

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,
академик РАН, доктор медицинских наук

 О.А. Свитич

« 26 » ноября 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о значимости диссертационной работы Решетниковой Ирины Дмитриевны на тему «Особенности формирования постинфекционного и вакцинального иммунитета к SARS-COV-2 у работников медицинских организаций», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на то, что с момента окончания одной из наиболее масштабных пандемий COVID-19 в истории прошло уже более двух лет, эпидемиологическая угроза сохраняется в связи с продолжающейся циркуляцией и мутацией вируса SARS-CoV-2, появлением новых контагиозных штаммов и недостаточной изученностью отдаленных последствий инфекции.

Медицинские работники остаются одной из наиболее эпидемиологически значимых групп риска в связи с профессиональным контактом с инфицированными пациентами. В этой связи ключевое значение приобретает изучение особенностей формирования популяционного иммунитета у данного контингента. Особый научный интерес представляют вопросы длительности и эффективности постинфекционного и поствакцинального иммунитета, включая перекрестную защиту от новых геновариантов вируса.

Иммунный ответ при COVID-19 обеспечивается кооперацией гуморального и клеточного звеньев адаптивного иммунитета. Однако защита не является пожизненной; ее эффективность по данным исследований, снижается в среднем в период от 6 до 30 месяцев. Важными прогностическими факторами являются не только уровень антител, но и их авидность, а также состояние клеточного иммунитета, который может активироваться ранее гуморального и играть решающую роль в условиях неэффективности гуморального ответа. Кроме того, недостаточно изучена роль мукозального иммунитета и микробиоты респираторного тракта, который служит первым барьером на пути инфекции.

Таким образом, в условиях продолжающейся эволюции вируса, комплексное исследование особенностей врожденного и адаптивного иммунитета у медицинских работников, как группы высокого риска инфицирования, представляет существенную научно-практическую значимость для оптимизации эпидемиологического надзора и разработки стратегий защиты групп профессионального риска.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Решетниковой Ирины Дмитриевны «Особенности формирования постинфекционного и вакцинального иммунитета к SARS-COV-2 у работников медицинских организаций» выполнена в полном соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Область диссертации соответствует пп. 2, 3, 5, 6, 9 Паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) : п. 2. - Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; п. 3. - Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой, противопаразитарной иммунной защиты; п. 5. - Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний; п. 6 - Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов; п.9 - Разработка и усовершенствование методов оценки качества постинфекционного и поствакцинального иммунитета, эффективности и безопасности новых вакцинных препаратов.

Новизна исследования и полученных результатов

Настоящее исследование позволило получить принципиально новые данные о динамике формирования популяционного иммунитета к COVID-19, охватывающие как начальную фазу пандемии, так и период ее завершения в условиях массовой вакцинации.

Впервые для Республики Татарстан установлены общие закономерности и выявлены региональные особенности эпидемического процесса и иммунной реактивности к SARS-CoV-2 у медицинских работников.

Научная новизна работы определяется рядом впервые проведенных исследований. Так, представлен региональный сероэпидемиологический мониторинг: в довакцинальный период проведен широкомасштабный анализ, выявивший гетерогенность серопревалентности среди различных групп населения и медицинских работников в разрезе муниципальных образований. Эти данные были включены в государственный доклад Российской Федерации за 2022 год.

Впервые осуществлена комплексная оценка иммунного ответа: врожденного и адаптивного иммунитета у медицинских работников - реконвалесцентов COVID-19 с анализом влияния временных, демографических и профессиональных факторов, что позволило идентифицировать различные типы иммунного реагирования на инфекцию. Проведен глубокий анализ иммунных механизмов.

Впервые выполнена комплексная характеристика как системного (антиген-специфический Т-клеточный иммунитет, цитокиновый профиль), так и мукозального звена иммунитета (локальный цитокиновый профиль, функциональная активность иммунокомпетентных клеток) у медицинских работников на разных этапах реконвалесценции, после вакцинации и на отдаленных постинфекционных сроках.

Впервые для популяции г. Казань установлена распространенность и оценена значимость полиморфизмов генов TLR-2 и TLR-4 человека. Показана прогностическая роль изменения экспрессии TLR-2 на мононуклеарах периферической крови в ранний период реконвалесценции для развития дисбаланса иммунного ответа. Результаты вошли в государственный доклад РФ за 2023 год.

Выполнено исследование микробиома и мукозального иммунитета в целевой группе медицинские работники, где впервые выявлены долгосрочные изменения микробиоты верхних дыхательных путей, сопровождающиеся угнетением антимикробных функций нейтрофилов и нарастающей колонизацией условно-патогенными микроорганизмами и грибами.

Таким образом, работа представляет собой уникальный комплекс фундаментальных и прикладных исследований, вносящий значительный вклад в понимание формирования и динамики иммунитета к SARS-CoV-2 в профессиональной группе высокого риска - медицинские работники.

Новизна работы подтверждена свидетельствами о государственной регистрации четырех баз данных: «База данных показателей иммунного статуса у медицинских работников серопозитивных к SARS-CoV-2 (новой коронавирусной инфекции) (в соавт. с И.Г. Мустафиным, Ю.А. Тюриным, Е.В. Агафоновой и др); № 2023620659, 21.02.2023; «База данных серопревалентность к SARS-CoV2 у населения Республики Татарстан в период распространения COVID- 19 с августа по декабрь 2020 г.» (в соавт. с Н.М. Хакимовым, Д.В. Лопушовым); № 2023623264, 28.09.2023; «База данных мониторинга поствакцинального иммунного ответа к новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди населения и медицинских работников Республики Татарстан за период с апреля по октябрь 2022» (в соавт. с Н.М. Хакимовым, Д.В. Лопушовым); № 2024620874, 26.02.2024; «База данных показателей специфического Т-клеточного и гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 у медицинских работников временного инфекционного госпиталя»; № 2024623048, 11.10.2024.

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов

Результаты проведенного диссертационного исследования обладают существенной научной и прикладной ценностью для клинической медицины и иммунологии. Полученные данные вносят значительный вклад в понимание долгосрочных механизмов формирования противовирусного иммунитета у медицинских работников — группы профессионального риска в условиях продолжающейся циркуляции SARS-CoV-2.

Научная значимость работы заключается в впервые выявленных детальных параметрах и динамике системного (гуморального и Т-клеточного) и мукозального иммунного ответа у реконвалесцентов COVID-19 на отдаленных сроках (2.5–3 года после перенесенной инфекции).

Выявлены ключевые патогенетические механизмы длительных нарушений иммунной защиты, включая стойкое угнетение антимикробных функций нейтрофилов и эпителиальных клеток, а также дисбиотические изменения микробиоты верхних дыхательных путей.

Установлена взаимосвязь между клинически значимыми полиморфизмами генов иммунного ответа и особенностями формирования адаптивного иммунитета, что углубляет представления об индивидуальной вариабельности восприимчивости к инфекции.

На основе полученных данных разработаны и научно обоснованы конкретные мероприятия для системы здравоохранения.

Созданы и внедрены три информационно-методических письма для Министерства Здравоохранения и Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан (2022, 2023 гг.), регламентирующие проведение серологического мониторинга среди населения и медицинских работников. Автором предложен алгоритм комплексной оценки иммунного статуса для медицинских работников, как группы риска, включающий оценку гуморального звена (уровень и авидность IgG); анализ клеточного иммунитета с использованием технологии IGRA-ELISPOT («ТиграТест SARS-CoV-2») для персонализированной оценки риска реинфицирования; диагностику состояния мукозального иммунитета верхних дыхательных путей и микробиома.

Разработаны критерии для стратификации рисков и принятия управленческих решений о необходимости и сроках иммунореабилитации и ревакцинации, учитывающие комплекс факторов: тяжесть перенесенной инфекции, вакцинальный статус, возраст и характер профессиональной деятельности.

Таким образом, результаты исследования позволяют перейти от реактивного к проактивному управлению профессиональными рисками у медицинских работников, предлагая инструменты для прогнозирования, ранней диагностики нарушений иммунитета и разработки персонализированных программ профилактики, что в конечном итоге направлено на сохранение здоровья медицинского персонала и устойчивости системы здравоохранения в целом.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно осуществлен концептуальный замысел работы, включая постановку цели и формирование конкретных задач диссертационного исследования. Им лично проведен критический анализ и синтез отечественных и зарубежных литературных источников, что позволило обосновать актуальность и научную новизну работы.

На этапе планирования и организации исследований автор разработал дизайн исследования, сформулировал критерии включения и исключения для формирования репрезентативных выборок, а также создал и систематизировал базы данных.

Непосредственное руководство и контроль за проведением всего комплекса экспериментальных и лабораторных работ также осуществлялись автором. Ключевая роль принадлежит автору в проведении статистического анализа полученных данных, их научной интерпретации, обобщении и формулировании выводов. Им лично разработаны и сформулированы положения, выносимые на защиту, которые являются логическим отражением наиболее значимых результатов исследования.

Автором подготовлены все публикации по теме диссертации, а также написаны рукопись самой работы и автореферат. Во всех соавторских работах его вклад был определяющим на концептуальном, аналитическом и интерпретационном этапах.

Таким образом, личное участие автора заключалось в непосредственной реализации всех стадий исследования — от первоначальной идеи и методологического планирования до получения конкретных научных результатов, их публикации и внедрения в практику. Четкость методологии, репрезентативность данных и применение современных исследовательских подходов, обеспеченные автором, позволили получить достоверные результаты и аргументированные практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Выводы и основные положения диссертационной работы Решетниковой И.Д. могут быть широко использованы в практической работе не только врачей аллергологов-иммунологов, но и врачей смежных специальностей (инфекционистов, эпидемиологов, врачей общей практики, специалистов клинической лабораторной диагностики и др.).

Основные результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе научно-исследовательских лабораторий ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора и Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ; ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова». Результаты исследований внедрены также в образовательный процесс кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиала ФГБОУ

ДПО РМАНПО Минздрава России; кафедр общей патологии, биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; кафедр внутренних болезней и профилактической медицины Высшей школы медицины Центра медицины и фармации Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертации опубликовано 47 работ: 10 научных статей, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, 4 свидетельства о государственной регистрации базы данных; 1 – иная публикация, 32 публикации в материалах международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 305 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 8 глав, включающих обзор литературы, методы исследования, и основную часть работы, которая состоит из 6 глав описания результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, 10 приложений. Работа иллюстрирована 55 рисунками, 65 таблицами. Список литературы содержит 289 источников, в том числе 138 отечественных и 151 – зарубежных авторов.

Во введении автором изложена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, практическая значимость, указаны методы и методология исследования, обоснована степень достоверности и апробация полученных результатов.

В главе 3 представлены результаты масштабного сероэпидемиологического исследования по изучению популяционного иммунитета среди населения и медицинских работников Республики Татарстан на сроках от 5 до 9 месяцев после регистрации первого случая заболевания в регионе в период роста заболеваемости до начала проведения массовой вакцинации против COVID-19.

В главе 4 отражены результаты по формированию гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 у медицинских работников временного инфекционного госпиталя. Автором установлено, что гуморальный иммунный ответ к SARS-CoV-2 отличается индивидуальными вариациями динамики уровней IgM / IgG антител и индексов авидности, зависящими от тяжести перенесенной инфекции и реинфицирования. Установлены тренды формирования IgG и IgM антител к антигенам SARS-CoV-2 в течение первого года после впервые перенесенной новой коронавирусной инфекции. Показано, что через 2,5-3 года у большинства медицинских работников сохраняются защитные уровни высокоавидных антител, причем их значения и индексы авидности выше у лиц, перенесших клинически манифестные формы инфекции. Выявлена положительная корреляция между числом эпизодов инфекции и индексом авидности.

В главе 5 изучен адаптивный клеточный иммунный ответ на антигены SARS-CoV-2 у медицинских работников. Показано, что Т-клеточный иммунитет к SARS-CoV-2 сохраняется у реконвалесцентов COVID-19 через 2,5 – 3 года, особенно у лиц с гибридным иммунитетом и перенёсших среднетяжелые/тяжёлые формы болезни. Вакцинация усиливает и пролонгирует защиту, что критично для групп риска, включая медицинских работников. Индивидуальная вариабельность Т-клеточного ответа связаны с комплексом факторов, среди которых возраст, генетические особенности и профессиональные риски (работа в «красной зоне»). Комбинация естественного и вакцин-индуцированного иммунитета формирует наиболее устойчивую защиту, что подчёркивает важность ревакцинации для лиц с низким Т-клеточным ответом.

В главе 6 показаны особенности гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 у переболевших и вакцинированных жителей Республики Татарстан. В данной главе приведены результаты популяционного исследования среди вакцинированного населения и медицинских работников Республики Татарстан с апреля по октябрь 2022 года (третий год пандемии).

В главе 7, изучены показатели врожденного иммунитета у медицинских работников в период реконвалесценции COVID-19. Получены весомые данные, где показано, что генетические полиморфизмы rs5743708 для TLR-2 и rs4986790 для TLR-4 повышают риск тяжелого течения COVID-19 у медицинских работников, а длительное повышение экспрессии TLR-2 на моноцитах и гранулоцитах периферической крови и снижение уровня цитокина ИФН- γ указывают на персистирующую иммунную дисфункцию.

В главе 8 изучены изменения микробиоты и мукозального иммунитета у медицинских работников после COVID-19. Установлены очень важные данные, которые подтверждают, что перенесенная SARS-CoV-2 инфекция оказывает долгосрочное влияние на микробиоту и иммунитет верхних дыхательных путей. У медицинских работников, перенесших COVID-19, были выявлены стойкие изменения в составе микробиоты и функции мукозального иммунитета. В данном исследовании был проведен анализ этих изменений в ранние сроки реконвалесценции и спустя 2,5–3 года после болезни.

В главе «**Заключение**» обсуждены результаты, полученные автором в сопоставлении с данными научных исследований, проведенных в России и за рубежом. Представленные выводы полностью соответствуют поставленным задачам и в полном объеме их раскрывают. На основании сделанных выводов автором даны практические рекомендации по комплексному подходу к оценке иммунитета с включением исследования IgG антител, степени их авидности, цитологических, иммунологических, микробиологических методов исследования микробиоты верхних дыхательных путей, адаптивного клеточного иммунного ответа к пептидам SARS-CoV-2 S-белка, N, M, ORF3a и ORF7a и врожденного иммунитета для выявления дисфункций противомикробной защиты и выбора стратегии иммунореабилитации и ревакцинации. Построение списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы полностью соответствует всем требованиям ГОСТ, предъявляемым к диссертационным работам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с установленными требованиями.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Представленный в диссертационной работе материал изложен последовательно, логично и аргументированно, что, несомненно, показывает полную осведомленность автора об изучаемой проблеме.

В диссертационной работе наблюдаются редкие опечатки и стилистические недостатки, например, латинское название бактериальных и грибковых патогенов должно быть косым шрифтом, которые не снижают научную и практическую ценность работы.

Вопросы.

1. Среди медицинских работников были лица с постковидным синдромом? Если были, то какие показатели врожденного, адаптивного иммунитета и микробиоты верхних дыхательных путей регистрировались у них?
2. Чем Вы объясняете такие высокие исходные предвакцинальные показатели IgG к SARS-CoV-2 среди медицинских работников с аллергическим ринитом, патологией эндокринной системы и метаболическими нарушениями в сравнении с другими

нозологическими формами заболеваний? Причем у лиц с патологией эндокринной системы и метаболическими нарушениями поствакцинальные IgG регистрировались выше, чем у других групп наблюдения.

3. В практических рекомендациях для медицинских работников, перенесших COVID-19, Вы рекомендуете проводить комплексное обследование с изучением множества показателей с последующим иммунокоррекцией и ревакцинацией. У Вас есть примеры по выполнению рекомендаций по выбору стратегии иммунореабилитации таких медицинских сотрудников?

Рекомендации по использованию материалов диссертации в учебных целях

Материалы диссертационной работы Решетниковой И.Д. могут быть использованы в учебном процессе клинических и теоретических кафедр. Результаты диссертации следует использовать как материал для обучения студентов, врачей-ординаторов, аспирантов, проходящих обучение по клиническим и медико-биологическим специальностям и врачей, повышающих свою квалификацию.

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; кафедр общей патологии, биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; кафедр внутренних болезней и профилактической медицины Высшей школы медицины Центра медицины и фармации Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ при изучении дисциплин иммунология, инфекционные болезни, клиническая лабораторная диагностика, патологическая физиология, клиническая лабораторная диагностика, биохимия, генетика, педиатрия по направлению подготовки (специальности) лечебное дело (31.05.01), медицинская биохимия (30.05.01), фармация (33.05.01), стоматология (31.05.03)

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Решетниковой Ирины Дмитриевны на тему **«Особенности формирования постинфекционного и вакцинального иммунитета к SARS-COV-2 у работников медицинских организаций»** на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии соответствующего научного направления специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) - исследования особенностей врожденного и приобретенного естественным путем или после вакцинации иммунного ответа у медицинских работников – реконвалесцентов COVID-19 для разработки персонализированных рекомендаций по диагностике, вакцинопрофилактике и коррекции иммунных нарушений. Основные положения и выводы диссертации можно квалифицировать, как решение крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от

24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Решетникова Ирина Дмитриевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности - 3.2.7. Иммунология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании конференции отдела Иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Протокол № 5 от 25 ноября 2025 г.)

Отзыв составил:

Зав.лабораторией вакцинопрофилактики
и иммунотерапии аллергических заболеваний
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова,
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор (3.2.7. Иммунология (медицинские науки))



Костинов М. П.

Подпись член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Костинова Михаила Петровича заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова



Васильева А.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова)
105064, Российская Федерация, г. Москва, М. Казенный переулоч, д.5а;
телефон +7(495) 917-49-00; e-mail: meh.inst@mail.ru; Web-сайт : <https://www.instmech.ru>