

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Маркеловой Елены Владимировны заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Осипцова Валерия Николаевича на тему «Мукозальный иммунитет и его коррекция у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.2.7. Иммунология.

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала крупнейшим вызовом для глобального здравоохранения в XXI веке. По состоянию на 2023 год, по данным Всемирной организации здравоохранения, зарегистрировано более 760 миллионов случаев заболевания и почти 7 миллионов летальных исходов. Однако даже после окончания острой фазы пандемии медицина столкнулась с новыми проблемами: постковидный синдром, развитие вторичного иммунодефицита, повышенная восприимчивость к инфекциям и рецидивирующие респираторные заболевания.

С позиций иммунологии особый интерес представляет мукозальный иммунитет респираторного тракта, который является первой линией защиты при респираторных инфекциях. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей не просто механический барьер, а активная иммунологическая структура, содержащая лимфоидную ткань. Ключевым эффекторным компонентом мукозального иммунитета является секреторный иммуноглобулин А (sIgA), обладающий уникальными свойствами: наличие секреторного компонента обеспечивает его устойчивость к протеолизу, способность к транцитозу через эпителий и феномен «иммунного исключения» — предотвращение адгезии, колонизации и инвазии патогенов.

Многочисленные исследования показали, что тяжесть течения COVID-19 и риск развития осложнений обратно коррелируют с уровнем sIgA в верхних дыхательных путях.

Поиск эффективных и безопасных методов для коррекции выявленных нарушений остается приоритетной задачей. Особый интерес представляют бактериальные лизаты – препараты, содержащие антигены условно-патогенных микроорганизмов. Одним из таких препаратов является отечественный «Иммуновак-ВП-4», который ранее успешно применялся при хронических инфекциях дыхательных путей и в качестве адъюванта при вакцинации. Однако его иммунологическая эффективность при COVID-19, особенно в аспекте долгосрочных отдаленных результатов (частота ОРВИ и пневмоний в постинфекционном периоде), не изученна.

Таким образом, диссертационное исследование Осипцова В.Н., направленное на комплексное изучение состояния мукозального иммунитета (уровень sIgA в различных биотопах), функциональной активности фагоцитов (нейтрофилов и моноцитов) и разработку патогенетически обоснованных подходов к иммунокоррекции с использованием бактериального лизата, является безусловно актуальным, своевременным и имеющим высокую научно-практическую значимость.

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

Диссертация Осипцова Валерия Николаевича – актуальное научное исследование, проведенное на высоком теоретическом и методологическом уровне.

Автор проанализировал большой объем литературных данных, сформулировал выводы, которые согласуются с целью и задачами исследования. Полученные результаты достоверны, а выводы и научные положения обоснованы. Анализ данных проводился с использованием адекватных статистических методов, необходимых для решения задач в рамках реализации поставленной цели исследования. Результаты представлены в виде информативных графиков и таблиц, наглядно отражающих проведенную статистическую обработку данных. Интерпретируя результаты, автор опирается на современные научные подходы.

Количество данных, корректность методик исследования и проведенные расчёты позволяют считать результаты достоверными, а выводы и научные положения - обоснованными.

В диссертационном исследовании изучены клинические особенности, тяжесть COVID-ассоциированного поражения легких у госпитализированных пациентов. Определен уровень, динамика секреторного IgA в слюне, фарингеальном и назальном соскобах и их взаимосвязи с тяжестью COVID-19 у пациентов, включенных в исследование. Проведена оценка фагоцитарной активности лейкоцитов и динамика восстановления у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких в зависимости от тяжести заболевания. Исследовано влияние терапии бактериальным лизатом Иммуновак-ВП-4 на клинические проявления, динамику sIgA и показатели фагоцитоза у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19. Проведен анализ отдаленного влияния Иммуновак-ВП-4 на частоту новых случаев острых респираторных вирусных инфекций и пневмонии после перенесенного COVID-19.

Формирование выборки на всех этапах исследования проводилось в соответствии с критериями включения и исключения. Цель и задачи исследования раскрывают и отражают тему диссертационной работы. Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют задачам исследования.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, изложена на 127 страницах машинописного текста. Дизайн исследования обоснован и логичен.

Достижение цели исследования стало возможным благодаря значительному объему выборки, проспективному и ретроспективному анализу используемых подходов к терапии в условиях реальной клинической практики. При этом применялись комплексные современные методы клинического, инструментального и лабораторного обследования. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

В настоящей работе впервые показано, что кластерный анализ на основании комбинации функциональных ( $SpO_2$ ) и лабораторных (СРБ, АСТ) показателей позволил стратифицировать пациентов с COVID-19 по степени тяжести поражения легких.

Установлено, что уровень назального, фарингеального sIgA и sIgA в слюне снижается и имеет обратную взаимосвязь со степенью тяжести заболевания. Отмечена положительная динамика восстановления секреции фарингеального sIgA и sIgA в слюне через 30 дней от начала заболевания на фоне стандартного лечения.

Показана нормализация моноцитарного индекса к 30-му дню лечения у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19, что свидетельствует о положительной динамике восстановления иммунологических показателей на фоне стандартной терапии.

Доказано, что интраназальное и пероральное введение Иммуновак-ВП-4 не сопровождалось развитием местных реакций и системных нежелательных явлений; характеризовалось статистически значимым увеличением уровня фарингеального sIgA через 14 и 30 дней; более интенсивным улучшением моноцитарного индекса в крови через 30 дней; снижением продолжительности лихорадки и госпитализации.

Выявлено, что через 2–4 месяца после выписки из стационара риск развития острых респираторных вирусных инфекций независимо от тяжести COVID-19 был статистически значимо ниже на фоне лечения Иммуновак-ВП-4; риск развития пневмонии не зависел от проведенного лечения и был выше у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Научные положения, результаты, полученные автором, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

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

Полученные данные о содержании и динамике уровня sIgA в различных биологических средах, корреляционных взаимосвязях уровня sIgA с клиническими проявлениями и тяжестью COVID-19 позволяют предположить возможные осложнения течения заболевания.

Выявление изменения функциональной активности лейкоцитов при среднетяжелом течении COVID-19 позволяет выявить группу риска развития бактериальных осложнений в течение 1 месяца от начала заболевания.

Полученные данные об эффективности и безопасности применения интраназальной и пероральной форм Иммуновак-ВП-4 в острый период COVID-19 позволяют улучшить состояние мукозального иммунитета, усилить фагоцитарную активность лейкоцитов, снизить продолжительность лихорадки и госпитализации.

Определение отдаленных результатов применения интраназальной и пероральной форм Иммуновак-ВП-4 в острый период COVID-19 позволяют снизить риск развития ОРВИ после COVID-19 в течение 2–4 месяцев после выписки из стационара.

Данная диссертационная работа имеет высокую практическую значимость, и результаты могут быть использованы в клинической практике.

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

Область диссертационного исследования и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология (области исследования в пунктах 1, 2, 4 и 7), 3.2.7. Иммунология (области исследования в пунктах 2, 4, 5, 6, 7 и 9).

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

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ в том числе 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 3 иные публикации в международных и российских журналах.

#### **Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы**

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Иллюстрирована 19 рисунками и 10 таблицами. Список

литературы содержит 186 источников, в том числе 9 русскоязычных и 177 зарубежных.

В разделе «Введение» автором представлена актуальность проблемы, степень ее разработанности, сформулированы цели и задачи исследования, обоснована научная новизна, а также практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту, апробация результатов, внедрение их в практику и личный вклад автора.

Глава «Обзор литературы» состоит из 5 разделов, в которых представлен анализ современных источников, посвященных клиническим проявлениям, патофизиологии COVID-19, особенностям системного и мукозального иммунитета, в том числе состоянию системы фагоцитоза, путях коррекции нарушений иммунитета у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких. Автор показал знание актуальных направлений научных исследований и провел критический обзор литературы, позволивший обозначить научную нишу работы.

В главе «Материал и методы исследования» представлены дизайн исследования, критерии включения и невключения пациентов в исследование, методы исследования и схемы лечения, использованные в данной работе, а также методы статистической обработки данных. Указан номер протокола этического комитета. В работе использованы современные методы исследования: компьютерная томография, пульсоксиметрия, иммуноферментный анализ, проточная цитометрия на цитофлуорометре FC-500; рассчитывались индекс массы тела и индекс курения.

В главе «Результаты собственных исследований» последовательно раскрыты результаты, полученные в ходе исследования. Представлены особенности клинического течения COVID-19 у госпитализированных пациентов; исследование уровня sIgA у пациентов с COVID-19 ассоциированным поражением легких; исследование фагоцитарной активности лейкоцитов у исследуемых пациентов. Охарактеризована эффективность включения Иммуновак-ВП-4 в комплексное лечение пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких средней степени тяжести и отдаленное влияние иммуновак-пв-4 на частоту новых случаев ОРВИ и пневмонии после перенесенного COVID-19. Проведен анализ частоты

развития новых эпизодов ОРВИ и внебольничной пневмонии в течение 2-4 месяцев после COVID-19 и анализ частоты развития ОРВИ и пневмонии в течение 2-4 месяцев после COVID-19 в зависимости от схемы лечения и степени тяжести. Таблицы и рисунки наглядно представляют результаты исследования и облегчают восприятие материала.

В главе «Обсуждение» приведено критическое осмысление полученных в ходе исследования результатов, а также их сравнение с данными других авторов, которые освещали эту проблему, проведена аналитическая интерпретация комплекса результатов.

Выводы диссертации логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью отвечают поставленным в работе задачам. Практические рекомендации носят обоснованный характер, конкретны и доступны для понимания.

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

Автореферат диссертации передает основное содержание диссертации. Соответствует требованиям ГОСТ.

В автореферате изложены актуальность исследования, цель и задачи, представлена научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость работы, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад автора.

В разделе «Основное содержание работы» описаны материал и методы, раскрывающие дизайн исследования.

Результаты исследования представлены достаточно емко. Графический материал облегчает восприятие материала. Сформулированы выводы и практические рекомендации, представлен список опубликованных работ автора.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с необходимыми требованиями и отличается актуальностью поставленных задач, новизной исследования, тщательным анализом достаточного объема клинического материала и статистической обработкой данных с использованием современных методов статистики, логичными выводами и обоснованной практической значимостью.

В качестве замечаний следует отметить, что в диссертационной работе имеются стилистические и фразеологические неточности. Однако указанные замечания не снижают общую ценность диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению работы Осипцова Валерия Николаевича не имею.

При анализе диссертации возникли следующие вопросы:

1. Почему на разработке дизайна вы остановились на показателях фагоцитоза и sIgA?

2. Из каких локусов верхних дыхательных путей выявляются более информативные результаты показателей мукозального иммунитета при лечении ваших пациентов?

3. Применялся ли Иммуновак ВП-4 при реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с оценкой аналогичных или других показателей мукозального иммунитета? Если применялся, то какие показатели мукозального иммунитета оценивались?

4. Какие перспективы дальнейших исследований вы видите?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Осипцова Валерия Николаевича на тему «Мукозальный иммунитет и его коррекция у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение важной научной задачи по разработке новых подходов к коррекции мукозального иммунитета, которые потенциально могут обеспечить защиту и долгосрочную иммунную память, что имеет важное медико-социальное значение, а также теоретическую и практическую значимость для специальностей пульмонология и иммунологии. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 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 г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Осипцов Валерий Николаевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология, 3.2.7. Иммунология.

### Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой нормальной и  
патологической физиологии  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Тихоокеанский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской  
доктор медицинских наук, профессор  
« 04 » мая 2026 г.

Елена Владимировна Маркелова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Маркеловой Елены Владимировны заверяю:



« 04 » 05 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: 690002, Россия, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, 2.

Тел.: 8(423)2450700; e-mail: [nauch@tgmu.ru](mailto:nauch@tgmu.ru)

Сайт: <http://tgmu.ru>