

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Пинегина Бориса Владимировича, на диссертационную работу Топтыгиной Анны Павловны на тему «Комплексная оценка процессов формирования и поддержания иммунологической памяти на примере вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита», представленную на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

### Актуальность темы

Успехи стратегии массовой вакцинации населения против инфекционных заболеваний не вызывают сомнения. Тем не менее, задача разработки вакцин против новых, еще не охваченных возбудителей, так и совершенствование ранее полученных вакцин продолжает оставаться актуальной и в наши дни. При этом остро ощущается недостаточное понимание тонких механизмов иммунологических процессов, приводящих к формированию устойчивого иммунитета к тем или иным инфекционным возбудителям. Дальнейшее развитие вакцинологии невозможно без глубокого изучения и детализации цепи иммунных реакций, приводящих к развитию невосприимчивости к инфекционным заболеваниям – в первую очередь, к формированию клеток иммунологической памяти. Скорость их созревания и продолжительность жизни являются важными интегративными показателями эффективной работы иммунной системы вообще и главными показателями успешности проведенной вакцинации. Одной из причин возникновения вакцинальных неудач являются генетические и фенотипические особенности формирования иммунного ответа в популяции. Все перечисленное определяет актуальность выработки персонализированного подхода к иммунизации. Одним из этапов такого подхода является разработка методов прогнозирования вакцинального успеха. Известно, что механизмы противовирусного иммунитета имеют ряд особенностей, в связи с чем подходы к вакцинации против наиболее опасных вирусных заболеваний, к которым, несомненно, относятся корь, краснуха и эпидемический паротит, более сложны и недостаточно изучены.

Таким образом, диссертационная работа А.П.Топтыгиной, направленная на изучение клеточных и молекулярных механизмов формирования и поддержания иммунологической памяти на антигены вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита, является очень современной и актуальной.

### **Новизна исследований и результатов**

Новизна результатов диссертационной работы не вызывает сомнений. Представленная диссертация содержит решение актуальных вопросов современной иммунологии. Автором получены новые данные и обобщен значительный фактический материал, накопленный при многолетнем наблюдении за детьми, иммунизированными антигенами краснухи, кори и паротита.

Автором изучен комплекс показателей, характеризующих активность различных звеньев системы клеточного и гуморального иммунитета на разных этапах вакцинального процесса. Такой подход позволяет создать цельную картину, отражающую взаимное влияние многих субпопуляций иммунокомпетентных клеток в процессе иммунизации, и выявленные закономерности могут быть экстраполированы также и на постинфекционный иммунитет.

Кроме того, ценность работы состоит в том, что автор использовал как стандартные, так и оригинальные методические подходы. Благодаря этому удалось показать, что спектр субклассов специфических IgG 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. Вирус кори способен тормозить переключение специфических антител с IgG3- на IgG1- субкласс. На основе реакции специфически индуцированной дегрануляции цитотоксических CD8<sup>hi</sup> лимфоцитов разработан метод оценки специфического клеточного иммунного ответа на антигены вирусов кори и краснухи, защищенный патентом. С помощью методов математического моделирования

определены информативные показатели иммунного статуса, оказывающие значимое влияние на высоту специфического гуморального ответа на прививку «Приорикс» и на продолжительность поддержания защитных уровней этих антител, позволяющие прогнозировать исход вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита у детей через 4 недели и 1 год после прививки. Проведена объективная верификация эффективности прививки «Приорикс» от значений определенных показателей иммунного статуса до вакцинации.

### **Содержание работы**

Диссертационная работа А.П. Топтыгиной построена по общепринятому плану. Во введении автор дает представление об актуальности и степени разработанности темы, формулирует цель исследования и задачи по ее достижению, обосновывает теоретическую и практическую значимость исследования. В обзоре литературы приведены данные о процессах развития иммунного ответа и формирования иммунологической памяти на антиген, о цитокинах, рецепторах и транскрипционных факторах участвующих в регуляции дифференцировки Т- и В-лимфоцитов и поддержании клеток памяти. В заключительной части литературного обзора рассматриваются особенности таких вирусных заболеваний как корь, краснуха и эпидемический паротит. Сопоставляются данные об иммунных реакциях организма при инфекции и вакцинации этими вирусами.

Во второй главе представлены материалы и методы исследований. Дано описание групп сравнения. Приведено подробное описание методов использованных в работе, отражающее высокий технологический уровень выполнения работы. Важной особенностью работы является системный подход к изучению влияния вакцинации на адаптивный иммунитет. Одновременно изучались разнообразные параметры иммунной системы. Использована широкая панель моноклональных антител для определения поверхностных маркеров лимфоцитов с четким обоснованием необходимости определения

именно этих субпопуляций лимфоидных клеток. Проведено изучение влияния вакцинации на уровень большого количества цитокинов. Проведены собственные методические разработки для оценки субклассов специфических IgG-антител и специфического клеточного иммунного ответа. Мониторинг функциональных показателей иммунной системы осуществлялся в течение 1 года после вакцинации, что позволило объективно оценить ее эффективность.

В третьей и четвертой главе представлены результаты собственных исследований. Охарактеризованы особенности общего иммунного ответа и антиген-специфических реакций организма на прививку вакциной Приорикс. Получены данные по переключению субклассов специфических иммуноглобулинов. Дана характеристика созревания и поддержания специфического гуморального ответа на прививку и ревакцинацию Приорикс. Изучены различные аспекты специфического клеточного иммунного ответа на вирусы кори и краснухи.

В пятой главе проведено математическое моделирование процессов формирования и поддержания иммунологической памяти у детей, привитых Приорикс. Использование различных математических методов позволило диссертанту выделить предикторы, на основании которых с вероятностью более 95% можно спрогнозировать формирование защитных уровней специфических IgG антител через 1 месяц после применения прививки Приорикс и поддержание защиты через 1 год.

В главе «Обсуждение» тщательно проанализированы полученные результаты, сопоставлены с имеющимися в мировой научной литературе сведениями, объясняющими те или иные изменения в параметрах иммунной системы, возникающие на первичную прививку или ревакцинацию живой вирусной вакциной Приорикс. Диссертант отлично владеет собственным материалом, в тонкостях разбирается в современных теориях формирования иммунного ответа и обосновывает собственные предположения. Отдельным достоинством этого раздела работы является разработка алгоритма выяв-

ления первичных и вторичных вакцинальных неудач, что крайне важно для индивидуальной работы с людьми, попавшими в группу риска.

В заключении рассмотрена весьма интересная концепция ответа иммунной системы на чужеродные антигены, соотношении качества иммунной защиты и цены, которую платит организм за обеспечение этого качества. Автор справедливо отмечает, что бессмысленно преследовать высокое качество иммунизации, в тех случаях, когда это сопряжено с большими рисками побочных реакций.

Выводы конкретны и убедительны, логически следуют из полученных в ходе работы результатов, и полностью соответствуют поставленным задачам. Диссертация завершается практическими рекомендациями и предложениями по дальнейшей разработке темы.

Оформление диссертации соответствует требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации. Работа написана хорошим литературным языком, читается с интересом, изложена на 343 страницах, хорошо иллюстрирована 48 таблицами и 84 рисунками. Библиографический список 662 источника, из них 84 работы отечественных авторов.

### **Достоверность результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.**

Достоверность полученных в работе результатов не вызывает сомнения. Автором проведено обследование достаточного количества пациентов. Для выполнения работ автором был использован широкий перечень иммунологических методов исследования. Исследования проведены с помощью современных автоматизированных диагностических систем, обладающих функциями независимого сбора, регистрации и анализа данных. Примененные методы статистической обработки полученных результатов являются общепринятыми и позволяют оценить достоверность выявленных изменений. Основные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, являются логически обоснованными.



Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует ее основным положениям и оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ Минобрнауки России согласно ГОСТ Р 7.0.11.-2011.

Автором опубликовано 30 статей, из которых 23 статьи в рецензируемых журналах, включенных в список ВАК Минобрнауки РФ; 3 статьи в зарубежных рецензируемых журналах, 3 статьи вне перечня ВАК и 1 патент на изобретение.

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Теоретическая значимость работы заключается в новых сведениях относительно динамики формирования и созревания Т- и В-клеточной иммунологической памяти в ответ на вирусные антигены. Показаны некоторые возрастные особенности функционирования иммунной системы. Выявлены новые аспекты различий между первичным и вторичным иммунным ответом. Кроме того, диссертация имеет большую научно-практическую значимость. Исследованы различные методические подходы для оценки специфического клеточного иммунного ответа и предложен метод оценки клеточных реакций на основе реакции дегрануляции  $CD8^{hi}$  лимфоцитов, защищенный патентом. Предложен способ оценки субклассов специфических IgG к антигенам вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита, рассчитаны значения порогового критерия, позволяющие с вероятностью более 95% различить первичный и вторичный иммунный ответ на эти вирусы, при формировании поствакцинального и постинфекционного иммунитета. На основании выявленных маркеров-предикторов разработан алгоритм, позволяющий еще до вакцинации выявлять детей группы риска по недостаточному формированию специфических антител на антигены прививки. Предложены способы коррекции спрогнозированных вакцинальных неудач, например, введение одновременно с вакцинацией 3 мг полиоксидония.

## Заключение

Диссертационная работа Топтыгиной Анны Павловны на тему: «Комплексная оценка процессов формирования и поддержания иммунологической памяти на примере вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является завершённым научно-квалификационным трудом, и по своей актуальности, новизне и практической значимости отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автор представленной диссертационной работы Топтыгина А.П. заслуживает присвоения степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

### Официальный оппонент:

Заведующий отделом иммунодиагностики  
и иммунокоррекции Федерального государственного  
бюджетного учреждения «Государственный  
научный центр «Институт иммунологии» Федерального  
медико-биологического агентства

(Москва, Каширское шоссе,  
д.24, кор.2, тел: 8(499)617-76-49)  
[bvpinegin@yandex.ru](mailto:bvpinegin@yandex.ru),

доктор медицинских наук, профессор

Б.В. Пинегин

16.04.15 г.

