

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФБУН НИИ эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера
академик РАН, профессор, д.м.н.


А.А. Готоян
«22» мая 2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Гордейчука Ильи Владимировича на тему: «Экспериментальная модель для оценки специфической активности противовирусных вакцин на основе лабораторных приматов вида *Callithrix jacchus*», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.10 Вирусология

Актуальность темы диссертационного исследования

В современных условиях, сопряженных с процессами глобализации и стремительным распространением новых или возвращающихся патогенов как вирусной, так и бактериальной природы, несомненную значимость приобретают исследования, направленные на оперативное создание новых препаратов профилактического действия. Генно-инженерные технологии открыли широкие перспективы для создания вакцин нового поколения на основе разных платформ: вирусных векторов, вирусоподобных частиц, рибо- и дезоксирибонуклеиновых кислот и т.д., что не исключает применения и традиционных цельновирионных противовирусных вакцин.

Непременный этап внедрения новых иммунологических биологических препаратов (МИБП) – их тщательное доклиническое изучение на максимально приближенной к человеку лабораторной модели. Наиболее адекватной моделью для изучения в экспериментах *in vivo* специфической безопасности и специфической активности штаммов-кандидатов в вакцинные являются, безусловно, лабораторные приматы. Традиционно объектами исследования такого рода являются макаки-резусы, макаки японские, зеленые мартышки. Рассматриваемая диссертантом лабораторная модель приматов вида обыкновенная игрунка (*Callithrix jacchus*) несомненно представляет интерес, учитывая не только близость биологических характеристик данного вида

животного и человека, что свойственно большинству приматов, но и малые размеры, что обеспечивает возможность создания многочисленного поголовья *Callithrix jacchus*, проживающего в стандартизованных условиях. Важным аспектом, определяющим возможность использования этого вида животных для доклинической оценки новых МИБП, а также для изучения патогенеза того или иного вирусного заболевания является глубокое изучение их восприимчивости к патогенам, определение референсных значений основных гематологических и биохимических показателей крови, разработка методик оценки уровня активации всех звеньев специфического иммунитета, формируемого в ходе вирусных инфекций и в результате применения профилактических и терапевтических противовирусных препаратов, а также оптимизация условий длительного содержания и разведения в лабораторных условиях обыкновенных игрунок.

Таким образом, тема диссертационного исследования И.В. Гордейчука, посвященного разработке экспериментальной модели на основе приматов вида обыкновенная игрунка (*Callithrix jacchus*) и изучения возможности ее применения для оценки специфической активности противовирусных вакцин, а также патогенеза некоторых вирусных инфекций, является безусловно актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

В результате проведенных диссертантом исследований получены экспериментальные данные, обосновывающие принципиальную возможность использования лабораторных приматов вида *Callithrix jacchus* для комплексной оценки специфической активности штаммов – кандидатов в вакцинные. Впервые с использованием проточной цитофлуориметрии проведен анализ возрастных изменений субпопуляционного состава и степени созревания лимфоцитов периферической крови обыкновенных игрунок.

Впервые на данной лабораторной модели получено подтверждение специфической активности инактивированной цельновирионной коронавирусной вакцины против COVID-19 (КовиВак), а также интраназальной и внутримышечной формы аденовирусной векторной вакцины против COVID-19 (Спутник V), с установленной индукцией поствакцинальных антител на векторную вакцину, независимо от способа введения приматам препаратов. Однако важным аспектом научной новизны исследования является впервые установленный факт различий в механизмах формирования иммунного ответа при разных способах введения аденовирусной векторной вакцины:

непрерывного, в течение длительного времени повышения авидности и кросс-вариантной вируснейтрализующей активности поствакцинальных антител в отношении возникающих вариантов коронавируса SARS-CoV-2 при внутримышечном введении препарата Спутник-V.

Несомненной научной новизной обладают данные, полученные в результате моделирования экспериментального вирусного гепатита E (ВГЕ) на обыкновенных игрунках. Впервые в эксперименте с детекцией репликативной формы вирусного генома проведено исследование локализации репликации генома вируса гепатита E в организме животных.

Установленная восприимчивость обыкновенных игрунок к инфицированию ВГЕ 1 и 3 генотипов определяет возможность оценить протективную активность того или иного кандидатного вакцинного препарата, разрабатываемого для специфической профилактики данной инфекции.

Достоверность полученных результатов определяется значительным объемом исследований, проведенных на высоком методическом уровне.

Теоретическая значимость работы определяется углублением знаний о физиологии обыкновенных игрунок, о закономерностях формирования всех звеньев противовирусного иммунитета у данного вида приматов – мукозального, гуморального, Т-клеточного.

Практическая значимость диссертационного исследования определяется стандартизацией условий длительного содержания и мониторинга состояния здоровья обыкновенных игрунок в лабораторных условиях; установлению ключевых параметров, определяющих воспроизводство и увеличение численности лабораторной колонии, определению референсных значений гематологических и биохимических показателей крови животных; гистологической характеристике лимфоидных органов, и в целом - созданием и комплексной оценкой новой модели лабораторных приматов для изучения специфической активности противовирусных вакцин.

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

Результаты исследований подтверждены статистическим анализом с применением адекватно подобранных критериев описательной и аналитической статистики.

Задачи исследования логично вытекают из поставленной цели. Основные положения, выносимые на защиту, отражающие новизну и практическую значимость работы, полностью вытекают из результатов исследования, четко сформулированы, хорошо аргументированы.

Основные материалы работы доложены и обсуждены на 12 международных и отечественных конференциях вирусологического и медико-биологического профиля. По материалам диссертационного исследования опубликовано 17 печатных работ, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, из них 13 - входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК для публикаций основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, глава в монографии – 1.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.5.10. Вирусология. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 6: Проблемы патогенности вирусов, цитопатологии инфицированных вирусом клеток и тканей, изучение патогенеза вирусных инфекций, путей проникновения вируса в организм и распространения вирусов в организме; 7: Изучение противовирусного иммунитета, иммунохимические исследования вирусных антигенов, изучение гуморального, клеточного иммунитета и иммунопатологических реакций и 11: Противовирусные препараты. Интерфероны и индукторы интерферона: изучение механизма действия, получение и применение. Вирусные вакцины, в том числе живые (аттенуированные), инактивированные, субъединичные, рекомбинантные (реплицирующиеся и нереплицирующиеся), векторные и вакцины на основе вирусоподобных частиц – паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

Содержание диссертации и полнота изложения ее материалов в опубликованных работах

Общий объем диссертации составляет 203 страницы. Диссертация состоит из введения, 4-х логически завершенных глав, заключения, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, благодарности, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 21 отечественный и 239 зарубежных источников и содержит как основополагающие труды (М.В. Войно-Ясенецкий, Ю. М. Жаботинский, 1970 г. и др.), так и современные работы, преимущественно опубликованные в последние пять лет. Диссертационная работа иллюстрирована 19 таблицами и 28 рисунками.

Каждую из четырёх глав предваряет обзор литературных данных, посвященных теме данного раздела исследования, материалы и методы, использованные для выполнения данного фрагмента работы, завершением каждой главы является обсуждение полученных в разделе данных в котором результаты работы сопоставлены с данными других авторов, и заключение.

В первой главе представлена информация об оптимизации условий длительного содержания, разведения и мониторинга состояния здоровья обыкновенных игрунок в вирусологической лаборатории. В ходе разработки методик содержания и включения в эксперименты автором были учтены биологические особенности вида: был определен средний возраст самок на момент первых родов, средний интервал между родами, выживаемость детенышей и кинетика нарастания массы тела животных с возрастом, что в совокупности позволило управлять численностью колонии и решать те или иные экспериментальные задачи. Важно отметить, что, как следует из материалов диссертации, содержание животных в лабораторных условиях соответствовало требованиям к условиям содержания лабораторных приматов, изложенным в российских и международных нормативных документах.

Как упоминалось, каждая глава собственных исследований содержит описание методов, использованных в данном разделе. В целом, в работе использован комплекс современных методов, в том числе, клинко-лабораторные методы – термометрия, измерение массы тела, гематологический и биохимический анализ крови и т.д.; иммунологические – ИФА, проточная цитометрия, лимфопротеративный тест; вирусологические – выделение вируса из биологического материала, амплификация участков вирусного генома, оценка титра вируснейтрализующих антител и т.д.; методы молекулярной биологии – молекулярное клонирование, получение и очистка рекомбинантного белка, геномное секвенирование. Полученные данные обработаны с применением адекватных статистических методик. В сумме необходимо еще раз отметить высокий методический уровень исследования и полное соответствие выбранных методик поставленным задачам.

Вторая глава собственных исследований посвящена результатам разработки методик оценки поствакцинального Т-клеточного и локального мукозального иммунного ответа у обыкновенных игрунок (ОИ) на иммунизацию против коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В главе подробно описана работа, направленная на подбор панели клонов антител для дифференциации субпопуляций лимфоцитов и оценки уровня их созревания и активации. С использованием подобранных клонов антител к поверхностным маркерам субпопуляций лимфоцитов обыкновенных игрунок установлено, что доля субпопуляции В-клеток памяти CD45+CD20+CD27+ в крови достоверно коррелирует с возрастом животных. Успешное решение данной задачи позволило диссертанту использовать полученные клоны в методике оценки специфического поствакцинального локального мукозального и Т-клеточного

адаптивного ответа у ОИ и перейти к решению следующих задач исследования.

Третья глава содержит результаты оценки возможности использования обыкновенных игрунок в доклинических исследованиях безопасности и специфической активности профилактических МИБП на примере двух отечественных вакцин против COVID-19: цельновирионной очищенной инактивированной вакцины КовиВак и аденовирусной векторной вакцины Спутник V. Важно, что для выполнения данного этапа работы были использованы колония ОИ, родившихся и постоянно находящихся в лабораторных условиях, то есть четко охарактеризованных, с максимально стандартизованными условиями содержания.

На основе ежедневной оценки в баллах общего состояния здоровья всех животных, проводимой со дня, предшествующего дню введения первой дозы вакцины, диссертант делает обоснованное заключение о специфической безопасности обеих вакцин.

Специфическая активность вакцинных препаратов в диссертационной работе оценивалась по одному из ведущих критериев – иммуногенности. Иммуногенность цельновирионной вакцины КовиВак обоснованно определена в реакции нейтрализации, являющейся «золотым стандартом» в такого рода исследованиях. Диссертант документировал стопроцентную сероконверсию у всех иммунизированных животных на 21 сутки после введения первой дозы вакцины (7 суток после введения второй дозы) с титрами антител в диапазоне 1:23 до 1:128 и установил дозозависимый эффект введения препарата, что свидетельствует: во-первых, возможности использования ОИ для определения специфической активности МИБП в доклинических испытаниях и, во-вторых, о способности вакцины КовиВак индуцировать выработку специфических вируснейтрализующих антител в опытах на лабораторных приматах.

Во второй серии экспериментов Гордейчук И.В. оценил уровень специфического Т-клеточного иммунного ответа на введение вакцины Спутник V двумя способами - интраназально и внутримышечно. Важными представляются полученные автором данные о формировании выраженного специфического поствакцинального Т-клеточного иммунного ответа у ОИ с вовлечением $CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ клеток, как на внутримышечный, так и на интраназальный путь введения вакцины Спутник V, с выявленными различиями в индукции некоторых цитокинов: статистически значимое специфическое повышение уровня продукции Th1, Th2 и Th17 диссертант наблюдал только у животных, получивших вакцину интраназально.

Автор установил, что только интраназальный путь введения вакцины

Спутник V приводил к выработке детектируемого уровня анти-RBD IgA на слизистых оболочках полости носа ОИ; доказал, что интраназальное введение аденовирусной векторной вакцины против COVID-19 индуцирует созревание авидности и сывороточных антител, но менее выраженное и относительно кратковременное по отношению к внутримышечному введению вакцины. Особый интерес представляют данные о том, что внутримышечное введение ОИ вакцины Спутник V привело к выработке специфических антител с последующим непрерывным повышением их авидности и кросс-нейтрализующей активности в течение двух лет изоляции и непрерывного наблюдения не только в отношении гомологичного варианта SARS-CoV-2 B.1.1.1 (Wuhan-Hu-1), но также против гетерологичных вариантов B.1.617.2 (дельта) и B.1.1.529.5 (омикрон BA.5), не циркулировавших на момент вакцинации. В целом, полученные в данном разделе работы результаты автор обоснованно трактует как свидетельство специфической безопасности и активности цельновирионной коронавирусной вакцины КовиВак, и аденовирусной векторной вакцины против COVID-19 Спутник V.

Последняя глава собственных исследований посвящена исследованию возможности использования обыкновенных игрушек для создания экспериментальной инфекции, вызываемой вирусом гепатита E, и оценки специфической активности кандидатной рекомбинантной вакцины против вирусного гепатита E. Диссертант установил, что ОИ восприимчивы к заражению ВГЕ 1 и 3 генотипов; документирована экскреция ВГЕ с фекалиями у зараженных животных, с одновременным повышением уровня биохимических маркеров поражения печени в крови. Весьма важными представляются результаты оценки на ОИ специфической активности кандидатного вакцинного препарата p551 на основе белка ORC2 ВГЕ: по результатам проведенных экспериментов кандидатный препарат обладает иммуногенностью и протективностью, что может открывать перспективу создания вакцины против ВГЕ.

Выводы диссертации представлены четко и обоснованно вытекают из ее материалов.

Автореферат диссертации адекватно отражает ее основные положения и содержание.

Из замечаний следует отметить отдельные стилистические погрешности, которые не влияют на общее положительное впечатление от работы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Данные, полученные в диссертационном исследовании, носят как практический, так и фундаментальный характер. Полученные в работе результаты могут найти применение в доклиническом изучении новых МИБП, вводимых людям, в изучении на модели ОИ патогенеза различных инфекционных заболеваний, в доклиническом изучении новых лекарственных средств и др.

В порядке обсуждения имеются два вопроса:

1. Автор отмечает, что одним из отличительных наблюдений, сделанных в ходе работы, является долгосрочное сохранение высоких уровней анти-RBD IgG в сыворотке крови ОИ после внутримышечной вакцинации аденовирусной векторной вакциной Спутник V, в то время как у людей поствакцинальные IgG, как правило, демонстрируют тенденцию к снижению с течением времени. В чем, по мнению диссертанта, состоит механизм данного наблюдения?

2. В ходе выполнения работы установлено, что внутримышечное введение ОИ вакцины Спутник V приводит к непрерывному повышению в течение двух лет наблюдения уровня специфических антител, их авидности и кросс-нейтрализующей активности не только в отношении гомологичного варианта SARS-CoV-2 B.1.1.1 (Wuhan-Hu-1), но также против гетерологичных вариантов B.1.617.2 (дельта) и B.1.1.529.5 (омикрон BA.5), не циркулировавших на момент вакцинации. В чем состоит механизм этого протективного действия?

Заключение

Диссертационная работа Гордейчука И.В. на тему: «Экспериментальная модель для оценки специфической активности противовирусных вакцин на основе лабораторных приматов вида *Callithrix jacchus*», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.10. Вирусология, представляет собой самостоятельно выполненную и законченную научно-квалифицированную работу, содержащую результаты изучения возможности создания лабораторной модели приматов вида обыкновенная игрунка (*Callithrix jacchus*) для доклинической оценки МИБП, вводимых людям и изучения патогенеза ряда вирусных инфекций.

По научной новизне, актуальности, объему проведенных исследований, методическому уровню, научной ценности и практической значимости результаты диссертационной работы отвечают требованиям пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426,

от 11.09.2021 N 1539, от 26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N 101, от 18.03.2023 N 415, от 26.10.2023 N 1786, от 25.01.2024 N 62, от 16.10.2024 №1382 с изменениями от 01.01.2025 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Гордейчук Илья Владимирович, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Отдела вирусологии Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол № 6/26 от 18.05.2026 г.).

Отзыв составил:

Заместитель директора по научной работе
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
доктор медицинских наук (1.5.10. Вирусология и 3.2.2. Эпидемиология)
e-mail: vgdedkov@yandex.ru
тел. +7 (812) 644-63-17

Владимир Георгиевич Дедков

Подпись д.м.н. В.Г Дедкова заверяю.

Начальник отдела кадров
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера



«22» мая 2026 г.

Чебакова Л.В.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 197101, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, дом 14, Телефон +7(812)233-20-92, <https://www.pasteurorg.ru>