

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ляпиной Анны Михайловны
«Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной
вакциной» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям

3.2.7. Иммунология; 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Одним из актуальных направлений современной иммунологии и вакцинологии является разработка и совершенствование методов оценки качества поствакцинального иммунитета. Изучение уровня защиты вакцинированного (коррелятов протекции) является актуальным и своевременным при рассмотрении эффективности вакцинации живыми вакцинами в условиях спорадической заболеваемости и невозможности судить о ней по эпидемиологическим показателям. По отношению к живой чумной вакцине эти вопросы до сих пор остаются не решенными. Особую актуальность работам в этом направлении придает прогнозируемое на протяжении нескольких лет неблагоприятное по чуме на территории природных очагов этой инфекции.

Цель исследования определена достаточно четко и заключалась в анализе специфичности и длительности гуморального и клеточного поствакцинального иммунитета у доноров, вакцинированных живой чумной вакциной, с использованием панели рекомбинантных белков F1, LcrV, Pla, YopM, YopE, YscF для определения иммунологических маркеров, перспективных для оценки качества иммунного ответа на живую чумную вакцину в экспериментальных иммунотестах. Задачи логично вытекают из поставленной цели, конкретны, последовательны и обеспечивают ее выполнение. Диссертационное исследование Ляпиной А.М. отличается комплексный подход, в котором представлена характеристика как гуморального, так и клеточного иммунитета с оценкой роли «старых» и «новых» белков *Yersinia pestis*. Заслуживает внимания, значительный объем предварительной работы автора: изучено более 400 научных работ по теме исследования, в том числе 335 иностранных; проведены отбор

перспективных, качественных (высокоочищенных) сенситинов (F1, LcrV, Pla, YopM, YopE и YscF) и оптимизация иммунологических методов для определения их вклада в формирование протективного иммунитета. Рассчитаны показатели диагностической информативности экспериментальных тестов на основе твердофазного иммуноферментного анализа и иммуноблота.

Полученные результаты позволили выделить и обосновать три белка, перспективных в качестве гуморальных маркеров поствакцинального иммунитета при вакцинации живой чумной вакциной, из использованной панели рекомбинантных белков *Y. pestis*, выявить поляризацию иммунного ответа по смешанному, Th1/Th2/Th17-типу и долговременность реакций клеточного иммунитета, что и определило новизну представленного диссертационного исследования.

Полученные результаты, базируются на достаточном объеме исследований, научном анализе и применении широкого спектра современных и адекватных поставленным задачам методов исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы обоснованы и логично вытекают из содержания работы. Основные результаты работы представлены на конференциях федерального уровня и зарубежных, обсуждены публикации (всего 25 работ, из них 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Российской Федерации и индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus). Имеются внедрения в научно-исследовательскую и учебную работу учрежденческого уровня. Анализ автореферата, качество изложения материала позволяет судить о значительном личном вкладе соискателя в проведенное исследование.

Принципиальных замечаний к автореферату диссертации нет.

Заключение. Анализ проведенной работы по материалам автореферата позволяет характеризовать диссертационное исследование Ляпиной Анны Михайловны на тему: «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной» как завершённую научно-

квалификационную работу, содержащую решение актуальной научной задачи – поиск маркеров поствакцинального иммунитета путем изучения характера иммунного ответа у доноров, вакцинированных живой чумной вакциной, имеющей значение не только для иммунологии, но и для клинической лабораторной диагностики.

По актуальности темы, объему авторских исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа Ляпиной А.М. полностью соответствует требованиям II «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изм. и доп. от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г., 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7 Иммунология и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

Согласна на обработку моих персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта.

Заведующая лабораторией иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», доктор медицинских наук, профессор, Адрес: 665827, Россия, Иркутская область, г. Ангарск, 12 «А» микрорайон, 3; телефон: +7 (3955) 58-69-10 (доб. 1411); <http://vsimeir.ru>, e-mail: immun11@yandex.ru.

«25» 02 2025 г.

Бодиенкова Г.М.

Подпись д.м.н., профессора Бодиенковой Г.М. заверяю:

Начальник отдела кадров

Мандрик Е.А.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ляпиной Анны Михайловны «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.2.7. Иммунология, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Диссертационная работа Ляпиной А.М. посвящена поиску маркеров иммунного ответа на чумную вакцину. Вакцина относится к живым ослабленным вакцинам и защищает через реализацию механизмов и гуморального, и клеточного иммунитета. Учитывая степень опасности патогена, чрезвычайно важно иметь инструменты, позволяющие судить о формировании и продолжительности протективного иммунитета у привитых, установление которых невозможно без тщательного изучения особенностей иммунного ответа на вакцину, а именно определения антигенной специфичности и длительности реакций иммунитета.

Новизна работы Ляпиной А.М. связана, в первую очередь, с использованием широкой панели высококачественных рекомбинантных белков возбудителя. Отсутствие примесей липополисахарида повышает специфичность анализа при изучении клеточных реакций иммунитета. Помимо известных протективных антигенов чумного микроба F1 и LcrV, автор включает в панель перспективные белки из системы секреции третьего типа – YscF, YopM и YopE, и омптин Pla. Автором охарактеризована роль каждого белка в индукции гуморального и клеточного ответа на вакцинацию, длительность антиген-специфических реакций иммунитета и на основании этих данных предложены новые маркеры поствакцинального иммунного ответа у привитых живой чумной вакциной.

Используемые в работе иммунологические методы современны, а применение отдельного протокола анализа под каждый антиген свидетельствует

о значительном объеме экспериментальных работ. Полученные данные корректно обработаны соответствующими статистическими методами. Разработанные протоколы легли в основу экспериментальных иммунологических тестов для определения специфических антител у привитых живой чумной вакциной, что обуславливает практическую значимость диссертационной работы.

По теме диссертации соискателем опубликовано 25 научных работ, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus.

Ознакомление с материалами автореферата позволяют убедиться, что сформулированные автором задачи были успешно реализованы, а результаты работы полностью отражены в шести обоснованных выводах и четырех положениях, выносимых на защиту. Автореферат грамотно оформлен и соответствует предъявляемым требованиям. Принципиальных замечаний и вопросов по автореферату нет.

Заключение. Таким образом, на основании рецензирования автореферата можно заключить, что диссертационное исследование Ляпиной А.М. на тему «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача - поиск иммунологических маркеров оценки качества поствакцинального иммунного ответа у привитых живой чумной вакциной и разработка иммунотестов на их основе, вносящая вклад в развитие таких отраслей научного знания как иммунология и клиническая лабораторная диагностика.

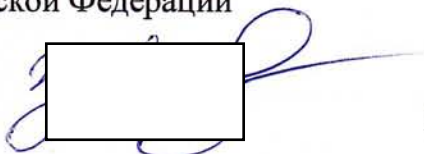
По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением

Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изм. и доп. от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г., 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7 Иммунология и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

Согласен на обработку моих персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

28.02.2025



Заводовский Б.В.

Адрес организации: 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1

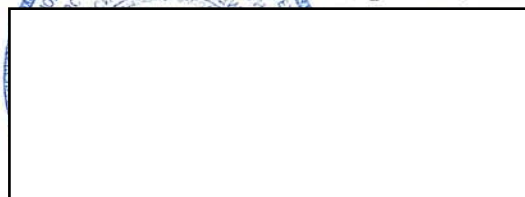
Телефон: +7 (8442) 38-50-05

Сайт организации: <https://www.volgmed.ru>

Адрес электронной почты: post@volgmed.ru

Подпись заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики, профессора, д.м.н. Заводовского Б.В. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н., доцент



Емельянова О.С.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ляпиной Анны Михайловны «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Диссертационное исследование Ляпиной Анны Михайловны посвящено актуальной теме поиска маркеров иммунного ответа, которые можно использовать для характеристики индивидуального и популяционного уровня поствакцинального иммунитета. Моделью выбрана живая чумная вакцина EV НИИЭГ на основе ослабленного штамма чумного микроба. Особенностью данной вакцины является ее способность вызывать как гуморальный, так и клеточный иммунитет относительно короткой продолжительности. В связи с этим маркерами, отражающими качество вакциноиндуцированного иммунитета, являются не только (и не столько) уровни специфических антител, но и показатели клеточного иммунитета, оценка которых имеет отдельные методологические сложности. Важно отметить, что, несмотря на длительный период применения, многие факторы протективного действия данной вакцины не установлены. В частности, не определены вакцинные антигены, индуцирующие Т-клеточный ответ, не установлена продолжительность циркуляции специфических антител и лимфоцитов, ограничены данные об антигенной специфичности гуморального ответа на живую чумную вакцину. Решение этих вопросов и является целью исследования Ляпиной А.М., что определяет его актуальность и научную значимость.

Для достижения поставленной цели Ляпина А.М. впервые использует панель из шести рекомбинантных антигенов чумного микроба высокой степени очистки, представленную белками F1, LcrV, Pla, YopM, YopE и YscF. В сочетании с современными иммунологическими методами, широко используемыми в клинической лабораторной диагностике (твердофазный иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг, реакция бластной

трансформации, оценка цитокинового профиля), это позволило автору получить приоритетные научные данные.

Автором установлено, что маркерами гуморального ответа у привитых живой чумной вакциной является детекция антител к F1, YscF и YopE, причем определение антител к первым двум белкам может быть использовано и у привитых с длительностью поствакцинального периода более года. Показано, что для вакцинированных живой чумной вакциной характерно образование антител одновременно к нескольким антигенам, но могут регистрироваться и нон-респондеры. Определено, что иммунный ответ привитых развивается по Th1/Th2/Th17-типу. Установлены маркеры клеточного ответа – усиление синтеза отдельных цитокинов в ответ на стимуляцию различными антигенами чумного микроба, и продолжительность их детекции.

С точки зрения практической значимости большую ценность имеет разработка в ходе диссертационного исследования экспериментальных иммунологических тестов на основе рекомбинантных антигенов чумного микроба для определения специфических антител у привитых живой чумной вакциной. Автором определены чувствительность и специфичность разработанных тестов, установлено пороговое значение антител к капсульному антигену чумного микроба, позволяющее разграничить наивных и привитых доноров.

Материалы диссертационного исследования прошли апробацию на конференциях различного уровня и отражены в 25 публикациях, в том числе в высокорейтинговых изданиях, индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus (3 оригинальные статьи в Q1 и Q2). Результаты внедрены в научную и педагогическую практику ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

В целом, представленная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, с достаточным объемом исследований и грамотной

статистической обработкой полученных данных. Оформление автореферата выполнено согласно требованиям ВАК, материал проиллюстрирован таблицами и рисунками. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение. Таким образом, на основании автореферата можно заключить, что диссертационное исследование Ляпиной А.М. на тему «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалифицированной работой, в которой решена научная задача, связанная с поиском иммунологических маркеров для оценки качества поствакцинального ответа у привитых живой чумной вакциной и значимая для таких отраслей научного знания, как иммунология и клиническая лабораторная диагностика.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изм. и доп. от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г., 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7 Иммунология и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

Заведующий лабораторией клинической иммунологии
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и
перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук



Кречетова Л.В.

Я, Кречетова Любовь Валентиновна, согласна на сбор, обработку и хранение моих персональных данных (в соответствии с требованием Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.063.01, и включение их в аттестационное дело диссертанта.



Кречетова Л.В.

Заведующий лабораторией клинической иммунологии
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

05 марта 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук Кречетовой Л.В. заверяю:

Ученый секретарь

к.м.н., доцент



Павлович С.В.

Дата: «5» марта 2025 г.

Контактная информация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, E-mail: info@oparina4.ru; Тел.: +7 (495) 531-44-44; Сайт: https://ncagp.ru/index.php?t8=3&pr_p_object_doc=467

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Ляпиной Анны Михайловны** «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Специфическая профилактика инфекционных заболеваний в настоящее время является признанным лидером с медицинской и экономической точек зрения в способах защиты здоровья человека. Несмотря на достигнутые успехи в этом направлении остаются вопросы, требующие своего разрешения. Так, определение критериев иммунологической эффективности вакцинации, определяющей степень защиты индивидуума, сохраняет свою безусловную актуальность, а представленное исследование, посвященное изучению маркеров протективного иммунитета после введения живой чумной вакцины с использованием широкой панели высокоочищенных рекомбинантных белков возбудителя, позволяет сделать шаг вперед в решении данной проблемы.

Задачи по изучению гуморального и клеточного иммунитета в разные периоды после вакцинации потребовали адаптации современных методов ТИФА и иммуноблота для использования рекомбинантных сенситинов и были успешно решены.

Использование панели высокоочищенных рекомбинантных белков возбудителя чумы – F1, LcrV, Pla, YopM, YopE и YscF, позволило автору получить новые данные относительно характера и особенностей специфического адаптивного иммунного ответа, его продолжительности. Новаторскими являются предложения автора относительно возможных маркеров качества поствакцинального иммунитета, индуцированного живой чумной вакциной. Разработаны экспериментальные иммунотесты

для выявления иммунных антител и определена их диагностическая информативность.

Использование современных, высоко чувствительных иммунологических методов и качество рекомбинантных белков, взятых в работу, адекватный поставленным задачам дизайн исследования, корректные подходы к статистическому анализу полученных данных не оставляют сомнения в достоверности представленных результатов.

Диссертация прошла качественную апробацию в виде обсуждения материалов исследования на конференциях различного уровня, в том числе международных конгрессах, посвященных вопросам иммунологии, микробиологии и вакцинации. Имеется достаточное количество публикаций (25 работ), 3 из которых опубликованы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus (Q1 и Q2).

Содержание автореферата позволяет говорить о том, что диссертационная работа Ляпиной Анны Михайловны выполнена на высоком методическом уровне, содержит новые данные по изучаемому вопросу и является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития иммунологии и клинической лабораторной диагностики. Вопросов и принципиальных замечаний к материалу, представленному в автореферате, нет.

Заключение

Работа Ляпиной А.М. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изм. и доп. от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г., 16.10.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения

искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Заведующий Лабораторией бруцеллеза
и природно-очаговых инфекций Испытательного
центра подразделения ``Институт вирусологии им. Д.И.
Ивановского``

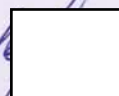
кандидат медицинских наук



Ю.К. Кулаков

Я, Кулаков Юрий Константинович, согласен на сбор, обработку и хранение моих персональных данных (в соответствии с требованием Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.063.01, и включение их в аттестационное дело диссертанта.

05 марта 2025 г.



Ю.К. Кулаков

Подпись кандидата медицинских наук Ю.К. Кулакова заверяю
Ученый секретарь - кандидат биологических наук
Сысолятина Елена Владимировна.
Тел.: +7 (499) 193-71-71.



Контактная информация

Национальный исследовательский центр эпидемиологии и вирусологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Институт вирусологии имени Д.И. Ивановского Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.16, E-mail: info@virology.ru; Тел.: +7 (499) 193-55-59, Факс: +7 (499) 190-28-67. Сайт: <https://gamaleya.org/about/institut-virusologii/>

Отзыв на автореферат

диссертации Ляпиной Анны Михайловны «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Одним из ключевых направлений инфекционной иммунологии и вакцинологии является изучение механизма формирования иммунной защиты, ее продолжительности, поиск коррелятов протекции против инфекций. При этом исследования данных вопросов в отношении конкретного инфекционного заболевания и вакцины от него вносят существенный вклад в становление представлений об общих закономерностях вакцинального процесса. В автореферате четко обоснована актуальность проведенного исследования и проблемы вакцинации против чумы. В частности, подчеркивается отсутствие иммунологических маркеров, пригодных для однозначной оценки поствакцинального иммунитета, что в немалой степени связано с узким спектром изученных белков чумного микроба как потенциальных кандидатов для определения коррелятов протекции. Поэтому работа Ляпиной А.М., посвященная выявлению особенностей гуморального и клеточного иммунитета у привитых живой чумной вакциной в разные сроки после вакцинации с помощью разработанных экспериментальных иммунотестов и расширенной панели рекомбинантных белков чумного микроба F1, LcrV, Pla, YopM, YopE, YscF своевременна, актуальна, а полученные ею данные новы и значимы для решения обозначенной проблемы.

Методические подходы, используемые автором для достижения поставленной цели, создание экспериментальных тестов на основе традиционных иммунологических методов, достаточная выборка субъектов исследования, качественный анализ полученных данных, в том числе за счет квалифицированного подбора статистических приемов, позволяют судить о достоверности результатов и закономерности сделанных выводов.

Автореферат написан хорошим языком, содержит иллюстративный материал и дает полное представление о сути и объеме проведенной работы.

В положениях, выносимых на защиту, характеризуется роль изученных белков в формировании гуморального иммунитета после

вакцинации живой чумной вакциной; отмечается поляризация иммунного ответа по смешанному, Th1/Th2/Th17-типу с указанием вклада изученных иммуногенов в индукцию цитокинов каждого пути; подчеркивается долговременность реакций клеточного иммунитета; приводятся данные о чувствительности и специфичности разработанных экспериментальных тест-систем на основе рекомбинантных белков. Выводы логично вытекают из поставленных задач и не только содержат новые данные, но и открывают перспективы дальнейших исследований.

Материалы диссертации широко обсуждены на всероссийских и международных конференциях. Публикации в высокорейтинговых журналах (3 статьи в изданиях, включенных в международную базу данных Web of Science (Q1 и Q2), всего – 25 публикаций по теме диссертации) также свидетельствуют о хорошей апробации представленной работы. Замечаний по автореферату нет.

Таким образом, рецензирование автореферата и ознакомление с работами автора, опубликованными в печати, позволяют считать, что диссертационное исследование Ляпиной А.М. на тему «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной», выполненное под руководством доктора медицинских наук, профессора Елисеева Юрия Юрьевича; доктора медицинских наук, профессора Федоровой Валентины Анатольевны и представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалифицированной работой, в которой решена актуальная для иммунологии и клинической лабораторной диагностики научная задача – определение специфичности и длительности гуморального и клеточного поствакцинального иммунитета у доноров, вакцинированных живой чумной вакциной, с использованием панели рекомбинантных белков F1, LcrV, Pla, YopM, YopE, YscF для определения иммунологических маркеров, перспективных для оценки качества иммунного ответа на ЖЧВ в экспериментальных иммунотестах.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изм. и доп. от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г., 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Ненашева Наталья Михайловна
доктор медицинских наук (14.03.09),
профессор, заведующий кафедрой аллергологии
и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Я, Ненашева Наталья Михайловна, согласна на сбор, обработку и хранение моих персональных данных (в соответствии с требованием Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.063.01, и включение их в аттестационное дело диссертанта.

Ненашева Н.М. 

Подпись профессора Н.М. Ненашевой заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор

Чеботарева Т.А.

«07» марта 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования Министерства
здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1
Тел.: +7 (499) 252-21-04; e-mail: rmapo@rmapo.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ляпиной Анны Михайловны «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.2.7. Иммунология, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Диссертационная работа Ляпиной А.М. исследует особенности гуморального и клеточного иммунного ответа на вакцинацию живой чумной вакциной (ЖЧВ). Данная вакцина представляет собой аттенуированный штамм чумной бактерии, используемый для профилактики чумы с середины XX века. Хотя ЖЧВ имеет богатый опыт «полевого» применения, до сих пор не разработаны объективные критерии для оценки ее эффективности и продолжительности защитного иммунитета. Следует отметить, что отсутствие таких критериев (маркеров) является ограничивающим фактором при создании новых безопасных противочумных вакцин, а также для формирования стратегии вакцинации населения в случае вспышки заболевания, активные природные очаги которого широко представлены на территории нашей страны. Эти факты подчеркивают актуальность работы Ляпиной А.М., посвященной определению иммунологических маркеров, перспективных для оценки качества иммунного ответа на живую чумную вакцину в экспериментальных иммунотестах.

В своем исследовании Ляпина А.М. впервые использовала панель высокоочищенных рекомбинантных антигенов чумной бактерии F1, LcrV, Pla, YopM, YopE и YscF в качестве сенситинов для комплексной оценки иммунного ответа у привитых ЖЧВ доноров. Группы доноров были сформированы, чтобы оценить как ранний, так и отдаленный ответ на вакцинацию. Для характеристики гуморального ответа были применены два варианта иммуноферментного анализа – ТИФА и иммуноблоттинг, клеточного – оценка пролиферативной и цитокин-образующей функции лимфоцитов *in vitro*. Экспериментальные данные подвергнуты адекватной статистической

обработке. В целом, работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и достаточном экспериментальном материале.

Новизна представленной работы заключается в установлении антигенной специфичности и длительности реакций адаптивного иммунитета, индуцированного вакцинацией ЖЧВ. Автором впервые показано, что помимо антител к капсульному антигену F1, у привитых ЖЧВ образуются антитела к ряду антигенов системы секреции третьего типа. Установлена роль отдельных белков возбудителя чумы в поляризации иммунного ответа по Th1, Th2 или Th17 пути. Обнаружены маркеры раннего и отдаленного ответа на вакцинацию.

Практическим результатом диссертационной работы является разработка экспериментальных иммунологических тестов для оценки качества поствакцинального гуморального противочумного иммунитета методами ТИФА и иммуноблоттинга, чувствительность и специфичность которых также были охарактеризованы автором. Разработанный алгоритм исследования иммунного ответа может быть адаптирован для других вакцин.

Автореферат написан грамотным языком, логично выстроен. Выводы обоснованы, соответствуют заявленным задачам, отражают научные положения, выносимые на защиту, и логически вытекают из содержания работы. Материалы диссертации были обсуждены на большом количестве научных конференций и отражены в 25 публикациях (включая 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и/или индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus (Q1 и Q2)). Нареканий к представленному автореферату нет.

Заключение. На основании ознакомления с авторефератом можно заключить, что диссертационное исследование Ляпиной А.М. на тему «Особенности иммунного ответа у людей, вакцинированных живой чумной вакциной», представленное на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук, является самостоятельно выполненной, завершённой научно-квалифицированной работой, в рамках которой решена научная задача по определению перспективных иммунологических маркеров гуморального и клеточного иммунного ответа, индуцированного живой чумной вакциной, и создания экспериментальных тестов для их оценки, имеющая важное значение для развития иммунологии и клинической лабораторной диагностики.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изм. и доп. от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г., 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7 Иммунология и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

Согласна на обработку моих персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта.

Заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский

Университет» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



С.М. Юдина

28.02.2025

Подпись профессора Юдиной С.М. заверяю

Начальник УК ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ



Сорокина Н.Н.

Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

Тел.: (4712) 58 81 32 e-mail: kurskmed@mail.ru, <http://www.kurskmed.com>