

## **Сведения о результатах публичной защиты диссертации**

**В.А. Гущина**

**26 мая 2023 г.** на заседании Диссертационного совета 21.1.018.01 состоялась защита диссертации Гущина 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».

Диссертационная работа выполнена на базе лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов и Референс-центра по коронавирусной инфекции федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:** Гинцбург Александр Леонидович, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, директор ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

### **Официальные оппоненты:**

**Чеснокова Маргарита Валентиновна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Лебедев Виталий Николаевич** – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации;

**Игнатъев Георгий Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории опасных и социально-значимых инфекций федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационный совет утверждён в количестве 19 человек. Присутствовали: 19 человек, из них 14 докторов наук по специальности 3.2.2. – эпидемиология и 5 докторов наук по специальности 1.5.10 – «вирусология» (дополнительно введены на разовую защиту 5\* человек). \*Решение ввести в состав диссертационного совета на одно заседание с правом решающего голоса не 4 докторов наук по специальности 1.5.10 «вирусология», соответствующих требованиям, предъявляемым к членам диссертационных советов, по которой права принимать к защите диссертации диссертационный совет не имеет (в соответствии с п.35 раздела V Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (от 10 ноября 2017 года N 1093 с изменениями, введенными в действие с 1 августа 2021 года приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 7 июня 2021 года N 458, а также 14 декабря 2022 года), а 5 докторов наук было принято единогласно открытым голосованием присутствующих членов диссертационного совета, участвующих в заседании).

По уважительной причине из постоянных членов диссертационного совета отсутствовали 5 человек входящих в состав совета.

1. **Гребенникова Т.В.** - член-корр. РАН, д.б.н., проф. (биологические науки)  
- председатель
2. **Коренберг Э.И.** - д.м.н., проф. (медицинские науки), зам. председателя

3. **Русакова Е.В.** - д.м.н., проф. (медицинские науки), ученый секретарь
4. **Аветисян Л.Р.** - д.м.н. (медицинские науки), член совета
5. **Бобкова М.Р.** - д.б.н., проф. (биологические науки), член совета
6. **Борисевич С.В.** - д.б.н., проф., академик РАН (биологические науки), член совета
7. **Бурцева Н.И.** - д.м.н. (медицинские науки), член совета
8. **Каражас Н.В.** - д.б.н., проф. (биологические науки), член совета
9. **Логинова С.Я.** - д.б.н. (биологические науки), член совета
10. **Никитюк Н.Ф.** - д.м.н., проф. (медицинские науки), член совета
11. **Орлова О.А.** - д.м.н. (медицинские науки), член совета
12. **Пушкарева В.И.** - д.б.н. (биологические науки), член совета
13. **Семененко Т.А.**, д.м.н., проф. (медицинские науки), член совета
14. **Тутельян А.В.** член-корр. РАН, д.м.н. (медицинские науки), член совета
15. **Иванова О.Е.**, д.м.н., проф. (медицинские науки), приглашенный член совета;
16. **Юминова Н.В.**, д.б.н., (биологические науки), приглашенный член совета;
17. **Масалова О.В.**, д.б.н., (биологические науки), приглашенный член совета;
18. **Замятнин А.А.**, д.б.н., доцент (биологические науки), приглашенный член совета;
19. **Лукашев А.Н.**, Член-корр. РАН, д.м.н., профессор РАН (медицинские науки), приглашенный член совета.

**Состав счѐтной комиссии:** д.б.н., Масалова О.В., д.м.н. Орлова О.А., член-корр. РАН, д.м.н., Тутельян А.В.

Результаты тайного голосования по вопросу присуждения Гущину Владимиру Алексеевичу ученой степени доктора биологических наук: роздано бюллетеней - 19; осталось не розданных бюллетеней - 5; оказалось в урне бюллетеней — 19. Результаты голосования: за присуждение ученой степени доктора биологических наук Гущину Владимиру Алексеевичу

подано голосов - 19, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

**Постановили:** по результатам тайного голосования членов совета (за присуждение ученой степени - 19, против присуждения ученой степени нет, недействительных бюллетеней - нет) считать, что диссертация Гущина Владимира Алексеевича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. №748, от 28.08.2017 г. №1024, от 10.11.2017 г. №1093, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени доктора наук, и присудить Гущину Владимиру Алексеевичу ученую степень доктора биологических наук.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.018.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ ПОЧЕТНОГО  
АКАДЕМИКА Н.Ф. ГАМАЛЕИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 26 мая 2023 года № 5

О присуждении **Гущину Владимиру Алексеевичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «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» принята к защите 21 февраля 2023 года (протокол заседания № 3) диссертационным советом 21.1.018.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.18)), утвержденным приказом ВАК РФ от 11 апреля 2012 г. №105/нк, в редакции приказа Министерства образования и науки Российской Федерации от 30 октября 2020 г №661/нк.

Соискатель **Гущин Владимир Алексеевич**, 1987 года рождения, гражданин Российской Федерации, в 2009 году окончил федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный аграрный университет – МСХА

имени К. А. Тимирязева» (г. Москва, Россия) (ФГОУ ВПО РГАУ – МСХА им. К.А. Тимирязева, г. Москва) по специальности «селекция и генетика сельскохозяйственных культур».

В период с сентября 2009 по октябрь 2012 гг. проходил обучение в очной аспирантуре на кафедре вирусологии биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова). В 2013 году В.А. Гуцин защитил диссертацию по теме «Особенности внутриклеточного транспорта малых неструктурных белков вирусов растений, определяющих вирулентность и взаимодействие с хозяином» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология» в диссертационном совете 501.001.76 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

В период подготовки докторской диссертации (и по настоящее время) соискатель работал в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России в должности старшего, а позднее ведущего научного сотрудника, и по совместительству в должности заведующего лабораторией механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов.

Докторская диссертация выполнена на базе лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов и Референс-центра по коронавирусной инфекции федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:** Гинцбург Александр Леонидович, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, директор ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

Чеснокова Маргарита Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – дала положительный отзыв о диссертации. Отзыв оппонента содержит следующие замечания и вопросы:

В работе имеются отдельные погрешности и редакционные неточности: повторы текста – стр. 138 и 136, 141 и 106-107, 172 и 115-116, 115 и 108; несовпадение на рис. 15 и 32, на с. 114 автор отсылает на ранее описанную методику, приведенную в п.2.6.3 «определение жизнеспособности вируса SARS-COV-2», однако данного пункта в работе нет; с. 172 цифры по тексту не совпадают с данными, приведенными в табл. 11, с. 201 несовпадение данных по тексту и в табл. 33; отсутствует в списке литературы описание ссыла 323, ссыла 17 не соответствует описанию по тексту; с.116 в разделах 2.13 и 2.14 в формуле расчета эпидемиологической эффективности не понятно, как рассчитать OR (отношение шансов) и RR (отношение рисков) и, что все же обозначает аббревиатура RR – отношение рисков или коэффициент риска.

1.Какое, на Ваш взгляд, значение в динамике развития эпидемического процесса отводится вариантам Альфа и Бета вируса SARS-CoV-2?

2. Сформулируете на основании каких полученных данных обосновывается, что ревакцинации через полгода подлежат около 35 % вакцинированных лиц, имеющих уровень вируснейтрализующих антител

менее 200 ВАУ/мл? Какой должен быть защитный титр вируснейтрализующих антител?

3. В чем заключается практическое значение полученных Вами данных по сохранению высокой avidности антител при снижении вируснейтрализующей активности после проведения вакцинации или в результате перенесенного заболевания COVID-19?

4. Чем обосновывается выбор значительного числа непараметрических и параметрических критериев для оценки достоверности различий?

5. Вами предлагается схема ревакцинации в зависимости от предшествующего уровня антител (стр. 163-164), предполагается ли это применять в практической деятельности при отборе лиц на вакцинацию?

Лебедев Виталий Николаевич – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации - дал положительный отзыв о диссертации. Отзыв оппонента содержит следующие замечания и вопросы:

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 геновариантом и 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  $Q$  (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  $Q$  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 x Ю'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, молиупиравир, нирматрелвир) 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  $> 2,1$ , а не  $> 1,1$ ;

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

- 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: «межкварш ильный 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 стандартизированной культуры вируса SARS-CoV-2, а не мазков от больных, «вирусная нагрузка в которых колебалась от 88 до  $3,5 \times 10^4$ », 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 ВИА 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 групп «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 «BA1)/мл x ИА»

(индекс авидности) не может быть равна  $97,4 \pm 5\%$ ; 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 проставлено 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 ВИА 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 ВАУ (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 CI, 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 «Acla 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, II, 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.

Игнатъев Георгий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории опасных и социально-значимых инфекций федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства – дал положительный отзыв о диссертации. Отзыв оппонента содержит следующие замечания и вопросы:

Оценивая работу положительно и отмечая ее несомненную завершенность и научную новизну, есть несколько вопросов, которые носят дискуссионный характер, а именно:

- совместима ли вакцинация Спутник V или Спутник Лайт с ревакцинацией другими вакцинами - «Ковивак» или «Эпиваккорона»?

- предлагаемая схема ревакцинации в зависимости от предшествующего уровня антител - применялась ли она при вакцинации Спутником V (при отборе лиц на вакцинацию), или будет применяться?

Вопросы не носят принципиальный характер, и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – в своем положительном заключении, подготовленном доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России Храмцовым Михаилом Михайловичем и утвержденным ректором ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором Романом Сергеевичем Козловым, отмечает, что «диссертационная работа Владимира Алексеевича Гущина 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 которой решена актуальная проблема современного здравоохранения - разработан и внедрен молекулярно-эпидемиологический мониторинг и оценка эффективности средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19. По своей актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Владимира Алексеевича Гущина соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, установленным Положением о присуждении учёных степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, N 1024 от 28.08.2017, N 1168 от 01.10.2018, N 426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021, № 1690 от 26.09.2022), а её автор, Гушин Владимир Алексеевич, достоин присуждения учёной

степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.2 – «эпидемиология» и 1.5.10 – «вирусология».

Основные результаты диссертационной работы отражены в печатных публикациях, в том числе, в 51 статье в рецензируемых научных журналах, из которых 50 входят в список ВАК, Scopus или Web of Science, а также в 9 патентах на изобретения.

Общий объем публикаций составил 66,55 печатных листа и содержит 32,87 печатных листа авторского вклада (49,39%). Оригинальность диссертационной работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 89,29%.

Все заявленные Гушиным Владимиром Алексеевичем научные работы по теме диссертации являются подлинными, достоверность сведений о публикациях подтверждаются представленными ксерокопиями, а также наличием публикаций в информационных системах РИНЦ, Scopus и Web of Science.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Godkov, M.A. Revaccination in Age-Risk Groups with Sputnik V Is Immunologically Effective and Depends on the Initial Neutralizing SARS-CoV-2 IgG Antibodies Level / M.A. Godkov, D.A. Ogarkova, **V.A. Gushchin**, D.A. Kleymenov, E.P. Mazunina, E.N. Bykonina, A.A. Pochtovyi, V.V. Shustov, D.V. Shcheblyakov, A.G. Komarov, A.N. Tsibin, V.I. Zlobin, D.Y. Logunov, A.L. Gintsburg // *Vaccines*. – 2023. – Vol. 11, №1. С. – 90.
2. **Gushchin, V.A.** Dynamics of SARS-CoV-2 Major Genetic Lineages in Moscow in the Context of Vaccine Prophylaxis / V.A. Gushchin, A.A. Pochtovyi, D.D., Kustova, D.A. Ogarkova, I.Y. Tarnovetskii, E.D. Belyaeva, E.V. Divisenko, L.A., Vasilchenko, E.V. Shidlovskaya, N.A. Kuznetsova, A.P. Tkachuk, E.A. Slutskiy, G.I. Speshilov, A. G. Komarov, A.N. Tsibin, V.I. Zlobin, D.Y. Logunov, A.L. Gintsburg // *International Journal of Molecular Science*. – 2022. – Vol. 23, № 23. – P. 14670.

3. Shkoda, A.S. Sputnik V Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance / A.S. Shkoda, **V.A. Gushchin**, D.A. Ogarkova, S.V. Stavitskaya, O.E. Orlova, N.A. Kuznetsova, E.N. Keruntu, A.A. Pochtovyi, A.V. Pukhov, D.A. Kleymenov, V.G. Krzhanovsky, D.V. Vasina, N.V. Shkuratova, E.V. Shidlovskaya, A.L. Gorbunov, D.D. Kustova, E.A. Mazurina, S.R. Kozlova, A.V. Soboleva, I.V. Grigoriev, L.L. Pankratyeva, A.S. Odintsova, E.D. Belyaeva, A.A. Bessonova, L.A. Vasilchenko, I.P. Lupu, R.R. Adgamov, A.P. Tkachuk, E.A. Tokarskaya, D.Y. Logunov, A.L. Gintsburg // *Vaccines*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 938.
4. **Gushchin, V.A.** Sputnik V protection from COVID-19 in people living with HIV under antiretroviral therapy / V.A. Gushchin, E.V. Tsyganova, D.A. Ogarkova, R.R. Adgamov, D.V. Shcheblyakov, N.V. Glukhoedova, A.S. Zhilenkova, A.G. Kolotii, R.D. Zaitsev, D.Y. Logunov, A.L. Gintsburg, A.I. Mazus // *eClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 46. – P. 101360.
5. **Gushchin, V.A.** Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants / V.A. Gushchin, I.V. Dolzhikova, A.M. Shchetinin, A.S. Odintsova, A.E. Siniavin, M.A. Nikiforova, A.A. Pochtovyi, E.V. Shidlovskaya, N.A. Kuznetsova, O.A. Burgasova, L.V. Kolobukhina, A.A. Iliukhina, A.V. Kovyrshina, A.G. Botikov, A.V. Kuzina, D.M. Grousova, A.I. Tukhvatulin, D.V. Shcheblyakov, O.V. Zubkova, O.V. Karpova, O.L. Voronina, N.N. Ryzhova, E.I. Aksenova, M.S. Kunda, D.A. Lioznov, D.M. Danilenko, A.B. Komissarov, A.P. Tkachuck, D.Y. Logunov, A.L. Gintsburg // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 779. IF = 4,961.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Стомы Игоря Олеговича - доктора медицинских наук, профессора кафедры инфекционных болезней, ректора учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университета», г. Гомель, Республика Беларусь,

Лиознова Дмитрия Анатольевича - доктора медицинских наук, профессора, директора федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация,

Морозова Сергея Юрьевича - доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией генной инженерии вирусов Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»,

Пеньевской Натальи Александровны - доктора медицинских наук, профессора кафедры эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместителя директора по научной работе федерального бюджетного учреждения науки «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,

Макарова Валентина Владимировича - кандидата биологических наук, начальника отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью федерального государственного бюджетного учреждения

«Центр стратегического планирования» Федерального медико-биологического агентства России,

Никитина Николая Александровича - доктора биологических наук, профессора кафедры вирусологии биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»,

Сергеева Александра Григорьевича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация.

Представленные отзывы положительные, замечаний не содержат. В них отмечается высокая научная и практическая ценность результатов исследований для эпидемиологии, вакцинологии и вирусологии. Отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора биологических наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается известностью специалистов и организации в области изучаемой проблемы и наличием у них научных публикаций, близких к изучаемой диссертантом проблеме.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработан широкий комплекс лабораторно-диагностических тестов, позволяющих верифицировать этиологический агент, устанавливать состав мутаций RBD-домена S белка SARS-CoV-2, выявлять антитела IgG к RBD и Nc и авидность.**

**выявлены** в Москве в период с марта 2020 по октябрь 2022 г. 11 статистически достоверно отличающихся между собой периодов, включающих 6 зарегистрированных волн подъема и спада заболеваемости COVID-19 (а также колебаний показателей смертности, количества госпитализаций, тяжести клинических проявлений), обусловленных в том числе периодической сменой доминирующих генетических вариантов возбудителя;

**проанализирована** динамика циркуляции основных генетических вариантов SARS-CoV-2 в период 2020–2022 г. в Москве. Показано нарастание со временем доли генетических вариантов с мутациями в RBD-домене S-белка, а также накопление дополнительных аминокислотных замен в составе RBD-домена в периоды циркуляции основных генетических вариантов. Установлено, что за первичным доминированием варианта Ухань вируса SARS-CoV-2 с мутациями в составе RBD домена генетический пейзаж вирусной популяции полностью изменился вследствие проникновения в Москву вариантов Дельта и Омикрон. Продемонстрировано доминирование в Москве уникального варианта Дельта AY.122, имеющего характерную комбинацию мутаций nsp2: K81N+ORF7a:P45L и мало распространенного за пределами РФ;

**показано**, что при циркуляции варианта Дельта в мазках, полученных от больных с COVID-19, на несколько порядков увеличивалась вирусная нагрузка, тогда как в случае ранних генетических вариантов относящихся к Омикрон (BA.1, BA.2, BA. 5) менялись антигенные характеристики, способствующие уходу вируса от воздействия нейтрализующих антител;

**изучено** формирование гуморального иммунного ответа в рамках рекомендованного режима вакцинации и ревакцинации вакциной Спутник V и установлена его напряженность в группах лиц, различающихся по возрасту и уровню антител перед ревакцинацией;

**показано** снижение специфического противовирусного иммунитета населения, которое объясняется закономерностями изменения состава циркулирующих вариантов вируса SARS-CoV-2 и мутациями в RBD домена Spike белке, что стало одной из причин повышения заболеваемости в Москве в различные периоды 2020 – 2022 г. и снижения эффективности вакцин Спутник V и Спутник Лайт;

**предложен** алгоритм оценки эффективности средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики в условиях смены доминирующих генетических вариантов возбудителя, в том числе для задач выбора антигенов в состав обновляемых вакцин;

**дополнен** блок эпидемиологического надзора полученными данными о молекулярно-генетических особенностях и динамики изменчивости возбудителей COVID-19 добавлением в Национальную базу данных геномных последовательностей вируса SARS-CoV-2 (VGARus) и международную базу GISAID более 2 000 полногеномных последовательностей и фрагментов гена Spike белка.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**  
**описана** целостная и разносторонняя картина влияния генетической изменчивости SARS-CoV-2 на эпидемический процесс COVID-19 в Москве и эффективность средств вакцинопрофилактики COVID-19, широко применявшихся в изучаемый период в РФ. Полученные в ходе выполнения работы данные указывают на то, что вопреки ожиданиям ученых на начальных этапах пандемии COVID-19, вирус оказался генетически существенно более пластичным. Новые варианты оказывали существенное влияние на интенсивность проявлений эпидемического процесса COVID-19, в том числе, благодаря способности избегать воздействия вируснейтрализующих антител. В период доминирования основных генетических вариантов происходило накопление субвариантов с дополнительными мутациями в RBD, а в случае основных вариантов Дельта

и Омикрон менялись не только антигенные характеристики за счет мутаций в RBD-домене, но также – вирусная нагрузка на слизистых носо- и ротоглотки у пациентов с COVID-19;

**установлено** на примере Москвы, что с каждым из сменявших друг друга основных вариантов вируса наблюдалось по два пика роста заболеваемости, разделенных периодом относительного благополучия, приходившемся на летние месяцы. Определена необходимость изучения роли сезонности как фактора, определяющего интенсивность эпидемического процесса COVID-19. Также в ряде случаев для объяснения изменений характеристик эпидемического процесса необходим учет напряженности иммунитета к SARS-CoV-2 в популяции. Показано изменение вирусологических и антигенных свойств новых вариантов, однако конкретный вклад в эпидемический процесс свойств этиологического агента и предсуществующего в популяции иммунитета требует отдельного изучения;

**показано**, что через полгода после вакцинации иммунологическая эффективность ревакцинации наблюдалась во всех возрастных группах и находилась в обратной зависимости от уровня антител перед ревакцинацией. Полученные количественные значения важны для теоретического обоснования защитного уровня антител в будущем и установления маркеров протективного иммунитета;

**доказано**, что вакцины Спутник V и Спутник Лайт обладали высокой эпидемиологической эффективностью в отношении исходных вариантов вируса, с заметным снижением в отношении варианта Дельта и выраженным снижением в случае варианта Омикрон, что обосновывает необходимость изменения состава вакцины (S-антигена), для сохранения эпидемиологической эффективности применяемых вакцин;

**обоснована** стратегия и тактика иммунопрофилактики COVID-19 на текущем этапе пандемии, подразумевающая использование ревакцинации

для предотвращения инфицирования, снижения тяжести заболевания и необходимости в госпитализации, а также внедрение алгоритма подготовки к смене антигенного состава вакцины путем подбора нового штамма SARS-CoV-2.

**Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов):**

**использованы** описательно-оценочные эпидемиологические методы исследования, включающие анализ интенсивных и экстенсивных показателей заболеваемости. Для каждого из основных генетических вариантов определяли эффективное репродуктивное число  $R_t$  и временной интервал, на протяжении которого оно составляло более 1, что указывало на продолжение роста заболеваемости в популяции. Для оценки эпидемиологической эффективности использовались протоколы, рекомендованные ВОЗ. Данные об иммунологических, антигенных и генетических свойствах, циркулирующих на момент проведения исследования вариантах возбудителя COVID-19 получали из локальных баз данных, а также российской базы геномов VGARus и международных NCBI и GISAID. Аналитические методы были использованы для расчета эпидемиологической эффективности вакцин и характеристики циркулирующих вариантов SARS-CoV-2, вирусологические методы включали изоляцию вируса SARS-CoV-2 и культивирование его *in vitro* с использованием культуры клеток VERO и HEK293(hACE2). Активность антител изучали с использованием реакции вируснейтрализации, в условиях *in vitro* на культурах клеток VERO E6 и HEK293(rhACE2);

**изложены положения**, указывающие на то, что в Москве за период 2020 – 2022 г. можно выделить 11 периодов эпидемического процесса COVID-19, в течение которых отмечается 6 волн подъема заболеваемости. Одна из основных причин волнообразного процесса – изменение состава доминирующих генетических вариантов;

показано, что разработанные тест-системы специфической диагностики COVID-19, в том числе системы ОТ-ПЦР, секвенирования RBD-домена, ИФА IgG к RBD и Nc, и реакция вирусной нейтрализации имеют важное значение для характеристики эффективности средств специфической профилактики и диагностики этого заболевания;

продемонстрировано, что снижение уровня специфического противовирусного иммунитета населения объясняется в том числе закономерностями изменения состава циркуляции основных генетических вариантов SARS-CoV-2 в Москве за период 2020 – 2022 г., начиная со второй волны роста заболеваемости, а также мутациями в составе последовательности RBD-домена, что стало причиной повышения заболеваемости и снижения эффективности вакцин Спутник Лайт и Спутник V;

показано, что иммунологическая эффективность применения бустерной вакцинации находится в обратной зависимости от уровня антител перед ее проведением. Введение одной бустерной дозы вакцины достаточно для повышения напряженности иммунитета у большинства лиц вне зависимости от возраста;

доказано, что вакцина Спутник V проявляет высокую эпидемиологическую эффективность в отношении доминировавших вариантов вируса SARS-CoV-2, циркулировавших до появления варианта Омикрон. Эпидемиологическая эффективность препарата Спутник V превышает 80%, по крайней мере, в течение шести месяцев после вакцинации. Однократная иммунизация препаратом Спутник Лайт обеспечивает высокую эпидемиологическую эффективность при вакцинации лиц до 60 лет (более 75%). Для лиц старше 60 лет первичная вакцинация должна включать две дозы. Вакцинация препаратом Спутник V дает высокую эпидемиологическую эффективность в группах риска: у людей, живущих с ВИЧ - более 60%; у медицинских работников - более 80%;

**показано**, что препараты Спутник V и Спутник Лайт проявляют высокую эффективность в отношении снижения тяжести течения в случае заболевания COVID-19, а также уменьшения показаний к госпитализации и реанимации вне зависимости от доминирующего варианта вируса, включая вариант Омикрон;

**продемонстрировано**, что в отношении варианта Омикрон происходит снижение эпидемиологической эффективности вакцины Спутник V до 54% через полгода после пика вакцинации, что указывает на необходимость включения в состав вакцины S-антигена варианта Омикрон;

**изучена** корреляция вирусной нагрузки и инфекционности SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 и сделан вывод, что использование антигенных (иммунохроматографических) экспресс-тестов, выявляющих Nc-белок SARS-CoV-2, эффективно для обнаружения выделителей инфекционного вируса, как в отношении исходных вариантов вируса, так и варианта Омикрон, что позволяет использовать их для оценки риска передачи вируса в популяции вне зависимости от статуса вакцинации;

**разработан** принципиальный алгоритм оценки эффективности средств вакцинопрофилактики в отношении новых вариантов SARS-CoV-2, в том числе для выбора актуализированных штаммов, который должен включать постоянный молекулярно-генетический мониторинг изменчивости возбудителя, расчет скорости логистического роста доли новых вариантов вируса, оценку вируснейтрализующей активности антител у вакцинированных лиц в отношении конкретных вариантов, определение вирусной нагрузки у вакцинированных заболевших, проверку эффективности защиты с использованием лабораторных животных, проведение оперативных и рутинных или плановых эпидемиологических исследований для подтверждения эффективности вариантов вакцин с измененным антигенным составом.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждаются тем, что:**

**обоснована** необходимость мониторинга и учета меняющихся свойств возбудителя COVID-19 для постоянной корректировки стратегии контроля за продолжающейся пандемией, в том числе для пересмотра применяющихся средств диагностики, вакцинопрофилактики и лечения;

**создана теоретическая основа** для дальнейшего совершенствования стратегии и тактики вакцинации и ревакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19 различных категорий граждан; обосновано применение ревакцинации для повышения эффективности их защиты;

**разработаны** методические подходы и тест-системы (в том числе, на основе методов ОТ-ПЦР, секвенирования RBD-домена, ИФА для детекции IgG к RBD и Nc, определения вируснейтрализующей активности), показавшие свою применимость для постоянного молекулярно-эпидемиологического мониторинга и надзора за эффективностью средств вакцинопрофилактики и диагностики COVID-19;

**проведена** сравнительная оценка коммерческих антигенных (иммунохроматографических) тестов, которая показала их высокую ценность по сравнению с ОТ-ПЦР при выявлении пациентов – источников возбудителя инфекции (выделяющих способный к инфицированию культуры клеток вирус). Ценность антигенных тестов сохранялась в условиях смены доминирующих генетических вариантов возбудителя;

**представлен** алгоритм постоянной оценки эффективности средств вакцинопрофилактики в условиях смены доминирующих генетических вариантов возбудителя. Предложенный алгоритм обеспечивает научный базис для оперативного принятия решений, касающихся актуального антигенного состава при формировании резерва вакцин. Новизна полученных в этом отношении разработок подтверждена рядом патентов,

которые могут быть использованы для совершенствования диагностики, вакцинопрофилактики и лечения COVID-19, а также для мониторинга контаминации различных образцов, включая пробы аэрозоля SARS-CoV-2;

**собрана** лабораторная коллекция изолятов SARS-CoV-2, охарактеризованных мазков и образцов сыворотки крови от вакцинированных и лиц ранее перенесших COVID-19, которые можно использовать в дальнейших фундаментальных и прикладных исследованиях;

**опубликованы** на сайте российской платформы геномных данных SARS-CoV-2 VGARus и международной платформе GISAID генетические последовательности SARS-CoV-2, полученные в рамках настоящего исследования, которые могут быть полезны для изучения особенностей эволюции вируса, и совершенствования средств диагностики, вакцинопрофилактики и лечения COVID-19;

**результаты** проведенных исследований эффективности вакцин использованы при подготовке документа "Временные методические рекомендации "Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" (утв. Минздравом России (от 24 августа 2021 г.);

**использованы** в работе созданной Приказом министра здравоохранения РФ «группы по оценке эпидемического потенциала новых штаммов вируса SARS-CoV-2 и его вариантов, и обоснованию эффективности вакцин» при подготовке изменений в Постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441 данные по снижению эффективности вакцины Спутник V в отношении варианта Омикрон;

**внедрены** в экспертную и лабораторно-диагностическую работу референс-центра по коронавирусной инфекции, действующего на базе НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России методические подходы и тест-

системы для обследования биологических образцов от пациентов с COVID-19 и вакцинированных лиц;

**зарегистрирован** в качестве изделия медицинского назначения для диагностики COVID-19 (регистрационное удостоверение РЗН 2020/10550 от 29 мая 2020 года) и используется для этиологической диагностики COVID-19 набор реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2;

**сформирован** пакет «ноу-хау» в виде комплекта оптимизированных пар праймеров, который используется для производства ОТ-ПЦР тест-системы на коммерческой основе;

**зарегистрирован** Государственный стандартный образец «СО инактивированного штамма «ГК2020/1» коронавируса SARS-CoV-2», который наряду с коллекциями инактивированных изолятов используются организациями для контроля точности диагностики и аттестации методик измерений концентрации РНК SARS-CoV-2.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

для экспериментальных работ получены статистически адекватное количество образцов биологического материала, полногеномных последовательностей вируса SARS-CoV-2, систематизирован и обработан с использованием различных статистических методов достаточный объем данных за весь период проведенного исследования;

**в работе использованы** широкий спектр статистических методов с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics вер. 26, GraphPad Prism вер. 8 и вер. 9.2, а также среда R вер. 4.1.1 с различными пакетами (ggstatsplot вер. 0.9.3, dplyr вер.1.0.9 и ggplot2 вер.3.3.5);

**использован** полный объем литературных данных по рассматриваемой тематике;

**Личный вклад соискателя** состоит в анализе данных литературы, планировании и проведении экспериментов, анализе полученных данных, подготовке к печати публикаций и написании диссертации. Основные

результаты диссертационной работы получены лично автором или при его непосредственном участии. Набор пациентов в исследования автором проводился в сотрудничестве с организациями департамента здравоохранения города Москвы, в том числе при участии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 департамента здравоохранения города Москвы» (проф. Л.В. Колобухина, проф. О.А. Бургасова), государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» (проф. С.В. Царенко и к.м.н. Д.С. Фомина), городской клинической больницы № 67 имени Л.А. Ворохобова департамента здравоохранения города Москвы (проф. А.С. Шкода и др.), государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы» (к.м.н. А.Г. Комаров), государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (проф. А.М. Годков). Все этапы диссертационного исследования выполнены автором лично, кроме конкретных результатов, полученных совместно с коллегами, что отражено в совместных публикациях научных статей. Самостоятельно проведен анализ, интерпретация и обобщение полученных результатов в контексте темы диссертации. Публикации подготовлены автором лично или при непосредственном участии по материалам собственных исследований. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

Результаты диссертационной работы были доложены лично автором на следующих мероприятиях: 1) Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020» (г. Москва, Россия); 2) II Национальном Конгрессе

«ЛАБРИН – 2020»: секция «Современные технологии в диагностике патогенных микроорганизмов – первый шаг к персонализированной медицине» (г. Москва, Россия); 3) Международных семинарах при участии представителей Китая, Таджикистана, Ирана (Онлайн); 4) Юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 135-летию основания РОДВК (пленарное заседание № 2. Новая коронавирусная инфекция: эпидемиология, профилактика и лечение) (г. Москва, Россия); 5) Форуме «ВИЧ 2020» (г. Москва, Россия); 6) Форуме «Россия-Швеция 2020» (Онлайн); 7) III Национальном Конгрессе «ЛАБРИН 2021» (г. Москва, Россия); 8) Конференции Ломоносов 2021 (г. Москва, Россия); 9) Международном научном онлайн-конгрессе «Здравоохранение в эпоху пандемии: опыт и достижения в борьбе с COVID-19» 2021 (г. Москва, Россия); 10) Научно-практической конференции, посвященной Всемирному Дню Метрологии 2021 (г. Москва, Россия); 11) Международной школе по радиобиологии 2021 (г. Обнинск, Россия); 12) VIII Форуме ректоров ведущих университетов России и Республики Корея (г. Москва, Россия); 13) Международной конференции «OpenBio 2021» (г. Новосибирск, Россия); 14) Форуме «FutureMed 2021» (г. Москва, Россия); 15) Форуме «Новомед 2021» (г. Москва, Россия); 16) Международном Симпозиуме «КОИПСС 2021» (г. Москва, Россия); 17) II Международном научно-практическом форуме «Технологии и инновации» 2022 (г. Астрахань, Россия), 18) Ceremony of the BRICS Vaccine R&D Center and Workshop on Vaccine Cooperation 2022 (г. Пекин, Китай (онлайн секция); 19) Форуме «ВИЧ 2022» (г. Москва, Россия); 20) Национальном конгрессе с международным участием «Национального здравоохранение 2022 (г. Москва, Россия); 21) Научно-практической конференции с международным участием «Всероссийский дискуссионный клуб COVID-19 UPDATE» 2022 (г. Москва, Россия); 22) IV Национальном Конгрессе «ЛАБРИН 2022» (г. Москва, Россия); 23) Совместном заседании рабочих групп «Здравоохранение» и «Экономика» по теме: «На пути к

здоровому обществу и экономике здоровья в эпоху COVID-19» в рамках Форума «Петербургский диалог» (г. Санкт-Петербург, Россия); 24) в рамках доклада на XII Съезде Общероссийской общественной организации «Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов» (г. Москва, Россия).

**Результаты исследования предназначены для применения в биологических, медицинских, клинических и научно-исследовательских учреждениях и могут быть использованы как для диагностики новой коронавирусной инфекции методами ОТ-ПЦР-РВ, так и для постоянной оценки эффективности специфических профилактических средств в отношении новых вариантов SARS-CoV-2 и выбора антигенов для включения в состав обновленной вакцины.**

**Заключение:**

Таким образом, 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 которой решены актуальные проблемы эпидемиологии и вирусологии: описаны проявления эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции (COVID-19), разработан и внедрен молекулярно-эпидемиологический мониторинг, дана оценка эффективности средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики COVID-19, что имеет важное социально-экономическое значение. По актуальности, научной новизне, практической значимости диссертация В.А. Гущина соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842

(в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, N 1024 от 28.08.2017, N 1168 от 01.10.2018, N 426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021, № 1690 от 26.09.2022, № 101 от 26.01.2023).

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 26 мая 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Гушину Владимиру Алексеевичу ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 14 докторов наук по специальности 3.2.2 – «эпидемиология» и 5 докторов наук по специальности 1.5.10 – «вирусология», участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 5 человек), проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета  
21.1.018.01,  
член-корреспондент РАН,  
доктор биологических наук, профессор

Т.В. Гребенникова

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
21.1.018.01,  
доктор медицинских наук, профессор



Е.В. Русакова

«26» мая 2023 г.