



Федеральное агентство научных организаций (ФАНО России)
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ИБХ РАН)

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997. Для телеграмм: Москва В-437, Биоорганика
телефон: (495) 335-01-00 (канц.), факс: (495) 335-08-12, E-mail: office@ibch.ru, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

26.05.2015 № 242

на № _____ от _____

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Топтыгиной Анны Павловны «Комплексная оценка процессов формирования и поддержания иммунологической памяти на примере вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Иммунологическая память - это способность иммунной системы отвечать более быстро и эффективно на антигены, с которыми у организма был предварительный контакт. Такая память обеспечивается предсуществующими антигенспецифическими клонами как В-клеток, так и Т-клеток, которые функционально более активны в результате прошедшей первичной адаптации к определенному антигену. В настоящее время неясно, устанавливается ли память в результате формирования долгоживущих специализированных клеток памяти или же память отражает собой процесс рестимуляции лимфоцитов постоянно присутствующим антигеном, попавшим в организм при первичной иммунизации. В целом механизмы формирования и регуляции иммунной памяти остаются пока до конца не выясненными. Таким образом, актуальной проблемой современной медицины является комплексное изучение механизмов формирования и поддержания иммунологической памяти в ответ прививку и разработка на основе полученных знаний методов оценки иммунологической памяти и прогнозирования вакцинальных неудач. Решению этой актуальной научной проблемы, а именно совершенствованию подходов к повышению эффективности вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита на основании изучения клеточных и молекулярных механизмов формирования и поддержания иммунологической памяти на вирусные антигены и посвящена диссертационная работа Топтыгиной А.П.

В работе установлено, что снижение количества основных субпопуляций

лимфоцитов после вакцинации Приорикс связано с перераспределением лимфоцитов из крови в лимфоидные органы, вызванным начальными процессами ответа иммунной системы на введенную вакцину. Показано, что после вакцинации повышается экспрессия молекулы CD150 (SLAM), являющейся рецептором для вируса кори, как на Т-лимфоцитах, так и, в большей степени, на В-клетках.

Используя для оценки направленности дифференцировки Т-хелперов вторую производную от функции изменения соотношения $IFN-\gamma/IL-4$ по времени, выявлено, что после прививки Приорикс половина детей реагировала преимущественно по типу Th1, тогда как другая половина – по типу Th2. Кроме того обнаружено, что наблюдающееся после прививки Приорикс транзиторное повышение уровня провоспалительной субпопуляции Th17 и ее основного цитокина IL-17A в крови компенсируется последующим повышением количества Т-регуляторных клеток и их противовоспалительными цитокинами IL-10 и TGF- β , что приводит к нормализации провоспалительных параметров.

Впервые установлено, что спектр субклассов специфических IgG к антигенам вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита зависит от вида антигена и срока, прошедшего с момента прививки. По мере формирования иммунологической памяти меняется спектр субклассов специфических IgG. Ранние специфические антитела принадлежат преимущественно к субклассу IgG3, а клетки памяти продуцируют, в основном, антитела IgG1. При формировании специфического гуморального иммунного ответа на вирус кори выявлена задержка процесса переключения с IgG3- на IgG1-субкласс специфичных к нему антител.

Впервые доказано, что реакция специфически индуцированной дегрануляции цитотоксических CD8^{hi} лимфоцитов может быть использована для оценки активности эффекторных Т-клеток памяти на антигены вирусов кори и краснухи. На основе этой реакции разработан метод оценки специфического клеточного иммунного ответа на антигены вирусов кори и краснухи, защищенный патентом «Способ определения специфического клеточного иммунного ответа к антигенам вируса кори и краснухи» (Патент на изобретение № 2464571). Показано, что цитотоксические клетки памяти, специфичные к вирусам кори и краснухи, способны сохраняться и отвечать на антиген спустя многие годы после прививки или перенесенного заболевания.

Выявлены обратные (отрицательные) корреляции между показателями специфического гуморального и клеточного иммунного ответа на антигены вирусов кори и краснухи у привитых вакциной Приорикс, что свидетельствует о разнонаправленных процессах формирования гуморального и клеточного звеньев иммунитета на соответствующие антигены.

Показана возрастная динамика нарастания количества центральных и эффекторных Т- и В-клеток памяти, а также их увеличение в ответ на прививку Приорикс. Обнаружено, что количество Т-фолликулярных хелперов транзиторно повышается после прививки, но общее их количество практически не подвержено возрастным изменениям. Выявлено, что по мере взросления и иммунологического созревания организма ответ на первичную вакцинацию имеет некоторые особенности, например, в спектре субклассов IgG против кори у детей 6-7 лет появляются специфические IgG2-антитела, чего не наблюдается у детей в возрасте 1-2 лет. Первичный и вторичный иммунный ответ на прививку Приорикс различается по спектру субклассов специфических антител, активированных клеток и экспрессии поверхностных маркеров, вовлеченных в иммунный ответ, скорости и величине изменений различных параметров иммунного ответа

Впервые с помощью методов математического моделирования определены информативные показатели иммунного статуса, оказывающие значимое влияние на высоту специфического гуморального ответа на антигены вакцины Приорикс и на продолжительность поддержания защитных уровней соответствующих антител, позволяющие предсказать исход вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита у детей через 4 недели и 1 год после прививки.

Впервые, на основании разработанных математических моделей, предложен конструктивный алгоритм, позволяющий прогнозировать формирование первичных и вторичных вакцинальных неудач через 1 месяц и через 1 год после вакцинации у детей, привитых против кори, краснухи и эпидемического паротита.

Диссертационное исследование выполнено с использованием современных методов (проточная цитометрия, иммуноферментный анализ, методы математического моделирования) и методических подходов, высокотехнологичного оборудования, а также адекватных критериев для статистической обработки результатов, что не даёт оснований сомневаться в достоверности полученных результатов.

Таким образом, на основании анализа текста автореферата можно сделать заключение, что диссертационная работа Топтыгиной Анны Павловны на тему: «Комплексная оценка процессов формирования и поддержания иммунологической памяти на примере вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита» является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, а именно – совершенствование подходов к повышению эффективности вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита на основании изучения клеточных и молекулярных механизмов формирования и поддержания иммунологической памяти на вирусные антигены с

использованием как стандартных, так и оригинальных методических подходов.

Считаю, что представленная работа по актуальности, методическому уровню, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости результатов соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.13 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Топтыгина Анна Павловна, несомненно, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Старший научный сотрудник, Отдела «Научно-инновационный центр Технопарк» ФГБУН «Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, доктор биологических наук

Хайдуков Сергей Валерьевич

26.05.2015

Данные об авторе отзыва:

Хайдуков Сергей Валерьевич, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, Отдела «Научно-инновационный центр Технопарк» ФГБУН «Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, дом 16/10

Тел. +7 (985) 923-41-62

E-mail: khsergey54@mail.ru

личную подпись:

УДОСТОВЕРЯЮ



СПЕЦИАЛИСТ ОТДЕЛА
КАДРОВ ИВХ РАН
ТИМОШЕНКО Н.А.