

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пульмонологии института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Белевского Андрея Станиславовича 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**

Несмотря на окончание пандемической фазы COVID-19, актуальность инфекции сохраняется в связи с продолжающейся циркуляцией и эволюцией вируса SARS-CoV-2, его переходом в разряд сезонных респираторных патогенов, а также наличием отдаленных постинфекционных последствий медицинские работники (МР) остаются ключевой группой риска в эпидемическом процессе из-за постоянного профессионального контакта с источником инфекции.

К настоящему времени остается нерешенным ряд научных вопросов, включая длительность и эффективность постинфекционного и поствакцинального иммунитета против новых геновариантов вируса SARS-CoV-2. Критически важными направлениями являются иммунологический мониторинг для прогнозирования эпидемиологической ситуации, оценка эффективности профилактических программ и изучение особенностей иммунного ответа у групп риска, к которым относятся МР.

Согласно данным ВОЗ, глобальная распространенность COVID-19 (свыше 778, 6 млн случаев) и значительное число летальных исходов (более 7

млн) подчеркивают серьезность угрозы. Постоянная мутация вируса, приводящая к появлению новых контагиозных штаммов и малоизученность отдаленных последствий инфекции обуславливают необходимость дальнейших исследований.

Ключевой проблемой является неполная изученность продолжительности и эффективности адаптивного иммунитета, включая гуморальное (антитела) и клеточное (Т-лимфоциты) звенья, а также роль мукозального иммунитета респираторного тракта. Особую значимость приобретает исследование иммунного ответа у МР, испытывающих высокую вирусную нагрузку, поскольку данные, полученные в общей популяции, не всегда могут быть к ним экстраполированы.

Таким образом, работа носит своевременный характер и имеет существенное научно-практическое значение для иммунологии и эпидемиологии COVID-19.

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

Научная значимость диссертационного исследования Решетниковой Ирины Дмитриевны, посвященного анализу паттернов формирования индивидуального и популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у медицинских работников в различные фазы реконвалесценции после перенесенной инфекции и вакцинации, определяется его высокой актуальностью в области иммунологии и вирусологии.

Выносимые на защиту научные положения обладают высокой степенью достоверности, что обеспечивается комплексным подходом к проведению серологических и иммунологических исследований. Обоснованность выводов подтверждается репрезентативностью сформированных когорт, применением современных лабораторно-диагностических методик, корректной статистической обработкой первичных данных и их валидной интерпретацией.

Используемый в работе методологический арсенал является адекватным для решения поставленных исследовательских задач и включает современные подходы к оценке гуморального и клеточного иммунного ответа. Проведенный анализ результатов соответствует требованиям доказательной медицины, что в совокупности служит подтверждением валидности и обоснованности полученных результатов и сформулированных на их основе выводов.

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

Достоверность полученных результатов обеспечена значительным объемом клинико-эпидемиологических данных.

Автор использует для анализа большой фактический материал, собранный в результате проведенного широкомасштабного серо-эпидемиологического мониторинга в Республике Татарстан среди населения и МР в начальный (август–декабрь 2020 г., обследовано 41444 человека, включая 15163 МР из 91 медицинской организации) и завершающий периоды пандемии COVID-19 (апрель–октябрь 2022 г., участвовало 9930 человек, в том числе 1583 МР). Полученные автором данные позволили раскрыть региональные особенности эпидемиологического процесса COVID-19. Впервые проведено комплексное изучение иммунного ответа у МР временного инфекционного госпиталя – реконвалесцентов COVID-19. Исследование включало динамический мониторинг гуморального иммунитета, оценку специфического Т-клеточного ответа, анализа мукозального врожденного иммунитета (профиль однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов TLR-2 и TLR-4 на мононуклеарах периферической крови, цитокиновый профиль в сыворотке и назальном секрете) и характеристику микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей (ВДП) в ранние сроки и через 2.5–3 года после перенесенной инфекции.

Методологическое обеспечение и апробация работы базируется на масштабных клинико-иммунологических и эпидемиологических данных с

применением современных методов статистического анализа. Работа прошла апробацию на заседании Ученого совета ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора (протокол №9 от 20.11.2024). Лабораторные исследования выполнялись с привлечением комплекса современных технологий, таких как иммунохемилюминесценции (анализатор VITROS 3600), оценка клеточного иммунитета путем исследование специфического Т-клеточного ответа на пептидные антигены вируса («ТиграТест SARS-CoV-2»), анализ цитокинового профиля (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ ) в сыворотке крови и назальном секрете, определение маркера апоптоза sCD95 (sAPO-1/FAS), а также молекулярно-генетических исследований, в частности, скрининг полиморфизмов генов TLR-2 и TLR-4 методом АС-ПЦР, оценка экспрессии TLR-2 на мононуклеарах методом проточной цитофлуориметрии и микробиомный анализ с применением NGS-секвенирования генома штаммов *S. aureus* с платформой Oxford Nanopore, идентификация микроорганизмов методом MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Ключевые положения научной новизны. Установлены общие закономерности и региональные особенности формирования популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 в довакцинальный период и на фоне массовой вакцинации, выявлена неравномерная серопревалентность среди различных групп населения и МР в Республики Татарстан. Впервые проведена комплексная оценка специфического Т-клеточного иммунитета и мукозального иммунитета, а также системного и локального цитокинового профиля у МР в динамике реконвалесценции, после вакцинации и в отдаленные сроки после перенесенной инфекции. Впервые изучена распространенность и оценена значимость полиморфизмов генов TLR-2 и TLR-4 для формирования иммунного ответа у населения Казани. Установлена прогностическая роль изменений экспрессии TLR-2 в ранней реконвалесценции для развития дисбаланса иммунного реагирования. Выявлены долгосрочные изменения микробиома верхних дыхательных путей у МР-реконвалесцентов COVID-19, характеризующиеся угнетением

антимикробных функций нейтрофилов и нарастающей колонизацией условно-патогенными микроорганизмами и грибами.

Основные результаты доложены автором на 16 российских и международных научных конференциях и нашли отражение в государственных докладах Роспотребнадзора.

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

Настоящее исследование обладает существенной научной и прикладной значимостью, внося вклад в развитие теоретической и практической медицины. Полученные данные расширяют фундаментальные знания об иммуногенезе COVID-19 : в работе предоставлены новые данные о динамике формирования, интенсивности и длительности сохранения постинфекционного и вакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 в когорте МР как группы высокого профессионального риска инфицирования. Впервые в рамках долговременного мониторинга (2,5–3 года) проведена комплексная характеристика специфического адаптивного иммунитета, включая параметры системного звена (гуморальный и Т-клеточный ответ) и мукозального иммунитета ВДП. Получены новые сведения о нарушениях в системе врожденного иммунитета, а именно антимикробных стратегий нейтрофильных гранулоцитов и эпителиальных клеток, и их роли в дисбиотических изменениях микробиоты респираторного тракта на различных этапах реконвалесценции после COVID-19. Установлено влияние клинически значимых полиморфизмов генов иммунного ответа на характеристики формирующегося гуморального, клеточного и мукозального иммунитета.

Результаты диссертационного исследования Решетниковой И.Д. могут служить научной базой для разработки персонализированных рекомендаций по вакцинопрофилактике, диагностике и коррекции иммунных нарушений, ассоциированных с SARS-CoV-2.

Предложенная комплексная характеристика иммунного ответа позволяет идентифицировать контингенты МР с повышенным риском инфицирования и обосновать своевременное проведение мероприятий по иммунореабилитации и ревакцинации.

Данные, полученные в ходе долговременного мониторинга, позволяют научно обосновать программы иммунореабилитации, направленные на коррекцию выявленных дефектов антимикробной защиты, нормализацию микробиома и мукозального иммунитета для снижения рисков реинфицирования.

Исследование предоставляет ценные сведения для анализа популяционного иммунитета, оценки эффективности вакцинации и особенностей распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди групп высокого риска, включая случаи бессимптомного течения болезни.

Проведенное исследование соответствует современному научно-техническому уровню и выполнено с использованием актуальных методологий в области иммунологии и молекулярной медицины.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 2, 3, 5, 6 и 9 паспорта специальности «Иммунология».

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

Основные положения диссертации достаточно полно освещены в печати. Результаты диссертационного исследования нашли отражение в 47 публикациях, среди которых 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 доложены и обсуждены на шестнадцати российских и международных конференциях и конгрессах.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация И.Д. Решетниковой объемом 305 страниц имеет классическую структуру и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований (6 глав), заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический список содержит 289 источников. Работа проиллюстрирована 55 рисунками и 65 таблицами.

Результаты работы обоснованы, описаны и проанализированы детально, аргументировано и логично. Раздел собственных исследований освещен в 6 главах и отражает объемный материал:

**В главе 3** представлен анализ формирования популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 в Республике Татарстан до начала вакцинации. Установлено, что медицинские работники занимали третье место по уровню серопревалентности, при этом максимальные показатели выявлены в возрастной группе 50-59 лет среди среднего и младшего медицинского персонала среди МР во временных инфекционных госпиталях для больных COVID-19 и станций скорой и неотложной помощи.

**Глава 4** посвящена изучению гуморального иммунного ответа, где выявлены различные динамические тренды IgM и IgG антител в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19.

**В главе 5** показано, что через 2,5-3 года после перенесенной инфекции у большинства МР сохраняется Т-клеточный иммунитет и высокоавидные IgG антитела к S- и N-белкам вируса. При этом в 27,47% случаев отсутствует Т-клеточный ответ к S-белку, а 13,19% - к структурным

антигенам N, M, ORF3a и ORF7a вируса SARS-CoV-2. Отсутствие или низкий титр низкоавидных антител к S-белку SARS-CoV-2 выявлен у 21 %, к N-белку у 9% МР.

**Глава 6** демонстрирует данные о выраженном гуморальном иммунном ответе на вакцинацию против COVID-19, при этом гибридный иммунитет достоверно превосходит поствакцинальный и постинфекционный.

**В главе 7** выявлены нарушения врожденного иммунитета: цитокиновый дисбаланс со снижением IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и IL-10, а также повышенная экспрессия TLR2 на моноцитах, наиболее выраженная у носителей полиморфизмов rs5743708 и rs4986790 в генах TLR-2 и TLR-4.

**Глава 8** описывает нарушения мукозального иммунитета, проявляющиеся угнетением антимикробной функции нейтрофилов и дисбиозом респираторного тракта с увеличением колонизации *S. aureus*, *C. albicans* и энтеробактериями.

В заключении изложены основные итоги диссертационной работы, обсуждены и сопоставлены с данными полученными отечественными и зарубежными авторами. Полученные результаты расширяют представления об иммунном ответе при COVID-19 и служат основой для разработки персонализированных подходов к диагностике, вакцинопрофилактике и иммунореабилитации.

Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам и подтверждены результатами исследования.

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

Автореферат полностью отражают основные положения диссертационного исследования, результаты и выводы.

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

Результаты исследования структурированы, изложены четко, логично, последовательно. Принципиальных замечаний нет. Диссертация легко читается, хорошо воспринимается, материал наглядно иллюстрирован.

Безусловным достоинством работы является проведение масштабного иммунологического и эпидемиологического мониторинга, охватившего когорту численностью 51 374 жителя Республики Татарстан, тем самым обеспечив репрезентативность данных, сформировав целевую группу медицинских работников в объеме 16 851 человек для углубленного анализа.

Проведя всесторонний анализ диссертационного исследования Решетниковой Ирины Дмитриевны, следует констатировать, что существенные недостатки, способные повлиять на общую положительную оценку диссертационной работы, не выявлены. Принципиальные замечания к методологии, дизайну исследования, интерпретации результатов и формулировке выводов отсутствуют.

В порядке дискуссии автору предлагается следующий вопрос:

1. Что приводит к персистенции патобиотов в верхних дыхательных путях у медицинских работников- реконвалесцентов COVID-19?

### **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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения по формированию индивидуального и коллективного иммунитета к вирусу SARS- CoV-2 в профессиональной группе медицинских работников в разные периоды реконвалесценции и после вакцинации против COVID-19, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии 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 ( 3.1.29. Пульмонология),  
профессор, заведующий кафедрой пульмонологии  
ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России

( Пироговский Университет) \_\_\_\_\_  Белевский Андрей Станиславович

Подпись профессора Белевского А.С. заверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России (Пироговский Университет)

К.м.н., доцент \_\_\_\_\_  Демина Ольга Михайловна

Институт непрерывного образования и профессионального развития  
Федерального государственного автономного образовательного учреждения  
высшего образования «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им.  
Н.И. Пирогова Минздрава России ( Пироговский Университет))

117513, г. Москва, Островитянова ул., д. 1, Эл. адрес [fuv@rsmu.ru](mailto:fuv@rsmu.ru),  
контактный телефон: +7 (495) 433-71-31, Сайт : <https://rsmu.ru/inopr/contacts>

« 05 » \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_ 25 г.