



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

“Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии”

**НИИФКИ**

Ядринцевская, 14,  
г. Новосибирск, 630099  
телефон: (383) 222-26-74, факс: (383) 222-70-28  
e-mail: info@niikim.ru  
www.niikim.ru

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
доктор биологических наук



А.Н. Силков

2025 г

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» о научно-практической значимости диссертационной работы Гроусовой Дарьи Михайловны на тему «Оценка эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении различных вариантов вируса SARS-CoV-2 на экспериментальных моделях», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология (биологические науки)

### **Актуальность темы исследования**

Пандемия COVID-19, начавшаяся в 2020 году, стала глобальной угрозой в сфере общественного здравоохранения. Введение режима локдаун по всему миру не привело к значительному снижению заболеваемости, однако вакцинопрофилактика позволила ограничить распространение инфекции. Вакцина Гам-КОВИД-Вак стала первой в мире зарегистрированной вакциной для профилактики COVID-19. За счет гетерологичной схемы введения и платформы на основе аденовирусов,

данный препарат приводит к формированию протективного иммунного ответа за короткий период времени.

Согласно опубликованным данным, защитный ответ формируется в организме человека уже через 7 дней после введения второй дозы вакцины.

Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак, разработанной против вариантов Ухань и Дельта, составляет около 90 %. Однако, появление в дальнейшем новых вариантов вируса SARS-CoV-2 привело к снижению эффективности вакцины и формированию новых волн COVID-19. Так, вариант вируса SARS-CoV-2 – Омикрон, появившийся в конце 2021 года и содержащий более 30 несинонимичных аминокислотных замен в гене гликопротеина S, характеризовался более высокой контагиозностью и устойчивостью к приобретенному ранее иммунитету. При этом эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак против варианта Омикрон упала до 50 %.

Учитывая чрезвычайную важность своевременного обновления антигенного состава вакцинного препарата, исследование подходов для оценки протективной эффективности вакцин является актуальной с точки зрения фундаментальных аспектов, а также имеет решающее значение для оптимизации за короткие сроки стратегий вакцинации против новых вариантов вируса SARS-CoV-2.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертации Гроусовой Дарьи Михайловны сформулированы научные положения об оценке эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак с помощью лабораторной системы мониторинга, включающей исследования нейтрализующей активности антител в сыворотках крови вакцинированных добровольцев и исследования протективной эффективности вакцины у животных. Впервые разработана и детально описана летальная модель

инфекции COVID-19 у сирийских хомячков с индуцированной иммуносупрессией, а также адаптирована модель hACE2-трансгенных мышей к интраназальному заражению вирусом SARS-CoV-2, включая вариант Омикрон сублиний BA.2 и BA.5. Высокой научной новизной характеризуются результаты исследования об усилении вируснейтрализующей активности сыворотки против разных вариантов вируса SARS-CoV-2 и снижении вирусной нагрузки при вакцинации комбинированной вакциной Гам-КОВИД-Вак в экспериментальных моделях. Сформулированные автором диссертации выводы и рекомендации демонстрируют целесообразность смены антигенного состава вакцины Гам-КОВИД-Вак для защиты от вируса SARS-CoV-2 сублинии Омикрон BA.5 и обосновывают применимость изучаемых экспериментальных подходов при формировании новых вариантов вируса.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования не вызывает сомнений. В ходе работы были адаптированы модели COVID-19 у сирийских хомячков с индуцированной иммуносупрессией и у hACE2-трансгенных мышей, что имеет важное значение с точки зрения дальнейшего изучения механизмов патогенеза новых вариантов SARS-CoV-2 и активации врожденного и приобретенного иммунитета при коронавирусной инфекции. Особого внимания с точки зрения формирования противовирусного иммунного ответа заслуживают данные о расширении спектра вируснейтрализующей активности сыворотки против разных вариантов SARS-CoV-2 при вакцинации комбинированной вакциной Гам-КОВИД-Вак по сравнению с моноантигенными вариантами вакцины в экспериментальных моделях.

Адаптация экспериментальных моделей инфекции COVID-19 имеет несомненную практическую значимость, поскольку направлена на

повышение эффективности разрабатываемых вакцинных препаратов и формирование стойкого противои инфекционного иммунитета к новым вариантам SARS-CoV-2. Охарактеризованные в ходе диссертационной работы модели инфекции в настоящее время уже применяются при различных исследованиях терапевтических и профилактических препаратов против COVID-19 на базе ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ. Учитывая отсутствие в РФ документов, регламентирующих необходимость смены антигенного состава вакцины Гам-КОВИД-Вак в рамках гражданского оборота, предложенная оценка протективной эффективности вакцин Гам-КОВИД-Вак с обновленным антигенным составом в отношении различных вариантов вируса SARS-CoV-2 на модели инфекции у животных может способствовать оптимизации программ вакцинации против COVID-19.

Материалы диссертации могут использоваться в программах обучения студентов медицинским и естественным наукам, а также представляют несомненный интерес для научных организаций, занимающихся исследованиями в области иммунологии, вирусологии и молекулярной биологии.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал во всех этапах диссертационного исследования, самостоятельно написал рукопись диссертации и автореферат. Принимал основное участие в подготовке научных публикаций по теме диссертации. С учетом многозадачности экспериментальной части работы, а также в связи со спецификой работы с ПБА II группы патогенности, некоторые исследования были выполнены в совместно с другими специалистами, однако это не преуменьшает вклада самого автора в полученные результаты.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные Гроусовой Д.М. результаты и выводы демонстрируют возможность применения разработанного алгоритма лабораторного мониторинга эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак для своевременной оценки необходимости смены антигенного состава вакцины. На примере вакцины Гам-КОВИД-Вак с антигенным составом Дельта-Омикрон продемонстрирована высокая эффективность обновленных вакцинных препаратов против актуальных вариантов вируса SARS-CoV-2.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа, выполненная Гроусовой Д.М., соответствует пунктам 6, 7 и 9 паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология (п.6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов; п.7. Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий; п.9. Разработка и усовершенствование методов оценки качества постинфекционного и поствакцинального иммунитета, эффективности и безопасности новых вакцинных препаратов).

## **Достоверность и апробация результатов исследования**

Выполненные Гроусовой Д.М. исследования были проведены с использованием современных объективных методов исследования. Достоверность всех научных положений доказана с использованием современных экспериментальных методов, полученные данные статистически обработаны с использованием значимых критериев достоверности. Объем проведенных исследований соответствует критериям,

предъявляемым к кандидатским диссертациям. Выводы основаны на полученных результатах, соответствуют задачам и положениям диссертации.

Результаты диссертации в полной мере представлены в 5 научных работах, в том числе в 4 статьях в зарубежных рецензируемых журналах, и в 1 тезисах в сборнике международной конференции.

В завершеном виде работа была апробирована и рекомендована к защите 07 июля 2023 г. на совместной научной конференции отделов медицинской микробиологии, генетики и молекулярной биологии бактерий, иммунологии и Государственной коллекции вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Гроусовой Д.М. имеет классическую структуру, и состоит из введения, обзора литературы (Глава 1), материалов и методов (Глава 2), главы результатов собственных исследований (Глава 3) и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (258 литературных источников, опубликованных преимущественно за последние несколько лет). Текст изложен на 160 страницах машинописного текста, включает 11 таблиц, 32 рисунка и 1 приложение.

Во введении автор раскрывает актуальность проблемы, формулирует цели и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, достоверность результатов, информация об апробации результатов и личный вклад автора диссертации.

В литературном обзоре автором приведены данные о заболевании COVID-19 и его возбудителе – вирусе SARS-CoV-2. Автор достаточно полно дает характеристику структуре вируса и его жизненному циклу, функциям белков вируса SARS-CoV-2 и возможностям их использования при создании профилактических и терапевтических препаратов. Автор описывает

особенности формирования иммунного ответа в отношении вируса SARS-CoV-2, а также дает генетические характеристики различных вариантов вируса SARS-CoV-2. Большое внимание автор уделяет накопленным в литературе данным об экспериментальных моделях COVID-19 для изучения патогенеза вирусной инфекции и оценки эффективности терапевтических средств, а также различным платформам для создания вакцинных препаратов. Литературный обзор выстроен логично, написан основательно и снабжен достаточным количеством рисунков для полноценного восприятия приведенной информации. В целом, литературный обзор позволяет лучше понять собственные результаты автора, убедительно подводя к целям и задачам диссертационного исследования с точки зрения важности мониторинга появляющихся вариантов и оценки эффективности существующих вакцин в отношении новых вариантов вируса SARS-CoV-2.

В главе «Материалы и методы» приведена детальная информация об использованном оборудовании, штаммах вируса SARS-CoV-2, культурах клеток и культуральных средах, животных, образцах крови, реагентах и иммунобиологических препаратах. Автор подробно описал методы работы с животными (вакцинация, заражение вирусом SARS-CoV-2, эвтаназия и отбор органов для анализа), с сыворотками крови (реакция нейтрализации), с вирусом SARS-CoV-2 (наработка вируса, титрование, ПЦР), а также методы статистической обработки полученных данных.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 6 подразделов. В данной главе представлена схема исследования, результаты оценки уровня вируснейтрализующих антител у вакцинированных Гам-КОВИД-Вак добровольцев в отношении вируса SARS-CoV-2 вариантов Альфа, Бета, Гамма, Дельта и Омикрон, результаты адаптации моделей COVID-19 у лабораторных животных, результаты оценки протективной эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак на модели COVID-19 у hACE2-трансгенных мышей в отношении различных вариантов вируса SARS-CoV-2. Финальным этапом диссертационной работы явилась оценка протективной

эффективности вакцин Гам-КОВИД-Вак с обновленным антигенным составом в отношении различных вариантов вируса SARS-CoV-2 на модели инфекции у животных.

В главе «Обсуждение результатов» описан проведенный анализ полученных в ходе работы данных о протективной эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак с использованием экспериментальных моделей. Представлены актуальные литературные данные для подтверждения результатов.

Заключение и выводы в полной мере отражают результаты исследований Гроусовой Д.М., соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы, содержат элементы научной новизны и логично вытекают из содержания работы.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает основные результаты и содержание диссертации.

#### **Основные замечания и вопросы по рассматриваемой работе**

В целом, принципиальных замечаний к оформлению диссертации и к качеству представленных результатов нет. Однако, есть несколько вопросов к автору, связанных с темой исследования.

Автор обозначил в выводах, что вакцины Гам-КОВИД-Вак Дельта и Омикрон индуцируют формирование протективного иммунного ответа у сирийских хомячков с индуцированной иммуносупрессией. В качестве дискуссии хотелось бы выяснить у автора, за счет каких механизмов в данном случае формируется протективный иммунный ответ, если исходно данная экспериментальная модель характеризуется критической лейкопенией, включая гранулоцитопению, моноцитопению и лимфопению.



С практической точки зрения возникает вопрос о том, что в течение какого времени потенциально возможна актуализация антигенного состава вакцины при появлении нового варианта вируса SARS-CoV-2, если применить разработанный подход для оценки эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак на экспериментальных моделях.

### **Заключение**

Диссертационная работа Гроусовой Дарьи Михайловны на тему «Оценка эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении различных вариантов вируса SARS-CoV-2 на экспериментальных моделях», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология (биологические науки), выполненная под руководством кандидата биологических наук Должиковой Инны Вадимовны, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальных научных задач. Диссертационная работа Гроусовой Д.М. по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности выводов, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. и последующими редакциями Постановления Правительства РФ (№335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1024 от 28.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г.), а ее автор Гроусова Дарья Михайловна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология (биологические науки).

Отзыв на диссертационную работу Гроусовой Дарьи Михайловны подготовлен заведующей лабораторией клеточно-молекулярных механизмов иммунопатологии, доктором биологических наук Тыриновой Т.В., обсужден и утвержден на заседании расширенного семинара лабораторий клеточно-молекулярных механизмов иммунопатологии, клеточной иммунотерапии и

клинической иммунопатологии Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), протокол № 1 от  
«14» января 2025 года.

Заведующая лаборатории клеточно-  
молекулярных механизмов  
иммунопатологии, ведущий научный  
сотрудник лаборатории клеточной  
иммунотерапии НИИФКИ,  
доктор биологических наук,

Тамара Викторовна Тыринова

«15» 01 2025 г.

Подпись д.б.н. Т.В. Тыриновой  
заверяю:

Учёный секретарь НИИФКИ, к.б.н.



Елена Давидовна Гаврилова

«15» января 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-  
исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»  
(НИИФКИ). Адрес: 630099, Новосибирская обл., г. Новосибирск,  
Ядринцевская ул., д.14;  
Телефон: +7 (383) 222-26-74; факс +7(383) 222-70-28;  
Официальный сайт: [www.niikim.ru](http://www.niikim.ru);  
E-mail: [info@niikim.ru](mailto:info@niikim.ru)