

ОТЗЫВ

*на автореферат диссертации Колесник Светланы Владимировны
«Патофизиологические особенности иммунного ответа у переболевших
COVID-19 и формирование иммунитета у вакцинированных «Гам-КОВИД-
Вак» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).*

Одной из важнейших неразрешенных медико-социальных проблем современности остается исследование иммунных реакций организма на инфицирование SARS-CoV-2. С одной стороны, за годы пандемии накоплен большой научно-клинический материал, с другой — после пандемии сформировалась и растет огромная когорта пациентов с постковидными нарушениями здоровья, в патогенезе которых, очевидно, участвуют особенности иммунного ответа на коронавирусную инфекцию и его издержки. А ведь заболеваемость новой коронавирусной инфекцией к середине текущего года вновь стала возрастать. По мнению ряда авторов существенная роль в патогенезе COVID-19 принадлежит SARS-CoV-2-специфичным Т-лимфоцитам, которые участвуют в формировании долгосрочного иммунитета как у переболевших COVID-19, так и у вакцинированных. Отмечается, что при этом необходимо учитывать показатели как гуморального иммунитета, так и клеточного, и после перенесенной инфекции, и после вакцинации. Диагностика COVID-19 основана на типичной клинической картине и лабораторном выявлении РНК вируса методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени, что позволяет диагностировать заражение вирусом SARS-CoV-2. Иммунный ответ на внедрение вируса сопровождается образованием плазматическими клетками крови защитных антител, нейтрализующих вирус, уровень которых постепенно увеличивается в течение болезни и определяется на стадии выздоровления. Вместе с тем, имеет место воздействие специфических Т-клонов на зараженные вирусом клетки. Сегодня методы диагностики SARS-CoV-2 стали рутинными и хорошо отработаны. Однако в последнее время фокус в лабораторной диагностике (под влиянием необходимости предсказывать неблагоприятное течение болезни) сместился от прямого определения вирусного агента к непрямым методам, ставящим целью оценить при заболевании особенности реакции иммунной системы человека и, шире говоря — всего иммунонейроэндокринного аппарата, в контексте поиска маркеров осложненного и тяжелого развития COVID-19. Наибольшую популярность приобрел серологический метод обнаружения антител к

возбудителю или, например, различных аутоантител. Однако, один он не позволяет надежно решать вышеназванную задачу. Известны случаи, когда у пациентов находили достаточно высокий титр противовирусных антител, при этом они не болели вообще. Или, напротив, когда у некоторых лиц эти антитела не вырабатывались ни после болезни, ни после вакцинации. Аутоантитела — тоже не синоним аутоиммунного осложнения, поскольку выявляются и у здоровых и могут быть не только патогенными, но и саногенными [Pashnina I.A. et al., 2021, 10.3390/antib10010009]. Подобные парадоксы свидетельствуют о том, что не все показатели хода болезни коррелируют с состоянием гуморального иммунитета. Поэтому до сих пор ведутся дискуссии об относительном саногенном вкладе антител к SARS-CoV-2 и клеточных механизмов, а также о потенциальной патогенной роли гуморального иммунитета (например, в аспекте аутоиммунных осложнений заболевания). Таким образом, рассматриваемое исследование обладает безусловной актуальностью, а его целью стало изучение патофизиологических особенностей иммунного ответа у переболевших COVID-19 и у вакцинированных «Гам-КОВИД-Вак» лиц, путем оценки как Т-клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. При этом применены методы ELISPOT и ИФА. Исследование ставило не только клинко-патофизиологические задачи, но предусматривало и экспериментально-патофизиологический фрагмент: моделирование *in vitro* цитокинового ответа клеток переболевших и вакцинированных индивидов на разные антигены SARS-CoV-2. Это подчеркивает соответствие данной работы избранной специальности. Для решения поставленных задач автором проведены на эпидемиологически и анамнестически адекватно сгруппированных когортах пациентов комплексные лабораторные исследования с использованием современных статистических методов анализа полученных данных, включая как параметрические, так и непараметрические. Выбранные автором методы исследования соответствуют поставленным ею цели и задачам. Научная новизна и практическое значение работы заключаются в подтверждении, что степень выраженности клеточного и гуморального иммунного ответа зависит от степени тяжести перенесенного заболевания, новым полученным знанием является обнаруженная разница в специфичности ответа мононуклеаров периферической крови на стимуляцию S-N-M и структурными антигенами вируса SARS-CoV-2 - у переболевших COVID-19 и вакцинированных «Гам-КОВИД-Вак». Иммунитет после заболевания оказался более стойким, чем после вакцинации. Полученные в ходе исследований данные расширяют представление об патогенезе COVID-19 и позволяют дать практические

рекомендации по методологии оценки клеточного иммунитета при COVID-19 и оптимизации его профилактики, что делает эту диссертационную работу значимой как для патофизиологической науки, так и для здравоохранения.

Автором было установлено, что при наличии положительного заключения о наличии гуморального иммунного ответа у более, чем 90% инфицированных и вакцинированных, заключение о наличии Т-клеточного иммунного ответа может быть сделано только для примерно 70% переболевших и 50% вакцинированных. Особенности клеточного и гуморального компонентов противовирусного иммунного ответа в сенсibilизированном организме определяются презентацией всех антигенов полноценным вирусом SARS-CoV-2 (при заболевании), либо только антигенов S белка векторной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (при вакцинации). Причиной обнаружения у вакцинированных субъектов значимого Т-клеточного ответа на антигены, не относящиеся к S-белку автор считает не выявленное бессимптомное инфицирование во время пандемии, что не исключено. Однако, по мнению рецензента, в поисках объяснений этому феномену уместно было бы указать также на роль антигенного перекреста. Ведь Т-клеточный рецептор распознает, в отличие от В-клеток и антител, не конформационные антигенные детерминанты, зависящие от высших структур белка, а секвенциальные, пептидные. В последнее время опубликован ряд исследований, показавших, что как S-, так и N-белки коронавирусов обладают широкой антигенной мимикрией с рядом аутоантигенов человека, причем нередко — с одними и теми же человеческими белками [Normatov M.G. et al., 2023, doi: 10.3390/diagnostics13030522.; Gavrilova N.Y. et al., 2024, doi: 10.1007/s00284-024-03885-5]. А значит, у этих коронавирусных белков могут быть общие пептиды, в том числе — относящиеся к иммунодоминантным эпитопам. *Не поэтому ли у вакцинированных перекрест по гуморальному ответу не выявлялся, а по Т-клеточному — оказался нередким? Проводила ли автор (или планирует ли в дальнейшем) биоинформатический анализ антигенной мимикрии между S- и N-белками?* Так или иначе, эти данные обосновывают необходимость дальнейшего изучения патофизиологических особенностей иммунного ответа у переболевших COVID-19 и у вакцинированных вакциной «Гам-КОВИД-Вак». Автор, как можно полагать, глубоко проанализировала свои данные в контексте мировой литературы, используя без малого 200 источников. Рассматривая результат экспериментально-патофизиологического фрагмента работы, выполненного *in vitro*, она подчеркивает, что: «Цитокиновый ответ на специфическую стимуляцию Т-лимфоцитов, сенсibilизированных у выздоровевших от COVID-19 и вакцинированных лиц, не сопровождается накоплением

цитокинов в среде, окружающей лимфоциты, что обеспечивает сбалансированный иммунный ответ”. Это справедливое утверждение, поскольку данный механизм служит одним из важных факторов предупреждения гиперергического ответа острой фазы, переходящего в шокоподобное состояние и инфекционно-токсический шок, что известно как «цитокиновый шторм». Очевидно, поликлональная стимуляция лимфоцитов дает намного большую продукцию аутокинов воспаления, нежели специфическая, олиго- или моноклональная. Следует заметить, что *in vivo* это дополняется другими, возможно, даже более мощными механизмами. При реальном переходе местного воспаления в системный гипервоспалительный процесс *in vivo* некоторые цитокины способны аутокаталитически поддерживать и усиливать свою продукцию, так как они через свои рецепторы обращаются к тем же пострецепторным звеньям, которые задействуются и при первичной мобилизации Toll-подобных рецепторов клеток врожденного иммунитета (например, к белкам MyD88 и IRAK), таким образом замыкая порочный круг самоусиления цитокинового каскада [Pereira M., Gazzinelli R.T., 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1133354]. Существенную роль *in vivo* играет эффективность барьерной функции воспаления, а также противошоковое и противовоспалительное действие гормонов стресса, который всегда сопровождает воспаление и инфекцию и сдерживает системное действие провоспалительных биорегуляторов [Чурилов, Л. П., 2009, EDN GOGMIX; Кубышкин А.В. и соавт., 2024, EDN OULJNX]. В любом случае, данные автора *in vitro* подтверждают, что именно неспецифическая активация клеток-источников провоспалительных аутокинов важна при формировании несостоятельности барьерной роли местного воспаления. Результаты проведенных автором исследований должным образом апробированы, были широко представлены в научных публикациях. По материалам диссертации опубликовано семь научных работ, четыре статьи вышли в свет в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах Web of Science и Scopus; три из них - в журналах перечня ВАК по специальности защищаемой работы, одна – в международном журнале. Две работы опубликованы по итогам докладов автора в сборнике материалов наиболее представительного всемирного форума по патофизиологии — очередного IX Конгресса Международного общества патофизиологов в Белграде. Рецензент имел возможность лично убедиться, что эти сообщения вызвали значительный интерес и позитивную оценку патофизиологов разных стран, став предметом оживленного обсуждения. Кроме того, одна статья по итогам работы опубликована в журнале, рекомендованном ВАК для иной, смежной специальности, а автор доложила

результаты еще на трех научных форумах в России. Все научные положения работы в достаточной степени аргументированы, подтверждаются статистически значимыми результатами. Особенностью работы служит включение элементов биоинформационного анализа. Принципиальных замечаний к тексту автореферата нет, хотя и присутствуют отдельные редакционные и грамматические шероховатости. Автореферат отражает результаты обширной, хорошо выполненной научной работы, которая, как можно судить, под силу лишь тому, кто обладает качествами исследователя, методологическими и аналитическими компетенциями ученого-патолофизиолога. Более того, некоторые полученные автором новые знания, например, касающиеся особенностей Т-клеточного ответа у вакцинированных, создают очевидную перспективу и мотивацию для развития и продолжения исследований по данной проблеме, особенно — в биоинформатической области. По мнению рецензента, диссертационная работа Колесник Светланы Владимировны «Патофизиологические особенности иммунного ответа у переболевших COVID-19 и формирование иммунитета у вакцинированных «Гам-КОВИД-Вак», соответствует требованиям ВАК и избранной научной специальности, а Колесник Светлана Владимировна заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. - Патологическая физиология (медицинские науки).

Заведующий кафедрой патологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

доцент, кандидат медицинских наук, действительный член Академии медицинских наук Республики Молдова и Международной академии наук



Чурилов Леонид Павлович

«21» мая 2025 года.

Электронная почта: l.churilov@spbu.ru. Служебный телефон: +7 812 326 0 326*5215.

Наименование и адрес организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9. Тел.: +7 (812) 326-49-63; Адрес электронной почты: spbu@spbu.ru.

