

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической медицины Частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»», Жесткова Александра Викторовича на диссертационную работу Абрамовой Натальи Дмитриевны на тему: «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.34 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, подчеркнула необходимость детального изучения механизмов мукозального иммунитета, которые играют ключевую роль в защите слизистых оболочек дыхательных путей от вирусов. Важнейшую функцию в распознавании вирусных агентов и запуске иммунного ответа выполняют рецепторы, распознающие паттерны (PRR – pattern recognition receptors).

Исследования показывают, что SARS-CoV-2 использует различные стратегии для уклонения от врожденного иммунного ответа, в том числе подавляет активацию PRR-сигнальных путей. Это приводит к снижению выработки противовирусных факторов и нарушению регуляции воспалительных реакций, что может способствовать более тяжелому течению заболевания. Однако остаются нерешенными вопросы, касающиеся особенностей PRR-опосредованных механизмов в контексте мукозального иммунитета при SARS-CoV-2 и их влияния на исход инфекции.

Анализ экспрессии факторов врожденного иммунитета и функционирования адаптивного звена иммунной системы на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей при коронавирусной инфекции позволит глубже понять патогенез COVID-19, а также разработать новые стратегии иммунотерапии и вакцинопрофилактики. Научно-квалификационная работа Абрамовой Натальи Дмитриевны посвящена актуальной теме – изучению экспрессионного профиля молекул врожденного иммунитета и механизмов адаптивного иммунитета на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей в контексте заболевания COVID-19.

В данной работе была исследована экспрессия рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета в рамках мукозальной иммунной системы при COVID-19, а также проведена оценка экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациентов, перенесших это заболевание.

Учитывая единичные работы, посвященные исследованию врожденных и адаптивных механизмов мукозального иммунитета при заболевании COVID-19, поставленная автором цель - является корректной, обоснованной и значимой.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основываясь на глубоком анализе литературных данных, диссертант корректно выбрала иммунологические маркеры и методики комплексного

исследования. Именно в этом направлении и проведены основные исследования и получены убедительные данные.

Основные положения, выводы и рекомендации, изложенные в научно-квалификационной работе Абрамовой Н.Д., обоснованы экспериментальными данными, базируются на достаточном объеме фактических результатов, наличии репрезентативного количества образцов биоматериала и анализе полученных данных с применением современных методов статистического анализа.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность результатов, сформированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом клинического материала (91 пациент), тщательном подходе к выбору лабораторных методов исследования, а также применением статистических методов обработки полученных результатов.

Автором впервые был оценен экспрессионный профиль молекул врожденного мукозального иммунитета у пациентов как со среднетяжелым течением заболевания COVID-19, так и у перенесших исследуемую инфекцию. Было проанализировано изменения в уровне экспрессии генов рецепторного и эффекторных молекул врожденного иммунитета в зависимости от вирусного штамма. Автором было показано изменения экспрессионного профиля факторов врожденного иммунитета на локальном уровнях у лиц, перенесших заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2 с хроническими сопутствующими патологиями.

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

В рамках проведенной научной работы получены результаты, которые могут быть использованы при создании подходов, учитывающих состояние мукозального иммунитета при выборе тактики лечения, что позволит снизить риск осложнений и уменьшить уровень летальности среди различных категорий пациентов. Разработанный алгоритм изменения в экспрессионном профиле молекул врожденного иммунитета могут быть применен при разработке новых биомаркеров, что повысит эффективность скрининга и мониторинга уязвимых групп населения. Комплексный подход, включающий анализ экспрессии генов иммунных факторов и продукции цитокинов на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей, позволит внедрять персонализированные стратегии лечения для оптимизации терапевтических вмешательств.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации нашли применение и включены в программы обучения студентов при подготовке специалистов по направлениям «Медико-профилактическое дело», «Лечебное дело», «Педиатрия», «Фармация», «Стоматология» на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Результаты проведенного исследования соответствуют пункту п. 2 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии» и п. 6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов» паспорта специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По результатам исследования автором опубликовано 15 печатных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе 4 научные работы индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, и включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета. 1 статья включенная в Перечень ВАК при Минобрнауки России («Медицинский вестник МВД»); 1 монография (глава в книге «Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID-19: Лечение и Реабилитация», Издательство «Группа МДВ») и 6 иных публикаций в изданиях таких изданиях, как «Российский иммунологический журнал», «Терапия», «Терапевтический архив», «Пульмонология», «Инфекция и иммунитет» 3 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Содержание и оформление диссертационной работы**

Содержание научно-квалификационной работы изложено логически, последовательно, имеется все необходимые разделы. Диссертационная работа изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 5 таблицами, 35 рисунками. Библиографический список включает 170 источников, в том числе 14 отечественных, 156 зарубежных.

Во «Введении» отражены актуальность темы исследования, сформированы цель и задачи, обоснована новизна и практическая значимость работы, описаны методы исследования, положения, выносимые на защиту, отражены данные о внедрении полученных результатов в учебный процесс, апробации результатов и личный вклад автора в работу.

В первой главе автор приводит обзор литературы по теме исследования, которая имеет 3 подглавы. Повествование начинается с анализа литературы на тему новой коронавирусной инфекции. Автор подробно проанализировала происхождение и распространённость и морфологию вируса SARS-CoV-2, подробно изложила основные клинические проявления и иммунопатогенез заболевания COVID-19. Наибольшее внимание в обзоре литературе автор уделяет факторам врожденного иммунитета, подробно описываются особенности иммунологической защиты, роли факторов врожденного иммунитета и механизмам адаптивного иммунитета, при заболевании COVID-19. Обзор литературы включает достаточное количество источников и освещает современное состояние изучаемой проблеме.

Во второй главе представлено описание методологии исследования. Автор приводит характеристику включенных в исследование клинических групп, дизайн и методы исследования, статистическую обработку полученных результатов. Используемые иммунологические методы исследования, среди которых выделение РНК/ДНК сорбционным методом, постановка реакции обратной транскрипции, полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, являются адекватными и современными, обеспечивают высокую достоверность полученных данных.

Третья глава «Результаты и обсуждение» отражает результаты собственных исследований автора и включает 6 подпунктов. Последовательно представлены

данные по изучению локального ответа со стороны изучаемых компонентов рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета у группы здоровых лиц.

В работе представлены данные об экспрессии генов молекул врожденного иммунитета в слизистых оболочках верхних дыхательных путей у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, а также у тех, кто перенес это заболевание. Установлено, что у пациентов с среднетяжелым течением инфекции наблюдается дисбаланс в экспрессионном профиле молекул врожденного иммунитета на уровне слизистой носоглотки. В частности, в первые дни болезни отмечается снижение экспрессии генов рецепторного аппарата врожденного иммунитета, сопровождающееся повышением экспрессии эффекторных молекул (*IL1 $\beta$* , *IL28*, *TNF $\alpha$* ).

Описаны результаты анализа экспрессионного профиля факторов врожденного иммунитета в области входных ворот инфекции у лиц, перенесших COVID-19. Автор установила, что спустя 4 месяца после заболевания в ротоглотке отмечается снижение экспрессии генов *TLR3*, *TLR7*, *IL1 $\beta$*  и *IL28*, в то время как в носоглотке наблюдается их общее увеличение.

Также представлены данные о состоянии адаптивного иммунитета на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей. У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 выявлено повышение продукции секреторных sIgA, специфичных к вирусу SARS-CoV-2, а также увеличение выработки цитокинов, участвующих в активации клеточного иммунного ответа.

Полученные результаты сопоставлены с результатом ряда работ других исследователей, сопровождаются рисунками и таблицами. В заключении автор не только обобщает полученные данные, но и приводит алгоритм изменений в экспрессионном профиле молекул врожденного иммунитета.

На основании полученных результатов сформированы корректные и объективные выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и резюмирует выводы диссертационной работы Н.Д. Абрамовой.

### **Замечания по содержанию и оформлению диссертации**

В представленной работе имеются отдельные стилистические, пунктуационные погрешности, не носящие принципиальный характер, которые не снижают научной и практической значимости исследования. Замечаний по диссертационному исследованию нет, но тем не менее при ознакомлении работой возник ряд вопросов для обсуждения:

1. Какой был исход у пациентов со среднетяжелым течением заболевания COVID-19?
2. Какие дальнейшие перспективы работы Вы видите?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Абрамовой Натальи Дмитриевны на тему: «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2», выполненная под руководством

