

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующей кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы», доктора медицинских наук, доцента Татаурщиковой Натальи Станиславовны на диссертационную работу Татевосова Виталия Рантиковича на тему: «Иммунотерапия в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология, 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

### Актуальность избранной темы

Болезни органов дыхания (БОД) занимают лидирующее место в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации. Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым острым инфекционным заболеваниям. Заболеваемость ВП остается значимой проблемой в организованных коллективах. Среди военнослужащих она представляет особенно серьезную задачу для медицинской службы, поскольку в 2–3 раза превышает уровень заболеваемости среди гражданского населения. Общий уровень заболеваемости военнослужащих БОД составляет около 42%.

Среди иммуномодуляторов, применяемых для лечения заболеваний дыхательных путей, лидирующие позиции занимают бактериальные лизаты, созданные на основе наиболее распространенных возбудителей неспецифических воспалительных заболеваний данной области. Эти препараты успешно используются более 30 лет в более чем 60 странах мира. Бактериальные лизаты обладают как неспецифическим иммуностимулирующим, так и специфическим (вакциноподобным) действием на возбудителей, из которых они получены.

Отечественный препарат Иммуновак-ВП-4® представляет собой комплекс водорастворимых антигенов из микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli*. Действие бактериальных лизатов, входящих в его состав, включает активацию

антигенпрезентирующих клеток через Toll-подобные рецепторы (TLR-1, TLR-4, TLR-6). Это ускоряет их созревание и усиливает презентацию инфекционных паттернов, а также стимулирует миграцию комплекса «антиген – антигенпрезентирующая клетка» в периферические лимфоидные органы, где запускаются ключевые механизмы противоинфекционного иммунитета.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основные научные положения и выводы диссертации отражают решение поставленных задач и базируются на результатах собственных исследований. Интерпретация полученных данных проведена согласно современных представлений о механизмах развития врождённого иммунитета и клинико-иммунологических особенностях действия Иммуновак-ВП-4®. Формулировку положений, выносимых на защиту, а также выводы следует признать рациональными. При обосновании цели и задач исследования, а также при обсуждении собственных результатов автор использует материалы 226 источника литературы, в том числе 95 иностранных авторов. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, в полной мере обоснованы.

### **Достоверность и новизна**

Достоверность данных, представленных в диссертационном исследовании, не вызывает сомнений. Методы исследования соответствуют решению поставленных задач. Полученные результаты исследования были подвергнуты статистическому анализу с использованием соответствующих адекватных методик. Вышеизложенное свидетельствует о достоверности полученных результатов и сформулированных на их основе выводов и положений. Впервые проведено исследование эффективности иммунотерапии препаратом Иммуновак-ВП-4® по назально-подкожной схеме для комплексного лечения внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения в организованных коллективах, продемонстрировавшее её клиническую эффективность на протяжении 6 месяцев. Установлено снижение

заболеваемости пневмонией и острым риносинуситом у пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, по сравнению с группой на стандартной базисной терапии.

### **Значимость результатов, полученных автором, для науки и практики**

Диссертация Татевосова В.Р. относится к работам как фундаментального, так и прикладного характера. Теоретическую и практическую значимость представляют данные о механизмах действия препарата Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> на продукцию цитокинов в сыворотке крови у военнослужащих нового пополнения с внебольничной пневмонией лёгкого течения. Показана высокая иммунологическая активность Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, которая наряду с активацией системы врожденного иммунитета, характеризуется способностью формирования адаптивного иммунитета к микробам, входящим в состав препарата, что обеспечивает длительный клинический эффект при заболеваниях, связанных с нарушением функции иммунной системы. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности включения препарата Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, в комплексную терапию внебольничной пневмонией лёгкого течения у лиц молодого возраста в организованных коллективах.

### **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертационная изложена на 107 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главы, посвященные материалам и методам исследования, а также результатам, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы из 228 источников, в том числе 133 отечественных и 95 зарубежных. Работа иллюстрирована 3 рисунками и 8 таблицами.

Во введении обосновывается актуальность исследования и аргументируется соответствие диссертации паспортам заявленных научных специальностей, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы включает 5 разделов. В первом разделе раскрывается состояние проблемы внебольничной пневмонии, в том числе и в организованных воинских коллективах. Во 2 и 3 разделе даётся микробиологическая характеристика ВП, а так же данные по заболеваемости ВП в организованных коллективах. 4 и 5 раздел посвящены особенностям иммунопатогенеза и характеристике иммуномодуляторов микробного происхождения. В главе «Материалы и методы» даётся характеристика исследуемых групп, этапы исследования, методы лабораторных и инструментальных обследований, а так же представлена характеристика препарата Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, методы оценки нежелательных явлений при иммунотерапии, методика определения клинической и иммунологической эффективности иммунотерапии и методы статистической обработки полученных данных. Материалы и методы адекватны поставленным задачам, охарактеризованы чётко и подробно.

Глава 3 - результаты собственных исследований включают в себя 4 подраздела. Первый подраздел посвящен изучению нежелательных явлений при применении препарата Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>. Оценка нежелательных явлений у пациентов группы исследования проводилась с использованием специально разработанной анкеты, которую заполняли пациенты в течение 15 дней после введения первой дозы препарата. В этот период оценивались местные и общие реакции на подкожное введение, такие как болезненность, гиперемия ( $\geq 1$  см), повышение температуры тела, головная боль, недомогание, боли в суставах и мышцах. Отмечено, что препарат Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> хорошо переносился участниками исследования. В остальных подразделах приводится подробная характеристика иммунологических и клинических эффектов иммунотерапии пациентов с ВП лёгкого течения препаратом Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, а также динамика уровня цитокинов и антител к клеточной стенке микроорганизмов, входящих в состав Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>. Данный важный раздел работы показал, что у военнослужащих с внебольничной пневмонией лёгкого течения, получивших Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, через 6 месяцев наблюдения была

зафиксирована меньшая частота повторных респираторных инфекций по всем изучаемым нозологиям, статистически значимо снижение частоты отмечено в отношении острого риносинусита и пневмонии в группе военнослужащих, получивших иммунотерапию препаратом Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную базисную терапию.

Так, в течение 6-месячного периода наблюдения после лечения повторно пневмонию перенесли 3 (9%) пациента основной группы и 15 пациентов (28%) в группе сравнения ( $p = 0,031$ ), а острый риносинусит – 9 пациентов (17%) из группы сравнения, в то время как в основной группе случаев острого риносинусита через 6 месяцев не наблюдалось ( $p = 0,012$ ). Включение Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> в схему комплексного лечения внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения в организованных коллективах способствует достоверному снижению активности системного воспаления, что проявляется в снижении уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови. На начальном этапе у военнослужащих нового пополнения из обеих групп уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови находился на верхней границе нормы ( $<5$  нг/мл), что может быть связано с активизацией Т-лимфоцитов. В процессе активации сигнального пути TAK1-независимой передачи сигнала происходит транслокация NF- $\kappa$ B в ядро, что способствует продукции ИЛ-1 $\beta$ , который в свою очередь привлекает нейтрофилы в очаг воспаления. Интересным является наблюдаемое разнонаправленное изменение уровня ИЛ-1 $\beta$  через 15 дней ( $p=0,05$ ) и через 6 месяцев ( $p=0,002$ ) после выписки из стационара. В группе пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, было зафиксировано значительное снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  – с 5,3 (2,1–13,1) пг/мл до 2,0 (1,1–4,6) пг/мл через 15 дней ( $p=0,05$ ), а через 6 месяцев до 1,8 (0,7–3,1) пг/мл ( $p=0,008$ ), в то время как в группе контроля таких изменений не наблюдалось ( $p=0,99$  через 15 дней,  $p=0,33$  через 6 месяцев). Разница медиан между группами через 15 дней составила 3,1 [95% ДИ = от 0,1 до 7,5] пг/мл, а через 6 месяцев – 4,1 [95% ДИ = от 0,5 до 10,8] пг/мл ( $p=0,01$ ).

Аналогичную динамику показал уровень ИЛ-6, с разницей в значениях через 15 дней ( $p=0,05$ ) и через 6 месяцев ( $p=0,05$ ). Изначально уровни ИЛ-6 в обеих группах не различались ( $p=0,58$ ), однако через 15 дней в группе с применением Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> отмечалось значительное снижение уровня ИЛ-6 с 9,2 (6,1–34,2) пг/мл до 3,3 (1,7–14,8) пг/мл ( $p=0,04$ ), что сделало его значительно ниже, чем в контрольной группе (3,3 (1,7–14,8) пг/мл против 9,1 (8,4–9,8) пг/мл,  $p=0,04$ ). Разница медиан составила 5,7 [95% ДИ = от 4,3 до 7,1] пг/мл. Через 6 месяцев уровень ИЛ-6 в группе с Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> оставался ниже исходного уровня (4,4 (1,6–7,2) пг/мл,  $p=0,05$ ) и ниже, чем в группе контроля (4,4 (1,6–7,2) пг/мл против 8,7 (8,2–10,1) пг/мл,  $p=0,05$ ), с разницей медиан 4,2 [95% ДИ = от 2,1 до 7,4] пг/мл (рисунок 3).

Что касается уровней ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$ , то существенных изменений в сыворотке крови в обеих группах на всех этапах исследования (исходно, через 15 дней и через 6 месяцев) не было зафиксировано.

Исходно концентрация ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови пациентов группы контроля и пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, были сопоставимы ( $p=1,00$ ). Дальнейший анализ показал, что динамика данного показателя в группах исследования различается ( $p=0,009$  – через 15 суток,  $p=0,05$  – через 6 месяцев) (рисунок 3в). На 15 сутки у пациентов из основной группы концентрация ИФН- $\gamma$  на фоне применения Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> снизилась с 175,3 (58,5–301,4) пг/мл до 75,0 (65,0–103,4) пг/мл ( $p=0,02$ ), в то время как у пациентов из группы контроля без применения Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> значение данного показателя оставалось без изменений относительно исходного уровня ( $p=0,57$ ). Различия между группой контроля и группой Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> через 15 суток после начала исследования были статистически значимы: 75,0 (65,0–103,4) пг/мл против 157,7 (120,1–246,0) пг/мл ( $p=0,02$ ), разница медиан 82,6 [36,9–140,2] пг/мл. Через 6 месяцев при применении Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup> отмечалось дальнейшее уменьшение концентрации ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови до 70,5 (62,5–141,5) пг/мл ( $p=0,009$  по сравнению с исходным уровнем), в то время как в контрольной группе данный показатель составил 116,4 (94,5–221,1)

пг/мл ( $p = 0,05$  по сравнению с контролем), разница медиан между группами составила 45,8 [19,0–94,2] пг/мл.

В главе, посвященной обсуждению результатов, автор суммирует полученные данные и интерпретирует их с учетом известных фактов, подробно изложенных в обзоре литературы. Пять сформулированных выводов непосредственно вытекают из собственных исследований автора и отражают решение задач и достижение цели исследования.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, из которых 4 были опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Принципиальных замечаний по научному содержанию диссертации и её оформлению нет.

#### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора включает написание обзора литературы, разработку дизайна исследования, выполнение клинического обследования 88 военнослужащих нового пополнения, поступивших на стационарное лечение по поводу внебольничной пневмонии лёгкого течения. Автор также провёл их иммунизацию препаратом Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, получил биоматериал для иммунологических исследований, выполнил анализ и интерпретацию полученных данных, а также подготовил и оформил научные публикации.

#### **Вопросы и рекомендации к диссертационной работе**

1. Какие преимущества дает применение бактериальных лизатов у этой группы пациентов по сравнению с другими иммуномодуляторами?
2. Чем обосновано применение назально-подкожной схемы ВП-4?

#### **Заключение**

Диссертация Татевосова Виталия Рантиковича на тему: «Иммунотерапия в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у

военнослужащих нового пополнения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология, 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по совершенствованию методов лечения и профилактики внебольничной пневмонии лёгкого течения у лиц молодого возраста в организованных коллективах, путем применения препарата Иммуновак-ВП-4<sup>®</sup>, что представляет высокую значимость для теоретической и практической медицины, в частности, терапии, пульмонологии и иммунологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п.п. 9,10 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Татовосов Виталий Рантикович, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология, 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Заведующая кафедрой клинической иммунологии,  
аллергологии и адаптологии ФНМО МИ РУДН,  
доктор медицинских наук(14.00.36. Аллергология и иммунология  
(медицинские науки)),  
доцент

Татаурщикова Наталья Станиславовна

«21» 04 2025 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"; адрес:117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; тел.: +7 (499) 936-87-87; эл. почта: rudn@rudn.ru; сайт: <https://www.rudn.ru>.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Татауршиковой Н.С. удостоверяю:

Ученый секретарь ученого совета РУДН,  
доктор исторических наук,  
профессор



Курылев К.П.