

ОТЗЫВ

официального оппонента, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, Кудлая Дмитрия Анатольевича 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)

Актуальность темы исследования. Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, остается одним из наиболее значимых вызовов для мирового здравоохранения последних лет: несмотря на завершение пандемии, возбудитель продолжает циркулировать в популяции, регулярно формируя новые антигенные варианты, ригидные в отношении постинфекционного и поствакцинального иммунитета. В этих условиях центральной научной и практической проблемой становится разработка инструментов, позволяющих поддерживать эффективность уже применяемых вакцин на фоне непрерывной эволюции возбудителя, расширять контингент вакцинируемых (дети, подростки), изменять пути введения препарата (как пример - интраназальный, обеспечивающий мукозальный иммунитет). Диссертационная работа Шуляковой И.В. напрямую отвечает на эти вызовы, объединяя три направления:

- 1) расширение применения вакцины Гам-КОВИД-Вак на младшие возрастные группы и на альтернативный (интраназальный) путь введения,
- 2) создание системы лабораторного мониторинга, позволяющей оперативно оценивать снижение эффективности вакцины в отношении новых вариантов вируса
- 3) экспериментальное и клиническое обоснование стратегии адаптивного обновления антигенного состава вакцины.

Актуальность темы дополнительно подтверждается тем, что результаты работы непосредственно использованы при государственной регистрации трех вакцинных препаратов линейки Гам-КОВИД-Вак и при внесении изменений в регистрационные досье вакцин с обновленным антигенным составом.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научные положения и выводы основаны на обширном фактическом материале, полученном с использованием современных методов: вирусологических, иммунологических, молекулярно-биологических, биоинформационных и статистических. Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, с использованием разнообразных моделей, большого объема данных, полученных в доклинических и клинических исследованиях. Достоверность основных положений обеспечивается использованием современных методов, адекватных контролей, клинических и экспериментальных моделей, статистической обработкой данных и согласованностью результатов, полученных различными методическими подходами. Выводы непосредственно следуют из представленных результатов и соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна исследования. Научная новизна работы заключается в реализации адаптивного подхода к формированию популяционного иммунитета в условиях антигенной изменчивости возбудителя. В рамках исследований были продемонстрированы безопасность и иммуногенность вакцины Гам-КОВИД-Вак в младших возрастных группах (сначала 12-17 лет, затем 6-11 лет). Отдельно продемонстрирована безопасность и иммуногенность вакцины Гам-КОВИД-Вак при интраназальном способе доставки у взрослых, где показана индукция не

только системного, но и локального мукозального иммунитета. Важно отметить научную новизну, которая заключается в разработке и внедрении оригинальной системы лабораторного мониторинга эффективности вакцины в отношении новых вариантов SARS-CoV-2. Система лабораторного мониторинга основана на количественных пороговых критериях. Именно эта система позволила своевременно выявить критическое снижение эффективности исходного состава вакцины в отношении варианта ХВВ вируса SARS-CoV-2 и обосновать его последующее обновление с экспериментальным и клиническим подтверждением восстановления протективных свойств препарата.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о динамике и широте поствакцинального иммунного ответа в отношении вируса SARS-CoV-2 у различных возрастных групп населения. Практическая значимость работы заключается в государственной регистрации вакцин Гам-КОВИД-Вак-М (подростки 12-17 лет) и Гам-КОВИД-Вак-Д (дети 6-11 лет), а также назальной формы вакцины для лиц старше 18 лет. Отдельного внимания заслуживает и разработанный алгоритм смены антигенного состава противоковидных вакцин в условиях антигенного дрейфа возбудителя. Разработанная система лабораторного мониторинга эффективности используется на практике для обоснования решений об актуализации антигенного состава вакцин, а полученные в ее рамках данные непосредственно легли в основу обновления состава вакцин линейки Гам-КОВИД-Вак в отношении варианта ХВВ. Результаты работы защищены 10 патентами Российской Федерации на изобретение, что дополнительно свидетельствует об их прикладной ценности.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей.

Установленные автором результаты и научные положения обладают новизной, теоретической и практической значимостью и соответствуют пунктам 3, 6, 7 и 9 паспорта научной специальности 3.2.7. «Иммунология» (биологические науки) и пунктам 5, 7, 10 и 11 паспорта научной специальности 1.5.10. «Вирусология» (биологические науки).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. Основные результаты работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях и защищены патентами Российской Федерации на изобретение в объеме, достаточном для диссертации на соискание ученой степени доктора наук: по материалам диссертации опубликовано 23 научные работы, включая 14 статей в рецензируемых зарубежных журналах, получено 10 патентов на изобретение. Опубликованные работы и содержание автореферата соответствуют основным научным положениям диссертации.

Структура и содержание диссертации. Работа изложена на 348 страницах машинописного текста, включает разделы :введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, список сокращений, список литературы (417 источников, из них 23 отечественных и 394 зарубежных) и 5 приложений; иллюстрирована 35 таблицами и 51 рисунком. Структура работы логична и соответствует общепринятым требованиям к диссертациям такого профиля. Во введении автором представлены актуальность исследования, степень разработанности темы исследования, сформулированы цели и задачи, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, внедрение результатов исследования, описаны методология и методы

исследования, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, а также степень достоверности и апробация результатов. В главе 1 автором представлена обширная информация о возбудителе COVID-19, его происхождении, структуре вириона и генома, репродуктивном цикле, функциях различных белков вируса, эволюционной изменчивости вируса. Далее автор приводит описание особенностей течения COVID-19, приводя данные по эволюции симптомов заболевания, клинической картине у лиц различных возрастных групп, а также о влиянии различных коморбидных состояний на клиническую картину и исход COVID-19. Отдельно автор рассматривает вопросы специфического постинфекционного и поствакцинального иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2, а также вопросы специфической иммунопрофилактики (вакцины и препараты на основе антител). В главе 2 представлены материалы и методы исследования. Описаны вирусы, клеточные линии, лабораторные животные, антитела и рекомбинантные белки, среды и растворы для культивирования эукариотических клеток, реактивы и наборы реагентов, а также используемые иммунобиологические препараты. Представлен широкий спектр методов исследования, включающий биоинформатические, молекулярно-биологические, вирусологические, иммунологические, статистические методы, методы работы с лабораторными животными и приведены данные о клинических исследованиях. В главе 3 подробно представлены результаты собственных исследований: представлены результаты исследования безопасности и иммуногенности вакцины Гам-КОВИДВ-Вак-М у подростков 12-17 лет и вакцины Гам-КОВИД-Вак-Д у детей 6-11 лет, приведены результаты исследования безопасности и иммуногенности вакцины Гам-КОВИД-Вак при интраназальном применении у взрослых, приведены данные о разработке системы лабораторного мониторинга эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении новых вариантов вируса SARS-CoV-2, а также результаты доклинических и клинических исследований

вакцины Гам-КОВИД-Вак с обновленным антигенным составом. В следующей главе проведено обсуждение полученных в исследовании результатов в контексте с данными литературы по теме диссертации. Работа завершается общим заключением и выводами, которые обобщают основные результаты исследования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации: структуру работы, объем экспериментального материала, основные результаты и сформулированные на их основе выводы.

Основные замечания и вопросы по рассматриваемой работе. Принципиальных замечаний к работе нет. В тексте работы имеются единичные опечатки и орфографические ошибки. В порядке дискуссии хотелось бы уточнить некоторые вопросы, которые возникли в ходе ознакомления с диссертацией:

1. Все варианты вируса SARS-CoV-2 (за исключением Бета и Гамма), включенные в систему лабораторного мониторинга, изолированы от пациентов из Москвы. Насколько репрезентативна «московская» популяция вирусов для принятия решений об актуализации состава вакцины в масштабах Российской Федерации?
2. В рамках лабораторного мониторинга исследования защитной эффективности на животных проведены не для всех вариантов (например, для вариантов CL.1 и BQ.1 исследования у животных не проводились), в то время как данные по снижению нейтрализующих антител у вакцинированных добровольцев для этих вариантов приведены. По какой причине панель лабораторных испытаний оказалась неполной именно для этих вариантов вируса

Федерации от 24.09.2013 № 842, и последующих редакций, внесенных постановлениями Правительства РФ, 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).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры фармакологии Института фармации им.А.П.Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова

Минздрава России

(Сеченовский Университет)

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук

«30» 09 2026 г.

Кудлай Д.А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. тел.: 8 (495) 609- 14-00; адрес электронной почты: rectorat@staff.sechenov.ru

Подпись Д.А. Кудлая удостоверяю

