

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации Ненашевой Натальи Михайловны 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 ( 14.03.19 Клиническая иммунология, аллергология)

### Актуальность темы.

Спустя более двух лет после окончания пандемии COVID-19 инфекция не утратила своей актуальности, это обусловлено продолжающейся эволюцией SARS-CoV-2, геномным многообразием вируса и переходом заболевания в разряд сезонных, а так же многообразными неблагоприятными последствиями на здоровье в отдаленные сроки после перенесенной инфекции в аспекте формирования «постковида». В Российских и зарубежных исследованиях было показано, что медицинские работники продолжают оставаться социально-значимой группой, которая активно вовлекается в эпидемиологический и инфекционный процесс при COVID-19. Несмотря на многочисленные работы по изучению популяционного иммунитета и геномный эпидемиологический мониторинг, остается нерешенным ряд вопросов, касающихся продолжительности сохранения иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 после перенесенного заболевания, эффективности вакцинации с учетом выявления новых штаммов возбудителя COVID-19, а также тактики их использования. Важными направлениями исследования является проведение иммунологического надзора при прогнозировании эпидемической ситуации и контроль эффективности программ специфической и неспецифической профилактики, изучение влияния особенностей врожденного иммунитета на формирование иммунного ответа на инфекцию и вакцинацию в группах риска инфицирования, к которым относятся медицинские работники, выполняющие профессиональную деятельность в условиях высокой вирусной нагрузки.

Диссертационная работа Решетниковой Ирины Дмитриевны посвящена решению актуальной проблемы иммунологии по изучению особенностей формирования индивидуального и коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в профессиональной группе медицинских работников в разные периоды реконвалесценции, после вакцинации против COVID-19 и на отдаленных сроках после перенесенной НКВИ.

Все вышесказанное делает работу диссертанта актуальной и своевременной, как с научной, так и с практической точки зрения.

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

Диссертационная работа Решетниковой Ирины Дмитриевны, целью которой является изучение особенностей формирования индивидуального и коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в профессиональной группе медицинских работников в разные периоды реконвалесценции после перенесенной новой коронавирусной инфекции и после вакцинации против COVID-19 представляет интерес, как с научной, так и практической точки зрения.

Положения, выносимые автором на защиту базируются на масштабных серо- иммунологических исследованиях, обоснованы репрезентативностью подобранных групп, современными методиками исследования, качественной статистической обработкой материала, квалифицированной трактовкой полученных данных.

Применяемые в работе методики в полной мере позволяют раскрыть поставленные в работе вопросы, а анализ полученного материала проведен на высоком методическом уровне. Все это подтверждает достоверность и высокую степень обоснованности научных положений.

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

Существенным достоинством диссертационной работы является обширный объем эпидемиологических наблюдений, что крайне важно для получения достоверных данных. В исследование по изучению коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 до начала вакцинации среди населения Республики Татарстан с августа по декабрь 2020 г. были включены 41444 жителей, среди которых 15163 медицинских работников из 91 медицинской организации. В эпидемиологическое исследование и серологический мониторинг по изучению иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди вакцинированного населения Республики Татарстан, который проводился с апреля по октябрь 2022 г., было включено 9930 жителей, среди которых 1583 медицинских работников.

Новизна диссертационной работы обусловлена рядом исследований, проведенных впервые. Так, впервые в Республике Татарстан проведен широкомасштабный серо- эпидемиологический мониторинг среди населения и медицинских работников в начальный период развития пандемии и завершающих его стадиях. Впервые проведено комплексное изучение иммунного ответа в группе медицинских работников временного инфекционного госпиталя - реконвалесцентов COVID-19: мониторинг гуморального иммунного ответа, специфический Т- клеточный ответ, мукозальный врожденный иммунитет (профиль SNP TLR-2, TLR-4 на мононуклеарах периферической крови, цитокины в сыворотке крови и секретах) и микробиота слизистой верхних дыхательных

путей после перенесенной инфекции COVID-19 на ранних сроках и спустя 2,5- 3 года.

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

Настоящая работа вносит весомый вклад как в научную, так и в практическую медицину. Проведенное в Республике Татарстан комплексное исследование в период пандемии COVID-19 выявило особенности формирования постинфекционного и вакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 у медицинских работников. Результаты диссертационной работы послужат научной базой для дальнейших исследований в этом направлении, а именно разработки персонализированных рекомендаций по диагностике, вакцинопрофилактике и коррекции иммунных нарушений против COVID-19.

В работе предложена комплексная характеристика специфического адаптивного иммунитета при долговременном мониторинге, которая может быть использована для выявления категорий повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 среди медицинских работников и принятия решения об иммунореабилитации и ревакцинации.

Полученные данные расширяют знания о формировании врожденного и адаптивного иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2 и длительности его сохранения в группе риска – медицинские работники.

Работа выполнена на высоком научно-техническом уровне, автором использовались самые современные иммунологические методы.

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

Результаты соответствуют области исследования специальности 3.2.7. Иммунология, а именно пунктам: п. 2 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии»; п. 3. «Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой, противопаразитарной иммунной защиты»; п. 5. «Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний»; п. 6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов»; п.9 «Разработка и усовершенствование методов оценки качества постинфекционного и поствакцинального иммунитета, эффективности и безопасности новых вакцинных препаратов».

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

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 Решетниковой Ирины Дмитриевны имеет классическую структуру и изложена на 305 страницах машинописного текста. Разделы диссертации: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований автора (включают 6 разделов), заключение, выводы, практические рекомендации. Далее в диссертации расположен список использованной автором литературы, включающий 289 источников, из которых 138 являются отечественными, а 151 – зарубежными, и список сокращений. Текст диссертации дополнен 55 рисунками и 65 таблицами.

Введение содержит краткое и аргументированное описание концепции научной работы с обоснованием выбора темы исследования, поставленная цель конкретна и логически выстроена. Поставленные задачи хорошо структурированы и достаточны для реализации цели исследования.

Обзор литературы содержит подробный анализ современных научных публикаций по теме исследования, позволяет оценить степень изученности выбранной темы, а также установить нерешенные вопросы. Автором представлены современные данные, касающиеся эпидемиологических аспектов и закономерностей развития пандемии COVID-19, в том числе среди медицинского персонала, относящегося к группе высокого риска инфицирования; особенностей врожденного, мукозального и адаптивного гуморального и клеточного иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2. Проведенный анализ позволил автору аргументировано обосновать выбор цели работы и наметить стратегию проведения данного исследования и сформулировать задачи.

Глава материалы и методы исследования содержит данные, характеризующие объем проведенных исследований. Популяционные исследования в начальный период развития пандемии и после начала массовой вакцинации охватили 51374 человек, из них целевая группа медицинских работников составила 16851 человек. Была выделена группа медицинских работников временного инфекционного госпиталя для комплексного изучения иммунного ответа в период реконвалесценции и после перенесенной НКВИ на отдаленных сроках через 2,5- 3 года. Были выделены контрольная группа и группа сравнения.

В работе использован широкий набор методов: иммунологические, цитологические, микробиологические, масс-спектрометрический, молекулярно-генетический, а также биоинформатический и статистический. Проводилось изучение полиморфизмов генов TLR-2 и TLR-4 методом аллель-специфической

полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР), NGS секвенирование генома штаммов *S. aureus*, выделенных со слизистых верхних дыхательных путей у медицинских работников - реконвалесцентов COVID-19. Исследования проведены на высоком методическом уровне, что позволило успешно решить поставленные задачи. Методы исследования разнообразны, объективны и свидетельствуют о соблюдении методологической чистоты при проведении работы. Результаты статистически обработаны и достоверны.

В третьей главе изложены результаты изучения популяционного иммунитета к SARS-COV-2 у населения и работников медицинских организаций республики Татарстан до начала вакцинации против COVID-19. Автором показано, что в период начала пандемического распространения SARS-CoV-2 популяционный иммунитет в Республике Татарстан формировался естественным путем после перенесенной НКВИ с региональными особенностями, серопревалентность повторяла динамику заболеваемости и характеризовалась максимальным нарастанием численности серопозитивных лиц к SARS-CoV-2 к декабрю 2020г. Результаты исследования продемонстрировали, что медицинские работники занимали третье место среди лидирующих по уровню серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 профессиональных групп, при этом наибольший уровень был отмечен в возрастной группе 50-59 лет, среди младшего и среднего медперсонала по сравнению с врачами госпиталей для больных COVID-19 и станций скорой и неотложной помощи. Что послужило основанием для комплексного мониторинга иммунного ответа в этой когорте.

В четвертой главе представлены результаты изучения особенностей формирования гуморального иммунного ответа к SARS-COV 2 у медицинских работников временного инфекционного госпиталя. Автором были установлены различные тренды динамики гуморального иммунного ответа по уровню IgM и IgG антител к вирусу SARS- CoV-2 после перенесенной инфекции, и различия в показателях авидности антител в зависимости от тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В пятой главе представлены результаты изучения адаптивного клеточного иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 у медицинских работников временного инфекционного госпиталя и показано, что у большинства медицинских работников временного инфекционного госпиталя через 2,5 – 3 года после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 сохраняется Т-клеточный иммунитет к SARS-CoV-2, ассоциированный со степенью тяжести перенесенного COVID -19, при этом в 27, 47% случаев не выявляется Т клеточный иммунный ответ к S- белку, а в 13,19% - к пулу структурных антигенов SARS-CoV-2. У большинства медицинских работников временного инфекционного госпиталя через 2,5 – 3 года после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 сохраняется гуморальный иммунный ответ в виде высокоавидных IgG антител к S и N белку SARS-CoV-2, отсутствие антител или низкий титр

низкоавидных антител выявлен у 21 % к S-белку SARS-CoV-2, у 9% - к N-белку SARS-CoV-2.

В шестой главе изложены результаты изучения популяционного иммунного ответа у вакцинированных жителей Республики Татарстан в период проведения массовой вакцинации против COVID-19. У медицинских работников и населения Республики Татарстан в период проведения вакцинации против COVID-19 установлен выраженный гуморальный иммунный ответ на SARS-CoV-2, характеризующийся увеличением среднегеометрического титра IgG антител в 5-14,8 раз по сравнению довакцинальным уровнем, при этом уровень гибридного иммунитета был достоверно выше поствакцинального и постинфекционного.

В седьмой главе представлены показатели врожденного иммунитета у медицинских работников временного инфекционного госпиталя в ранние и поздние сроки реконвалесценции после COVID-19. В ходе комплексного исследования врожденных и адаптивных механизмов иммунного ответа были обнаружены следующие особенности: через 7 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, наблюдается заметное уменьшение уровня IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и IL-10. В то же время, уровень активации экспрессии на моноцитах и макрофагах TLR2 сохраняется в значительной степени высоким, что связано с индивидуальной динамикой сокращения уровня специфических IgM и IgG к SARS-CoV-2. В начальный период реконвалесценции после COVID-19 у медицинских работников наблюдалось повышение экспрессии TLR-2 на моноцитах периферической крови, цитокиновый дисбаланс с увеличением показателя sCD40L, снижением ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 наиболее выраженное у лиц с комбинацией полиморфизмов rs5743708 и rs4986790 в генах TLR-2 и 4.

В восьмой главе показаны результаты исследования мукозального иммунитета и микробиоты верхних дыхательных путей у медицинских работников в ранние и поздние сроки реконвалесценции после COVID-19. Изменения в составе микробиоты у реконвалесцентов COVID 19 характеризуется двумя направлениями - повышением колонизации бактериальными и грибковыми патогенами *S. aureus*, *Candida albicans*, энтеробактериями (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), и нарастанием микст-инфицирования.

Усиление процессов деструкции и апоптоза нейтрофильных гранулоцитов у реконвалесцентов COVID-19 определяют нарушения на уровне функционально-метаболической активности – рецепции, киллинга, внутриклеточной биоцидности.

Угнетение антимикробных стратегий нейтрофилов на уровне мукозального иммунитета определяет нарастание колонизации бактериальными и грибковыми патогенами *S. aureus*, *Candida albicans*, энтеробактериями (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), а также нарастание микробных ассоциаций, в первую очередь (*S.aureus*+*Candida albicans*) у реконвалесцентов COVID-19.

Обсуждение полученных результатов проведено автором в главе «Заключение», где собственные данные были сопоставлены с представленными в научной литературе публикациями других исследователей. Результаты проведенного автором исследования расширяют представления об особенностях иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 среди медицинских работников и являются научной базой для разработки персонализированных рекомендаций по диагностике, вакцинопрофилактике и коррекции иммунных нарушений против COVID-19.

Соответственно вышесказанному, сформулированные автором выводы и практические рекомендации логично и аргументированно вытекают из результатов проведенного исследования. Обсуждение собственных результатов соотносится с последними данными научной литературы. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

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

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

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

К достоинствам можно отнести большой объем исследований в рамках проводимого иммунологического и эпидемиологического мониторинга, которыми было охвачено более 51 тысячи жителей Республики Татарстан, среди которых группа медицинских работников составила более 16 тысяч человек.

Существенных недостатков в работе, которые могли бы снизить общую положительную оценку диссертационного исследования Решетниковой Ирины Дмитриевны не выявлено. Принципиальных замечаний нет.

В ходе рецензирования возникли следующие вопросы, требующие обсуждения в порядке дискуссии:

1. Какое влияние на формирование гибридного иммунитета против SARS-CoV-2 оказывает естественная циркуляция вируса?
2. Каковы были критерии для выделения трендов динамики IgM и IgG, и насколько предложенная классификация может считаться универсальной для описания гуморального иммунного ответа у других когорт, кроме медицинских работников?

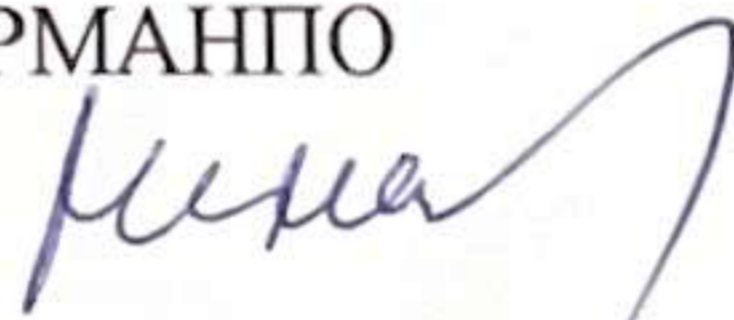
### **Заключение**

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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных

автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии соответствующего научного направления иммунологии - изучение особенностей иммунного ответа к вирусу SARS - CoV-2 у медицинских работников-реконвалесцентов COVID-19, и которая 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 доктора медицинских наук по специальности – 3.2.7. Иммунология.

#### Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.03.19 Клиническая иммунология, аллергология), профессор, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России



Ненашева Наталья Михайловна

Подпись профессора Ненашевой Н. М. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., профессор



Чеботарева Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации - ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

125993, город Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 строение 1

Эл. адрес : [гманпро@гманпро.ру](mailto:гманпро@гманпро.ру), контактный телефон: +7 (495) 680-05-99.

Дата « 08 » декабря 2025г