

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии
УрО РАН, доктор физико-математических
наук, профессор

 О.Э. Соловьёва

«23» января 2025 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)

Диссертация «ФОРМИРОВАНИЕ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДИСФУНКЦИЙ У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИХ КОРРЕКЦИИ» выполнена в лабораториях иммунопатофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН) (далее – *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*) и на кафедре терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический научный центр имени А.И. Бурназяна» (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России).

В период подготовки диссертации соискатель Добрынина Мария Александровна работала в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН в должности научного сотрудника лаборатории иммунопатофизиологии, а также по договору в должности доцента на кафедре терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

В 2010 году она с отличием окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ» по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году Добрынина М.А. успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Иммунные и антибактериальные эффекты синтетического пептида гранулоцитарно-

макрофагального колониестимулирующего фактора в системе взаимодействия клетка-пептид-граммотрицательные бактерии», по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.01 при Институте иммунологии и физиологии УрО РАН, Минобрнауки РФ присуждена ученая степень кандидата медицинских наук (*приказ от 27 апреля 2015 г. № 413/нк-8, диплом КНД № 006170*).

Научные консультанты:

- Сарапульцев Алексей Петрович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией иммунопатофизиологии ИИФ УрО РАН;
- Рябова Лиана Валентиновна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск).

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Личное участие автора в получении научных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: планировании работы и определении методологии, получении исходных данных, их обработке и интерпретации, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Проверка первичной документации проведена комиссией в составе председателя комиссии – зав. лаборатории иммунологии воспаления, д.м.н., проф. Гусева Е.Ю. и членов комиссии – с.н.с. лаборатории иммунопатофизиологии, д.м.н. Зурочки В.А., ученого секретаря института, к.б.н. Храмцовой Ю.С. (*в соответствии с приказом № 21 от 14.06.2024 г.*). Первичная документация соответствует материалам исследования, представлена в полном объеме и признана достоверным материалом, который соответствует выполненной работе. Составлен акт проверки достоверности первичной документации от 14.06.2024 г.

Актуальность проблемы. Актуальность исследования обусловлена продолжающимся ростом числа заболеваний, вызванных вирусом SARS-CoV-2, скоростью распространения и наличием тяжелых форм заболевания, вплоть до развития летальных исходов. Именно это заставляет различные страны, в том числе и Россию, экстренно разрабатывать новые противовирусные методы лечения и профилактики. За последние два года сформировалась значительная группа

пациентов, перенесших острую форму заболевания, вызванного SARS-CoV-2, состоящих на диспансерном учете после заболевания и имеющих полиорганные нарушения со стороны различных органов и систем организма. Важность оценки взаимосвязи клинических проявлений с измененным иммунным статусом у пациентов с постковидным синдромом необходима для понимания особенностей протекания данного синдрома у обследуемой категории больных, что, в конечном итоге, опосредует возникновение как более тяжелых форм протекания сочетанной патологии, так и более длительного реабилитационного периода. Механизмы же формирования такого состояния остаются практически не исследованными. Нет методов объективной оценки данного синдрома и патогенетически обоснованных подходов к их коррекции.

Созданию принципиально новой системной мультитаргетной модели развития коронавирусной инфекции, моделирующей взаимодействие CD46 и релевантных белков-мишеней SARS-CoV-2 в виде искусственной нейронной сети полносвязной архитектуры, способствуют исследования *in silico*, которые являются актуальными, имеют фундаментально-прикладную направленность, высокий уровень значимости, соответствуют мировому уровню исследований в данной области и характеризуются высокой степенью научной новизны.

Научный подход с привлечением самых современных методов исследования иммунного статуса у переболевших COVID-19 для создания персонифицированной терапевтической помощи является новым и инновационным. Создание такого подхода требует более детальной расшифровки иммунопатогенеза как самого «постковидного синдрома», так и оценки влияния иммунокорректоров на клеточную и гуморальную составляющую иммунной системы иммунокомпроментированных людей. Особенно это важно для лиц с сохранившимися нарушениями в иммунной системе после перенесенного острого COVID-19.

Решение поставленных задач имеет не только важное фундаментальное значение, но и практический выход для разработки методических подходов к персонифицированной иммунотерапии людей.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые:

- охарактеризовано формирование полиорганной патологии у постковидных пациентов с преимущественным поражением иммунной, сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем, желудочно-кишечного тракта, тяжесть проявлений которой напрямую связана с тяжестью течения острого COVID-19, а также формированием инфекционного, аутоиммунного и аллергического синдромов вне

зависимости от наличия или отсутствия в остром периоде COVID-19 поражения легких по типу "матового стекла" по данным компьютерной томографии;

- проведен анализ роли мембранного кофакторного белка CD46 (панлейкоцитарный рецептор к комплементу на всех лейкоцитах человека) в патогенезе COVID-19 и развитии постковидного синдрома;

- выявлены иммунофенотипы, характеризующие действие ключевых механизмов формирования иммунной дисфункции у постковидных пациентов;

- определена взаимосвязь клинических проявлений при постковидном синдроме с основными фенотипами нарушений иммунной системы;

- на основе выявленных нарушений компартментов иммунной системы разработана новая концепция формирования механизмов иммунопатогенеза постковидного синдрома;

- на основе новой концепции иммунопатогенеза разработаны основные принципы персонализированной иммунокоррекции у лиц с постковидным синдромом;

- дана оценка клинической и лабораторной эффективности иммунотерапии у лиц с постковидным синдромом иммунодисфункции.

Результаты получены впервые и сопоставимы с Российским и мировым уровнем исследований.

Теоретическая и практическая значимость работы. Впервые охарактеризовано формирование полиорганной патологии у постковидных пациентов.

Разработана новая концепция иммунопатогенеза постковидных нарушений иммунной системы: у постковидных пациентов формируются, помимо полиорганной патологии, нарушения иммунной системы (выявлено 4 основных фенотипа нарушений врожденного и приобретенного иммунитета), связанные с тяжестью течения коронавирусной инфекции в остром периоде болезни, что обуславливает формирование новых подходов к иммунокоррекции этих больных. Дана оценка эффективности проведенной иммунокорректирующей терапии. Разработаны рекомендации по лечению иммунодисфункций у постковидных пациентов.

Ценность научных работ соискателя. Ценность научных работ Добрыниной М.А. заключается в комплексном анализе возможных механизмов постковидных нарушений иммунной системы. Научные работы Марии Александровны опубликованы в российских и международных изданиях. Публикации используются в научной деятельности ученых, занимающихся

исследованиями в области иммунопатофизиологии постковидного синдрома и его терапии, в практике работы врачей-иммунологов, педиатров, терапевтов, в учебном процессе. Общее число цитирований ее публикаций в РИНЦ – 393, индекс Хирша – 11.

Внедрение в практику. Материалы диссертации используются в научно-исследовательской деятельности лабораторий иммунопатофизиологии и иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН, лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии «Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, в практической деятельности лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, научно-исследовательских лабораторий Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН – обособленного структурного подразделения ФГБУН Оренбургского федерального исследовательского центра УрО РАН, лаборатории трансмиссионных инфекций ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора (Екатеринбург), ООО «Академический инновационный центр» (г. Челябинск), ООО «ДокторЛаб» (г. Челябинск).

Специальность, которой соответствует диссертация. По актуальности и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений диссертационная работа Добрыниной Марии Александровны на тему «Формирование вторичных иммунодисфункций у постковидных пациентов и патогенетические подходы к их коррекции» соответствует паспортам научных специальностей: 3.2.7. Иммунология, 3.1.18. Внутренние болезни, медицинские науки.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 25 печатных работ, в том числе: 22 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.18. Внутренние болезни и/или индексируемых в международных базах данных WoS, Scopus, RSCI, 1 монография. Изложенные материалы полностью отражают результаты диссертационной работы.

Наиболее значимые публикации:

1. Исследование качества жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия постковидного синдрома / К.С. Савчук, Л.В. Рябова,

М.А. Добрынина // Современные проблемы науки и образования. 2024. № 2. 33 (8 с.).

2. Computational Analysis of CD46 Protein Interaction with SARS-CoV-2 Structural Proteins: Elucidating a Putative Viral Entry Mechanism into Human Cells / P. Vassiliev, E. Gusev, M. Komelkova, A. Kochetkov, *M. Dobrynina*, A. Sarapultsev // Viruses. 2023. № 15. 2297. P. 1-15.

3. Urinalysis, but Not Blood Biochemistry, Detects the Early Renal Impairment in Patients with COVID-19 / H. Zhou, Z. Zhang, *M. Dobrynina*, Y. Dong, Z. Kang, V. Chereshev, D. Hu, Z. Zhang, J. Zhang, A. Sarapultsev // Diagnostics. 2022. T.12, № 3. 602.

4. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Symptomatic Individuals Is Higher than in Persons Who Are at Increased Risk Exposure: The Results of the Single-Center, Prospective, Cross-Sectional Study / A. Zurochka, *M. Dobrynina*, V. Zurochka, D. Hu, A. Solovyev, L. Ryabova, I. Kritsky, R. Ibragimov, A. Sarapultsev // Vaccines. 2021. T. 9, № 6. 627.

5. Изменения врожденных факторов иммунной системы по данным изучения иммунной системы периферической крови у постковидных пациентов / *М.А. Добрынина*, А.В. Зурочка, М.В. Комелькова, В.А. Зурочка, Е.А. Праскуриничий, Л.В. Рябова, А.П. Сарапульцев // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 5. С. 864–872.

6. Нарушение В-клеточного звена иммунной системы и связанных с ним нарушений иммунитета у постковидных пациентов / *М.А. Добрынина*, А.В. Зурочка, М.В. Комелькова, В.А. Зурочка, А.П. Сарапульцев // Российский иммунологический журнал. 2023. Т. 26, № 3. С. 241-250.

7. Формирование подходов к иммунокоррекции нарушений иммунной системы у постковидных пациентов / *М.А. Добрынина*, А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Л.В. Рябова, А.П. Сарапульцев // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 641-646.

8. Post-COVID immunopatology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients / *M.A. Dobrynina*, R.V. Ibragimov, I.S. Kritsky, M.D. Verkhovskaya, A.A. Mosunov, G.P. Sarapultsev, A.V. Zurochka, V.A. Zurochka, A.P. Sarapultsev, M.V. Komelkova, L.V. Ryabova, E.A. Praskurnichiy // Medical Immunology (Russia). 2023. Vol. 25, № 4. P. 791-796.

9. Исследование нарушения натуральных киллеров у пациентов, перенесших Covid-19 / *М.А. Добрынина*, А.В. Зурочка, М.В. Комелькова, Ш. Ло // Российский иммунологический журнал. 2022. Т. 25, № 2. С. 161-166.

10. Исследование экспрессии CD45⁺ и CD46⁺ на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови постковидных пациентов / М.А. Добрынина, А.В. Зурочка, М.В. Комелькова, Ш. Ло, В.А. Зурочка, Д. Ху, Л.В. Рябова, А.П. Сарапульцев // Российский иммунологический журнал. 2022. Т. 25, № 4. С. 431-436.

11. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр / В.А. Зурочка, О.И. Забков, М.А. Добрынина, В.А. Гриценко, Е.В. Давыдова, А.В. Чукичев, Н.А. Забокрицкий, А.П. Сарапульцев, А.В. Зурочка // Инфекция и иммунитет. 2020. Т.10, № 2. С.338-346.

Монография:

12. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и его синтетические аналоги: Иммунологические эффекты и клиническое применение: монография / А.В. Зурочка, В.А. Гриценко, В.А. Зурочка, М.А. Добрынина, В.А. Черешнев. Екатеринбург: УрО РАН. 2021. 288 с.

Рекомендации к защите диссертации с учетом научной зрелости соискателя. Добрынина Мария Александровна – сформировавшийся научный работник. Диссертационная работа Добрыниной М.А. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в развитие специальностей 3.2.7. Иммунология, 3.1.18. Внутренние болезни, т.к. в исследовании решена значимая для медицинской отрасли науки проблема, а именно, на основе выявленных ключевых молекулярных и клеточных механизмов формирования иммунной дисфункции, разработана новая концепция иммунопатогенеза формирования постковидного синдрома, сформулированы подходы для создания инновационных методов персонализированной терапии постковидных пациентов.

Диссертационная работа Добрыниной М.А. по актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней» утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016, 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г., 16 октября 2024 г.), а ее автор достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.1.18. Внутренние болезни.

Диссертация «Формирование вторичных иммунодисфункций у постковидных пациентов и патогенетические подходы к их коррекции» Добрыниной Марии Александровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.1.18. Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Присутствовало на заседании 22 члена комиссии. Результаты голосования: «за» - 22 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 1 от 23 января 2025 года).

Председатель проблемной комиссии
Института иммунологии и физиологии УрО РАН
академик, д.м.н., профессор


В.А. Черешнев

Секретарь комиссии


Е.Н. Денкс



УТВЕРЖДАЮ

директор
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
д.м.н., профессор
А.Ю. Бушманов

«23» января 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального Государственного Бюджетного Учреждения
«Государственный научный Центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический научный центр
имени А.И. Бурназяна»

Диссертация Добрыниной Марии Александровны на тему «ФОРМИРОВАНИЕ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДИСФУНКЦИЙ У ПОСТКОВИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИХ КОРРЕКЦИИ» выполнена в лабораториях иммунопатофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН) (далее – *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*) и на кафедре терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический научный центр имени А.И. Бурназяна» (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России).

В период подготовки диссертации (с 2022г. по настоящее время) М.А. Добрынина работает доцентом на кафедре терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Добрынина Мария Александровна, 1987 года рождения, гражданка Российской Федерации, в 2010 г. с отличием окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ» по специальности «Лечебное дело» в г. Челябинске.

В 2019 году Добрынина М.А. успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Иммунные и антибактериальные эффекты синтетического пептида гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в системе взаимодействия клетка-пептид-грамотрицательные бактерии», по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.01 при Институте иммунологии и физиологии

УрО РАН, Минобрнауки РФ присуждена ученая степень кандидата медицинских наук (приказ от 27 апреля 2015 г. № 413/нк-8, диплом КНД № 006170).

Научные консультанты:

- Сарапульцев Алексей Петрович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией иммунопатофизиологии ИИФ УрО РАН;
- Рябова Лиана Валентиновна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск).

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Личное участие автора в получении научных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: планировании работы и определении методологии, получении исходных данных, их обработке и интерпретации, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Проверка первичной документации проведена экспертной комиссией ИИФ УрО РАН (в соответствии с приказом директора ИИФ УрО РАН № 21 от 14.06.2024 г.). Первичная документация соответствует материалам исследования, представлена в полном объеме и признана достоверным материалом, который соответствует выполненной работе. Составлен акт проверки достоверности первичной документации от 14.06.2024 г.

Актуальность проблемы. Актуальность исследования обусловлена продолжающимся ростом числа заболеваний, вызванных вирусом SARS-CoV-2, скоростью распространения и наличием тяжелых форм заболевания, вплоть до развития летальных исходов. За последние два года сформировалась значительная группа пациентов, перенесших острую форму заболевания, вызванного SARS-CoV-2, состоящих на диспансерном учете после заболевания и имеющих полиорганные нарушения со стороны различных органов и систем организма. Важность оценки взаимосвязи клинических проявлений с нарушениями иммунного статуса у пациентов с постковидным синдромом необходима как для понимания особенностей протекания данного синдрома у обследуемой категории больных и причин возникновения более тяжелых форм протекания сочетанной патологии, так и для формирования методов объективной оценки данного синдрома и патогенетически обоснованных подходов к их коррекции.

Созданию принципиально новой системной мультитаргетной модели развития коронавирусной инфекции, моделирующей взаимодействие CD46 и релевантных белков-мишеней SARS-CoV-2 в виде искусственной нейронной сети полносвязной архитектуры, способствуют исследования *in silico*, которые являются актуальными, имеют фундаментально-прикладную направленность,

высокий уровень значимости, соответствуют мировому уровню исследований в данной области и характеризуются высокой степенью научной новизны.

Научный подход с привлечением самых современных методов исследования иммунного статуса у переболевших COVID-19 для создания персонифицированной терапевтической помощи является новым и инновационным. Создание такого подхода требует более детальной расшифровки иммунопатогенеза как самого «постковидного синдрома», так и оценки влияния иммунокорректоров на клеточную и гуморальную составляющую иммунной системы иммунокомпроментированных людей, что особенно важно для лиц с сохраняющимися нарушениями в иммунной системе после перенесенного острого COVID-19.

Решение поставленных задач имеет не только важное фундаментальное значение, но и практический выход для разработки методических подходов к персонифицированной иммунотерапии людей.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые:

- охарактеризовано формирование полиорганной патологии у постковидных пациентов с преимущественным поражением иммунной, сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем, желудочно-кишечного тракта, тяжесть проявлений которой напрямую связана с тяжестью течения острого COVID-19, а также формированием инфекционного, аутоиммунного и аллергического синдромов вне зависимости от наличия или отсутствия в остром периоде COVID-19 поражения легких по типу "матового стекла" по данным компьютерной томографии.

- проведен анализ роли мембранного кофакторного белка CD46 (панлейкоцитарный рецептор к комплементу на всех лейкоцитах человека) в патогенезе COVID-19 и развитии постковидного синдрома;

- выявлены иммунофенотипы, характеризующие действие ключевых механизмов формирования иммунной дисфункции у постковидных пациентов;

- определена взаимосвязь клинических проявлений при постковидном синдроме с основными фенотипами нарушений иммунной системы.

- на основе выявленных нарушений компартментов иммунной системы, разработана новая концепция формирования механизмов иммунопатогенеза постковидного синдрома.

- на основе новой концепции иммунопатогенеза разработаны основные принципы персонифицированной иммунокоррекции у лиц с постковидным синдромом.

- дана оценка клинической и лабораторной эффективности иммунотерапии у лиц с постковидным синдромом иммунодисфункции.

Результаты получены впервые и сопоставимы с Российским и мировым уровнем исследований.

Теоретическая и практическая значимость работы. Впервые охарактеризовано формирование полиорганной патологии у постковидных пациентов.

Разработана новая концепция иммунопатогенеза постковидных нарушений иммунной системы: у постковидных пациентов формируются, помимо полиорганной патологии, нарушения иммунной системы (выявлено 4 основных фенотипа нарушений врожденного и приобретенного иммунитета), связанные с тяжестью течения коронавирусной инфекции в остром периоде болезни, что обуславливает формирование новых подходов к иммунокоррекции этих больных. Дана оценка эффективности проведенной иммунокорректирующей терапии. Разработаны рекомендации по лечению иммунодисфункций у постковидных пациентов.

Ценность научных работ соискателя. Ценность научных работ Добрыниной М.А. заключается в разработке новой концепции формирования постковидных нарушений иммунной системы. Научные работы Марии Александровны опубликованы в российских и международных изданиях. Публикации используются в научной деятельности ученых, занимающихся исследованиями в области иммунопатофизиологии и терапии постковидного синдрома, в практике работы врачей-иммунологов, терапевтов.

Внедрение в практику. Материалы диссертации используются в научно-исследовательской деятельности лабораторий иммунопатофизиологии и иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН, лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии «Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, в практической деятельности лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, научно-исследовательских лабораторий Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН – обособленного структурного подразделения ФГБУН Оренбургского федерального исследовательского центра УрО РАН, лаборатории трансмиссионных инфекций ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора (Екатеринбург), ООО «Академический инновационный центр» (г. Челябинск), ООО «ДокторЛаб» (г. Челябинск).

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете.

Имеется заключение этического комитета на проведение данных исследований. Все исследования были одобрены Независимым локальным этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1» г. Челябинска, протокол №8 от 11.04.2022, на базе которой проводятся данные исследования.

Специальность, которой соответствует диссертация. По новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений и выводов диссертационная работа Добрыниной Марии Александровны на тему «Формирование вторичных иммунодисфункций у постковидных пациентов и

патогенетические подходы к их коррекции» соответствует паспортам научных специальностей: 3.2.7. Иммунология, 3.1.18. Внутренние болезни, медицинские науки.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 25 печатных работ, в том числе: 22 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ по специальностям 3.2.7 Иммунология и 3.1.18 Внутренние болезни и/или индексируемых в международных базах данных WoS, Scopus, 1 монография. Изложенные материалы полностью отражают результаты диссертационной работы.

Наиболее значимые публикации:

1. Computational Analysis of CD46 Protein Interaction with SARS-CoV-2 Structural Proteins: Elucidating a Putative Viral Entry Mechanism into Human Cells / P. Vassiliev, E. Gusev, M. Komelkova, A. Kochetkov, *M. Dobrynina*, A. Sarapultsev // *Viruses*. 2023. № 15. 2297. P. 1-15.

2. Urinalysis, but Not Blood Biochemistry, Detects the Early Renal Impairment in Patients with COVID-19 / H. Zhou, Z. Zhang, *M. Dobrynina*, Y. Dong, Z. Kang, V. Chereshev, D. Hu, Z. Zhang, J. Zhang, A. Sarapultsev // *Diagnostics*. 2022. 12. 602.

3. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Symptomatic Individuals Is Higher than in Persons Who Are at Increased Risk Exposure: The Results of the Single-Center, Prospective, Cross-Sectional Study / A. Zurochka, *M. Dobrynina*, V. Zurochka, D. Hu, A. Solovyev, L. Ryabova, I. Kritsky, R. Ibragimov, A. Sarapultsev // *Vaccines*/ 2021. 9, 627.

4. Изменения врожденных факторов иммунной системы по данным изучения иммунной системы периферической крови у постковидных пациентов / *М.А. Добрынина*, А.В. Зурочка, М.В. Комелькова, В.А. Зурочка, Е.А. Праскуриничий, Л.В. Рябова, А.П. Сарапульцев // *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 5. С. 864–872.

5. Нарушение В-клеточного звена иммунной системы и связанных с ним нарушений иммунитета у постковидных пациентов / *М.А. Добрынина*, А.В. Зурочка, М.В. Комелькова, В.А. Зурочка, А.П. Сарапульцев // *Российский иммунологический журнал*. 2023. Т. 26, № 3. С. 241-250.

6. Формирование подходов к иммунокоррекции нарушений иммунной системы у постковидных пациентов / *М.А. Добрынина*, А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, Л.В. Рябова, А.П. Сарапульцев // *Российский иммунологический журнал*, 2023. Т. 26, № 4. С. 641-646.

7. Post-COVID immunopatology syndrome: characteristics of phenotypical changes in the immune system in post-COVID patients / *M.A. Dobrynina*, R.V. Ibragimov, I.S. Kritsky, M.D. Verkhovskaya, A.A. Mosunov, G.P. Sarapultsev, A.V. Zurochka, V.A. Zurochka, A.P. Sarapultsev, M.V. Komelkova, L.V. Ryabova, E.A. Praskurnichiy // *Medical Immunology (Russia)*. 2023. Vol. 25, 4. P. 791-796.

8. Исследование нарушения натуральных киллеров у пациентов, перенесших Covid-19 / *М.А. Добрынина*, А.В. Зурочка, М.В. Комелькова, Ш. Ло // *Российский иммунологический журнал*. 2022. Т. 25, № 2. С. 161-166.

9. Исследование экспрессии CD45⁺ и CD46⁺ на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови постковидных пациентов / М.А. Добрынина, А.В. Зурочка, М.В. Комелькова, Ш. Ло, В.А. Зурочка, Д. Ху, Л.В. Рябова, А.П. Сарапульцев // Российский иммунологический журнал. 2022. Т. 25, № 4. С. 431-436.

10. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр / В.А. Зурочка, О.И. Забков, М.А. Добрынина, В.А. Гриценко, Е.В. Давыдова, А.В. Чукичев, Н.А. Забокрицкий, А.П. Сарапульцев, А.В. Зурочка // Инфекция и иммунитет. 2020. Т.10, № 2. С338-346.

Монография:

11. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и его синтетические аналоги: Иммунологические эффекты и клиническое применение: монография / А.В. Зурочка, В.А. Гриценко, В.А. Зурочка, М.А. Добрынина, В.А. Черешнев. Екатеринбург: УрО РАН. 2021, 288с.

Рекомендации к защите диссертации с учетом научной зрелости соискателя. Диссертационная работа Добрыниной М.А. на тему «Формирование вторичных иммунодисфункций у постковидных пациентов и патогенетические подходы к их коррекции» является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, в котором решена значимая для специальностей 3.2.7. Иммунология, 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) проблема, заключающаяся в разработке новой концепции иммунопатогенеза постковидного синдрома и формировании подходов для создания инновационных методов персонализированной терапии постковидных пациентов на основании выявленных ключевых молекулярных и клеточных механизмов иммунной дисфункции.

Диссертационная работа Добрыниной М.А. по актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней» утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016, 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г., 20.03.2021 г., 11.09.2021 г., 26.09.2022 г., 26.01.2023 г., 18.03.2023 г., 26.10.2023 г., 25.01.2024 г., 16 октября 2024 г.), а ее автор достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.1.18. Внутренние болезни.

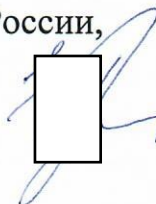
Диссертация «Формирование вторичных иммунодисфункций у постковидных пациентов и патогенетические подходы к их коррекции» Добрыниной Марии Александровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.1.18. Внутренние болезни.

Заключение принято на совместном заседании кафедр терапии и восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины Медико-биологического университета инноваций и

непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 1 от 23 января 2025 г).

Присутствовало на заседании 25 человек. Результаты голосования: "за" – 25 человек, "против" – нет, "воздержавшихся" – нет.

Проректор по научной и инновационной работе,
заведующий кафедрой терапии
Медико-биологического университета инноваций
и непрерывного образования
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России,
д.м.н., профессор



Е.А. Праскурничий

Профессор кафедры терапии
Медико-биологического университета инноваций
и непрерывного образования
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России
д.м.н., доцент



И.Н. Посохов

Подписи д.м.н., проф. Праскурничего Е.А. и д.м.н., доцента Посохова И.Н.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России
д.м.н.



Е.В. Голобородько