

ОТЗЫВ

официального оппонента академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Куличенко Александра Николаевича на диссертацию Шуляковой Инны Вадимовны «Варианты вакцины Гам-КОВИД-Вак для профилактики COVID-19», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.7 – Иммунология (биологические науки) и 1.5.10 – Вирусология (биологические науки)

Появление и распространение новых инфекционных заболеваний – сегодня одна из наиболее актуальных проблем мирового сообщества, и представляет собой серьезное испытание для систем здравоохранения и медицинской науки. Пандемия, вызванная новым вирусом SARS-CoV-2 – яркое подтверждение этого. COVID-19 заставил в предельно сжатые сроки решать задачи, на которые в обычных условиях уходят годы: понять биологию нового патогена, создать средства диагностики, лечения и специфической профилактики, организовать их клиническую апробацию и массовое применение. В Российской Федерации была разработана и зарегистрирована одна из первых в мире вакцин: Гам-КОВИД-Вак. Уже в сентябре 2020 года было начато ее массовое применение. Однако, как показал весь последующий опыт пандемии, создание вакцины оказалось лишь первым, хотя и важнейшим, этапом решения проблемы: вирус SARS-CoV-2 продолжил активно эволюционировать, породив десятки антигенно значимых вариантов - от Альфа и Дельта до многочисленных сублиний варианта Омикрон. Перед разработчиками встала новая задача построения системы непрерывной адаптации вакцинного препарата к меняющемуся возбудителю, причем применительно к вакцине, уже введенной миллионам людей и составляющей основу национального календаря профилактических прививок по

эпидемическим показателям. Именно этой задаче и посвящена рецензируемая диссертационная работа.

Актуальность темы исследования

Актуальность темы не вызывает сомнений. В условиях непрерывной изменчивости вируса SARS-CoV-2 важной научной проблемой становится разработка воспроизводимого алгоритма «антигенный дрейф - смена антигенного состава». С целью ее решения автором предложен платформенный подход к созданию вакцин с возможностью оперативной актуализации антигенного состава. Не менее актуальны и остальные направления диссертационного исследования - расширение возрастных показаний вакцины на подростков и детей, ранее не охваченных иммунизацией, а также разработка интраназальной формы, обеспечивающей преимущественно мукозальный иммунитет. Именно такая постановка вопроса определяет актуальность и научную и практическую значимость выполненного исследования, выходящую далеко за рамки узкой прикладной задачи вакцинопрофилактики COVID-19.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа построена на значительном экспериментальном материале: пяти клинических исследований, доклинических исследованиях на двух видах лабораторных животных (hACE2-трансгенные мыши, сирийские хомяки) и обширном массиве серологических и биоинформатических данных.

Автор использует полный спектр уровней доказательности от анализа генома вируса до эпидемиологической эффективности, что подтверждает достоверность сделанных обобщений: выводы, полученные на основании лабораторного мониторинга, последовательно подтверждаются независимыми данными эпидемиологического наблюдения.

Статистическая обработка результатов проведена корректно. При сравнении выборок автор использовал параметрические либо непараметрические критерии в зависимости от нормальности распределения данных, уровень значимости во всех случаях задан на уровне 0,05.

Научная новизна исследования

Отдельного внимания заслуживает избранный автором методологический прием количественной формализации критериев эффективности вакцины в отношении новых вариантов вируса SARS-CoV-2: снижение титра ВНА не более чем в 8 раз, титр ВНА к новому варианту SARS-CoV-2 не ниже 30, снижение вирусной нагрузки у животных не менее чем на 2 lg, стопроцентная защита от летальной инфекции. По существу, автор переносит в область вакцин против коронавирусной инфекции логику, давно принятую в отношении вакцин против вируса гриппа, однако применительно к SARS-CoV-2 подобная система формализованных критериев ранее в явном виде не формулировалась и не была внедрена в практику принятия регуляторных решений.

Именно этот раздел, где выявленное к концу 2022 года снижение эффективности в отношении сублиний BA.5 и XBB послужило формальным основанием для актуализации антигенного состава, и последующая демонстрация восстановления эффективности вакцины (100%-й защитной эффективности обновленного препарата на животных моделях, а затем прироста антиген-специфических IgG в 10,7 раза у взрослых и в 15,2 раза у подростков в клинических исследованиях) является главным элементом научной новизны работы. Данные мониторинга 2023–2025 гг. (снижение ВНА менее чем в 3,25 раза и снижение вирусной нагрузки более чем на 3,4 lg в отношении XBB, BA.2.86, JN.1, KS.1) убедительно свидетельствуют, что предложенная система не только зафиксировала проблему, но и подтвердила правильность принятого решения ее актуализировать. Расширение показаний вакцины на детей,

подростков и интраназальный путь введения, безусловно, также представляет собой самостоятельный и ценный результат, содержащий элементы новизны, однако, на мой взгляд, вторичный по отношению к описанной выше системе мониторинга и актуализации антигенного состава.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы состоит в том, что она вносит вклад в развитие научных основ вакцинологии и иммунопрофилактики вирусных инфекций: сформулированные автором подходы к лабораторному мониторингу эффективности вакцин и своевременной актуализации их антигенного состава представляют собой обобщенную модель, применимую далеко за пределами конкретной вакцинной платформы. Практическая ценность исследования подтверждена внедрением его результатов: регистрацией трех новых лекарственных препаратов (Гам-КОВИД-Вак-М - ЛП-007632, Гам-КОВИД-Вак-Д - ЛП-008776, интраназальная форма Гам-КОВИД-Вак - ЛП-008005), внесением изменений в регистрационные досье вакцин с обновленным антигенным составом и включением обновленных препаратов в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям (приказ Минздрава России от 12.12.2023 № 677н). Разработанная система лабораторного мониторинга эффективности представляется готовым инструментом, применимым не только к вакцинам линейки Гам-КОВИД-Вак, но и, в перспективе, к другим вакцинным платформам против быстро эволюционирующих возбудителей.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Научные положения диссертации и полученные результаты соответствуют паспорту научной специальности 3.2.7 «Иммунология» (пункты 3, 6, 7 и 9 - изучение антигенной структуры и иммуногенности возбудителей и вакцинных препаратов, механизмов формирования поствакцинального

иммунитета, разработка и совершенствование методов иммунопрофилактики) и паспорту научной специальности 1.5.10 «Вирусология» (пункты 5, 7, 10 и 11 - изменчивость вирусов, взаимодействие вируса с иммунной системой хозяина, разработка и оценка эффективности противовирусных вакцин). Двойная специализация полностью оправдана характером выполненной работы, которая на равных основаниях опирается как на иммунологические, так и на вирусологические методы исследования.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 23 научные работы, в том числе 14 статей в рецензируемых зарубежных журналах и 2 работы в сборниках трудов международных конференций, получено 10 патентов Российской Федерации на изобретение. Результаты работы неоднократно докладывались на всероссийских и международных конференциях. Такой объем и характер публикационной активности полностью перекрывает содержание диссертации и соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям: каждое из положений, выносимых на защиту, подкреплено самостоятельной публикацией или патентом, а обзор литературы и методическая часть в значительной степени опираются на собственные ранее опубликованные данные автора.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена на 348 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», главу результатов собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, список литературы (417 источников, из них 23 отечественных и 394 зарубежных) и 5 приложений; иллюстрирована 35 таблицами и 51 рисунком. Тема диссертации утверждена на ученом совете

ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России 1 июня 2023 г., работа апробирована 19 сентября 2025 г. на совместной научной конференции отделов иммунологии, медицинской микробиологии, Государственной коллекции вирусов и генетики и молекулярной биологии бактерий указанного учреждения.

В главе Введение автор приводит обоснование актуальности исследования и обосновывает три направления работы: расширение охвата вакцинацией разных возрастных групп, использование разных путей введения (внутримышечного и интраназального) и постоянный мониторинг эффективности вакцин с обновлением антигенного состава при ее снижении. Личный вклад автора раскрыт подробно и корректно: обозначены как этапы, выполненные лично соискателем, так и вклад соисполнителей.

Обзор литературы подробно отражает вопросы, затронутые в диссертации, современное состояние проблемы антигенной изменчивости SARS-CoV-2 и подходов к обновлению состава вакцин; отдельно хотелось бы отметить корректное и взвешенное сопоставление отечественной платформы с зарубежными аналогами, которое само по себе имеет самостоятельную справочную ценность и могло бы быть опубликовано отдельно.

Глава результатов собственных исследований последовательно и логично проводит читателя от клинических исследований в младших возрастных группах и интраназальной формы к вирусологическому блоку - лабораторному мониторингу эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак в исходном антигенном составе и его последующей актуализации, что соответствует общей логике поставленных задач.

В главе 2 автор приводит информацию по используемым материалам и методам. Представлена подробная информация о работе с живым вирусом в условиях BSL-3, титрованию по TCID₅₀ и подтверждению методом ПЦР, описывает методы определения вирусной нагрузки, оценки антиген-

специфических IgG и IgA и оценки клеточного иммунного ответа. В конце раздела автор приводит информацию о проведенных клинических исследованиях, которые были выполнены по пяти протоколам в соответствии с ICH GCP и правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС и одобрены Минздравом России и локальными этическими комитетами.

В главе 3 автор приводит результаты собственных исследований. Глава разделена на восемь разделов. Разделы 3.1-3.3 посвящены клиническим исследованиям вакцин у подростков, у детей и в форме назального спрея у взрослых, в каждом разделе приведено описание группы добровольцев, а также результаты исследования безопасности и иммуногенности препарата. Разделы 3.4-3.6 описывают систему лабораторного мониторинга, ее применение к исходной вакцине и исследование обновленной вакцины на животных. Разделы 3.7 и 3.8 содержат описание результатов клинических исследований вакцины с обновленным составом и мониторинг ее эффективности.

В главе «Обсуждение результатов» автор приводит обсуждение полученных результатов, сопоставляет результаты исследования с литературными данными, обосновывает выбор гликопротеина S вируса SARS-CoV-2 и выделяет два отличия Гам-КОВИД-Вак от зарубежных вакцин: гетерологичную схему из двух разных аденовирусных векторов и ген гликопротеина S в нативной, нестабилизированной форме. Проводится сравнение профиля безопасности вакцин Гам-КОВИД-Вак-М и Гам-КОВИД-Вак-Д у подростков и детей, соответственно, с данными по мРНК-вакцинам, а также сравнение назальной формы вакцины Гам-КОВИД-Вак с другими интраназальными вакцинами и предлагается сочетать внутримышечное и интраназальное применение вакцин. Далее проведено обсуждение эволюции возбудителя и обоснование необходимости непрерывного мониторинга эффективности вакцин, которые в качестве антигена используют гликопротеин

S. Автор также проводит сопоставление результатов по безопасности и иммуногенности вакцин Гам-КОВИД-Вак и Гам-КОВИД-Вак-М с обновленным составом с результатами исследования мРНК-вакцин с обновленным составом.

В финальной части работы представлены общее заключение и выводы, в которых систематизированы ключевые результаты проведенного исследования

Основные замечания и вопросы по рассматриваемой работе

Принципиальных замечаний нет. В порядке дискуссии хотел бы задать автору несколько вопросов, возникших при ознакомлении с диссертацией.

1) Какие свойства (компоненты) патогена являются, на Ваш взгляд, ключевыми, чтобы для него можно было бы предположить аналогичную систему мониторинга эффективности вакцин?

2) Если у 20 % детей 6-11 лет, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак-Д не детектирована пролиферация $CD4^+/CD8^+$ Т-лимфоцитов, вы считаете, что у них не сформировался адаптивный иммунитет или всё равно относите их к группе с «индуцированным иммунитетом» по другим показателям иммуногенности вакцины?

3) Какие значения уровней антиген-специфических IgG, ВНА и интенсивности антиген-индуцированной пролиферации $CD4^+/CD8^+$ Т-лимфоцитов или других иммунологических показателей позволяют прогнозировать формирование у привитого протективного иммунитета, обеспечивающего защиту от заболевания COVID-19 или тяжелого течения инфекции? По результатам исследований, какие показатели активности специфического иммунитета имеют наибольшую диагностическую ценность?

4) При появлении нового варианта вируса SARS-CoV-2 можно ли на основе анализа аминокислотной последовательности белка S предположить насколько эффективна будет вакцина с текущим антигенным составом? Есть ли

критерии по количеству аминокислотных замен или сайтам аминокислотных замен?

Поставленные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую высокую оценку научного уровня и практической значимости выполненного исследования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере отражает содержание, структуру, основные результаты и выводы диссертационной работы, оформлен в соответствии с установленными требованиями и не содержит расхождений с текстом диссертации по существу изложенных научных положений.

Заключение

Диссертация Инны Вадимовны Шуляковой на тему «Варианты вакцины Гам-КОВИД-Вак для профилактики COVID-19» представляет собой завершенную, самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, в которой на большом клиническом, доклиническом и лабораторном материале решена крупная научная проблема, имеющая существенное значение для иммунологии и вирусологии, - обоснование и практическая реализация подхода к оперативной адаптации вакцины против антигенно изменчивого возбудителя. По актуальности, научной новизне, высокому научно-методическому уровню, совокупности новых научных результатов и научно-практической значимости диссертационная работа Шуляковой Инны Вадимовны «Варианты вакцины Гам-КОВИД-Вак для профилактики COVID-19» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, согласно п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ

№ 415 от 18.03.2023 г., № 1786 от 26.10.2023 г., № 62 от 25.01.2024 г. и № 1382 от 16.10.2024 г.), а ее автор, Шулякова Инна Вадимовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.7 - Иммунология (биологические науки) и 1.5.10 - Вирусология (биологические науки).

Официальный оппонент:

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
Врио директора ФКУЗ
«Ставропольский научно-исследовательский
противочумный институт» Роспотребнадзора

Куличенко Александр Николаевич

«18» 09 2026 г.

Место работы: Федеральное казенное учреждение здравоохранения
«Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека. 13-15.

Адрес: 355035, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15.

Телефон: +7 (8652) 26-03-12.

Адрес электронной почты: post@snipchi.ru

Подпись А.Н. Куличенко удостоверяю

Ученый секретарь ФКУЗ Ставропольский
научно-исследовательский противочумный
институт Роспотребнадзора
кандидат биологических наук

Красовская Т.Л.