



УТВЕРЖДАЮ

Директор
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова
д. м. н., член-корр. РАН, профессор


О. А. Свитич

«23» сентября 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток
имени И. И. Мечникова»**

на основании решения заседания Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова»

Диссертация «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» в лаборатории молекулярной иммунологии.

Абрамова Наталья Дмитриевна, 1996 года рождения, гражданство РФ, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2020 году по специальности «Медицинская биохимия».

В 2020 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения в аспирантуру по специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология,

аллергология» (направление подготовки 30.06.01 – Фундаментальная медицина) во ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова». Отчислена из аспирантуры из очной бюджетной аспирантуры по специальности 3.2.7 - «Иммунология» в связи с окончанием срока обучения.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов № 1/2023 от 02.10.2023 г. выдана в ФГБНУ НИИ ВС им. И.И.Мечникова.

С 2020 года работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова» по настоящее время.

Научные руководители:

Свитич Оксана Анатольевна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А. А. Воробьева Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Абрамовой Натальи Дмитриевны на тему «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2», представляемая на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности, 3.2.7. Иммунология, является законченной, самостоятельной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне.

Диссертантом был четко составлен план и поставлены задачи по подбору материалов исследования, проведению дальнейшего анализа. Проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников с выделением направлений по задачам исследования. При изложении материала диссертант высказал различные предположения, объясняющие полученные результаты, которые при завершении работы легли в основу научной новизны и практической значимости. По итогам обсуждения и на основании заключений рецензентов к.м.н., старшего преподавателя кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ Несаевой Е.Д. и к.м.н., старшего научного сотрудника лаборатории молекулярной иммунологии Артъемьевой О.В. (протокол заседания Ученого совета №4 от 19.09.2024) установлено, что диссертационная работа Абрамовой Н.Д. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2» представляет собой законченный труд, в котором содержится решение научной задачи, актуальной для иммунологии, и может быть представлена в Диссертационный совет для защиты по специальности 3.2.7. Иммунология.

• Актуальность темы диссертационного исследования

Мукозальный иммунитет, представленный физическими барьерами, клеточными и гуморальными механизмами, играет важную роль в распознавании и элиминации потенциально опасных для организма патогенов. К настоящему времени механизмы защитного реагирования мукозального иммунитета легких на инфекционные стимулы достаточно хорошо изучены. Всесторонние эпидемиологические оценки респираторных заболеваний показывают, что инфекции дыхательных путей являются одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности во всем мире, что создает огромную нагрузку на службы здравоохранения.

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, привела к большому количеству жертв и повлекла за собой серьезные экономические проблемы. С

появлением новых вариантов коронавируса ситуация еще более осложнилась. Несмотря на снижение заболеваемости, изучение иммунного ответа при заболевании COVID-19 представляет значительный интерес для науки. Поскольку у заболевших пациентов происходит дисфункция, нарушение регуляции, чрезмерная активация различных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, можно говорить о том, что пневмония, вызванная SARS-CoV-2, является иммуноопосредованным заболеванием. Слизистый барьер верхних дыхательных путей является первой контактной точкой проникновения инфекционных агентов. Большая часть патогенных организмов угнетается за счет локальных реакций врожденного иммунитета. Также, немаловажную роль играют эффекторные молекулы врожденного иммунитета, участвующие в определенных сигнальных каскадах при развитии патологического процесса. Несомненно, профили экспрессии соответствующих генов могут варьироваться под влиянием факторов различной природы. На сегодняшний день существует лишь небольшое количество работ по изучению уровня экспрессии рецепторных и эффекторных молекул врождённого иммунитета на уровне слизистых оболочек, однако исследование, включающее в себя оценку профиля экспрессии у пациентов как со среднетяжелым течением, так и перенесших заболевание COVID-19, до сих пор не проводилось.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор принимал личное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна, определении цели и задач исследования, транспортировке биологического материала, экспериментальной части исследования (РНК, проведение пробоподготовки, проведение реакции обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, проведение мультиплексного и твердофазного ИФА), анализе данных, в том числе и в статистической обработке результатов, в интерпретации и визуализации полученных данных, в формулировании выводов и практических рекомендаций,

а также в подготовке публикаций по проведенной работе и апробации результатов исследования.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов определяется достаточной выборкой включенных в исследование пациентов, применением лабораторных методов исследования, а также статистических подходов обработки полученных результатов.

• **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые был проведен транскриптом факторов врожденного иммунитета у пациентов как со среднетяжелым течением заболевания COVID-19, так и у перенесших исследуемую патологию. Был оценен экспрессионный профиль молекул врожденного иммунитета включая рецепторный аппарат (в частности, таких как TLR3 и TLR7) и эффекторные молекулы (включая IL1 β , IL18, IL28, TNF α и HBD2) а также ключевых молекул адаптивного иммунного ответа на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Исследование охватывает как пациентов в острой фазе COVID-19 со средней тяжестью заболевания, так и тех, кто уже перенёс инфекцию. Анализировался экспрессионный профиль молекул врожденного мукозального иммунитета в зависимости от вирусного штамма COVID-19. Также были изучены изменения экспрессионного профиля у лиц с отягощённым анамнезом после перенесённого заболевания.

• **Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные данные могут служить основой в области разработки и применения новых диагностических подходов и лекарственных средств. Результаты данной работы могут использоваться для разработки новых подходов, при которых состояние мукозального иммунитета будет учитываться в выборе стратегии лечения, что позволит снизить частоту осложнений и уменьшить количество летальных исходов для различных групп пациентов. Обнаруженные данные изменения экспрессионного профиля молекул врожденного иммунитета могут использоваться в разработке новых

биомаркеров, что позволит более эффективно проводить скрининг и мониторинг уязвимых групп населения. В результате исследования разработан алгоритм изменения некоторых эффекторных и рецепторных молекул врожденного иммунитета.

• Ценность научных работ соискателя ученой степени

Сведения, полученные по анализу экспрессии генов молекул врожденного иммунитета среди пациентов со среднетяжелым течением заболеванием COVID-19, могут служить основой для дальнейших исследований молекулярных механизмов мукозального иммунитета.

Полученные данные по экспрессионному анализу могут использоваться для разработки новых терапевтических подходов, которые бы включали изменения в мукозальном иммунитете.

Комплексный подход, включающий изучение экспрессии генов иммунных факторов и цитокиновой продукции, как на системном так и на локальном уровнях полученные в работе, важен, не только по причине уточнения иммунопатогенеза заболевания, но и ввиду того, что могут являться потенциальными мишенями при диагностике и терапии как самого заболевания COVID-19, так и для купирования длительных симптомов после перенесенной инфекции.

• Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные результаты и выводы работы внедрены в учебный и научный процесс кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. акад. А. А. Воробьева ИОЗ им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова при изучении дисциплин микробиологии и иммунологии, читаемых студентам по направлениям подготовки 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.03 «Стоматология», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело», 33.05.01 «Фармация», 31.05.02 «Педиатрия».

• Этическая экспертиза научного исследования в Локальном совете по этике ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова. Постановили: одобрить

исследование в рамках диссертационной работы «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2» (исследование проводит Абрамова Наталья Дмитриевна). Выписка из протокола №1 заседания Локального Совета по Этике от 24.01.2023 г.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**
3.2.7. Иммунология.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 15 работ, в том числе 4 оригинальных статьи, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts, Springer. 1 статья, включенная в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 монография (глава в книге) и 6 иных публикаций и 3 опубликованных материалов конференций (тезисы).

Оригинальные статьи в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts, Springer:

1) Changes in nasal, pharyngeal and salivary secretory IgA levels in patients with COVID-19 and the possibility of correction of their secretion using combined intranasal and oral administration of a pharmaceutical containing antigens of opportunistic microorganisms. / Kostinov M, Svitich O, Chuchalin A, Abramova N, [et al]// Drugs Context.– 2023– 12:2022-10-4. – pp.1-15 DOI: 10.7573/dic.2022-10-4. [PubMed]

2) Mucosal immunity in health care workers' respiratory tracts in the post-COVID-19 period/ Kryukova N, Baranova I, Abramova N[et.all]// Scientific Reports– 2023—Vol. 13–№ 1– pp.7162-7172. DOI: 10.1038/s41598-023-32670-w. [Web of Science, PubMed, PubMed Central, Scopus]

3) Secretory IgA and Course of COVID-19 in Patients Receiving a Bacteria-Based Immunostimulant Agent in Addition to Background Therapy.// Kostinov M, Svitich O, Chuchalin A, Osipcov V, Khromova E, Abramova N, [et al]. Journal of

Clinical and Cellular Immunology–2023 –Vol. 14 №1000682– С.682-693 DOI: 10.35248/2155-9899.23.14.682. [PubMed]

4) Secretory IgA and course of COVID-19 in patients receiving a bacteria-based immunostimulant agent in addition to background therapy./ M. Kostinov, O. Svitich, A. Chuchalin, V. Osiptsov, E. Khromova, N. Abramova [et al]// Scientific Reports – 2024 –Vol. 14– №1 – pp.11101-11113. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61341-7> [Web of Science, PubMed, PubMed Central, Scopus]

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Экспрессия и продукция антимикробных пептидов у лиц с тяжелым течением заболевания, вызванного SARS COV-2/ Абрамова Н.Д., Меремьянина Е.А., Свитич О.А.// Медицинский вестник МВД– 2023 –Т.СХХVII– № 6 – С.69-73

Иные публикации:

1) Влияние водорода на механизмы мукозального иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. / Свитич О.А., Баранова И.А., Крюкова Н.О., Поддубиков А.В., Винницкая А.Б., Абрамова Н.Д., [и др.]// Терапевтический архив –2022 –Т. 94–№ 3–С.372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398 [Web of Science, PubMed, Scopus]

2) Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19/ Крюкова Н.О., Абрамова Н.Д., Хромова Е.А., [и др.]// Пульмонология–2022–Т.32 –№5 – С.716-727 [Scopus]

3) Экспрессия и продукция цитокинов у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2// Н.Д. Абрамова, Е.А. Меремьянина, Н.О. Калюжная [и др.]// Российский иммунологический журнал– 2023– Т. 26, –№ 4. –С. 603-610. DOI: 10.46235/1028-7221-13957-CEA [PubMed]

4) Секреторный IgA у пациентов с COVID-19 при различных способах применения поликомпонентной вакцины “Иммуновак-ВП-4”// М.П. Костинов, Н.Д. Абрамова, В.Н. Осипцов, В.Р. [и др.] Российский иммунологический

журнал. – 2023. – Т. 26.– № 4.– С. 657-664. DOI: 10.46235/1028-7221-13541-SII [PubMed]

5) Экспрессия рецепторов врожденного иммунитета TLR3 и TLR7 на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Н.Д. Абрамова, Т.Д. Сощенко, Е.А. Меремьянина, [и др.]//–Терапия. – 2023. –Т.9. – №2. – С.7–13. DOI:<https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.7-13>

6) Экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-18, IL-33) на уровне слизистой оболочки входных ворот инфекции у лиц, перенесших заболевание COVID-19 /Рассказова Н.Д., Абрамова Н.Д., Сощенко Т.Д., [и др.]// Инфекция и иммунитет. – 2024. Т. 14– № 3–. С. 423–428. Краткие сообщения DOI: 10.15789/2220-7619-EOP-16804

Монографии

1) Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID- 19: лечение и реабилитация/Абрамова Н.Д., Ахматова Н.К., Бишева И.В. [и др.]– Москва– 2022 –Издательство: Группа МДВ– с. 27-40 ISBN: 978-5-906748-20-1– УДК: 616.9-084-085.371

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) The mucosal immunity of the respiratory tract in COVID-19 convalescent healthcare professionals/ Kryukova N., Abramova N., Khromova E., [и др.]// European Respiratory Journal, Supplement– 2021 –Т.58 – № S65. – С. OA4307. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.OA4307

2) Assessment of mucosal and systemic phagocytosis in health care professionals (HCPS) in the post COVID-19 period/ Kryukova N., Abramova N., Khromova E., [и др.]// European Respiratory Journal –2022–Т. 8– № S8.– С. 208. DOI: 10.1183/23120541.LSC-2022.208

3) The level of sIgA in nasal secretions and the incidence of complications in hospitalized patients with COVID-19 against an immunotropic drug/ Svitich O.A., Abramova N.D., Bisheva I.V., [и др.]// European Respiratory Journal Open Research– 2022 –Т. 8.– № S8– С. 258. DOI:10.1183/23120541.LSC-2022.258

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) Первый международный конгресс Медицинская реабилитация: научные исследования (г. Санкт-Петербург, 2022 год)
- 2) III Национальный конгресс с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «Сысинские чтения» (г. Москва, 2022 год)
- 3) Международный конгресс 20th European Respiratory Society Lung Science Conference (г. Эшторил, Португалия, 2022, online формат)
- 4) Международная научно-практическая конференция «Life after COVID-19» (г. Алмата, Казахстан, 2022 год, online формат, победа в «конкурсе молодых ученых»)
- 5) Девятая научно-практическая школа-конференция Аллергология, клиническая иммунология и инфектология для практикующих врачей (г. Сочи, 2023 год)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Абрамовой Натальи Дмитриевны «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология,

Заключение принято на заседании Ученого совета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (протокол заседания №4 от 19.09.2024)

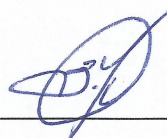
Присутствовало на заседании 37 чел.

Результаты голосования: «за» – 37 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 4 от 19 сентября 2024 г.

Председательствующий на заседании

Председатель Ученого Совета

д.б.н., профессор, академик РАН



В.В. Зверев

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИВС им. И. И. Мечникова»



А.В. Васильева