции и биологической активности ИФН I, II и III типов) иммунологические сдвиги могут служить важными критериями оценки флогенных и саногенетических процессов при острых

респираторных вирусных инфекциях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

Выявлены повышение экспрессии генов ИФН- α в лейкоцитах крови и ИФН- β в мазках носоглотки и увеличение концентрации ИФН- α и суммарной ИФН-подобной активности в сыворотке крови у больных гриппом. РНК ИФН- γ присутствовала в 50% мазков носоглотки при отсутствии в крови. Экспрессия генов ИФН- λ обнаружена как в лейкоцитах крови, так и в мазках носоглотки.

Доказано, что активность ИФН I и II типов, продуцируемых лейкоцитами крови больных гриппом, находится в обратной зависимости от тяжести течения заболевания.

Установлено, что курсовое применение иммуноактивных препаратов (сополимера госсипола с карбоксиметилцеллюлозой, меглюмина акридоната, имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) при гриппе повышает способность лейкоцитов периферической крови вырабатывать факторы с ИФН-подобной активностью в ответ на стимуляцию вирусом болезни Ньюкасла и фитогемагглютинином *ex vivo*, что отражает восстановление функциональных резервов клеток-продуцентов ИФН I и II типов.

Охарактеризованы нарушения функционирования системы ИФН при COVID-19 и в постковидном периоде на локальном и системном уровне.

Доказана способность смеси водорастворимых антигенов микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* F-147 (Иммуновак-ВП-4) восстанавливать ряд показателей функционирования ИФН I, II и III типов у больных COVID-19, что повышало клиническую эффективность комплексного лечения и способствовало снижению количества ОРВИ в течение 1 года наблюдений.

Подтверждена связь обострений бронхиальной астмы с респираторными вирусами: риновирусом человека, респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа и аденовирусом.

Выявлены характерные изменения функционирования ИФН I, II и III типов при аллергических заболеваниях (бронхиальной астме, аллергическом рините, атопическом дерматите, хронической крапивнице).

Доказано, что проведенная иммунокоррекция меглюмина акридонацетатом и препаратом Иммуновак-ВП-4 у пациентов с аллергическими заболеваниями приводит к нормализации показателей активности ИФН I и II типов, что сопровождается снижением заболеваемости ОРВИ и частоты обострений астмы у лиц, страдающих этим заболеванием, а также увеличением продолжительности ремиссии при атопическом дерматите.

Установлены особенности экспрессии генов ИФН I, II и III типов лейкоцитами крови, продукции и биологической активности этих цитокинов при аутоиммунных заболеваниях: рассеянном склерозе, ревматических заболеваниях, псориазе.

Выявлена тенденция к нормализации показателей функционирования системы ИФН в результате терапии пациентов с рассеянным склерозом препаратом рекомбинантного ИФН- β : снижение экспрессии генов ИФН- α и ИФН- β клетками крови, концентрации ИФН- γ в сыворотке крови и увеличение активности ИФН- α/β и ИФН- γ , продуцируемых лейкоцитами *ex vivo*.

Установлено, что разработанная методика определения количества нейтрализующих антител против ИФН- β в сыворотке крови у пациентов с рассеянным склерозом позволяет своевременно выявлять резистентность к лечению рекомбинантным ИФН- β .

Теоретическая значимость исследования

Полученные с использованием комплексного подхода к изучению системы ИФН данные модернизируют представления о роли этой системы в патогенезе и саногенезе острых респираторных вирусных инфекций, аллергических и аутоиммунных заболеваний;

Предложены пути коррекции интерферонового статуса с помощью иммунокорректирующей терапии, которые могут быть экстраполированы на широкий круг иммунозависимых заболеваний человека.

Результаты исследования раскрывают новые возможности использования модифицированных методов оценки экспрессии генов ИФН, продукции и активности этих цитокинов для оценки тяжести, прогноза течения и исходов иммунозависимых заболеваний, а также мониторинга/прогнозирования ответа пациентов на проводимое лечение.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс разработанных, усовершенствованных и оптимизированных методов исследования клинических образцов пациентов с иммунозависимыми заболеваниями, в том числе определение экспрессии генов ИФН, оценка противовирусной активности ИФН, продуцируемых лейкоцитами крови, детекция нейтрализующих антител против длительно применяемых препаратов ИФН-β.

Подтверждено, что респираторные вирусы провоцируют развитие и обострения бронхиальной астмы. В этом контексте доказана целесообразность применения индуктора ИФН – меглюмина акридонацетата – в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций у больных астмой.

Уточнено биологическое значение сдвигов показателей системы ИФН при острых респираторных вирусных инфекциях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в клиническую практику. Сополимер госсипола с карбоксиметилцеллюлозой и меглюмина акридонацетат внедрен в клиническую практику ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» для лечения гриппа, осложнённом и неосложнённом бактериальной инфекцией. Материалы исследования включены в курс лекций врачам-инфекционистам. Меглюмина акридонацетат рекомендован больным бронхиальной астмой для профилактики обострений астмы; смесь водорастворимых антигенов

микробных клеток (Иммуновак-ВП-4) зарекомендовала себя как препарат, способствующий более длительной ремиссии при бронхиальной астме. Материалы исследования включены в курс лекций врачам-аллергологам. Практическая значимость работы подтверждается актами о внедрении применения ряда иммуноактивных препаратов в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, а также методики определения нейтрализующих антител в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Результаты диссертационной работы включены в курс лекций врачам-вирусологам, повышающим квалификацию, на базе кафедры «Инфектология и вирусология» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Разработаны, усовершенствованы и оптимизированы методики, с помощью которых возможна комплексная оценка экспрессии генов ИФН 3 типов, концентрации и активности этих цитокинов в биологических образцах.

Определена перспектива использования тестирования количества ИФН-нейтрализующих антител в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом, получающих рекомбинантный ИФН- β как базисное средство, для обеспечения информации об одном из наиболее важных факторов, определяющих клиническое реагирование на терапию этим препаратом.

Усовершенствован, оптимизирован и апробирован метод определения активности ИФН, позволяющий вести динамичное наблюдение интерферонового статуса человека при иммунозависимых заболеваниях в процессе иммунокорректирующей терапии. Противовирусная активность ИФН является важным критерием состояния организма в норме и при заболеваниях инфекционной и неинфекционной этиологии. Метод вполне пригоден для использования при оказании медико-лабораторных услуг населению.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что идея диссертационного исследования базируется на всестороннем анализе системы ИФН в норме и при заболеваниях, обобщении мирового опыта применения иммуноактивных препаратов при иммунозависимых заболеваниях различной

этиологии. Теоретическая основа диссертации построена на проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными в этой сфере науки.

Задачи сформулированы вполне адекватно в рамках достижения поставленной цели исследования.

Работа выполнена в целом на высоком методическом уровне, характеризуется большим количеством клинических образцов от пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями ($n=414$), аллергическими ($n=274$) и аутоиммунными заболеваниями ($n=464$), а также от здоровых добровольцев ($n=164$) в качестве контроля.

Использованы современные методы клинического обследования пациентов с верифицированными иммунозависимыми заболеваниями и апробированные методы лабораторных исследований, современные методики сбора и обработки исходной информации, рационально подобранные статистические критерии. Достоверность исследования подтверждается точностью первичной документации, в которой полностью отражен объем проведенных исследований, а также математическая обработка данных.

Тщательно проанализирована современная российская и зарубежная научная литература (676 источников, из них 198 отечественных и 478 зарубежных) по особенностям системы интерферонов при иммунозависимых заболеваниях и коррекции нарушений этой системы.

Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую ценность.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея исследования и ее практическая реализация на лабораторных этапах работы. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно. Диссертант непосредственно участвовал в усовершенствовании и оптимизации разрабатываемых методик комплексной оценки функционирования системы

интерферонов, которые защищены патентами Российской Федерации. Автором лично выполнены исследования с клиническими образцами (лейкоциты крови, сыворотка крови, носоглоточные мазки, индуцированная мокрота) от 1152 пациентов с иммунозависимыми заболеваниями, а также частично в динамике на протяжении 1-3 лет на фоне проводимого лечения. Анализ полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций также выполнены автором самостоятельно.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации оппонентами были озвучены вопросы относительно комплексного подхода к изучению системы интерферонов в норме и при острых респираторных вирусных инфекциях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях; стандартизации методов определения лабораторных показателей с целью оценки нарушений системы ИФН; роли ИФН-λ, исходя из полученных результатов работы; возможной связи с наличием аутоантител к ИФН в острой фазе COVID-19; допустимости применения выбранных иммуноактивных препаратов при иммунозависимых заболеваниях. Соискатель Оспельникова Татьяна Петровна 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 16 декабря 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной проблемы выявления нарушений в системе интерферонов при целом ряде вирусных, аллергических и аутоиммунных заболеваний и разработки способов коррекции интерферонового статуса иммуноактивными препаратами, имеющее большое значение для развития иммунологии и вирусологии как научных дисциплин, а также высокий потенциал для использования в практическом здравоохранении, присвоить Оспельниковой Татьяне Петровне ученую степень доктора медицинских наук. Диссертационный совет высоко оценил не только саму работу, но и перспективы дальнейших исследований в этом направлении.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (5 докторов наук по специальности 3.2.7. Иммунология и 4 доктора наук по специальности 1.5.10. Вирусология), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 4 человека), проголосовали: за присуждение ученой степени – 16, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета



Караулов Александр Викторович

Ученый секретарь

диссертационного совета

Калюжин Олег Витальевич

«18» декабря 2025 года