

## Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/009-2025

решение диссертационного совета от 15 апреля 2025 года № 10

О присуждении Абрамовой Наталье Дмитриевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2», в виде рукописи по специальности 3.2.7. Иммунология принята к защите 18 февраля 2025 года протокол № 5 диссертационным советом ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0194/Р от 21.02.2024 г.).

Абрамова Наталья Дмитриевна, 1996 года рождения, окончила в 2020 году ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, по специальности «Медицинская биохимия».

В 2023 году окончила на очную аспирантуру ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова».

С 2020 года работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова» по настоящее время.

Диссертация «Особенности PRR опосредованных механизмов мукозального иммунитета при вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2», по специальности 3.2.7. Иммунология выполнена в лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова».

**Научный руководитель:** член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор РАН Свитич Оксана Анатольевна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», директор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А. А. Воробьева, профессор кафедры.

**Официальные оппоненты:**

- Жестков Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, Частное учреждение образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», кафедра клинической медицины, заведующий кафедрой;
- Савлевич Елена Леонидовна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации, врач оториноларингологии – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, в своем положительном отзыве, подписанном академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором Черешневым Валерием Александровичем – научным руководителем Института иммунологии и физиологии, указала, что диссертационная работа Абрамовой

Натальи Дмитриевной 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.

Результаты работы представлены в 15 печатных работах, общим объемом 3,8 печатных листа в том числе 4 научные работы индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts, Springer («Sci Rep», «J Clin Cell Immunol», «Drugs Context»). 1 статья, в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России («Медицинский вестник МВД»); 1 монография (глава в книге «Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID- 19: Лечение и Реабилитация», Издательство «Группа МДВ») и 6 иных публикаций в изданиях «Российский иммунологический журнал», «Терапия», «Терапевтический архив», «Пульмонология», «Инфекция и иммунитет»; 3 тезисов в изданиях «European Respiratory Journal, Supplement», «European Respiratory Journal», «European Respiratory Journal Open Research».

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Abramova N.** Mucosal immunity in health care workers' respiratory tracts in the postCOVID-19 period./ Kryukova N, Baranova I, Abramova N, Khromova E, Pachomov D, Svitich O [et al.]// Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – pp. 7162-7172. DOI: 10.1038/s41598-023-32670-w [Scopus, Web of Science], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**
2. **Abramova N.** Secretory IgA and course of COVID-19 in patients receiving a bacteria-based immunostimulant agent in addition to background therapy./ M. Kostinov, O. Svitich, A. Chuchalin, V. Osiptsov, E. Khromova, N. Abramova [et al.]// Scientific Reports. – 2024. – Vol.14. – №1. – pp. 11101-11113. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61341-7> [Scopus, Web of Science], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**
3. **Абрамова Н.Д.** Экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-18, IL-33) на уровне слизистой оболочки входных ворот инфекции у лиц, перенесших заболевание COVID-19 /Рассказова Н.Д., Абрамова Н.Д., Сощенко Т.Д., [и др.]// Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14. – № 3. – С. 423–428. DOI: 10.15789/2220-7619-EOP-16804 [Scopus, Web of Science], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Тутельяна Алексея Викторовича, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры иммунологии Института Биомедицины (МБФ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет) Стениной Марины Александровны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук г. Екатеринбург выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области иммунологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно в исследовании экспрессии генов молекул врожденного иммунитета и иммунопатогенеза COVID-19.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Выявлен дисбаланс в экспрессии молекул врожденного иммунитета в слизистой оболочке носоглотки у лиц со среднетяжелым течением COVID-19. Показано снижение экспрессии генов рецепторов врожденного иммунитета (таких как *TLR3* и *TLR7*) на фоне увеличения уровне экспрессии генов эффекторных молекул (*IL1 $\beta$* , *IL18*, *TNF $\alpha$* , *HBD2*).

Установлено снижение уровня экспрессии мРНК молекул врожденного иммунитета в слизистых оболочках верхних дыхательных путей пациентов, перенесших COVID-19.

Выявлены изменения ключевых компонентов адаптивного иммунитета, функционирующие в слизистых оболочках верхних дыхательных путей у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

Проведена комплексная оценка факторов врожденного и адаптивного иммунитета в слизистых оболочках верхних дыхательных путей как у лиц со среднетяжелым течением COVID-19, так и у лиц, перенесших данное заболевание.

Выявление особенностей экспрессии молекул врожденного иммунитета открывает новые возможности для скрининга и мониторинга уязвимых категорий населения с использованием новых биомаркеров.

В ходе исследования был разработан алгоритм, направленный на регулирование экспрессии ключевых рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета. Анализ профиля экспрессии генов иммунных факторов и изменений адаптивного иммунитета на уровне слизистых оболочек дыхательных путей закладывает фундамент для персонализации и оптимизации терапевтических стратегий.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

Результаты исследования могут быть теоретической основой для разработки методов целенаправленной поддерживающей иммунотерапии и диагностических тест-систем.

Разработана схема-алгоритм последовательности изменений экспрессии генов рецепторных и эффекторных молекул врожденного иммунитета в слизистых оболочках верхних дыхательных путей в зависимости от стадии, вирусологических и клинических особенностей COVID-19, а также наличия сопутствующих заболеваний. Данная схема может быть применена в клинической практике как для оптимизации лечения COVID-19 среднетяжелого течения, так и для эффективного купирования пост-инфекционных осложнений.

Полученные результаты внедрены в работу кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. акад. А.А. Воробьева ИОЗ им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

Основная идея работы заключается в комплексном изучении изменений активности генов молекул врожденного иммунитета в слизистых оболочках

верхних дыхательных путей у пациентов как в острой фазе COVID-19 со средней тяжестью заболевания, а также у тех, кто уже перенёс инфекцию.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, обоснованы теоретически и отражают решение поставленных цели и задач.

Проведено сопоставление полученных результатов и литературных (зарубежных и отечественных) данных, представленных ранее по изучаемой теме.

Использование сертифицированного оборудования и современных методов исследования, в том числе полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа, мультиплексного иммуноферментного анализа, и обработка материала биоинформативными методами подтверждает достоверность результатов диссертационной работы. Помимо этого, высокая степень достоверности результатов и обоснованности выводов обусловлена достаточным объемом выборки участников исследования (n=91).

По результатам исследования опубликовано 15 научных работ, в том числе: 1 статья в издании, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, 4 статьи, включённые в международные базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, 7 иных публикаций (6 статей в рецензируемых изданиях, 1 монография (глава в книге «Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID-19: лечение и реабилитация»), 3 публикации в сборниках материалов конференций. Опубликованные научные труды отражают основные положения диссертационного исследования.

**Личный вклад соискателя заключается в следующем:**

Автору принадлежит ведущая роль в работе, анализ и написание обзора литературы по теме диссертации. Автор принимала непосредственное участие в постановке задач и определении цели работы, лабораторном анализе, включающем в себя пробоподготовку, выделение нуклеиновых кислот, конструировании праймеров и проведение реакции обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, проведение иммуноферментного анализа, постановку реакции мультиплексного иммуноферментного анализа, разработке алгоритма изменения экспрессионного профиля молекул врожденного иммунитета у пациентов с диагнозом COVID-19, формулировании выводов и рекомендаций. Самостоятельно проводился анализ полученных результатов, выбор методов статистической обработки данных.

Интерпретация результатов представлена автором в научных публикациях, а также в докладах на конференциях с международным участием.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям пункта 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 от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты членом совета, профессором А.Ю. Мироновым был задан вопрос о внедрении полученных результатов и их использования в

клиническую практику, а также об общих закономерностях в экспрессии генов врожденного иммунитета при других респираторных вирусных заболеваниях. Затем был задан вопрос членом совета, профессором О.В. Калюжиным о том, проводилась ли оценка и сравнение профиля экспрессии молекул врожденного иммунитета с учетом актуальных штаммов SARS-CoV-2 на момент забора биоматериала. Затем был задан вопрос членом совета, профессором А.С. Быковым о применении алгоритма в клинической практике. Затем был задан вопрос от члена совета, профессора Ю.В. Несвижского о методологии проведения корреляционного анализа полученных результатов. На все вопросы диссертант дал исчерпывающие пояснения, полностью удовлетворившие членов совета.

Ученый секретарь О.В. Калюжин ознакомил членов диссертационного совета с отзывами на диссертацию и автореферат, поступившими в совет, в том числе зачитал комментарии, содержащиеся в отзыве ведущей организации, на которые были даны исчерпывающие пояснения относительно практических рекомендаций.

Далее слово было предоставлено официальным оппонентам Жесткову Александру Викторовичу и Савлевич Елене Леонидовне, которые отметили актуальность, большую теоретическую и практическую значимость диссертационной работы.

На заседании 15 апреля 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи выявления изменений экспрессии генов и кодируемых ими рецепторных и эффекторных молекул противoinфекционной иммунной защиты в слизистых оболочках носоглотки, ротоглотки и полости рта и у пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения и лиц, перенесших это заболевание, присвоить Абрамовой Наталье Дмитриевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 18 человек, входящих в

