

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Карцевой Алены Сергеевны
«Механизмы иммунитета при экспериментальной туляремии на мышинной
модели», представленной на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальностям 1.5.6. Биотехнология и 1.5.11.
Микробиология

Актуальность выбранной темы диссертационной работы Карцевой Алены Сергеевны не вызывает сомнений. Широкая распространенность активных природных очагов туляремии, высокая вирулентность *F. tularensis* и регулярные случаи заболевания населения обуславливают особое внимание к вопросам профилактики и всестороннему изучению механизмов адаптивного иммунитета данного инфекционного заболевания. Для вакцинопрофилактики туляремии в РФ и ряде стран СНГ используют живую туляремииную вакцину. Живая туляремиинная вакцина является одной из самых эффективных бактериальных вакцин, при этом обладает высокой остаточной вирулентностью для лабораторных животных, что коррелирует с высоким процентом осложнений, возникающих при массовой иммунизации населения. Несмотря на большой объем исследований, посвященных изучению поствакцинального иммунитета против туляремии, вопрос иммунологических критериев оценки протективной эффективности вакцинации остается открытым, что подтверждает необходимость и актуальность комплексного исследования механизмов иммунитета при туляремии.

Цель работы, несомненно, актуальна и для ее достижения диссертант выполнил ряд задач: проведен сравнительный анализ протективных свойств модифицированных штаммов *F. tularensis* 15/23-1 Δ recA и *F. tularensis* 15/23-1/sodB Δ recA с существующей туляремиинной вакциной на основе штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ при подкожном заражении мышей природными штаммами *F. tularensis* 503 subsp. *holartica* и *F. tularensis* Schu subsp. *tularensis* в отдаленные сроки экспериментальной туляремии; проведено сравнение клеточных реакций у мышей линии BALB/c в раннюю фазу иммунного ответа на иммунизацию модифицированными штаммами *F. tularensis* 15/23-1 Δ recA и *F. tularensis* 15/23-1/sodB Δ recA и вакцинным штаммом *F. tularensis* 15 НИИЭГ; проведено сравнение субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов у мышей после иммунизации модифицированными штаммами *F. tularensis* 15/23-1 Δ recA и *F. tularensis* 15/23-1/sodB Δ recA и живой туляремиинной вакциной в эффекторную фазу иммунного ответа и отдаленные поствакцинальные сроки; оценена эффективность формирования и длительность сохранения Т-клеточной иммунологической памяти у мышей при их иммунизации модифицированными

штаммами *F. tularensis* 15/23-1 Δ *recA* и *F. tularensis* 15/23-1/*sodB* Δ *recA* и живой туляремийной вакциной; определены иммунологические критерии оценки протективного противотуляремийного иммунитета на мышинной модели.

Научная новизна исследования состоит в том, что автором диссертационного исследования установлено, что использованные в работе модификации генома *F. tularensis* (в генах *iglC*, *recA* и *sodB*) не влияют на напряженность и длительность иммунитета, но при этом снижают реактогенность рекомбинантных штаммов *F. tularensis* 15/23-1 Δ *recA* и *F. tularensis* 15/23-1/*sodB* Δ *recA*, по сравнению с исходным вакцинным штаммом *F. tularensis* 15 НИИЭГ, о чем свидетельствует более низкий уровень TNF- α в сыворотке крови мышей на 3-5 сут после иммунизации. Показано, что длительность поствакцинального иммунитета у мышей зависит от подвиговой принадлежности природного заражающего штамма: заражение природным штаммом *F. tularensis* 503 того же подвида *holarctica*, что и вакцинный штамм, обеспечивает 100 % защиту в течение 180 сут после вакцинации; заражение природным штаммом *F. tularensis* Schu подвида *tularensis* – приводит к ослаблению защиты с увеличением поствакцинального периода. Описаны изменения уровней экспрессии 5 маркеров активации (CD69, CD25, CD30, CD28 и CD86) на поверхности лимфоцитов в крови и селезенке мышей линии BALB/c в раннюю фазу иммунного ответа при иммунизации рекомбинантными штаммами *F. tularensis* 15/23-1 Δ *recA* и *F. tularensis* 15/23-1/*sodB* Δ *recA* и живой туляремийной вакциной. Показана динамика изменения субпопуляционного состава Т-клеток памяти в зависимости от времени, прошедшего после иммунизации штаммами *F. tularensis*. Выявлено, что продолжительность специфичной защиты мышей от природного штамма *F. tularensis* Schu subsp. *tularensis* находится в прямой зависимости от функциональной активности T_{ЕМ} и T_{СМ}.

Практическая значимость диссертационной работы Карцевой А.С. подтверждается представленной в автореферате информацией о предложенных иммунологических критериях оценки протективной эффективности существующей и разрабатываемых противотуляремийных вакцин на основе аттенуированных штаммов *F. tularensis*, созданной Базе данных «Показатели противотуляремийного иммунитета на модели мышей линии BALB/c» и использовании материалов диссертации в учебных программах при ФБУН ГНЦ ПМБ.

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается проведением исследований современными методами, в соответствии с международными рекомендациями: для изучения механизмов поствакцинального иммунитета против туляремии были использованы микробиологические,

биотехнологические, биологические, иммунологические и статистические методы исследований.

По теме диссертационного исследования опубликовано 17 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах из списка изданий, рекомендованных ВАК РФ, 1 База данных, 1 статья в прочих изданиях и 12 тезисов в материалах международных и Всероссийских научных конференций.

Заключение

Представленные в автореферате данные свидетельствуют о большом объеме проделанной работы и позволяют заключить, что диссертационная работа Карцевой А.С. «Механизмы иммунитета при экспериментальной туляремии на мышинной модели» представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.6. Биотехнология и 1.5.11. Микробиология, является законченным самостоятельным исследованием, которое полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, и отвечает требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, а ее автор Карцева Алена Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.6. Биотехнология и 1.5.11. Микробиология.

Директор

ФГКУЗ «ПЧС Республики Крым» Роспотребнадзора,

кандидат медицинских наук

(14.00.35 - аллергология и иммунология), доцент

Сергей Николаевич Тихонов

Федеральное государственное казенное учреждение здравоохранения "Противочумная станция Республики Крым" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Адрес: 295023, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Промышленная, 42

Телефон — 8-365-2620417, 8-978-936-81-05

Факс: - 8-365-251-64-03

E-mail: Krimpchs@mail.ru

Подпись директора ФГКУЗ «ПЧС Республики Крым» Роспотребнадзора,

Тихонова Сергея Николаевича заверяю:

Юрисконсульт ФГКУЗ «ПЧС Республики Крым»

Роспотребнадзора

«14» апреля 2023 г.

Наталья Георгиевна Бабенко

