

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Института иммунологии и физиологии
Уральского отделения
Российской академии наук,
доктор физико-математических наук,
профессор
О.Э. Соловьёва
27.02.2025г.



Отзыв ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук о значимости диссертационной работы Абрамовой Натальи Дмитриевны на тему: «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология в диссертационный совет ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертация Абрамовой Натальи Дмитриевны посвящена исследованию особенностей мукозального иммунитета при инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Тема исследования Абрамовой Н.Д. актуальна в виду того, что респираторные вирусные инфекции ежегодно уносят тысячи жизней и приводят к миллионам госпитализаций по всему миру. Вспышки инфекционных заболеваний, способных перерасти в эпидемии и пандемии, остаются серьезной угрозой, и новые вирусы, поражающие дыхательную систему, продолжают представлять значительный риск для общественного здоровья. Пандемия COVID-19, вошла в историю как одна из самых масштабных за последние сто лет. Основной путь передачи SARS-CoV-2 — воздушно-капельный. Таким образом, входными воротами для вируса являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, поэтому их иммунная защита играет важнейшую роль в предотвращении инфекции на самых ранних этапах. Таким образом, защита слизистых оболочек является ключевым фактором в предотвращении заражения на ранних стадиях. Исследование механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа в слизистых оболочках верхних дыхательных путей при исследуемой инфекции открывает новые возможности для понимания патогенеза COVID-19, а также для разработки эффективных методов иммунотерапии и профилактики.

Таким образом, диссертация Абрамовой Н.Д. представляет собой важное научное исследование, объединяющее теоретические и практические аспекты иммунологии и инфекционных заболеваний.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование Абрамовой Натальи Дмитриевны соответствует П.21 подпункт «в) переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) и использования генетических данных и технологий» подраздела «Приоритеты и перспективы научно-технологического развития» раздела III. Стратегические ориентиры и возможности научно-технологического развития Указа Президента Российской Федерации от 28 февраля 2024 г. № 145 "О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации".

Вышеуказанное исследование выполнено в соответствии с основными направлениями научных исследований, проводимых в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова».

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования Абрамовой Н.Д. заключается в том, что автором впервые была проанализирована транскрипционная активность факторов врожденного иммунитета у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести и у тех, кто уже перенес инфекцию.

Так, автором был оценен профиль экспрессии молекул, связанных с врожденным иммунным ответом, включая рецепторные комплексы, а также эффекторные молекулы.

Были показаны изменения в экспрессии молекул не только противовирусной защиты, но и ключевых цитокинов и противомикробного пептида на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Было проанализировано изменения профиля экспрессии молекул врожденного иммунитета в зависимости от штамма SARS-CoV-2, а также в зависимости от наличия некоторых хронических заболеваний в анамнезе.

Были также оценены и продемонстрированы изменения в ключевых компонентах адаптивного иммунитета, функционирующих в слизистых оболочках дыхательных путей.

Выявленные изменения в экспрессии генов врожденного иммунитета проявляются как на локальном уровне, так и на системном уровне.

Полученные данные значительно расширяют понимание механизмов мукозального иммунитета и его роли в защите организма от повторного заражения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Исследование, проведённое Абрамовой Н.Д., обладает высокой значимостью как с научной, так и с практической точки зрения. Выявленные в ходе работы изменения в профиле экспрессии факторов врожденного иммунитета и изменения на уровне адаптивного иммунитета представляют ценность для научных организаций и исследовательских групп, занимающихся разработкой персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и терапии COVID-19.

Созданный автором алгоритм оценки изменений в экспрессионном профиле молекул врожденного иммунитета может быть использован для выявления новых биомаркеров, что позволит усовершенствовать методы скрининга и мониторинга групп риска. Внедрение данного алгоритма также открывает перспективы для персонализированного подбора терапевтических стратегий, повышая эффективность лечебных вмешательств и обеспечивая более точечный подход к ведению пациентов.

Научно-практическая значимость данного исследования, позволила внедрить полученные результаты, сформулированные выводы в образовательный процесс на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьёва Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Абрамова Н.Д. принимала непосредственное участие на всех этапах исследования. Соискатель самостоятельно определяла направление исследования, разрабатывала методологию, формулировала цели и задачи, а также ключевые положения и выводы. Автор самостоятельно выполняла лабораторные эксперименты, проводила детальный статистический анализ полученных данных и сопоставляла их с актуальными литературными источниками. Кроме того, соискатель активно участвовала в практической реализации результатов, включая подготовку научных публикаций, выступления на конференциях и написание текста диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные научные положения, результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Абрамовой Н.Д. рекомендуется включить в учебную программу лекций по дисциплине микробиология и иммунологии по направлениям подготовки «Лечебное дело», «Стоматология», «Медико-профилактическое дело».

Полученные результаты, разработанный соискателем алгоритм представляют интерес для специалистов различных профилей – иммунологов, врачей общей практики, что позволит разработать эффективную поддерживающую иммунную терапию, в которой учитывается изменение мукозального иммунитета, что поможет улучшить результаты лечения для различных групп пациентов.

Количество печатных работ

В рамках проведенного исследования автором опубликовано 15 научных работ, отражающих основные положения диссертации. Среди них 4 статьи, включенные в ведущие международные базы данных, такие как PubMed, Scopus, Web of Science, 1 публикация в журнале, входящем в Перечень ВАК Минобрнауки России, а также 1 монография (глава в книге). Кроме того, по теме диссертационного исследования опубликованы 3 научные статьи в рецензируемых изданиях по специальности Пульмонология, 3 кратких сообщения в рецензируемых изданиях входящем в Перечень ВАК Минобрнауки России по специальности Иммунология, а также 3 работы в сборниках материалов международных научных конференций.

Структура и содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация представлена на 126 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, представление результатов и их анализ, заключение, выводы, рекомендации для практического применения, а также списки сокращений и условных обозначений, перечень использованной литературы. В работе содержатся 5 таблиц и 35 иллюстраций. Список литературы насчитывает 170 источников, среди которых 14 отечественных и 156 зарубежных.

Во «Введении» обоснована актуальность выбранной темы исследования, определены цель и задачи, сформулированы научное направление, научная концепция и положения, выносимые на защиту. Основные положения, выносимые на защиту, отражают новизну, теоретическую и практическую значимость диссертационного исследования.

Глава 1 «Обзор литературы» отражает важность изучения факторов и механизмов врожденного и адаптивного иммунитета на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей при заболевании COVID-19. Глава 1 состоит из 3 подразделов. Исследование начинается с анализа работ, посвященных новой коронавирусной инфекции. Автор тщательно рассматривает происхождение, распространение и морфологию SARS-CoV-2, подробно описывая основные клинические проявления и иммунопатогенез заболевания COVID-19. Второй подраздел посвящен иммунной системе слизистых оболочек, в которой автор приводит данные об эпителиальном барьере, иммунопатогенезе COVID-19. Особое внимание в подразделе уделяется факторам врожденного иммунитета, с детальным описанием роли этих факторов при заболевании COVID-19. Третий подраздел посвящен

механизмам адаптивного иммунного ответа при заболевании COVID-19. Глава 1 «Обзор литературы» включает обширный круг источников и охватывает современное состояние изучаемой проблемы. Приведенные литературные данные обосновывают необходимость дальнейших научных исследований по изучаемой проблематике.

Глава 2 «Материалы и методы» описана четко, структурированно, сохраняя логическую последовательность. Автор предоставляет подробную характеристику клинических групп, участвующих в исследовании, подробно описывает методологию забора клинического материала, а также описывает дизайн и методы исследования, включая статистическую обработку полученных данных. Объем выборки и продуманный дизайн исследования позволили собрать достаточно данных для детальной статистической обработки. Автором было описано применение современных методик, таких как полимеразная цепная реакция, иммуноферментный и мультиплексный иммуноферментный анализ, с использованием сертифицированного лабораторного оборудования, а также применение передовых версий программных обеспечений для статистической и биоинформационной обработки результатов.

Глава 3 «Результаты и обсуждение» отражает результаты собственных исследований автора и включает анализ экспрессионного профиля рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек в группах здоровых лиц, у лиц со среднетяжелым течением заболевания COVID-19. Помимо этого в работе представлены изменения экспрессии молекул врожденного иммунитета в зависимости от штамма вируса SARS-CoV-2. Кроме того, автором было показано изменения экспрессионного профиля исследуемых молекул у лиц, перенесших COVID-19 и показаны изменения в экспрессионном профиле провоспалительных цитокинов у выздоровевших пациентов с хроническими патологиями. Автором было отражено изменения белкового профиля цитокинов и показано изменения ключевой белковой молекулы мукозального иммунитета (sIgA) на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у лиц с подтвержденным диагнозом COVID-19. Результаты собственных исследований автор интерпретировала и сопоставляла с актуальными данными отечественной и зарубежной литературы.

На основе полученных данных было сформулировано 8 научных выводов, которые соответствуют поставленным целям и задачам диссертационного исследования. Эти выводы подкреплены результатами научного анализа и проверены современными методами статистической обработки данных. В заключении произведено обобщение всех ключевых результатов исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Абрамовой Н.Д. выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Методология анализа и исследовательский дизайн, являются актуальными и соответствуют целям и задачам работы, что свидетельствует о высокой зрелости исследовательского подхода. Достоверность и обоснованность полученных данных подтверждаются применением современных методов. Выводы, сделанные на основе полученных результатов, полностью соответствуют заявленным задачам исследования.

К недостаткам можно отнести наличие стилистических погрешностей и опечаток. Список публикаций автора нужно было четче дифференцировать: сначала журнальные статьи в рейтинговых изданиях, а затем другие работы и тезисы. Тогда бы в первой пятерке списка не было бы трех тезисов, которые даже в высокорейтинговых европейских журналах статьями не являются. Кроме того, практические рекомендации автора из двух пунктов звучат как пожелания будущим исследователям, а не реальный, практический итог проделанной очень интересной, актуальной работы. Безусловно, перечисленное не снижает научной ценности работы и будет учтено автором.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Абрамовой Натальи Дмитриевны на тему: «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – изучение экспрессионного профиля рецепторного и эффекторного аппарата мукозальной иммунной системы, имеющей существенное значение для иммунологии, что 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 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Абрамова Наталья Дмитриевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 3.2.7. Иммунология.

Диссертационная работа, автореферат и отзыв обсуждены и одобрены на заседании Ученого совета (№2, 26 февраля 2025 года) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и

физиологии Уральского отделения Российской академии наук (протокол № 2 от 26 февраля 2025 г.).

Научный руководитель Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук,
академик РАН, д.м.н., профессор



Черешнев Валерий Александрович

27 февраля 2025 г.

Подпись академика РАН, д.м.н., профессора В.А. Черешнева заверяю:

Ученый секретарь ИИФ УрО РАН
к.б.н., доцент



Храмцова Юлия Сергеевна

27 февраля 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук;
620078, г. Екатеринбург ул. Первомайская, стр.106, 8(343)374-00-70;
e-mail: secretar@iip.uran.ru
сайт: <https://www.iip.uran.ru/>