

ОТЗЫВ

официального оппонента Лебедева Виталия Николаевича на диссертацию Гущина Владимира Алексеевича на тему: «Молекулярно-эпидемиологический мониторинг и оценка эффективности средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.2 - «эпидемиология» и 1.5.10-«вирусология»

Продолжающаяся пандемия COVID-19 определяет необходимость проведения мониторинга изменчивости вируса SARS-CoV-2, совершенствования средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики.

После выявления вируса SARS-CoV-2 в декабре 2019 года в КНР накопился значительный массив сведений об его изменчивости в ходе интенсивной передачи от человека к человеку и приспособления к новому хозяину. Анализ всех секвенированных геномов вируса SARS-CoV-2 позволил выявить несколько тысяч мутаций, отличающих их от исходного штамма Wuhan-Hu-1 (NC_045512.2). Некоторые из этих мутаций, особенно в гене белка S, который образует гомотримерные шипы на поверхности вирусной частицы и опосредует вход вируса в клетку хозяина, привели к возникновению геновариантов вируса SARS-CoV-2 с измененными свойствами, в том числе и характеризующихся повышенной вирулентностью.

Так, мутация D614G в белке S в силу уменьшения взаимодействия между субъединицами S1 и S2 и усиления взаимодействия рецептор-связывающего домена с ангиотензин-превращающим ферментом 2 способствует повышенной трансмиссивности вируса SARS-CoV-2.

Данные молекулярно-генетических исследований являются важнейшим компонентом эпидемиологического надзора для принятия управленческих решений по предотвращению дальнейшего распространения SARS-CoV-2 и формируют основу для создания новых вакцинных препаратов.

Имеющиеся в настоящее время средства специфической диагностики и вакцинопрофилактики разработаны главным образом при использовании данных, полученных при проведении изучения молекулярно-генетических характеристик исходного уханьского варианта вируса SARS-CoV-2, поэтому вопрос об их эффективности для диагностики и профилактики заболеваний, вызываемых новыми геновариантами возбудителя, остается открытым. В связи с этим актуальность представленной работы, целью которой является оценка влияния генетической изменчивости SARS-CoV-2 на эпидемический процесс и эффективность средств специфической диагностики и профилактики COVID-19; разработка алгоритма актуализации антигенных характеристик вакцинных препаратов, сомнений не вызывает.

Диссертация Гущина В.А. представлена на 303 страницах. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 32 рисунками. Список литературы содержит библиографические данные о 420 работах отечественных и зарубежных авторов.

Автором проведен молекулярно-эпидемиологический мониторинг динамики циркуляции вируса SARS-CoV-2, выявлены особенности геновариантов вируса SARS-CoV-2, доминировавших в Москве в 2020 -2022 гг., разработаны тест-системы, позволяющие провести исследования клинических проб, определена эффективность вакцин, в том числе и у лиц с иммунодефицитными состояниями, предложены подходы для оценки эффективности средств профилактики в отношении заболевания, вызванного новым геновариантом вируса SARS-CoV-2.

Результаты работы практически реализованы корректировкой временных методических рекомендаций «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19», регистрацией набора реагентов для выявления РНК вируса SARS-CoV-2 и Государственного стандартного образца «СО инактивированного штамма «ГК2020/1 коронавируса SARS-CoV-2», представлением нуклеотидных

последовательностей геномов изолятов вируса SARS-CoV-2, полученных в ходе выполненного исследования в отечественную и международную платформу геномных данных.

Содержание работы соответствует специальностям 3.2.2 – «эпидемиология» и 1.5.10 – «вирусология».

При общей положительной оценке представленной работы, необходимо отметить её отдельные недостатки.

1 Сформулированная цель работы – «оценка влияния генетической изменчивости SARS-CoV-2 на эпидемический процесс и эффективность средств специфической диагностики и профилактики COVID-19; разработка алгоритма актуализации антигенных характеристик вакцинных препаратов» (стр.10) не соответствует ее названию.

2 При характеристике научной новизны работы следует отметить, что с января 2020 г. в мире проведен большой объем исследований, затрагивающих широкий спектр различных направлений борьбы с пандемией COVID-19. Это обстоятельство предъявляет особые требования к оценке научной новизны полученных данных. В этой связи необходимо указать, что ввиду наличия многочисленных предшествующих работ, в структурном элементе «Научная новизна» введения рассматриваемой диссертации вряд ли могут считаться корректными следующие фразы:

- «Впервые разработан широкий комплекс диагностических и лабораторных тестов, позволяющих верифицировать этиологический агент, установить состав мутаций RBD-домена S-белка SARS-CoV-2, дифференцировать ранее перенесенное заболевание COVID-19 или получение вакцины и определить показатели качества иммунного ответа» (стр. 11);

- «Впервые в мире продемонстрирована эпидемиологическая эффективность специфической профилактики COVID-19 в группе ЛЖВ» (стр. 12).

3 В этом же структурном элементе введения диссертации указывается, что «генетический пейзаж вирусной популяции полностью сменялся вследствие проникновения в Москву вариантов Дельта и Омикрон, которые практически не циркулировали одновременно с более ранними линиями и друг с другом» (стр.11).

Это не так! Смена доминирующего варианта в ходе подъема заболеваемости не происходит одномоментно. Геновариант Дельта при интродукции в РФ в ходе третьего подъема заболеваемости COVID-19 циркулировал совместно с предшествующими вариантами вируса SARS-CoV-2, геновариант Омикрон в ходе пятого подъема циркулировал совместно с геновариантом Дельта, что, в частности, иллюстрируют данные, представленные автором на рисунках 15 (стр. 147), 26 (стр.207) и 32 (стр. 222).

4 С марта 2020 по октябрь 2022 г. в РФ достаточно четко определяются не шесть (стр. 11), а семь подъемов заболеваемости COVID-19, начавшихся в марте 2020 г., сентябре 2020 г, июне 2021 г, сентябре 2021 г, январе 2022 г., июле 2022 г. и сентябре 2022 г. соответственно;

5 Согласно последнему из выносимых на защиту научному положений, алгоритм оценки средств вакцинопрофилактики в отношении новых вариантов вируса SARS-CoV-2 (*правильно – в отношении заболеваний, вызываемых новыми геновариантами вируса SARS-CoV-2*) включает проверку эффективности защиты с использованием животных моделей. В выводе 5 диссертации отсутствует ссылка на результаты исследований с использованием лабораторных животных, в пункте 3.5.7 диссертации информация об использовании лабораторных животных ограничена следующим текстом:

«На этом же этапе могут проводиться исследования риска с использованием животных моделей, а также эпидемиологические исследования эффективности вакцинопрофилактики. Минусом исследований

на животных является отсутствие гарантии создания инфекционных животных моделей в короткие сроки».

Конкретный же вид животных (трансгенные по рецептору ACE2 человека мыши или сирийские хомяки) указан (причем без ссылок на оригинальные источники) только в разделе «Обсуждение результатов». Таким образом, представленная информация вряд ли может считаться достаточной для обоснования одного из элементов выносимого на защиту научного положения.

6 Имеются замечания к описанию внедрения результатов исследования в практику. Так, при упоминании утвержденных Минздравом России Временных методических рекомендаций "Порядок проведения вакцинации против коронавирусной инфекции (COVID-19)" (стр. 15) и Государственного стандартного образца «СО инактивированного штамма «ГК2020/1» коронавируса SARS-CoV-2» (стр.16), не приведены их реквизиты. Не может рассматриваться в качестве документального подтверждения реализации полученных результатов представление информации в следующем виде:

«Разработанные методические подходы и тест-системы для обследования биологических образцов от пациентов с COVID-19 и вакцинированных лиц внедрены в рутинную деятельность референс-центра по коронавирусной инфекции, действующего на базе НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России»;

«По результатам разработки ОТ-ПЦР сформирован комплект «ноу-хау», который используется для производства тест-системы на коммерческой основе» (стр. 16)

7 Во введении диссертации не представлена информация о личном вкладе автора в проведенные исследования. Вероятно, это связано с очень большим объемом проведенных исследований, в выполнении которых принимали участие большое число сотрудников.

8 Диссертация оформлена с отклонениями от требований ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». В частности:

- на титульном листе фамилию, имя, отчество научного консультанта, его ученую степень следует приводить полностью;

- в оглавлении диссертации в названиях глав использованы сокращения, не указаны названия приложений;

- как составная часть диссертационной работы отсутствует раздел «Основная часть», обязательный при наличии в тексте разделов «Введение» и «Заключение». В этот раздел, в частности, должны входить главы «Материалы и методы», «Обсуждение результатов» которые представлены автором как отдельные части диссертации;

- в текст диссертации включены непредусмотренные указанным ГОСТ разделы «Выводы» и «Благодарности»;

- ГОСТ Р 7.0.11-2011 предусматривает деление текста диссертации на разделы и подразделы. В подразделах 1.2, 1.4, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 3.4, 3.5, 3.7 автор использует дальнейшее деление текста на пункты (например, 1.2.1), а в подразделе 2.4 – даже на подпункты (например, 2.4.1.1).

9 В тексте работы содержится ряд неточностей:

- официальное название вакцины не «Спутник V», а «Гам-КОВИД-Вак»! Такого рода неточность в диссертации одного из разработчиков вакцины вызывает недоумение;

- для определения показателя среднего количества заразившихся от больного в восприимчивой популяции автор использует термины «базовое репродуктивное число», «основное репродуктивное число», «эффективное репродуктивное число» - необходимо единообразие. Кстати, на стр. 7 величина базового репродуктивного числа приведена в процентах. Данный показатель выражают в абсолютных числах;

- при представлении общего числа случаев заболевания ближневосточным респираторным синдромом автор использует данные на 2014 г., количество случаев заболевания на конец 2022 г. примерно в 3 раза больше (стр. 28);

- по тексту диссертации автор широко использует неточный термин «вирусная нагрузка», являющийся подстрочным переводом с английского словосочетания «virus load». Лучше употреблять термин «концентрация вируса». Последний показатель можно определять как прямым (вирусологические исследования на выбранных тест-объектах), так и косвенным способом (например, по результатам ПЦР);

- показатель C_t (пороговый цикл при постановке ПЦР) зависит от применяемого при проведении экспериментов набора реагентов, поэтому его в общем случае не следует использовать для выражения концентрации возбудителя в исследуемых пробах. В процессе разработки набора следует определить коэффициенты уравнения линейной регрессии, устанавливающего связь величины C_t и концентрации аналита.

- на стр. 52 указано, что «размер S-белка составляет 180-200 кДа» и там же: «Общая длина S-белка вируса SARS-CoV-2 составляет 1273 а.к.». В этой связи необходимо отметить, что дальтон ($1,67 \times 10^{-24}$ г) является несистемной единицей массы (а не размера), размер же белка определяет количество аминокислотных остатков («а.о.» а не «а.к.») в полипептидной цепи. На той же странице говорится, что «белок М вируса SARS-CoV-2 состоит из 222 аминокислот, кодируемых 669 нуклеотидами». В соответствии со свойствами генетического кода полипептид из 222 аминокислотных остатков кодируют 222 кодона, т.е. 666 (а не 669) нуклеотидных остатков;

- по тексту диссертации (например, стр. 87, 212, 213, 223) приведены словосочетания «мутации в составе S белка», «мутации в составе RBD», «состав мутаций в белке Spike».

В данном случае правильнее говорить не о мутации, а об изменении первичной структуры белка, представляющей собой проявление мутации в результате делеции или вставки нуклеотидов, либо несинонимичной нуклеотидной замены, которые происходят в составе соответствующего гена;

- по тексту диссертации автор иногда смешивает понятия «возбудитель» и «нозологическая форма». Так, на стр. 223 приведена фраза «появляющиеся новые варианты вируса SARS-CoV-2 становятся менее патогенными для человека, но более контагиозными». В этой связи необходимо указать, что контагиозность – это характеристика заболевания, а не возбудителя;

- специфический противовирусный механизм действия подразумевает противовирусный эффект по отношению к конкретному возбудителю. Включение в пункт 1.4.3 «Специфическая противовирусная терапия COVID-19» данных по химиопрепаратам, обладающим широким противовирусным спектром действия (ремдесивир, фавипиравир, молнупиравир, нирмагрезелвир) следует расценивать как неточность;

- глава 2 «Материалы и методы» содержит многочисленные повторы. Так, формула для расчета эффективности вакцины $VE = (1 - RR) \times 100\%$, упоминание об использованных методах статистической обработки полученных данных, встречаются по тексту несколько раз;

- при описании постановки ИФА следует опираться на используемый набор реагентов, поэтому к тексту в пункте 2.6.1 (стр.106), возникает ряд вопросов. В частности, перед внесением исследуемых иммунных сывороток в лунки с сорбированным антигеном считается обязательным внесение блокирующего буферного раствора (как правило, содержащего бычий сывороточный альбумин); в тексте стадия внесения блокирующего буферного раствора не указана. Обычно за положительный результат в ИФА принято считать соотношение оптической плотности (при заданной длине волны) в опыте и отрицательном контроле $\geq 2,1$, а не $>1,1$;

- значение показателей «Аналитическая чувствительность» и «Аналитическая специфичность» при любой величине «n» (при условии получения «n» положительных результатов при исследовании «n» проб) не могут составлять 100%, здесь необходимо учитывать ошибку определения (которая зависит от величины «n»);

- при определении аналитической чувствительности и аналитической специфичности метода при использовании разработанного набора реагентов целесообразно представление полученных данных в табличном виде;

- в подразделе 3.2 при определении аналитической специфичности набора (*правильно: специфичности метода при использовании разработанного набора реагентов*) отсутствуют сведения о конкретно использованных при проведении исследований штаммах гетерологичных микроорганизмов и их концентрации в пробах;

- в этом же подразделе в качестве одного из направлений исследований указана «Разработка ПЦР-тест-систем» (стр.135). О разработке тест-системы упоминается и в выводе 3 диссертационной работы. Однако в п.2.4.2 указано, что «В данном исследовании определение значения порогового цикла ПЦР и вирусной нагрузки SARS-CoV-2 были выполнены с ранее разработанной и зарегистрированной ПЦР-тест-системой (Набор реагентов для экстракции и качественного определения РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР «SARS-CoV-2 FRT», производство ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, № РЗН 2020/10550)» (стр.100), т.е. сделана ссылка на уже проведенную разработку;

- по тексту диссертации отсутствуют сведения о входящих в состав ПЦР тест-системы олигонуклеотидных праймерах и зонде, указано лишь, что область гибридизации праймеров находится в 5'-концевой области геномной РНК SARS-CoV-2 (стр. 135). Выбор участка гибридизации праймеров и обоснование их структуры является одним из ключевых элементов разработки амплификационных тест-систем;

- в пояснении к рисунку 17 (стр. 150), автор указывает, что «нумерация аминокислотных замен указана от начала S-гена» (*правильно: нумерация замен аминокислотных остатков указана от N-концевого участка S-белка*);

- по тексту диссертации (стр. 181, 198) автор использует выражение «межквартальный интервал» (*правильно: «межквартильный интервал»*);

- показатель эффективности вакцины, представленный в таблице 23 (стр.188) 27% CI 95% (минус 440% - 90%), свидетельствует лишь о том, что использованная для проведения расчетов выборка является нерепрезентативной, поэтому смысл представления в работе подобного рода данных отсутствует.

- на стр. 203 автор указывает, что «экспресс-тесты имеют значительно лучшие результаты для задачи выявления инфекционного SARS-CoV-2, чем ПЦР тесты». Это неверно, потому что в экспресс-тестах и ПЦР происходит выявление различных компонентов возбудителя (структурных белков и РНК, соответственно), но не биологически активного вируса. Данные тесты являются взаимодополняющими, противопоставлять их не следует.

При определении чувствительности метода (как минимальной концентрации возбудителя, которая еще может быть выявлена при использовании данного метода), с использованием стандартизованной культуры вируса SARS-CoV-2, а не мазков от больных, «вирусная нагрузка в которых колебалась от 88 до $3,5 \times 10^8$ », при выражении данного показателя в единицах, используемых при выявлении биологически активного вируса (например, в БОЕ/мл) можно легко убедиться, что чувствительность метода ПЦР примерно на два порядка превосходит чувствительность экспресс-тестов;

- на стр. 230 приведен следующий текст:

«Таким образом, решение о создании варианта вакцины с измененным антигенным составом должно приниматься уже на стадии генетического мониторинга или первых данных о снижении ВНА у иммунизированных лиц,

с последующим подтверждением результатов снижения эффективности методами эпидемиологического анализа».

В этой связи следует отметить, что снижение (со временем) титров ВНА у иммунизированных лиц – это естественный процесс, здесь следует говорить о снижении вируснейтрализующей активности иммунных сывороток в отношении вновь появляющихся геновариантов вируса:

- неудачным является название пункта 3.7.6. «Интегральный алгоритм мониторинга эффективности средств профилактики и определения состава актуальных вакцин». Согласно общепринятому определению, алгоритм — это точно определённая инструкция, последовательно применяя которую к исходным данным, можно получить решение задачи. В тексте указанного пункта (равно как и в рисунке 31, на котором схематически изображен данный алгоритм) такого рода информация отсутствует.

10 Имеются отдельные замечания к оформлению табличного материала:

- заголовки таблиц оформлены с отклонениями от требований ГОСТ Р 7.0.11-2011;

-название таблицы 10 – «Сравнение уровня антител к RBD-домену у пациентов вакцинированных и не вакцинированных». Однако в ней представлены данные по коэффициенту положительности. Это не одно и то же;

- в ряде таблиц без видимой необходимости встречается текст на английском языке, например, «P value» в таблице 11 (стр.173) и в таблице 16 (стр. 182). В таблице 11 неточным выглядят сочетание названий соседних граф «COVID-19» и «здоровые»;

- в тексте на стр. 189 указано, что «В Таблице 24 приведены данные по генетике возбудителя в исследуемых группах». Название же таблицы 24 - «Распределение по когортам попавших в исследование пациентам»;

- в таблице 26 (стр. 191), где представлены доли первично и повторно

заболевших COVID-19, в соответствующих ячейках таблицы следовало бы указать не «Доля заболевших», а «Доля заболевших, процент». Без этого уточнения данные, представленные в таблице, являются завышенными на два порядка;

11 Допущены отдельные погрешности при статистической обработке полученных данных:

- в таблице 6 для показателя времени между введением первого компонента вакцинации и забором пробы для анализа (кстати, не указана размерность показателя, можно лишь предполагать, что она выражена в сутках) для групп «Не болевшие вакцинированные» ($n=3231$), «Болевшие до вакцинации» ($n=73$) и «Болевшие после вакцинации» ($n=21$) приведены величины $M \pm SD$ (95% CI) - $190,34 \pm 0,05$ (190,25 – 190,43); $189,76 \pm 0,07$ (189,62 – 189,90) и $189,52 \pm 0,32$ (188,85 – 190,19) соответственно. Несложный расчет по представленным в таблице данным показывает, что величины доверительного интервала (95% CI) составляют (190,32 - 190,36); (189,74 - 189,78); (189,38 - 189,66), т.е. соответственно в 4,5; 7,0 и 2,4 раза меньше по сравнению с указанными в таблице.

В той же таблице для показателя «возраст, Me[IQR]» для группы «Не болевшие вакцинированные» и «Болевшие до вакцинации» приведены показатели 69 [63 - 79] и 71 [64 - 82]. Вероятность различий между этими показателями никак не может быть $< 0,001$.

Такого же рода ошибки содержатся в таблицах 7, 8, 9, 13, 27 и в таблице 1 в приложении диссертации;

- на стр. 165 указано, что «обнаружение высокоавидных антител (ИА $> 50\%$) давало вероятность $94\% \pm 7,9\%$ легкого течения COVID-19 ($p < 0,05$)». Таким образом, автор допускает легкое течение COVID-19 у $101,9\%$ ($94\% + 7,9\%$) лиц с выявленными высокоавидными антителами. По той же причине специфичность тестируемых ИФА-анализов для показателя «BAU/мл x ИА»

(индекс avidности) не может быть равна $97,4 \pm 5,0\%$; чувствительность для сВНА - $95,4 \pm 5,1\%$ (стр. 168);

- в примечаниях к таблице 29 (стр. 195) для пациентов с легким течением заболевания, вызванного геновариантом Дельта, приведено значение медианы порогового цикла при постановке ПЦР и ее межквартильный интервал «25,16 [21,02 - 25,54]». Резко выраженное ассиметричное расположение медианы в пределах межквартильного интервала может быть объяснено только за счет использования нерепрезентативной выборки;

12 В работе используются отдельные неудачно составленные словосочетания, например, «иммунологически наивными», «ускользание от вакцины», «генетический пейзаж вирусной популяции», «праймеры, лежащие на консервативных областях», «чувствительность реагентов», «полумаксимальные титры нейтрализации», «всего нами было предоставлено более 10 тыс. ИФА-реакций», «больными COVID-19 варианта Дельта», «динамика созревания аффинности», «разработка Государственного стандартного образа», «в составе вириона в качестве генетической информации выступает одноцепочечная плюс-РНК», «пептид имеет общий нейтральный заряд, равный нулю», «время нахождения под риском», «график накопленного риска», «слегка выдающуюся в сторону более высокой чувствительности показал тест...», «белок Spike», «инфекционных животных моделей», «строгой сезонности COVID-19 не наблюдается, но возможно со временем она станет еще более», «с использованием более широкой витрины данных», «в мире не осталось популяций, иммунологически наивных в отношении антигенов SARS-CoV-2», «успех распространения варианта Дельта», «вариант Альфа по нашим данным практически не снижал титр ВНА сывороток, полученных от вакцинированных препаратом Спутник V», «эффективность защиты, формируемая ранее перенесенным COVID-19 при переходе из Дельта в

Омикрон», «крупнейшие производители вакцины в мире Pfizer и Moderna уже регистрируют новые дополненные Омикрон варианты», «между тем, становится принципиальным вопрос алгоритма, позволяющего выявлять варианты SARS-CoV-2».

Некоторые из этих выражений выглядят как не вполне корректный подстрочный перевод с английского.

13 По тексту диссертации встречаются аббревиатуры, не представленные в списке сокращений, а также аббревиатуры, не расшифрованные при первом упоминании. Так, расшифровка BAU (binding antibody units) впервые приведена на стр.153 уже после ее многократного использования по тексту диссертации. Иногда для одного и того же показателя автор использует различные обозначения. Так, для доверительного интервала автор использует обозначения ДИ и СІ, для белка нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 - обозначения «NC» и «Nc».

В списке сокращений и условных обозначений сначала обычно приводят аббревиатуры на русском языке. Представленный автором вариант списка, в котором сначала приведены аббревиатуры на английском языке, обычно свидетельствует об отсутствии дальнейшей работы над данным текстом после выполнения команды «Нумерация» при компьютерной обработке.

14 В списке литературы:

- библиографические данные об источниках 9, 10,11, 265, 266 - опубликованных в «Журнале микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии», 136, 219 - в «BULLETIN OF RSMU», 179, 260, 261 - в журнале «Инфекционные болезни», 190, 191, 262, 263, 264, 268 - в журнале «Проблемы особо опасных инфекций», 239 – в журнале «Лабораторная служба», 267 в «Журнале инфектологии», 269 - в «Acta Biomed Sci.» представлены на английском языке (оригинальные статьи написаны на русском);

- в источниках 82 и 83 не приведен год издания, в источниках 175, 202, 221, 240, 242, 244, 245, 300, 319, 333, 353 отсутствуют полные библиографические данные, источники 208 и 209 дублируют друг друга;

- если при упоминании авторов работ в списке литературы автор не руководствуется требованиями ГОСТ 7.1 и приводит фамилии всех авторов, то это следует делать не выборочно, а в каждой работе. При оформлении библиографических данных в 87-ми источниках (№№ 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 21, 29, 30, 36, 37, 40, 41, 52, 53, 59, 61, 70, 77, 81, 84, 93, 97, 100, 104, 105, 109, 110, 118, 127, 130, 133, 134, 137, 142, 147, 155, 173, 177, 179, 182, 185, 188, 194, 200, 205, 207, 208, 209, 214, 218, 221, 225, 228, 229, 251, 256, 258, 260, 261, 263, 270, 276, 281, 286, 294, 302, 309, 312, 315, 322, 325, 326, 330, 331, 335, 338, 345, 346, 347, 348, 353, 356, 360, 361, 387) указаны не все соавторы, при этом перечень упомянутых авторов не заканчивается обозначением [et al];

- при представлении библиографических данных автор использует различные варианты нумерации страниц. Так, на стр. 285 в ссылке на источник 376 – «Р. 1795-1796»; на источник 379 – «Р. 9691-22»; на источник 384 – «Р. 1646» (при этом для последней работы в журнале указаны страницы 1-21).

15 В представленной рукописи диссертации присутствуют отдельные орфографические и синтаксические ошибки.

Однако поскольку актуальность и научная значимость диссертации Гущина Владимира Алексеевича сомнений не вызывает, а сделанные замечания относятся, главным образом, к оформлению рукописи работы, они не оказывают решающего влияния на ее общую положительную оценку.

Заключение

Диссертационная работа Гущина Владимира Алексеевича на тему «Молекулярно-эпидемиологический мониторинг и оценка эффективности средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», представленная на соискание

ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.2-«эпидемиология» и 1.5.10-«вирусология» является законченной научно-квалификационной работой, в рамках выполнения которой решена научная важная научная проблема, имеющая социально-экономическое значение – проведено исследование изменчивости вируса SARS-CoV-2, ставшего этиологическим агентом пандемии COVID-19, и оценка эффективности вакцинопрофилактики различных геновариантов вируса SARS-CoV-2, предложен алгоритм оценки средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики в условиях смены доминирующих геновариантов возбудителя. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Владимира Алексеевича Гущина соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101), а ее автор, Гушин Владимира Алексеевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.2 - «эпидемиология» и 1.5.10-«вирусология».

ВЕДУЩИЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК ОТДЕЛА
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «48 ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ» МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
доктор биологических наук,
профессор

Лебедев Виталий Николаевич

141306, Московская область, г.Сергиев Посад-6, ул.Октябрьская, д.11. Тел.
8(496)552-12-00, 48cnii@mil.ru.

Подпись официального оппонента Лебедева В.Н. заверяю.
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО СОВЕТА
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«48 ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник



Краснянский В.П.

«24» апреля 2023 г.

В диссертационный совет 21.1.018.01
 при ФГБУ «Национальный исследовательский центр
 эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»
 Министерства Здравоохранения Российской Федерации
 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по диссертации Гушина Владимира Алексеевича на тему «Молекулярно-эпидемиологический мониторинг и оценка эффективности средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.2 – «эпидемиология» и 1.5.10 – «вирусология»

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание	Полное наименование организации, являющейся основным методом работы официального оппонента	Занимаемая должность в организации	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах (за последние пять лет)
Лебедев Виталий Николаевич, 29.01.1950, гр-во РФ	Доктор биологических наук, 6.2.10. (поражающее действие специальных видов оружия, средства и способы защиты), профессор	Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт»	Ведущий научный сотрудник отдела	1 Вариант "омикрон" вируса SARS-COV-2 как доминантный агент нового подъёма заболевания в условиях пандемии COVID-19 /Г. Г. Онищенко, Т. Е. Сизикова, В. Н. Лебедев , С. В. Борисевич //Вестник РАН 2022 Т- 92, № 7,- С.636-646. DOI: 10.31857/S0869587322070131

<p>2 Природные, биологические и социальные факторы, способствующие возникновению новых подъемов заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации / Т.Е. Сизикова, В.Н. Лебедев, С.В. Борисевич // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. - 2022. - Т. 22, № 4. - С. 351-360. - DOI 10.30895/2221-996X-2022-22-4-351-360.</p>		<p>. Министерства обороны Российской Федерации 141306, г. Сергиев Посад-6, Московской области, ул. Октябрьская, д. 11 Тел. 8(496)552-12-06, эл. почта: 48cnii@mail.ru</p>	
<p>3 Вакцинация против COVID-19: возникающие вопросы и будущие перспективы / Г.Г. Онищенко, Т.Е. Сизикова, В.Н. Лебедев, С.В. Борисевич // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2021. - Т. 76, № 6. - С. 652-660. - DOI 10.15690/vgramn1672.</p>			

				<p>4 Сравнительная характеристика существующих платформ для создания вакцин против опасных и особо опасных вирусных инфекций, обладающих пандемическим потенциалом /Г.Г.Онищенко, Т.Е. Сизикова, В.Н.Лебедев, С.В.Борисевич // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. - 2021. - Т. 21, № 4. - С. 225-233. -DOI 10.30895/2221-996X-2021-21-4-225-233.</p> <p>5 Применение вируснейтрализующих антител для экстренной профилактики и лечения COVID-19 / Т.Е. Сизикова, В.Н.Лебедев, С.В. Борисевич //Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение2021. Т.10, №4 С 225-233. DOI 10.33029/2305-3496_2021-10-4-98-104.</p> <p>6 Анализ перспективных направлений создания вакцин против COVID-19 /Г.Г.Онищенко, Т.Е Сизикова, В.Н.Лебедев, С.В.Борисевич // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. - 2020. - Т. 20, № 4. - С. 216-227. - DOI 10.30895/2221-996X-2020-20-4-216-227.</p>
--	--	--	--	---

Даю согласие на размещение персональных данных на официальном сайте и в единой информационной системе, включение персональных данных в аттестационное дело и их дальнейшую обработку.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник отдела

Федерального государственного бюджетного учреждения

«48 Центральный научно-исследовательский институт»

Министерства обороны Российской Федерации

доктор биологических наук, профессор

Лебедев В.Н.

Подпись Лебедева В.Н. заверяю.

Ученый секретарь научно-технического совета

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны России

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

« 24 » 04

Краснянский В.П.

