

«Утверждаю»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»
член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.



А.Э. Эргешов

2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» на диссертационную работу Осипцова Валерия Николаевича «Мукозальный иммунитет и его коррекция у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология, 3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность диссертационной работы Осипцова Валерия Николаевича определяется важностью изучения мукозального иммунитета дыхательных путей, фагоцитарной активности и возможности коррекции их нарушений у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких, влияющая как на профилактику заболевания, так и на его исходы. Знание механизмов, с помощью которых активизируется иммунный ответ при инфекции SARS-CoV-2, роли и вклада врожденного и адаптивного иммунного ответа в выздоровление или ухудшение течения заболевания, имеет решающее значение для разработки новых терапевтических протоколов или методов лечения COVID-19, которые могут обеспечить защиту и долгосрочную иммунную память. Наиболее распространенным клиническим проявлением COVID-19 является двустороннее поражение легких (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4% пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Инфекция SARS-CoV-2 может инициировать мощный иммунный ответ (врожденный и адаптивный), который включает активацию иммунной системы и противовирусные иммунные ответы через Т-клетки-хелперы (Th) и цитотоксические Т-лимфоциты (CTLs), вызывая гибель инфицированных клеток. Носовая полость служит главными входными воротами и местом начальной репликации SARS-CoV-2, а слизистая оболочка дыхательных путей является первой

линией защиты от респираторных патогенов, включая SARS-CoV-2. На уровне дыхательного эпителия разворачивается первичный иммунный ответ, что определяет исход инфекции. Для предотвращения заражения SARS-CoV-2 важно скоординированное действие врожденных и адаптивных иммунных механизмов на местном уровне. Несмотря на то, что функция SIgA представляется исключительно важной в иммунном ответе против SARS-CoV-2, существует мало исследований, специально посвященных изучению данного вопроса. Кроме того, в опубликованной литературе данных, описывающих механизм изменений фагоцитоза при COVID-19, представлено недостаточно. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования по изучению особенностей состояния мукозального иммунитета и фагоцитоза, при COVID-19 в зависимости от тяжести его течения, а также способов коррекции их нарушений.

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что диссертационная работа Осипцова В.Н., посвященная комплексному подходу, направленному на восстановление и усиление локального иммунитета дыхательных путей и фагоцитарной функции лейкоцитов, с целью лечения и профилактики COVID-19 является актуальной.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт сывороток и вакцин имени И.И. Мечникова». Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 года, правилами клинической практики Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266.

Тема диссертационной работы рекомендована к выполнению и утверждена на заседании Ученого совета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт сывороток и вакцин имени И.И. Мечникова» (протокол № 5 от 22.12.2021 г.).

Диссертация соответствует отрасли народного хозяйства 91500 – здравоохранение. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности: 3.1.29. Пульмонология, 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертация Осипцова Валерия Николаевича является первым в России обобщающим научным исследованием, в котором показано, что кластерный анализ на основании комбинации функциональных (SpO₂) 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 (ОРВИ) 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.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные Осипцовым В.Н. результаты 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. Полученные в диссертационной работе результаты внедрены в практическую деятельность отделения пульмонологии ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации».

Личный вклад автора

Личный вклад Осипцова Валерия Николаевича заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационной работы. Автору принадлежит ведущая роль в

выборе направления исследования, формулировка цели и задач работы на основании самостоятельного анализа данных отечественной и зарубежной литературы. Автором был лично разработан дизайн научного исследования, методологический подход к выполнению диссертационного исследования, а также положения, выносимые на защиту. Результаты всех исследований обработаны и проанализированы лично Осипцовым В.Н. Автором лично созданы базы данных пациентов, выполнено их клиническое обследование, проведена терапия. Весь материал, представленный в диссертации, получен, статистически обработан и проанализирован автором. Подготовка публикаций по теме диссертации выполнялась Осипцовым В.Н. как лично, так и в соавторстве. Представление результатов в научных публикациях и в виде докладов на научно-практических мероприятиях осуществлялось соискателем как лично, так и в соавторстве. Написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось соискателем лично.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Предложенные результаты кластерного анализа позволяют использовать комбинацию функциональных (SpO₂) и лабораторных (СРБ, АСТ) показателей для ранней стратификации степени тяжести COVID-ассоциированного поражения легких. Определение содержания и динамики восстановления уровня назального, фарингеального sIgA и sIgA в слюне у пациентов с COVID-19 позволяет оценить состояние мукозального иммунитета и разработать стратегию иммуномодулирующей терапии в острый период COVID-19. Мониторинг моноцитарного индекса позволяет объективно оценивать эффективность терапии, риск развития бактериальных осложнений. Применение Иммуновак-ВП-4 в качестве адъювантной терапии у пациентов со среднетяжелым COVID-19 способствует улучшению состояния мукозального иммунного ответа, фагоцитарной функции моноцитов, ускоряет клиническое выздоровление и сокращает длительность госпитализации. Для снижения риска развития ОРВИ после перенесенного COVID-19 целесообразно включать Иммуновак-ВП-4 в комплексное лечение острой фазы COVID-19. Полученные результаты проведенного исследования могут быть рекомендованы для применения в клинической практике врачей терапевтов и пульмонологов при ведении пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких.

Количество печатных работ

Основные материалы диссертационной работы Осипцова Валерия Николаевича опубликованы в 10 работах, 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 всероссийских журналах. Все основные положения диссертации нашли отражение в опубликованных работах.

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Осипцова В.Н. построена по классическому принципу, 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 191 источник, в том числе 14 русскоязычных и 177 зарубежных.

Во *введении* автор демонстрирует актуальность проблемы и необходимость глубокого понимания механизмов, с помощью которых активируется иммунный ответ при инфекции SARS-CoV-2, роли и вклада врожденного и адаптивного иммунного ответа в выздоровление или ухудшение течения заболевания, имеет решающее значение для разработки новых терапевтических протоколов или методов лечения COVID-19, которые потенциально могут обеспечить защиту и долгосрочную иммунную память. На основании актуальности, новизны и практической значимости исследования в данном разделе четко определены цель и задачи диссертационной работы, приведены данные о внедрении результатов исследования и апробации диссертационной работы.

В *первой главе* диссертации автором проводится аналитический обзор отечественных и зарубежных исследований, посвященных особенностям системного и мукозального иммунного ответа при SARS-CoV-2, роли иммунокоррекции, как перспективного направления в ведении пациентов с COVID-19, который логично выстроен, с вынесением нерешенных вопросов и обоснованием актуальности проводимой диссертационной работы.

Во *второй главе* представлена общая характеристика обследованных пациентов, дизайн, основные этапы исследования и принципы статистической обработки полученных данных. Использованные в работе методики современны и соответствуют поставленным целям и задачам. Глава достаточна по объему, содержательна.

Третья глава посвящена особенностям клинического течения COVID-19 у госпитализированных пациентов, оценке эффективности применения Иммуновак-ВП-4 в комплексное лечение пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких средней степени тяжести, а также анализу частоты развития новых эпизодов ОРВИ и внебольничной пневмонии в течение 2-4 месяцев после COVID-19.

В *четвертой главе* проведена оценка эффективности и безопасности применения бактериального лизата Иммуновак-ВП-4 в лечении пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, а также отдаленное влияние иммунокоррекции препаратом Иммуновак-ВП-4 у исследуемых пациентов в постковидный период.

В *заключении* автор демонстрирует ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своей диссертационной работы. Раздел содержит сопоставление полученных данных с результатами других авторов и включает в себя элементы дискуссии. Изложенный материал убедителен, заключения обоснованы и логичны.

Выводы и практические рекомендации вытекают из собственных результатов исследований автора, а также отражают суть поставленных задач.

Результаты диссертационной работы нашли свое отражение в презентациях и докладах на конгрессах и конференциях. Основные положения и рекомендации диссертации используются в процессе обучения и подготовки студентов и врачей пульмонологов и иммунологов на кафедрах медицинских ВУЗов России, применяются на циклах повышения квалификации, внедрены в практику ведущих ЛПУ нашей страны.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинством диссертационной работы является выявление комбинации функциональных (SpO₂) и лабораторных (СРБ, АСТ) показателей для ранней стратификации степени тяжести COVID-ассоциированного поражения легких; детальный анализ состояния мукозального иммунитета; фагоцитарной активности лейкоцитов, динамики их восстановления, эффективности и безопасности применения Иммуновак-ВП-4 в остром периоде COVID-19, а также отдаленное влияние иммунокоррекции препаратом Иммуновак-ВП-4 у исследуемых пациентов в постковидный период.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы Осипцова Валерия Николаевича нет.

Заключение

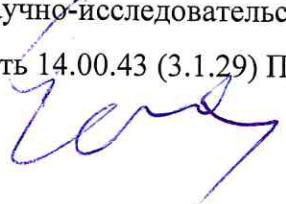
Таким образом, диссертационная работа Осипцова Валерия Николаевича на тему: «Мукозальный иммунитет и его коррекция у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи по восстановлению и усилению локального иммунитета дыхательных путей при COVID-ассоциированном

поражении легких, имеющей существенное значение для специальностей 3.1.29 Пульмонология и 3.2.7 Иммунология. По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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 Осипцов Валерий Николаевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.2.7 Иммунология.

Диссертационная работа и настоящий отзыв обсуждены и одобрены на совместном заседании отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения и отдела иммунологии ФГБНУ «ЦНИИТ» (протокол № 3 от « 28 » апреля 2026 г.).

Главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» доктор медицинских наук (специальность 14.00.43 (3.1.29) Пульмонология)

(медицинские науки); профессор

 Шмелев Евгений Иванович

Главный научный сотрудник заведующий отделом иммунологии отдела иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» доктор медицинских наук (специальность 14.03.09 (3.2.7.) Иммунология) (медицинские науки)

 Еремеев Владимир Витальевич

Подписи профессора Шмелева Е.И. и д.м.н. Еремеева В.В. заверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ «ЦНИИТ» д.м.н.

 Золотова Наталья Владимировна



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел.: +7 499 785-90-19; Web-сайт: <https://critub.ru/regulatory-documents/>; эл. адрес: cniit@ctri.ru