Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования

«АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
(ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России)

Горького ул., 95, г. Благовещенск, 675006
тел./факс (4162) 319-009, 319-007
e-mail: amursma@amursma.su

_____ № 2239
на _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
И.о. ректора ФГБОУ ВО Амурская
ГМА Минздрава России, д.м.н.

И.В. Жуковец

«05» декабря 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Брюховой Дарьи Дмитриевны на тему: «Патогенетические механизмы формирования резистентности организма у переболевших COVID-19 и вакцинированных против этой инфекции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность диссертационной работы

Несмотря на интенсивные исследования пато- и иммуногенетических особенностей течения новой коронавирусной инфекции, вопросы, касающиеся механизмов запуска каскада реакций в организме человека, приводящих к полиорганной дисфункции, недостаточно изучены. Большая часть исследований иммунитета против COVID-19 сосредоточена на изучении гуморального иммунного ответа во время пандемии. Менее активно изучался клеточный иммунный ответ, который может обеспечивать

защиту даже при отсутствии антител. Т-клеточная иммунная память может иметь важное значение для диагностики и оценки иммунного ответа, что требует развития научно-методической базы для более точной оценки иммунного ответа на COVID-19 и вакцинацию.

Гены HLA играют ключевую роль в адаптивном иммунном ответе на инфекции, так как определена возможная взаимосвязь между определенными генами HLA и эффективностью иммунной защиты. Изучение генетических маркеров может существенно повысить прогностическую ценность иммунологических исследований. Иммунологический мониторинг переболевших и вакцинированных поможет оптимизировать профилактику, выбор групп риска и оценить эффективность вакцинации. В связи с чем диссертационная работа Брюховой Дарьи Дмитриевны, цель которой установить патогенетические механизмы формирования постинфекционного и поствакцинального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 на основании оценки состояния клеточного, гуморального звеньев иммунитета и популяционного распределения HLA II для патогенетического обоснования дифференцированных подходов к диагностике представляется своевременной и актуальной.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Диссертация Брюховой Дарьи Дмитриевны выполнена в лаборатории патофизиологии Федерального казенного учреждения здравоохранения «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере зашиты прав потребителей и благополучия человека (ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора).

Автор принимал непосредственное участие в постановке задач, проведении экспериментов, системном анализе полученных данных,

обобщении полученных результатов, обсуждении в научных публикациях и докладах.

Работа выполнена в рамках плановой темы НИР института 005-2-21 «Иммунологические, клинико-лабораторные, молекулярно-генетические и эпидемиологические аспекты новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Восточной Сибири» (2021-2023 гг.) ГР АААА-А21-121011490034-2 (2020-2022 гг.), а также в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021-2025 годы «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней» и проекта Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации (2020-2022 гг.). В НИР соискатель был исполнителем отдельных этапов работы, что подтверждает личное участие автора в проведении экспериментальных исследований. Исследования по разделам диссертации «Динамика изменений популяционного иммунитета к вирусу SARS-COV-2 у жителей Иркутской области в условиях пандемии COVID-19» и «Оценка клеточного звена иммунитета у переболевших COVID-19, контактных и вакцинированных против этой инфекции волонтеров» были выполнены совместно с сотрудниками лаборатории патофизиологии института.

Оценка содержания диссертации, степень обоснованности полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объем и структура диссертации соответствует требованиям ВАК. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материала и методов исследования (глава 2), раздела собственных исследований (глава 3),

заключения, выводов. Работа изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 таблицами и 25 рисунками. Список литературных источников содержит 210 наименований, в том числе 180 – зарубежных.

В обзоре литературы «Современные представления о пато- и иммуногенезе COVID-19» диссертант анализирует имеющиеся сведения о механизмах формирования постинфекционного иммунитета против новой коронавирусной инфекции, а также современное состояние вопроса о специфической профилактике COVID-19.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протоколы утверждены локальным этическим комитетом института (№ 3 от 01.06.2020, № 7 от 15.11.2021 г. и № 3 от 04.12.2024 г.).

В рамках исследования методом анкетирования и рандомизации путем случайной выборки отобраны 2674 добровольца, которые были распределены на 7 возрастных групп численностью 373-390 человек. Определение серопревалентности к COVID-19 проводилось в течение 6 этапов каждые 3 месяца развития эпидемии в 2020-2021 гг.

Работа проведена с использованием современных серологических, иммунохимических, молекулярно-генетических методов исследования. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

В главе собственных исследований приведены результаты, характеризующиеся научной новизной и обладающие теоретической и практической значимостью.

В разделе «Заключение» представлен анализ и обсуждение результатов диссертационных исследований. Шесть выводов сформулированы достаточно корректно и обоснованы полученными данными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые на основе результатов оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также популяционного распределения HLA II предложен патогенетически обоснованный дифференцированный подход к изучению механизмов формирования постинфекционного и поствакцинального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2.

В рамках проекта по оценке популяционного иммунитета населения Российской Федерации к вирусу SARS-CoV-2 получены новые данные о том, что у 60 % однократно перенёсших COVID-19 доля серопозитивных в 1,6 раза ниже, чем у волонтёров со смешанным иммунным ответом (переболевшие COVID-19 и вакцинированные против этой инфекции). При этом, специфические антитела и уровень функциональной активности Т-лимфоцитов (HLA-DR) сохраняются в течение 9 и более месяцев.

Получены новые сведения о динамике выработки специфических IgG у вакцинированных волонтёров: поствакцинальный гуморальный иммунный ответ формируется у 70 % обследованных; состояние клеточного иммунитета соответствует уровню Т-клеточной активности при постинфекционном и смешанном иммунитете. Важно отметить, что у вакцинированных волонтёров содержание активированных форм Т-лимфоцитов (HLA-DR) начиная с третьего месяца после иммунизации статистически значимо снижается.

Приоритетными являются данные о том, что формирование поствакцинального клеточного иммунитета менее эффективно, чем постинфекционного. Тем не менее, вакцинация способствует формированию защитного иммунитета, достаточного для своевременной активации Т- и В-клеток памяти и поддержания иммунологической эффективности при смешанном иммунитете (вакцинированные до или после заболевания COVID-19).

Впервые выявлены особенности взаимосвязи уровня серопозитивности с продукцией цитокинов IFN-γ, TNF-α (Th1) и IL-10, IL-4 (Th2) в клеточно-

опосредованном иммунном ответе у переболевших COVID-19 и вакцинированных против этой инфекции.

Новыми являются данные о популяционном распределении и прогностическом значении генов HLA II класса у переболевших COVID-19 и вакцинированных против этой инфекции.

Предложены иммунологические критерии оценки фактической привитости населения, которые позволяют оценить эффективность профилактики для персонифицированного подхода к вакцинации и прогнозирования рисков эпидемиологической ситуации по COVID-19.

Выводы по диссертации научно обоснованы и опираются на большой объем материала и адекватный комплекс методов исследования. Научные положения, выносимые на защиту, логически следуют из полученных результатов и выводов диссертационной работы.

Материалы, изложенные в диссертации, представлены и обсуждены на большом количестве научно-практических конференций различного уровня.

Диссертационная работа по сути изучаемой проблемы соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертационной работе представлены новые данные о механизмах, обеспечивающих противовирусный иммунитет при новой коронавирусной инфекции, которые расширяют знания об изменениях в субпопуляционном составе клеток крови после перенесенного заболевания COVID-19 или контакта. Полученные в ходе исследования данные важны для понимания долгосрочности влияния вируса SARS-CoV-2 и скорости восстановления гомеостаза организма. Результаты исследования расширяют представление о гетерогенности реакций иммунитета на вирус в зависимости от формы взаимодействия с ним (переболевшие и контактные, но не заболевшие), а также, в зависимости от наличия специфических антител, могут иметь практическое применение в медицине, поскольку комплексная

интерпретация иммунограммы позволит определить необходимость ревакцинации. Эти данные дополняют теоретические знания и определяют направления изысканий в области изучения процессов формирования резистентности макроорганизма к возбудителю новой коронавирусной инфекции. Кроме того, могут быть использованы для совершенствования эпидемиологического надзора за COVID-19 с целью минимизации негативных последствий ее распространения и совершенствования подходов к формированию мер по профилактике инфекции.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследований послужили основой для разработки базы данных «Показатели иммунологического мониторинга вакцинированных против SARS-CoV-2 и переболевших COVID-19 лиц, проживающих в Иркутской области» (Свидетельство № 2022621486 от 22.06.2022 г.). Внедрены в практику научных исследований методические рекомендации «Оценка цитокинового статуса у лиц, вакцинированных против SARS-CoV-2 и перенесших COVID-19» (протокол Ученого совета № 3 от 30.03.2023 г.) и «Оценка клеточного иммунитета у переболевших COVID-19 и вакцинированных против этой инфекции людей» (протокол Ученого совета № 4 от 13.04.2023 г.).

Научные и практически значимые материалы исследований внедрены в практику научно-исследовательской работы ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора и ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также включены в лекционные курсы при подготовке кадров учреждений Роспотребнадзора и других ведомств по программам дополнительного профессионального образования при ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Материалы диссертации опубликованы в периодических научных изданиях, апробированы на международных, региональных и Всероссийских конференциях.

По теме диссертации опубликовано 23 научные работы, из которых 10 публикаций в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, в том числе в отечественных и зарубежных рецензируемых журналах, индексируемых в базах Russian Science Citation Index, Web of Science и Scopus, одна коллективная монография «COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации», база данных и две методические рекомендации.

Содержание автореферата в полной мере соответствует диссертационной работе, всем ее положениям, отражает основные идеи, научную новизну и практическую значимость результатов исследования.

В целом диссертационная работа Брюховой Дарьи Дмитриевны заслуживает положительной оценки. По содержанию диссертации принципиальных замечаний нет. Вместе с тем в рамках научной дискуссии целесообразно получить от автора разъяснения по следующим вопросам:

1. В работе Вы определяли наиболее значимые показатели гуморального, клеточного иммунного ответа и вклад генов HLA II. Какие изученные Вами показатели могут быть ассоциированы с генами HLA I?

2. В Ваших исследованиях выявлены особенности по показателям серопозитивности между обследованными волонтерами, проживающими в различных муниципальных образованиях. Могут ли элементы территориальной экологической структуры (урбанизация, плотность населения, транспортная связанность, миграция) на результаты популяционного иммунитета? Влияет ли окружающая среда промышленных

городов на иммунологическую реактивность организма к новой коронавирусной инфекции?

3. Одной из задач Ваших исследований было изучение патофизиологических особенностей клеточного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 по показателям Th1- и Th2-типов. В рамках исследований для оценки эффективности иммунопрофилактики Вами предложено использовать соотношение цитокинов IFN-γ и TNF-α к IL-4. Какое значение имеют данные показатели в совокупности с наличием специфических антител у обследуемого при планировании ревакцинации?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Брюховой Дарьи Дмитриевны «Патогенетические механизмы формирования резистентности организма у переболевших COVID-19 и вакцинированных против этой инфекции» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне. Выводы, сформулированные автором, обоснованы и подтверждены достоверным материалом, логически вытекают из содержания работы. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, полноте опубликования их в печати диссертационная работа Брюховой Дарьи Дмитриевны соответствует требованиям пп. 9, 10, 11, 13, 14 Положения ВАК Минобразования и науки РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; в ред. от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, протокол № 4 от 03.12.2025 года.

Профессор кафедры физиологии
и патофизиологии ФГБОУ ВО
Амурская ГМА Минздрава России,
доктор биологических наук,
профессор ДВО РАН Ишутина Н.А.

Подпись Ишутиной Наталии Александровны заверяю:
начальник отдела кадров ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Российская Федерация,
675001, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, дом 95,
телефон/факс: 8 (4162) 319-009, E-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

ОТДЕЛ КАДРОВ
ЗАВЕРЯЮ
НАЧ. ОТД. КАДРОВ