

ОТЗЫВ

официального оппонента – заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Лобзина Юрия Владимировича на диссертацию Зубковой Ольги Вадимовны, выполненную 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

Борьба с пандемиями и эпидемиями инфекционных болезней сопровождает человечество во все периоды существования цивилизации. Не исключением является и XXI век, когда в эпоху развитого здравоохранения и эффективной системы иммунопрофилактики возникают локальные подъемы заболеваемости населения вирусными инфекциями, способные «перерасти» в эпидемическое распространение, сопровождающееся огромными показателями социально-экономического ущерба. На эпизоотические эволюционные процессы, происходящие в популяции различных животных – хранителей и источников большинства вирусов, могут влиять различные факторы, провоцирующие появление мутантных вариантов, обладающих повышенной вирулентностью и антропогенностью. В этих условиях особый акцент должен быть сделан на разработку платформ для создания средств специфической профилактики вирусных инфекций с учетом результатов молекулярно-генетического мониторинга.

В 2019 году в китайском городе Ухань возникла новая коронавирусная инфекция COVID-19, эксплозивные проявления которой привели к пандемии (более 700 млн случаев заражения, из них свыше 7 млн летальных исходов). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила важность создания профилактических и терапевтических препаратов против COVID-19. Прежде всего, это было необходимо для уменьшения негативного воздействия вируса на популяционное здоровье населения и предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений у заболевших лиц. Важный аспект – это

создание надежного поствакцинального коллективного иммунитета, что возможно лишь при условии введения эффективной и безопасной вакцины, которой на момент развития пандемии COVID-19 еще не существовало.

В 2020 году по всему миру проводилась работа по созданию вакцин против вируса SARS-CoV-2 и в дальнейшем 50 таких иммунобиологических препаратов были разрешены к применению в различных странах, в т.ч. 11 вакцин были одобрены ВОЗ. Следует отметить, что разрабатывались инактивированные, живые, субъединичные и векторные вакцины, ДНК-вакцины и РНК-вакцины. Российская Федерация в августе 2020 г. зарегистрировала первую в мире вакцину «Гам-КОВИД-Вак» (Спутник V) на основе рекомбинантных аденовирусов.

Диссертационная работа О.В. Зубковой является актуальной и чрезвычайно важной, так как в ее основе как раз и лежит создание комбинированной векторной вакцины на основе рекомбинантных аденовирусов человека 26 и 5 серотипов против коронавируса SARS-CoV-2, что имеет существенное значение для профилактики COVID-19 с учетом изучения безопасности и эффективности её применения.

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

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений исследования подтверждается многократным наблюдением, использованием корректных контролей и методов статистической обработки экспериментальных данных. Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, с использованием разнообразных моделей *in vitro* и *in vivo*, большого набора данных, полученных в доклинических и клинических исследованиях. Полученные результаты имеют статистическую оценку (уровень значимости и доверительный интервал). Представленный материал позволяет обосновать основные положения диссертации и сделать заключение о достоверности представленных в диссертации данных. Объем

фактического материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач и обеспечивают достоверность результатов исследования и сформулированных выводов. Выводы соответствуют цели и семи поставленным задачам, отражают сущность выполненной работы и следуют из полученных результатов.

Достоверность и научная новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений и подтверждается корректным проведением исследований, в т.ч. экспериментов с применением современных методов и адекватной математико-статистической обработкой полученных данных. Научная новизна исследования заключается в создании векторов на основе рекомбинантных аденовирусов человека 26 и 5 серотипов, кодирующих ген гликопротеина S вируса SARS-CoV-2 для экспрессии в клетках млекопитающих. В экспериментах *in vivo* показана способность полученных рекомбинантных аденовирусов индуцировать гуморальный и клеточный иммунный ответ. Показано, что специфические иммуноглобулины класса G представлены четырьмя изотипами с преобладанием определенных вариантов в зависимости от серотипа. При иммунизации лабораторных животных препаратами рекомбинантных аденовирусов отмечено повышение содержания пролиферирующих CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и выявлен дозозависимый характер иммунного ответа.

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

буст. Установлено, что специфический иммунитет после вакцинации сохраняется на высоком уровне в течение не менее 12 месяцев. Протективная активность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» доказана на двух моделях лабораторных животных. Проведенный полный комплекс доклинических исследований подтвердил ее безопасность, иммуногенность и защитную эффективность разработанной вакцины.

В рамках клинических исследований продемонстрирована безопасность и переносимость вакцины «Гам-КОВИД-Вак». Так, у вакцинированных взрослых здоровых добровольцев 18–60 лет и добровольцев старше 60 лет серьезных нежелательных явлений не было обнаружено. Показано, что гетерологичная иммунизация в режиме прайм-буст позволяет сформировать более напряженный гуморальный и клеточный иммунный ответ, чем при вакцинации каждым компонентом по отдельности.

В работе представлена также эпидемиологическая эффективность вакцинации и показана ее эффективность в отношении предупреждения развития тяжелых клинических форм новой коронавирусной инфекции у заболевших лиц.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработана технологическая платформа на основе рекомбинантных аденовирусов человека 26 и 5 серотипов, которая может быть использована для создания безопасных и эффективных вакцинных препаратов против широкого спектра патогенных микроорганизмов. Штаммы рекомбинантных аденовирусов человека 26 и 5 серотипов, экспрессирующие ген гликопротеина S коронавируса SARS-CoV-2, депонированы в Государственной коллекции вирусов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России (№ 2942 и № 2941).

На основе полученных результатов исследований разработана и утверждена нормативная документация на производство и контроль качества, а также инструкция по применению вакцины «Гам-КОВИД-Вак».

Безопасность и иммуногенность вакцины «Гам-КОВИД-Вак», установленные в доклинических исследованиях расширяют возможности применения препаратов на основе рекомбинантных аденовирусов в медицинской практике. По результатам клинических исследований указанная вакцина зарегистрирована и разрешена к применению (ЛП-006395 от 11.08.2020 г.), а также включена в Национальный календарь профилактических прививок РФ по эпидемическим показаниям.

Практическая ценность работы подкреплена 11 патентами РФ на изобретение, 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.).

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертация, выполненная Зубковой Ольгой Вадимовной, соответствует пунктам 2, 3, 6, 7 и 9 паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология (биологические науки) и пунктам 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 11 паспорта научной специальности 1.5.10. Вирусология (биологические науки).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 18 научных статьях в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 10 тезисов в материалах международных и отечественных научных конференций. Результаты исследований докладывались на 10 научно-практических конференциях международного и всероссийского уровней. Опубликованные работы и содержание автореферата соответствуют основным научным положениям диссертации.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, главы «Обзор литератур», главы «Материалы и методы», главы «Результаты собственных исследований», обсуждения результатов, выводов, заключения, списка цитируемой литературы и приложений. Диссертация изложена на 377 страницах, включает 27 таблиц, 74 рисунка и 5 приложений. Список цитируемой литературы включает 464 источника, из которых 46 отечественных авторов и 413 из зарубежных источников.

Во *введении* представлены актуальность исследования, степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи, представлены 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 *первой главе* содержится обзор литературы, состоящий из пяти подразделов. Автор детально рассматривает строение вируса SARS-CoV-2, геномную организацию и цикл репликации, описывает разработку и результаты применения в доклинических и клинических исследованиях вакцин против COVID-19 на основе различных технологических платформ, обосновывает преимущества гетерологичной прайм-буст вакцинации и использование аденовирусных векторов как основы создания вакцинных препаратов.

Во *второй главе* приведены материалы и методы исследования. Описаны вирусы, клеточные линии и бактериальные штаммы, плазмидные векторы, лабораторные животные, антитела и рекомбинантные белки, реактивы и наборы реагентов. Представлен широкий спектр методов исследования, включающий генно-инженерные, биоинформатические, бактериологические, молекулярно-биологические, физико-химические, вирусологические, иммунологические методы, методы работы с лабораторными животными и особенности клинических исследований вакцины на добровольцах.

В *третьей главе* достаточно подробно представлены результаты собственных исследований. Автор последовательно проводит линию от выбора протективного антигена и аденовирусного вектора, получения оригинальных генетических конструкций и создания рекомбинантных векторов на основе аденовирусов человека 26 и 5 серотипов, экспрессирующих протективный антиген коронавируса SARS-CoV-2, их характеристике *in vitro* и *in vivo* к доклиническим и далее – к клиническим исследованиям.

В разделе 3.2 автор подробно описал результаты доклинических исследований. Изучение иммунологической активности вакцины проводилось на грызунах и приматах, протективность оценена на двух моделях летальной инфекции. Доклинические исследования безопасности включали оценку острой и хронической токсичности, репродуктивной и эмбриотоксичности, иммунотоксичности, гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, местно-раздражающего действия, аллергических реакций, а также биораспределения компонентов вакцины в организме лабораторных животных.

В разделе 3.3 представлены результаты 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 *четвертой 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 диссертации оформлен в соответствии с требованиями и полностью отражает основные результаты и содержание диссертации.

Основные замечания и вопросы по рассматриваемой работе

Принципиальных замечаний к работе нет.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить некоторые вопросы, которые возникли в ходе ознакомления с диссертацией.

1. Проводилось ли сравнение результатов клинических исследований безопасности, иммуногенности и эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» с другими применяемыми вакцинами против COVID-19 и в чем заключаются их принципиальные отличия?

2. Какова длительность длительность сохранения IgM специфических антител после вакцинации «Гам-КОВИД-Вак» и от чего, по Вашему мнению, это зависит?

3. Почему различается частота нежелательных явлений у пожилых лиц и молодых людей, с какими факторами это связано?

Поставленные вопросы не носят принципиальный характер и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Зубковой Ольги Вадимовны, выполненная 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 на основании выполненных исследований изложены новые научно обоснованные технологические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны – разработана и зарегистрирована для медицинского применения векторная вакцина Гам-КОВИД-Вак для профилактики COVID-19. Диссертация обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выводы, которые свидетельствуют о личном вкладе автора в выполненную работу и характеризуются существенной теоретической и практической значимостью.

По актуальности, научной новизне, высокому научно-методическому уровню, совокупности новых научных результатов и научно-практической значимости представленная диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и последующих редакций, внесенных Постановлениями Правительства РФ № 415 от 18.03.2023, № 1786 от 26.10.2023, № 62 от 25.01.2024 и № 1382 от 16.10.2024, предъявляемым к докторским диссертациям.

Автор диссертации – Зубкова Ольга Вадимовна заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.7. Иммунология (биологические науки) и 1.5.10.Вирусология (биологические науки).

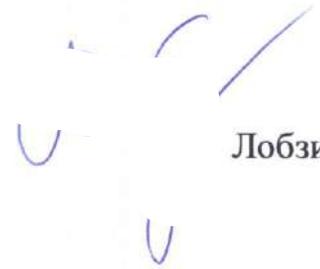
Официальный оппонент:

Почетный Президент Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Заслуженный деятель науки Российской Федерации академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Электронная почта: dnkcib@niidi.ru

Телефон: +7 (812) 234-60-04


Лобзин Юрий Владимирович

« 13 » января 2026 г.

Подпись заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Лобзина Юрия Владимировича заверяю


Ученый секретарь

Волжанин В.М.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9