

## ОТЗЫВ

официального оппонента академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Куличенко Александра Николаевича на диссертацию Зубковой Ольги Вадимовны на тему «Разработка комбинированной векторной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» на основе рекомбинантных аденовирусов человека 26 и 5 серотипов для профилактики COVID-19», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук специальностям 3.2.7. – иммунология (биологические науки) и 1.5.10. - вирусология (биологические науки)

**Актуальность темы исследования.** Вакцинация по-прежнему остается единственным действительно эффективным средством предотвращения вспышек вирусных инфекций. Особенности современного исторического периода: процессы глобализации во всех сферах жизни, изменения климата, увеличение контактов людей с дикой природой – существенно увеличивают риски появления новых инфекций (болезни «X»). Яркий пример этого – COVID-19. Впервые обнаруженный в конце 2019 года в китайском городе Ухань, провинция Хубэй, вирус SARS-CoV-2, являющийся причиной тяжелого острого респираторного синдрома, спровоцировал пандемию коронавирусной инфекции COVID-19.

Эпидемический процесс COVID-19 в каждой стране имел свои особенности, что обусловлено такими факторами как уровень развития экономики, организация системы здравоохранения, оперативность и объемом принятых правительством ограничительных мер и рядом других факторов. Для профилактики развития тяжелых форм заболевания и, соответственно, смягчения негативного воздействия вируса на популяционное здоровье населения, снижения нагрузки на экономику и общество в целом во всем мире были начаты исследования по разработке современных вакцин.

К концу 2020 г. стали доступными, пройдя все стадии клинических испытаний, несколько вакцин против коронавируса SARS-Cov-2. Лидерами в гонке оказались векторные вакцины на основе аденовирусов и мРНК-вакцины.

Аденовирусный вектор в качестве вакцинного препарата имеет несколько преимуществ над традиционными технологиями получения вакцин. Среди них прежде всего следует указать на его высокую эффективность в проникновении в клетки хозяина и возможность получения в высоких количествах иммуногенных белков непосредственно в клетках иммунизированного хозяина, как это происходит при естественной инфекции. Белки аденовируса, как и его геном, обладают потенциальным адьювантным эффектом. Внутриклеточный синтез иммуногена обеспечивает эффективную доставку его эпитопов непосредственно к компонентам иммунной системы, в частности, к главным комплексам гистосовместимости антигенпрезентирующих клеток для опознания Т-лимфоцитами, индуцируя не только гуморальный, но и клеточный иммунитет. Кроме того, аденовирус может инфицировать непосредственно антигенпрезентирующие клетки. Аденовирусные векторы, как известно, могут быть лиофилизированы и храниться без специализированного холодильного оборудования.

Поскольку в качестве коронавирусного иммуногена в вакцинах, сконструированных на основе разных аденовирусных векторов, представлен один и тот же S-белок, то основные их различия по рискам приходятся на аденовирусные платформы. В этой связи нельзя не упомянуть о худшем профиле безопасности в клинических исследованиях оксфордской вакцины ChAdOx1 nCov-19, основанной на обезьяньем штамме аденовируса Y25.

Среди векторных вакцин достоинством вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или Спутник-V является то, что вакцинация ею предполагает введение последовательно двух разных аденовирусных векторов, соответственно Ад5 и Ад26, содержащих ген S-белка вируса SARS-CoV-2, что позволяет обойти сформировавшийся иммунитет к первому введенному вирусному вектору, подкрепив формирование иммунной памяти к S-белку с большей долговременностью. А использование аденовирусов человека, которые до этого прошли многочисленные клинические исследования, в которых была

доказана их безопасность, представляет собой еще одну положительную характеристику.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Достоверность и точность итоговых результатов, а также аргументированность научных положений, представленных в исследовании, подкреплены достаточным объемом проведенных исследований, применением адекватных контрольных групп и соответствующих молекулярно-генетических, вирусологических, иммунологических методов и методов статистического анализа экспериментальных данных (все полученные результаты имеют статистическую оценку  $p$  и доверительный интервал). Диссертация осуществлена с применением передовых методик и опирается на обширный массив данных, собранных в ходе доклинических и клинических исследований. Количество и качество фактического материала достаточно для решения поставленных исследовательских задач и гарантируют достоверность результатов исследования. Выводы согласуются с целью и задачами исследования, отражают сущность проделанной работы и логически вытекают из полученных результатов.

**Научная новизна исследования.** Научная новизна исследования заключается в конструировании векторов на основе рекомбинантных аденовирусов человека 26 и 5 серотипов, кодирующих полноразмерный ген гликопротеина S вируса SARS-CoV-2 с кодон-оптимизированной нуклеотидной последовательностью для экспрессии в клетках млекопитающих, и доказанной иммуногенностью в экспериментах *in vivo*. Иммунизация животных препаратами рекомбинантных аденовирусов rAd26-S-CoV2 и rAd5-S-CoV2 индуцирует образование антигенспецифических IgG, которые представлены всеми четырьмя изотипами (с преобладанием изотипа IgG1 для rAd26-S-CoV2 и IgG1, IgG2a для rAd5-S-CoV2) и повышает процент пролиферирующих CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.

Впервые разработан состав комбинированной векторной вакцины, названной «Гам-КОВИД-Вак» для профилактики COVID-19, и определена схема иммунизации. «Гам-КОВИД-Вак» производится в виде жидкого замороженного препарата, состоящего из двух компонентов. Компонент I содержит вирусные частицы рекомбинантного аденовируса 26 серотипа, компонент II содержит вирусные частицы рекомбинантного аденовируса 5 серотипа. Вакцина вводится внутримышечно в режиме прайм-буст.

Проведенный полный комплекс доклинических исследований вакцины «Гам-КОВИД-Вак» подтвердил ее безопасность и эффективность. Автором показано формирование гуморального и клеточного иммунного ответа у различных видов животных (грызуны, нечеловекообразные приматы). Специфический иммунитет после вакцинации сохраняется на высоком уровне в течение не менее 12 месяцев. Протективная активность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» доказана на двух животных моделях летальной инфекции SARS-CoV-2 (на сирийских хомячках с индуцированным иммунодефицитом и hACE2-трансгенных мышах).

Автором впервые в рамках клинических исследований I – II фазы у взрослых здоровых добровольцев 18–60 лет и старше 60 лет продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость вакцины «Гам-КОВИД-Вак». Показано, что гетерологичная иммунизация в режиме прайм-буст позволяет сформировать более напряженный антигенспецифический гуморальный и клеточный иммунный ответ, чем при вакцинации каждым компонентом по отдельности. Показано отсутствие перекрестного иммунного ответа к векторам Ад26 и Ад5.

Впервые в рамках пострегистрационного клинического исследования показано, что вакцина обладает благоприятным профилем безопасности, непредвиденных серьезных нежелательных явлений не выявлено. Вакцинация добровольцев «Гам-КОВИД-Вак» в режиме прайм-буст способствует формированию напряженного поствакцинального гуморального и клеточного

иммунного ответа. С наибольшей эффективностью вакцина защищает от развития средней и тяжелой форм заболевания.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования.**

Полученные результаты исследований научно и практически обосновали эффективность применения технологической платформы на основе рекомбинантных аденовирусов человека 26 и 5 серотипов для разработки нового типа векторных вакцин.

Большую практическую ценность представляет создание и проведение полного цикла доклинических и клинических исследований рекомбинантных аденовирусов человека 26 и 5 серотипов, экспрессирующих ген гликопротеина S коронавируса SARS-CoV-2 против COVID-19. Они дополнили коллекцию вакцинных штаммов для производства векторных вакцин. Созданные рекомбинантные аденовирусы человека 26 и 5 серотипов депонированы в Государственной коллекции вирусов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России.

Детально изученные безопасность и иммуногенность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» в доклинических исследованиях расширяют возможности применения векторных вакцин в клинической практике.

Доказанная в данной работе низкая реактогенность, высокая иммуногенность и эффективность комбинированной векторной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» позволяют использовать технологическую платформу на основе рекомбинантных аденовирусов для создания иммунобиологических препаратов нового поколения против особо опасных и социально значимых инфекционных заболеваний.

Практическая ценность работы подкреплена 11 патентами РФ на изобретение (представлены в списке работ, опубликованных по теме диссертации), два из которых включены в базу победителей номинации Роспатента «100 лучших изобретений России» за второе полугодие 2020 года (патенты РФ RU 2731356 и RU 2731342 от 22.08.2020 г.).

По результатам доклинических и клинических исследований оформлена нормативно-техническая документация, зарегистрирована и разрешена к применению в РФ комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» (ЛП-006395 от 11.08.2020 г.). Вакцина «Гам-КОВИД-Вак» включена в Национальный календарь профилактических прививок РФ по эпидемическим показаниям.

Результаты и выводы диссертации могут быть использованы при разработке средств профилактики и лечения инфекционных заболеваний, имеющих пандемический потенциал.

**Соответствие диссертационной работы паспортам научных специальностей.** Диссертация Зубковой О.В. по целям, задачам, методическому подходу и полученным результатам соответствует пунктам 2, 3, 6, 7 и 9 паспорта специальности 3.2.7 – иммунология (биологические науки) и пунктам 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 11 паспорта специальности 1.5.10 – вирусология (биологические науки).

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.** Основные результаты диссертационного исследования отражены в 39 опубликованных научных работах: 18 статей (в журналах рекомендованных ВАК РФ, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования) и 10 тезисов международных и отечественных научных конференций. Получено 11 патентов РФ на изобретение. Результаты исследований представлены на 10 научно-практических конференциях международного и всероссийского уровней. Опубликованные работы и содержание автореферата полностью соответствуют основным положениям текста диссертации.

**Личный вклад автора в разработку научной проблемы.** Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России 01 июня 2023 г. и выполнена в соответствии с основными направлениями научной деятельности центра. Материалы, представленные в диссертации, получены лично автором или при его

непосредственном участии. Автором лично выполнен аналитический обзор литературы по теме, проведены планирование и организация экспериментальных исследований, проанализированы и обобщены все полученные результаты. Лично или непосредственно при личном участии подготовлены все основные публикации.

### **Общая структура и содержание диссертационной работы**

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к рукописям диссертации. Список цитируемой литературы содержит 464 источника, из которых 46 ссылок на отечественные публикации и 413 на зарубежные.

Во введении обозначена актуальность темы диссертационной работы, степень проработанности темы, сформулированы цель и задачи, теоретическая и практическая значимость, внедрение результатов исследования в практику, описаны положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, а также степень достоверности и апробация результатов.

В главе I проведен обзор литературы, состоящий из пяти подразделов, в которых подробно представлена информация о строении вируса SARS-CoV-2, составе и функциях белков вируса, его репродуктивном цикле. Описывая разработку и результаты применения в доклинических и клинических исследованиях вакцин против COVID-19, автор большое внимание уделил векторным вакцинам на основе аденовирусов, что соответствует теме его работы.

Глава II содержит информацию о всех использованных для выполнения работы материалах и методах. Материалы описаны очень подробно. Методы исследования, которые включают генно-инженерные, биоинформатические, бактериологические, молекулярно-биологические, физико-химические, вирусологические, иммунологические методы, могут быть воспроизведены на основании представленного автором описания. Все использованные методы позволяют выполнить поставленные задачи исследования.

В главе III достаточно подробно представлены результаты собственных исследований. В разделе 3.1 описано получение и характеристика оригинальных генетических конструкций и создания рекомбинантных векторов на основе аденовирусов человека 26 и 5 серотипов, экспрессирующих протективный антиген коронавируса SARS-CoV-2. В разделе 3.2 автор подробно отразил результаты доклинических исследований: изучение острой и хронической токсичности, репродуктивной и эмбриотоксичности, иммунотоксичности, гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, местно-раздражающего действия, аллергических реакций, биораспределения компонентов вакцины в организме экспериментальных животных. Доклинические исследования выполнены в полном объеме. Раздел 3.3 посвящен результатам трех клинических исследований: открытого исследования безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата «Гам-КОВИД-Вак» при участии здоровых добровольцев 18-60 лет; открытого исследования безопасности, переносимости и иммуногенности лекарственного препарата «Гам-КОВИД-Вак» при участии добровольцев старше 60 лет и рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования эффективности, иммуногенности и безопасности комбинированной векторной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» в параллельных группах в профилактике коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

В главе IV автор обсуждает полученные и изложенные в предыдущей главе результаты с данными других авторов по теме диссертации.

Работа завершается общим заключением и выводами, которые логически вытекают из результатов собственных исследований и обобщают весь объем представленной информации.

**Соответствие автореферата основным положениям диссертации**  
Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями и

полностью отражает основные результаты и содержание диссертации, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

### **Основные замечания и вопросы по рассматриваемой работе**

Принципиальных замечаний при чтении и анализе диссертационной работы не возникло. В работе имеются минимальные погрешности и редакционные неточности. В качестве дискуссионного обсуждения хотелось бы уточнить следующее:

1. Учитывая, что аналогичные зарубежные вакцины используют стабилизированный белок S, проводили ли прямое сравнение такого белка с использованной вами нативной конформацией? А также с использованием не полного белка, а только рецептор-связывающего домена?

2. Планируете ли использовать описанную технологию для производства других вакцин, какие доработки, на Ваш взгляд, целесообразно провести в перспективе?

3. Есть ли данные о количественном сравнении вакцинации Вашим препаратом и естественного заболевания по показателям напряженности и длительности иммунитета?

### **Заключение**

Диссертация Зубковой Ольги Вадимовны на тему «Разработка комбинированной векторной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» на основе рекомбинантных аденовирусов человека 26 и 5 серотипов для профилактики COVID-19» является научно-квалификационной работой, в которой продемонстрированы перспективы практического использования технологической платформы на основе рекомбинантных аденовирусов для создания эффективных вакцинных препаратов, что имеет важное научно-практическое значение для общественного здравоохранения. Изучение диссертации и автореферата позволяет сделать вывод о том, что исследование проведено соискателем самостоятельно, диссертация написана лично автором на высоком научном уровне с использованием современных методов научных

исследований, обладает внутренним единством и содержит новые научные результаты.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Зубковой Ольги Вадимовны соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (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, Зубкова Ольга 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:**

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

Куличенко Александр Николаевич  
«\_30\_» января 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.

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

Телефон: +7 (8652) 26-03-12.

Адрес электронной почты: [post@snipchi.ru](mailto:post@snipchi.ru)

Подпись А.Н. Куличенко удостоверяю  
Ученый секретарь ФКУЗ Ставропольский  
научно-исследовательский противочумный  
институт Роспотребнадзора



Красовская Т.Л.