

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, научного руководителя отделения иммунопатологии взрослых, заведующей клинико-экспертным отделом клиники Федерального государственного бюджетного учреждения “Государственный научный центр “Институт иммунологии” Федерального медико-биологического агентства Латышевой Татьяны Васильевны на диссертационную работу 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 по специальности 3.2.7. Иммунология

### Актуальность темы

В настоящее время, спустя более пяти лет после начала пандемии COVID-19, медицинские работники остаются группой высокого риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в результате профессиональных контактов на рабочем месте. В связи с этим, обращение автора к изучению количественных и качественных характеристик популяционного и индивидуального иммунитета к SARS-CoV-2 у медицинских работников на разных сроках после перенесенной инфекции, несомненно, является актуальным

Исследования, проводимые автором с 2020 года, включают как масштабные популяционные исследования серопревалентности к возбудителю COVID-19 в начальный и заключительный период развития пандемии в Республике Татарстан, так и углубленные комплексные исследования врожденных и адаптивных механизмов иммунного ответа: изучение клеточного и гуморального адаптивного, мукозального иммунитета, микробиоты верхних дыхательных путей и врожденных механизмов иммунной защиты, полиморфизмов генов иммунного ответа, кодирующих TLR-2 TLR-4 и их экспрессии на мононуклеарах периферической крови, цитокиновый профиль на ранних сроках и спустя 2,5 – 3 года после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Результаты исследований расширяют наши знания о формировании постинфекционного и вакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 у работников медицинских организаций и являются научной основой для разработки персонализированных рекомендаций по диагностике, вакцинопрофилактике и коррекции иммунных нарушений в этой социально значимой группе риска. В связи с этим тема диссертационного исследования является своевременной и значимой, как для профилактической, так и фундаментальной медицинской науки.

### Степень обоснованности научных положений,

### выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений диссертационного исследования Решетниковой Ирины Дмитриевны подтверждается, прежде всего, продуманным дизайном работы, и ее выполнением на обширном объеме фактического

материала, базирующемся на масштабных серо-эпидемиологических исследованиях по изучению коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 до начала вакцинации среди населения Республики Татарстан (август - декабрь 2020 г.) и среди вакцинированного населения Республики Татарстан (апрель - октябрь 2022 г.), в которые в общей сложности было включено 51374 человек, в том числе 16851 медицинских работников из 91 медицинской организации.

Основные положения диссертации опубликованы в научных статьях и апробированы на многочисленных научно-практических конференциях. Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным количеством материала, полученного и исследованного автором разнообразными современными методами научного анализа эпидемиологических, клинко-лабораторных (иммунологических, серологических, цитологических, биохимических, микробиологических, молекулярно-генетических) данных и биоинформатического и статистического анализа. Полученные автором данные подвергнуты статистическому анализу с использованием современных программ и методов вариационной статистики с использованием пакетов Excel, WinPeri, Statistica и Prism, корреляционного анализа Пирсона и многофакторного анализа, что также подтверждает обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически сформированы согласно результатам анализа полученных данных.

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

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основана на тщательном и глубоком анализе отечественной и зарубежной литературы, правильном определении цели и задач, комплексном системном методологическом подходе к диссертационному исследованию, верном выборе и высоком уровне методического обеспечения для проведения анализа значительного объема материала для комплексной характеристики иммунного ответа на новый коронавирус среди медицинских работников.

Так, проведен широкомасштабный серологический и эпидемиологический мониторинг среди населения и медицинских работников Республики Татарстан в начальный период и на завершающих стадиях развития пандемии COVID-19.

Впервые проведено комплексное изучение иммунного ответа в группе медицинских работников временного инфекционного госпиталя - реконвалесцентов COVID-19: мониторинг гуморального иммунного ответа, изучен специфический Т-клеточный ответ, мукозальный врожденный иммунитет (уровень экспрессии TLR-2 на моноцитах/гранулоцитах периферической крови, наличие генетических факторов (SNP) в генах TLR-2, 4, цитокины в сыворотке крови и секретах) и микробиота слизистой верхних дыхательных путей после перенесенной инфекции COVID-19 на ранних сроках и спустя 2,5-3 года. Результаты проведенного многофакторного анализа выявили влияние следующих факторов на формирование клеточного и гуморального иммунитета: работа в

«красной» зоне, степени тяжести перенесенной COVID-19, особенностях формирования гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 в первый год после перенесённого COVID-19, вакцинального анамнеза.

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

Значимость для науки и практики полученных автором результатов не вызывает сомнений. В ходе проведенного исследования были получены важные научно-практические данные. Проведенное в Республике Татарстан комплексное исследование выявило особенности формирования постинфекционного и вакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 у медицинских работников в период пандемии COVID-19. Результаты диссертационной работы позволяют создать объективную научную основу для дальнейших исследований в этом направлении, а именно разработки персонализированных рекомендаций по диагностике, вакцинопрофилактике и коррекции иммунных нарушений против COVID-19.

Данные полученные на основании комплексной оценки формирования врожденного, специфического адаптивного иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2 и длительности его сохранения при долговременном мониторинге, позволили автору внедрить результаты диссертационного исследования в лечебный процесс ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им М.Н. Садыкова» г. Казани, Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ, консультативно-диагностической поликлиник инфекционно-аллергических заболеваний ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора, а так же в учебный процесс для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры общей патологии, кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры внутренних болезней и кафедры профилактической медицины Высшей школы медицины Центра медицины и фармации Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора. Результаты диссертационной работы Решетниковой Ирины Дмитриевны, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, полностью соответствуют паспорту специальности 3.2.7. Иммунология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности, обозначенным пунктами: 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.

**Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 47 работ, в том числе 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.

Основные результаты диссертационного исследования были апробированы на шестнадцати всероссийских и международных научных конгрессах и конференциях.

**Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация Решетниковой Ирины Дмитриевны написана и оформлена в традиционном стиле и включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований автора», которые включают 6 глав, «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», список сокращений и 10 приложений. Библиографический указатель включает 289 источников, в том числе 138 отечественных и 151 зарубежных. Диссертация изложена на 305 страницах иллюстрирована 55 рисунками и 65 таблицами.

В введении автор обосновывает выбор темы, формулирует цель диссертационного исследования, концентрируя внимание на изучении особенности формирования индивидуального и коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в профессиональной группе медицинских работников в разные периоды реконвалесценции после перенесенной новой коронавирусной инфекции и после вакцинации против COVID-19. Сформулированные задачи детализируют указанный замысел.

В обзоре литературы на основании анализа широкого спектра литературных источников автор приводит современные данные и нерешенные вопросы, касающиеся изучения врожденного, мукозального и адаптивного гуморального и клеточного иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2, а так же эпидемиологические аспекты пандемии COVID-19, в том числе среди медицинских работников, относящихся к группе высокого риска инфицирования, обосновывая актуальность своей диссертационной работы.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны группы медицинских работников, контрольные группы и группы сравнения, дизайн исследования, статистические методы. В работе использован широкий спектр методов: иммунологические, цитологические, микробиологические, масс-спектрометрический, молекулярно-генетический, а также биоинформатический.

Все методы, использованные в диссертационном исследовании И.Д. Решетниковой, основаны на современных достижениях иммунологии,

молекулярной биологии, биохимии и генетики, что подчеркивает достоверность полученных результатов и научно-практическую ценность диссертации.

Результаты собственных исследований автора представлены в виде 6 глав. Описание результатов сопровождается многочисленными рисунками и таблицами, что облегчает их интерпретацию.

Исследование базируется на результатах изучения популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у населения и работников медицинских организаций республики Татарстан до начала вакцинации против COVID-19 в начальный период развития пандемии COVID-19, показано, что наибольший уровень серопревалентности зарегистрирован среди медицинского персонала временных инфекционных госпиталей для больных COVID-19. Дальнейшие исследования были сосредоточены на этой группе, которые охватили 3,5 летний промежуток времени. Изучены особенности формирования гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2, автором выявлены различные тренды динамики гуморального иммунного ответа по уровню IgM и IgG антител к вирусу SARS-CoV-2, изучена авидность антител в зависимости, показана зависимость от тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Проведено комплексное изучение иммунного ответа: экспрессия TLR-2 TLR-4 на моноцитах периферической крови в ранний и поздний период после перенесенной инфекции, цитокиновый профиль. Изучены показатели T клеточного адаптивного иммунного ответа к S- белку и пулу структурных антигенов вирус SARS-CoV-2, а так же авидность антител S и N белку вируса SARS-CoV-2 спустя 2,5 – 3 года после перенесенной инфекции COVID-19. Проведен анализ потенциальных факторов, влияющих на показатели адаптивного T-клеточного и гуморального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 через 2,5-3 года после перенесённой COVID-19 у медицинских работников.

Проведено изучение популяционного иммунного ответа у вакцинированных жителей и медицинских работников Республики Татарстан в период проведения массовой вакцинации против COVID-19 на заключительных этапах пандемии COVID-19.

Изучены распространенность однонуклеотидных полиморфизмов SNP TLR-4 (rs4986790) и TLR-2 (rs5743708) и экспрессия TLR-2 на моноцитах периферической крови у медицинских и профиль цитокинов в период ранней и поздней реконвалесценции COVID-19, а так же взаимосвязь клинически значимых показателей врожденного иммунного ответа, цитокинового профиля периферической крови и адаптивного иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 у медицинских работников в период реконвалесценции COVID-19.

Изучены показатели мукозального иммунитета и микробиоты верхних дыхательных путей у медицинских работников в ранние сроки реконвалесценции и спустя 2,5-3 года после COVID-19. Изменения в составе микробиоты у реконвалесцентов COVID 19 характеризуется двумя направлениями -повышением колонизации бактериальными и грибковыми патогенами *S. aureus*, *Candida albicans*, энтеробактериями (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), и нарастанием микстинфицирования. Усиление процессов деструкции и апоптоза нейтрофильных

гранулоцитов у реконвалесцентов COVID-19 определяют нарушения на уровне функционально метаболической активности – рецепции, киллинга, внутриклеточной биоцидности.

В главе «Заключение» автор обсуждает полученные результаты, сравнивая их с данными, опубликованными другими научными коллективами, подводит итог проделанной работы, формулируя выводы и практические рекомендации, содержание которых полностью отражает полученные автором результаты.

Выводы хорошо аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

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

Автореферат в полной мере отражает основные результаты, положения и выводы диссертационного исследования. Диссертация и автореферат оформлены согласно требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

#### **Отметить достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация написана ясным литературным языком, легко читается. Выводы органично вытекают из проведенных исследований и полученных результатов. Рецензируемая работа является завершенным исследованием, задачи поставленные в работе успешно решены автором. Автореферат полностью соответствует содержанию машинописного текста диссертации.

Принципиальных замечаний при чтении и анализе диссертационной работы, выполненной Решетниковой Ириной Дмитриевной, не возникло. Имеющиеся некоторые стилистические неточности и опечатки технического и редакционного характера, которые не умаляют научной значимости диссертационного исследования. Имеется лишь необходимость задать автору несколько уточняющих вопросов в порядке научной дискуссии:

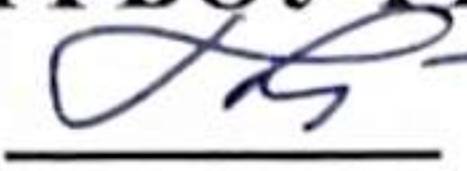
1. Каковы количественные различия в сохранности Т-клеточного иммунитета к различным антигенам SARS-CoV-2 у медицинских работников в отдаленном периоде после COVID-19?
2. Какие предикторы определяют долгосрочную сохранность и эффективность Т-клеточного иммунитета к различным антигенам вируса SARS-CoV-2, выявленную у медицинских работников?
3. Какой минимальный набор тестов для определения показателей иммунного ответа у медицинских работников после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 Вы могли бы рекомендовать для клинической практики?

Вопросы не носят принципиального характера и не снижают научную и практическую ценность выполненных исследований и не вызывают сомнений в достоверности и значимости основных положений и выводов диссертации.

## 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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения по изучению количественных и качественных характеристик популяционного и индивидуального иммунитета к SARS-CoV-2 у медицинских работников на разных сроках после перенесённой инфекции и вакцинации против COVID-19, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии соответствующего научного направления «Иммунология», и 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 по специальности – 3.2.7. Иммунология

### Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук ( 3.2.7. Иммунология),  
профессор, научный руководитель отделения  
иммунопатологии взрослых, заведующая клиничко-  
экспертным отделом клиники ФГБОУ ГНЦ «Институт  
иммунологии» ФМБА России  Латышева Татьяна Васильевна

« 08 » декабря 2025г



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России).

115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 Эл. адрес: info@nrcii.ru, контактный телефон: + 7 (499) 311-67-78, Сайт : <https://nrcii.ru/>