

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук

Гудимы Георгия Олеговича на диссертацию

Шуляковой Инны Вадимовны

«Варианты вакцины Гам-КОВИД-Вак для профилактики COVID-19»

на соискание ученой степени доктора биологических наук

по специальностям «3.2.7. Иммунология» и «1.5.10. Вирусология»

Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19 показала, что для возбудителей с высокой скоростью эволюции создание эффективной вакцины само по себе не решает проблему на длительную перспективу. С целью сдерживания распространения возбудителя в популяции и предотвращения развития заболевания или снижения его тяжести важно проводить вакцинацию различных возрастных групп (включая младшие возрастные группы), с целью формирования коллективного иммунитета. Также важно с помощью вакцинации индуцировать не только системный, но и локальный иммунный ответ в районе входных ворот проникновения инфекции. По мере увеличения иммунной прослойки в популяции (переболевшие и вакцинированные) и появления новых генетических вариантов SARS-CoV-2 возникает проблема расхождения антигенного состава вакцинных препаратов и антигенами циркулирующих вариантов вирус. В этих условиях принципиально важным становится не только совершенствование подходов к формированию и поддержанию поствакцинального иммунитета, но и постоянный лабораторный мониторинг эффективности вакцин в отношении новых вариантов возбудителя, что позволит своевременно выявлять снижение эффективности вакцинации и обосновать необходимость обновления антигенного состава вакцинного препарата. В совокупности эти направления соответствуют как современным

фундаментальным направлениям иммунологии и вирусологии, так и практическим задачам вакцинопрофилактики.

Соответствие темы диссертации паспортам научных специальностей

Диссертационная работа полностью соответствует паспортам заявленных научных специальностей: по специальности «3.2.7 «Иммунология» – направления исследований 3, 6, 7, 9; по специальности «1.5.10 Вирусология» – направления исследований 5, 7, 10, 11 паспорта научной специальности.

Основные результаты диссертационной работы

В диссертационной работе получены оригинальные научные данные, совокупность которых позволила обосновать адаптивный подход к применению вакцины Гам-КОВИД-Вак в условиях изменчивости SARS-CoV-2. В результате были расширены возможности применения вакцины Гам-КОВИД-Вак у различных возрастных групп и при различных способах иммунизации.

В клинических исследованиях с участием подростков 12-17 лет показано, что вакцина Гам-КОВИД-Вак-М (1/5 от взрослой дозы) имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости, индуцирует вирус-специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ и обеспечивает эпидемиологическую эффективность около 90%, которая сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, несмотря на смену циркулирующих вариантов SARS-CoV-2. Это послужило основанием регистрации вакцины Гам-КОВИД-Вак-М для применения у подростков.

Последующее клиническое исследование показало, что вакцина Гам-КОВИД-Вак-Д (доза 1/10 от взрослой) у детей 6-11 лет показала благоприятный профиль безопасности и индуцировала более выраженный гуморальный иммунный ответ, чем у подростков, что позволило отказаться от эскалации дозы.

По результатам исследования вакцина Гам-КОВИД-Вак-Д была зарегистрирована для применения у детей.

Интраназальное введение вакцины Гам-КОВИД-Вак у взрослых добровольцев приводило к индукции не только системного, но и мукозального противовирусного иммунитета. В группе добровольцев, получивших оба компонента вакцины, на 42 день после завершения курса вакцинации сероконверсия, оцениваемая по вирус-нейтрализующей активности, достигла 81,2%, при оценке по антиген-специфическим IgA в назальных смывах – 76,9%. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. На основании этих данных вакцина Гам-КОВИД-Вак в форме назального спрея зарегистрирована для применения у лиц старше 18 лет.

Важным результатом работы стала разработка системы лабораторного мониторинга эффективности вакцины в отношении новых вариантов SARS-CoV-2, основанной на следующих количественных критериях: снижение титра вирус-нейтрализующих антител не более чем в 8 раз; титр вирус-нейтрализующих антител не ниже 30; снижение вирусной нагрузки в легких вакцинированных животных не менее, чем на 2 lg; 100%-ная защита от летальной инфекции. С помощью этой системы прослежена динамика утраты эффективности исходного состава вакцины, основанной на штамме Ухань, по мере смены циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 – от практически полного сохранения защиты в отношении штаммов Альфа, Бета, Гамма и Дельта до ее критического падения в отношении сублиний штамма Омикрон (снижение титра вирус-нейтрализующих антител более чем в 40 раз для ХВВ и JN.1, снижение вирусной нагрузки у животных менее 2 lg начиная с варианта BA.5). Эти данные послужили основанием для решения об обновлении антигенного состава вакцины в начале 2023 года.

Эффективность обновленного состава (ХВВ) была подтверждена сначала в моделях на животных, где вакцина обеспечивала снижение вирусной нагрузки

в отношении варианта ХВВ.1.9.1 более чем на 5 lg против 0,92 lg у исходного состава, а затем в клинических исследованиях с участием взрослых и подростков – сероконверсия, оцениваемая по вирус-нейтрализующей активности в отношении широкого спектра вариантов SARS-CoV-2 (от ХВВ.1 до KS.1), была достигнута у 96% взрослых и 94% подростков. На основании этих данных были внесены изменения в регистрационные удостоверения вакцин Гам-КОВИД-Вак и Гам-КОВИД-Вак-М и в гражданский оборот были выпущены препараты с обновленным антигенным составом.

Лабораторный мониторинг, проведенный в 2023-2025 гг., показал, что актуализированная вакцины Гам-КОВИД-Вак ХВВ сохраняет эффективность в отношении последующих вариантов – BA.2.86, JN.1, KS.1 и XFG.3. Снижение вирус-нейтрализующей активности в сыворотках добровольцев не превышало 6,5 раз, а снижение вирусной нагрузки у животных оставалось на уровне не менее 3,45 lg. Это подтверждает, что выбранная стратегия адаптивного обновления состава вакцины обеспечивает устойчивость к последующей эволюции возбудителя.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов обеспечивается четкой формулировкой целей и задач исследования, проработанным планом, применением адекватных методов исследования, достаточным объемом экспериментального и клинического материала. Полученные данные обработаны с применением адекватных методов математической статистики, их достоверность подтверждена.

Научная новизна диссертационной работы

Приоритетные данные, полученные в результате комплексного исследования, обладают несомненной научной новизной. Впервые установлены

безопасность и иммуногенность вакцин линейки Гам-КОВИД-Вак в возрастных группах, ранее не охваченных вакцинацией исходным препаратом. Для подростков 12-17 лет и детей 6-11 лет определены дозовые режимы, обеспечивающие индукцию выраженного специфического иммунного ответа при благоприятном профиле безопасности. Значимый раздел работы посвящен интраназальному применению вакцины – показано формирование вирус-специфического клеточного и гуморального иммунного ответа, включая специфические IgA, выявляемые в назальных смывах.

Важной частью диссертации является раздел, связанный с лабораторным мониторингом. Автором прослежено изменение нейтрализующей активности сывороток вакцинированных лиц и протективной эффективности вакцины по мере появления антигенно удаленных вариантов SARS-CoV-2. Полученные результаты позволили перейти от качественного наблюдения за снижением активности к использованию количественных критериев, на основании которых может приниматься решение о необходимости изменения антигенного состава вакцины. Несомненным достоинством работы является экспериментальная проверка концепции обновления вакцины: после выявления существенного снижения эффективности исходного препарата антигенный состав был актуализирован, для обновленного варианта продемонстрированы иммуногенность и протективная активность, а дальнейший мониторинг показал сохранение эффективности вакцины в отношении последующих вариантов SARS-CoV-2.

Теоретическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы заключается в развитии представлений о формировании и динамике поствакцинального иммунного ответа против SARS-CoV-2 и в разработке концептуального подхода, направленного на

поддержание эффективности вакцины в условиях достаточно быстрой изменчивости возбудителя.

В работе продемонстрирована различная кинетика накопления и элиминации антиген-специфических и вирус-нейтрализующих антител у вакцинированных добровольцев, что расширяет представления о формировании гуморального поствакцинального иммунитета и его временной динамике.

Биоинформатический анализ вариабельности поверхностного гликопротеина S на протяжении 2020-2025 гг. в сопоставлении с данными об эффективности вакцины позволил связать эволюционные изменения возбудителя со снижением защитных свойств препарата, что дает обоснование необходимости периодического обновления антигенного состава вакцин против быстро эволюционирующих вирусов.

В диссертационном исследовании было продемонстрировано, что вакцинация препаратом с обновленным антигенным составом индуцирует формирование гуморального ответа широкой специфичности, который сопровождался образованием не только вирус-нейтрализующих антител против гомологичного варианта вируса, но и кросс-реактивных вирус-нейтрализующих антител против гетерологичных вариантов вируса (JN.1, KS.1 и др.).

Разработанная система лабораторного мониторинга, основанная на сопоставлении количественных иммунологических и вирусологических критериев, формирует методологическую основу для своевременного принятия решений об актуализации состава вакцин – подход, который может быть применен для других платформы вакцин против антигенно изменчивых возбудителей.

Сформулированные подходы к оценке и прогнозированию эффективности антиковидных вакцин, а также к их адаптивному обновлению, вносят существенный вклад в развитие научных основ вакцинологии и иммунопрофилактики вирусных инфекций.

Научно-практическая значимость исследования

Результаты диссертационной работы не только расширяют представления о поствакцинальном иммунитете и механизмах утраты протективной эффективности вакцин при антигенном дрейфе возбудителя, но и непосредственно внедрены в систему разработки, регистрации и применения вакцин для профилактики COVID--19.

По результатам клинических исследований вакцины Гам-КОВИД-Вак-Д и Гам-КОВИД-Вак-М были зарегистрированы для медицинского применения. Их внедрение в клиническую практику позволило расширить специфическую профилактику COVID-19 на младшие возрастные группы (с 6 лет), которые ранее не были охвачены вакцинацией. Регистрация вакцины Гам-КОВИД-Вак для интраназального применения у взрослых позволило расширить арсенал доступных схем иммунизации и обеспечить формирование мукозального иммунитета в районе входных ворот инфекции, дополняющего системный иммунный ответ.

Разработанная система лабораторного мониторинга эффективности вакцины в отношении новых вариантов SARS-CoV-2 представляет собой готовый к практическому применению инструмент, который позволяет на основе сопоставимых количественных критериев (снижение титра вирус-нейтрализующих антител, снижение вирусной нагрузки у животных, показатель выживаемости) оперативно выявлять снижение защитных свойств вакцинного препарата и принимать решение о необходимости актуализации его антигенного состава. Именно эта система обеспечила своевременное выявление критического падения эффективности исходного состава вакцины в отношении варианта ХВВ и легла в основу его последующего обновления.

Результаты исследований вакцины с обновленным антигенным составом были использованы при внесении изменений в регистрационные удостоверения

вакцин Гам-КОВИД-Вак и Гам-КОВИД-Вак-М, а сами препараты с обновленным составом введены в гражданский оборот для вакцинации населения в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Технические и технологические решения, реализованные в ходе получения препаратов с обновленным антигенным составом, защищены 10 патентами Российской Федерации на изобретение.

Таким образом, в результате проведенного исследования создан алгоритм поддержания эффективности вакцины, который может быть использован как для дальнейшего сопровождения вакцин линейки Гам-КОВИД-Вак, так и для разработки и мониторинга эффективности других вакцин против быстро эволюционирующих возбудителей инфекционных заболеваний.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация построена по традиционному плану и включает разделы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список литературы» и приложения. Диссертационная работа изложена на 348 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц, 51 рисунок и 5 приложений. Список литературы включает 417 источников, том числе 23 отечественных и 394 зарубежных.

Во введении рассмотрена актуальность темы исследования, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования. Также охарактеризованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, внедрение результатов исследования в практику, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, информация об апробации работы, публикациях, личном вкладе авторов, а также соответствие темы диссертации паспорту научной специальности.

В главе «Обзор литературы» подробно описаны особенности течения COVID-19 у различных групп населения, особенности структурной организации и жизненного цикла возбудителя, особенности формирования иммунного ответа как после перенесенной инфекции и после вакцинации, а также возможности уклонения возбудителя от постинфекционного и поствакцинального иммунного ответа. В конце первой главы обоснована важность исследований возможности применения вакцин у младших возрастных групп, исследований формирования мукозального противовирусного иммунного ответа и необходимость непрерывного мониторинга эффективности противоковидных вакцин в отношении циркулирующих вариантов возбудителя.

В главе «Материалы и методы» описаны используемое оборудование, вирусы, клеточные линии, лабораторные животные, антитела и рекомбинантные белки, среды и растворы, диагностические наборы и иммунобиологические препараты. Приведено описание методов исследования: работа с жизнеспособным вирусом SARS-CoV-2 (наработка и характеристика вирусных стоков), заражение животных, вывод их из эксперимента и анализ вирусной нагрузки в органах, методов оценки поствакцинального гуморального (антиген-специфические антитела и вирус-нейтрализующие антитела) и клеточного иммунитета, а также статистических и биоинформатических методах. Отдельно приведена информация о клинических исследованиях (утвержденные протоколы, количество добровольцев, сроки проведения исследований). В приложении к диссертации приведены синопсисы каждого клинического исследования.

В третьей главе описаны результаты собственных исследований. Рассмотрены исследования вакцины с участием подростков и детей, исследования интраназальной формы вакцины, лабораторная оценка эффективности исходного антигенного состава в отношении сменяющихся

вариантов SARS-CoV-2, обоснование обновления антигенного состава и изучение обновленного препарата.

Следует отметить четкость представления данных по клиническим исследованиям. В каждом разделе приводится краткое описание дизайна исследования, перечень медицинских организаций, на базе которых проводилось исследование, характеристика добровольцев, описание результатов по оценке безопасности и иммуногенности препарата. При оценке поствакцинального иммунного ответа у детей и подростков проведено сравнение с уровнем иммунного ответа у взрослых, а также сравнительный анализ уровня иммунного ответа у детей и подростков различных возрастных когорт. Также проведено сравнение кинетики иммунного ответа не только у добровольцев различных возрастных когорт, но и у добровольцев с различным серологическим статусом на входе в исследование.

В главе «Обсуждение» проанализированы полученные результаты, проведено сравнение полученных данных с данными литературы. Полученные результаты послужили основанием для регистрации трех вакцинных препаратов и для внесения изменений в регистрационные удостоверения двух вакцинных препаратов, что подтверждает не только научное, но и прикладное значение выполненной работы.

Работа завершается заключением, в котором отражены итоги и перспективы дальнейших исследований, и 6 выводами, которые в полной мере отражают результаты исследования. Выводы диссертации полностью обоснованы результатами исследования и четко сформулированы.

По материалам диссертации опубликовано 23 научные работы, в том числе 19 статей в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций, и 4 публикации в сборниках трудов международных конференций. По результатам

исследования получено 10 патентов РФ на изобретение. Материалы диссертации прошли апробацию на профильных научных мероприятиях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ на вопрос, возникший при ознакомлении с диссертацией:

Всемирная организация здравоохранения публикует собственные рекомендации по обновлению состава противокоронавирусных вакцин. Сопоставляли ли сроки и обоснование обновления антигенного состава вакцины Гам-КОВИД-Вак, полученные с помощью разработанной системы мониторинга, с международными рекомендациями по составу вакцин, и совпадали ли выбранные варианты с рекомендованными на тот момент ВОЗ антигенами?

Вопрос носит дискуссионный характер и не снижает общей положительной оценки диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Шуляковой Инны Вадимовны «Варианты вакцины Гам-КОВИД-Вак для профилактики COVID-19» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям «3.2.7. Иммунология» и «1.5.10. Вирусология» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой на основании проведенных автором комплексных клинических, иммунологических и вирусологических исследований сформулированы теоретические положения, имеющие важное значение для иммунологии и вирусологии: внесен существенный вклад в развитие и совершенствование вакцинопрофилактики COVID-19 в условиях антигенной изменчивости SARS-CoV-2, что имеет фундаментальную значимость для современной иммунологии и вирусологии и способствует эффективному внедрению новых вакцинных препаратов и методических приемов в медицинскую практику.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, в актуальной редакции), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям «3.2.7. Иммунология» и «1.5.10. Вирусология».

Официальный оппонент:

заведующий лабораторией физиологии

иммунитета и аллергии

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ аллергологии и иммунологии»

ФМБА России,

доктор биологических наук

Гудима Георгий Олегович

«21» 09 2026 г.

Подпись д.б.н. Гудимы Георгия Олеговича заверяю

Заместитель директора

по безопасности и кадрам

В.В. Макаров

Государственный научный центр – федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-медицинский исследовательский центр аллергологии и иммунологии» Федерального медико-биологического агентства. 115522, г.Москва, Каширское шоссе, дом 24. Тел.: +7 (499) 311-67-78. Эл. почта: info@nrcii.ru