

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шуляковой Инны Вадимовны на тему «Варианты вакцины Гам-КОВИД-Вак для профилактики COVID-19», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.7. Иммунология (биологические науки) и 1.5.10. Вирусология (биологические науки)

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа И.В. Шуляковой посвящена научному обоснованию расширения возможностей применения вакцин линейки Гам-КОВИД-Вак и обновления их антигенного состава в условиях изменчивости SARS-CoV-2. Исследование объединяет оценку безопасности и иммуногенности вакцин у детей и подростков, изучение интраназального введения у взрослых и разработку системы лабораторного мониторинга. Такая постановка работы актуальна, поскольку изменение антигенных свойств возбудителя требует не только создания вакцин, но и последовательной проверки соответствия формируемого иммунного ответа циркулирующим вариантам вируса. Существенное значение имеет обоснование возрастных дозировок и подходов к формированию местного иммунного ответа на слизистых оболочках.

Научная новизна работы. Научная новизна определяется комплексом полученных автором данных о системном и мукозальном иммунном ответе при применении различных вариантов вакцины, а также результатами сопоставления нейтрализующей активности сывороток крови с защитным действием препаратов в экспериментальных моделях. У подростков 12–17 лет сравнительная оценка двух дозировок позволила обосновать выбор 1/5 взрослой дозы для дальнейшего исследования. У детей 6–11 лет показана иммуногенность препарата в дозе 1/10 взрослой дозы. При интраназальном введении взрослым выявлены увеличение антиген-специфических IgA в назальных смывах и формирование системного гуморального и клеточного ответа.

Особого внимания заслуживает разработанная система лабораторного мониторинга, объединяющая характеристику циркулирующих вариантов вируса, оценку нейтрализующей активности поствакцинальных сывороток и исследование защитного действия вакцины на животных. Выявлены снижение нейтрализующей активности сывороток и уменьшение защитного действия вакцины с исходным антигенным составом в экспериментальных моделях при исследовании ряда сублиний варианта Омикрон. Полученные результаты послужили основанием для обновления антигенного состава. Для вакцины, адаптированной к линии ХВВ варианта Омикрон SARS-CoV-2, показаны выраженное снижение вирусной нагрузки в легких животных и повышение нейтрализующей активности сывороток взрослых и подростков в отношении нескольких вариантов вируса.

Теоретическая значимость работы. Результаты расширяют представления о возрастных особенностях и динамике поствакцинального иммунного ответа, а также о соотношении антиген-специфических и вируснейтрализующих антител. Научный интерес представляют данные о широте нейтрализующей активности после введения вакцины с обновленным антигенным составом. Сопоставление иммунологических показателей с результатами экспериментальной оценки защиты вносит вклад в научное обоснование подходов к актуализации вакцин против изменчивых вирусных возбудителей.

Практическая значимость работы. По сведениям автореферата, результаты исследований использованы при регистрации вакцин Гам-КОВИД-Вак-М для подростков, Гам-КОВИД-Вак-Д для детей и интраназальной формы Гам-КОВИД-Вак для взрослых, а также при внесении изменений в регистрационные удостоверения препаратов с обновленным антигенным составом ХВВ. Практическую ценность имеет система лабораторного мониторинга, обеспечивающая получение данных для принятия решений об обновлении вакцин. В автореферате приведены сведения о 10 патентах Российской Федерации на изобретения.

С позиции разработки и доклинической оценки биомедицинских препаратов значимым результатом является включение экспериментальных моделей в систему принятия решений об актуализации вакцины. Оценка нейтрализующей активности сывороток дополнена измерением вирусной нагрузки в легких и, для соответствующих моделей, анализом выживаемости. Такое сопоставление позволяет оценить биологическое значение выявляемых иммунологических изменений и обосновать выбор препарата для дальнейшего клинического изучения.

Прикладную направленность работы усиливает организация исследований нейтрализующей активности с возможностью анализа большого числа образцов. Указанная в автореферате производительность до 2000 образцов сыворотки или плазмы крови в неделю характеризует масштаб выполненной организационной и методической работы. Это имеет значение для сопровождения клинических исследований и сравнительной оценки иммунного ответа в отношении сменяющихся вариантов возбудителя.

Достоверность и обоснованность результатов. Существенным достоинством исследования является сочетание экспериментальных и клинических подходов. Использованы иммунологические, вирусологические, молекулярно-генетические и биоинформатические методы; оценка иммунного ответа включает как гуморальное, так и клеточное звено. Важную доказательную основу составляет рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у подростков, в котором вакцину или плацебо получили 2167 участников. Исследование интраназального применения проведено с участием 400 добровольцев, распределенных в четыре группы. В автореферате представлены сведения об этическом одобрении исследований и применении статистических методов.

Представленные данные в целом подтверждают основные положения и выводы работы. Отсутствие серьезных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, характеризует благоприятный профиль безопасности в пределах изученных выборок и сроков наблюдения. Личный вклад автора

раскрыт в планировании и организации исследований, разработке и внедрении лабораторного мониторинга, анализе и обобщении результатов.

Оценка основных результатов исследования. В исследовании у подростков 12–17 лет при сопоставимом профиле безопасности двух дозировок более выраженные показатели гуморального и клеточного ответа послужили основанием для выбора 1/5 взрослой дозы. Достоинством данного этапа является использование взаимодополняющих показателей: содержания антиген-специфических антител, вируснейтрализующей активности и параметров Т-клеточного ответа. Последующее плацебо-контролируемое исследование подтвердило иммуногенность выбранной дозировки. Сероконверсия по вируснейтрализующим антителам сохранялась у подавляющего большинства обследованных участников до 180-го дня. Приведенная автором оценка эпидемиологической эффективности около 90% относится к условиям и периоду проведенного исследования и представляет самостоятельный практически значимый результат.

У детей 6–11 лет исследована вакцина в дозе 1/10 взрослой дозы: первый компонент получили 49 участников, второй – 48. Показаны формирование гуморального ответа и увеличение показателей антиген-специфического клеточного ответа, что послужило основанием для отказа от дальнейшего повышения дозировки. Научный интерес представляет сохранение высокой частоты сероконверсии по вируснейтрализующим антителам к 180-му дню на фоне снижения уровня RBD-специфических IgG. Эти наблюдения подчеркивают значение функциональной оценки антительного ответа наряду с определением содержания связывающих антител.

В исследовании интраназального применения вакцины у взрослых сравнение двухкомпонентной схемы, отдельных компонентов и плацебо позволило оценить иммуногенность различных схем введения. Показаны увеличение содержания антиген-специфических антител в сыворотке крови, повышение нейтрализующей активности и усиление клеточного ответа.

Существенным дополнением является выявление прироста антиген-специфических IgA в назальных смывах, характеризующего местный гуморальный иммунный ответ. Наиболее выраженные показатели по ряду исследованных параметров получены при введении обоих компонентов.

В рамках лабораторного мониторинга установлено, что снижение нейтрализующей активности сывороток в отношении новых вариантов вируса может сопровождаться неодинаковым сохранением отдельных показателей защиты животных. В частности, сохранение выживаемости при заражении вариантом BA.5 сочеталось с выявлением вируса в легких вакцинированных животных. Это подтверждает значение комплексной оценки защитного действия препарата с учетом нескольких экспериментальных конечных точек.

В исследованиях на сирийских хомяках сопоставлены исходная вакцина и препараты с обновленным антигенным составом. Получены данные о выраженном снижении вирусной нагрузки в легких при применении обновленных препаратов в отношении изученных вариантов Омикрон. Последующие открытые клинические исследования включали по 50 взрослых и подростков. Зарегистрированы прирост антиген-специфических IgG и повышение нейтрализующей активности сывороток в отношении ряда вариантов SARS-CoV-2, включая гетерологичные вакцинному. Эти результаты характеризуют иммуногенность и переносимость обновленной вакцины в изученных группах; их следует разграничивать с результатами оценки эпидемиологической эффективности.

Оценка содержания автореферата. Автореферат отражает основные направления исследования, содержит количественные результаты, таблицы и иллюстрации, позволяющие оценить объем выполненной работы. По приведенным сведениям, по теме диссертации опубликовано 23 научные работы, в том числе 14 статей в зарубежных журналах. Результаты представлены на научных конференциях.

По сведениям автореферата, диссертация изложена на 348 страницах, содержит 35 таблиц, 51 рисунок и 5 приложений; список литературы включает 417 источников. Структура исследования соответствует поставленным задачам, основные выводы соотносятся с представленными направлениями работы.

Дискуссионный вопрос. Представляется целесообразным уточнить порядок совместного применения серологических и экспериментальных критериев при принятии решения об обновлении антигенного состава вакцины. В автореферате приведены разные пороговые значения снижения нейтрализующей активности сывороток: восьмикратное и десятикратное; при этом для отдельных вариантов представлены только серологические данные. Уточнение данного положения сделало бы предложенный алгоритм лабораторного мониторинга более определенным. Указанный вопрос не снижает общей положительной оценки работы.

Заключение

Анализ представленного автореферата позволяет заключить, что диссертация Шуляковой Инны Вадимовны на тему «Варианты вакцины Гам-КОВИД-Вак для профилактики COVID-19» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема обоснования применения и адаптации вакцин линейки Гам-КОВИД-Вак для различных возрастных групп в условиях антигенной изменчивости SARS-CoV-2, имеющая существенное значение для иммунопрофилактики и здравоохранения.

По актуальности, научной новизне, объему исследований, теоретической и практической значимости, обоснованности основных положений и выводов работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Шулякова Инна

Вадимовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.7. Иммунология (биологические науки) и 1.5.10. Вирусология (биологические науки).

Заведующий отделом
фармакологии биомедицинских препаратов
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, д. б. н.

Безбородова Ольга Алексеевна

« 16 » октября 2026 г.

Подпись О.А. Безбородовой заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, к. б. н.

Жарова Елена Петровна

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.

Телефон: +7(495)150-11-22

E-mail: mnioi@mail.ru