

## ОТЗЫВ

официального оппонента Горелова Александра Васильевича на диссертационную работу Гордейчука Ильи Владимировича на тему: «Экспериментальная модель для оценки специфической активности противовирусных вакцин на основе лабораторных приматов вида *Callithrix jacchus*», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.10. Вирусология

### Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19 продемонстрировала важность проактивного подхода, включающего как исследование вирусов с высоким пандемическим потенциалом, так и разработку экспериментальных моделей и инфраструктуры для быстрой и достоверной оценки безопасности и эффективности новых противовирусных препаратов. Впервые были широко использованы генетические и векторные вакцины, а также интраназальные вакцины для индукции мукозального иммунитета во входных воротах инфекции.

Генетические и векторные вакцины способны активировать как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, в то время как классические, хорошо изученные вакцины (инактивированные, рекомбинантные белки) индуцируют преимущественно антительный ответ. В связи с этим остро встает вопрос о разработке новых моделей для доклинических исследований, позволяющих полноценно оценить все звенья поствакцинального иммунитета: местный мукозальный, системный гуморальный и Т-клеточный.

На сегодняшний день в основном в доклинических исследованиях иммунобиологических препаратов используются мелкие лабораторные грызуны (мыши, крысы). При этом для большинства вирусных инфекций человека приматы — наилучшая модель. Они воспроизводят путь заражения, места репродукции вируса, развитие болезни и активацию всех звеньев иммунного ответа. Использование приматов (зеленые мартышки, макаки-резусы) связано с высокой стоимостью содержания и необходимостью длительной акклиматизации и обследования животных из питомников. Работа с рядом видов приматов, естественно восприимчивых к вирусным заболеваниям человека, ограничена по этическим причинам.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Гордейчука Ильи Владимировича, посвященной разработке новых экспериментальных моделей для изучения патогенеза вирусных инфекций, а также исследования специфической активности противовирусных вакцин с применением видов приматов, подходящих для длительного содержания в лабораторных условиях, не вызывает сомнений.

### **Соответствие темы диссертации указанной научной специальности**

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.

### **Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Исследования, проводившиеся в течение многих лет, позволили Гордейчуку И.В. разработать и охарактеризовать принципы содержания и работы с обыкновенными игрунками (ОИ) в лабораторных условиях, в том числе автором впервые с использованием проточной цитофлуориметрии проведен анализ возрастных изменений субпопуляционного состава и степени созревания лимфоцитов периферической крови ОИ. С использованием модели ОИ было впервые охарактеризовано долгосрочное созревание аффинности и кросс-вариантной вируснейтрализующей активности специфических поствакцинальных антител, индуцированных в результате внутримышечного введения аденовирусной векторной вакцины против COVID-19, а также оценено влияние пути введения данной вакцины на эффективность созревания аффинности антител.

В рамках диссертационного исследования Гордейчуком И.В. была впервые изучена локализация репликации генома вируса гепатита E в организме лабораторных ОИ. Кроме того, впервые проведена оценка восприимчивости этих животных к генотипу 3 вируса гепатита E, а также с использованием той же модели впервые оценена протективная активность кандидатной вакцины против вирусного гепатита E при экспериментальном заражении генотипами 1 и 3.

Следует отметить, что диссертационное исследование Гордейчука И.В. выполнено на высоком методологическом уровне с использованием современных молекулярно-генетических методов, методов иммунологии и в

соответствии с этическими требованиями, предъявляемыми при работе с лабораторными приматами.

Научные положения, выносимые автором на защиту, четко сформулированы, вытекают из содержания работы и отражают суть проведенной работы, полностью обоснованы наиболее значимыми результатами, полученными в ходе исследования. Сформулированная цель исследования достигнута решением поставленных задач, что аргументировано в выводах диссертации. Практические рекомендации логически следуют из полученных автором результатов и выводов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость представленной работы заключается в расширении представлений о физиологии иммунной системы ОИ. Углублено понимание закономерностей формирования локального мукозального, системного гуморального и Т-клеточного противовирусного иммунитета у данного вида приматов. Дополнены представления о долгосрочном созревании поствакцинального адаптивного иммунного ответа у приматов в целом. Проведённая гистологическая характеристика лимфоидных органов ОИ в норме и в ходе формирования постинфекционного и поствакцинального иммунного ответа показала высокий уровень сходства иммунной системы ОИ с человеческой, что вносит вклад в сравнительную иммунологию и обосновывает валидность модели. В ходе работы создана теоретическая база для использования ОИ в качестве модельного вида при изучении противовирусного иммунитета.

Диссертационная работа Гордейчука И.В. имеет большую практическую значимость. В ходе работы была проведена стандартизация содержания и мониторинга состояния здоровья ОИ в лабораторных условиях, установлены ключевые параметры, определяющие динамику нарастания численности ОИ при их лабораторном разведении. Установлены референсные значения основных гематологических и биохимических показателей крови лабораторных ОИ, оцениваемых при проведении доклинических исследований противовирусных вакцин. Подобраны клоны флуоресцентно меченных антител, необходимых для дифференциации субпопуляций лимфоцитов ОИ и оценки уровня их созревания и активации, а также клон антител для детекции IgA в биоматериале, полученном от ОИ. Разработаны методики комплексной оценки специфического поствакцинального локального мукозального, системного гуморального и Т-клеточного иммунного ответа у ОИ.

Таким образом, проведена разработка и комплексная характеристика удобной и доступной лабораторной приматной модели для изучения специфической активности противовирусных вакцин, которая может быть непосредственно внедрена в практику.

## **Достоверность и апробация результатов исследования, в том числе публикации в рецензируемых изданиях**

Достоверность исследования обеспечивается достаточным объемом выборки, масштабом работы, корректным использованием методов работы с животными, а также использованием сертифицированного оборудования и реактивов, наличием множественных контролей и адекватными методами статистического анализа данных. Полученные данные согласуются с актуальными научными представлениями.

Результаты диссертации докладывались на 12 конгрессах и конференциях международного и всероссийского уровней. Основное содержание работы отражено в 17 научных трудах в рецензируемых журналах (Перечень ВАК, Web of Science, Scopus). Также автором опубликована 1 глава в монографии.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация Гордейчука И.В. «Экспериментальная модель для оценки специфической активности противовирусных вакцин на основе лабораторных приматов вида *Callithrix jacchus*» состоит из четырех последовательных глав, каждая из которых построена по традиционному плану, состоит из введения, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения. В финале диссертации представлено единое заключение, выводы, практические рекомендации, описание перспектив дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа изложена на 203 страницах, содержит 28 рисунков, 19 таблиц, 260 источников литературы.

Глава 1 «Оптимизация условий длительного содержания, разведения и мониторинга состояния здоровья обыкновенных игрунок в вирусологической лаборатории». Обзор литературы данной главы достаточно полно отражает состояние выбранной области исследования на данный момент. Раздел материалы и методы содержит этическую оценку проведенной работы и полностью отражает разработанные процедуры содержания ОИ в лабораторных условиях, а также методы работы с биоматериалом при оценке показателей крови и гистологических исследований. Данная глава детально описывает разработанные автором подходы к длительному лабораторному содержанию ОИ. Также приведены референсные значения гематологических и биохимических показателей крови, а также гистологическая характеристика лимфоидных органов в норме и при развитии иммунного ответа, применяемые в ходе последующих этапов работы.

Глава 2 «Разработка методик оценки специфического поствакцинального Т-клеточного и локального мукозального иммунного ответа у обыкновенных игрунок». Обзор литературы в краткой форме описывает основные особенности

иммунной системы ОИ, важные для понимания последующей работы. Раздел Материалы и методы детально описывает протоколы проведения ИФА и анализа субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии на образцах крови ОИ. В данной главе описаны подобранные клоны антител для детекции IgA и флуоресцентно меченных антител для оценки субпопуляций лимфоцитов у лабораторных животных, использованные в дальнейшей работе.

Глава 3 «Использование обыкновенных игрунок в доклинических исследованиях безопасности и специфической активности профилактических вакцин против COVID-19». Обзор литературы данной главы в краткой форме описывает характеристики вируса SARS-CoV-2, а также виды лабораторных животных, используемых в доклинических исследованиях специфической активности вакцин против COVID-19. Отдельным разделом обзора литературы автор выносит использование ОИ в доклинических испытаниях против других коронавирусных инфекций. В результатах главы описано два исследования на ОИ: для вакцины «КовиВак» подтверждены безопасность и иммуногенность, что позволило перейти к клиническим испытаниям; для вакцины «Спутник V» изучены безопасность, активность и долгосрочный иммунный ответ при разных способах введения.

Глава 4 «Экспериментальное моделирование инфекции, вызываемой вирусом гепатита E, и оценка специфической активности кандидатной рекомбинантной вакцины против вирусного гепатита E на обыкновенных игрунках». Обзор литературы данной главы описывает основные характеристики вируса гепатита E, существующие лицензированные и кандидатные вакцины против данного вируса, а также используемые животные модели инфекции, вызываемой вирусом гепатита E. Материалы и методы данной главы кроме прочего содержат методы получения и характеристики новой кандидатной вакцины против вируса гепатита E. В первом разделе данной главы показано, что репликация вируса гепатита E происходит в печени, а не в кишечнике, что подтверждает адекватность модели для изучения вакцины. Во втором разделе установлена восприимчивость приматов к генотипам 1 и 3, а также показано, что вакцинация вирусоподобными частицами на основе последовательности генотипа 3 обеспечила кросс-генотипическую защиту от обоих генотипов.

Каждая глава заканчивается обсуждением и кратким заключением, резюмирующим полученные результаты.

#### **Принципиальных замечаний по диссертации нет**

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов исследования, возражений не вызывают. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат Гордейчука И.В. полностью соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с действующей нормативной документацией.

При ознакомлении с материалами исследования возникли следующие вопросы:

1. В работе описан кандидатный вакцинный препарат против вирусного гепатита E, полученный в бактериальной системе экспрессии. Планируется ли производство данного препарата и какие изменения в него будут внесены в таком случае?

2. Не является ли столь длительное повышение аффинности поствакцинальных антител видоспецифическим феноменом, характерным только для данного вида приматов?

3. Почему при оценке специфической активности кандидатной вакцины против гепатита E проводилась оценка только уровня иммуноглобулинов класса G?

4. При использовании проточной цитометрии какие контрольные образцы использовались для калибровки прибора? Как контролировалась кросс-реактивность антител?

Заданные вопросы не снижают научно-практической значимости исследования и не влияют на общую положительную оценку.

### **Заключение**

Диссертационная работа Гордейчука Ильи Владимировича 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, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены научные проблемы вирусологии: получены фундаментальные данные, обосновывающие валидность модели на основе приматов вида *Callithrix jacchus* для оценки специфической активности противовирусных вакцин. Разработаны протоколы длительного лабораторного содержания приматов вида *Callithrix jacchus*, произведена стандартизация их содержания и мониторинга состояния здоровья, установлены референсные интервалы гематологических и биохимических показателей крови, а также разработана методика комплексной оценки поствакцинального иммунного ответа. Описано использование данной модели в ходе доклинических исследований вакцин против COVID-19, разработанных в России, включая исследования безопасности и специфической активности, инактивированной  $\beta$ -пропиолактоном цельновирионной вакцины «КовиВак», разработанной в ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), а также аденовирусной векторной вакцины «Спутник V», разработанной в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Полученные данные вошли в состав регистрационных досье и в совокупности с данными, полученными на лабораторных грызунах и кроликах, позволили обосновать возможность

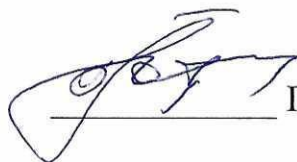
перехода к I–II фазе клинических исследований упомянутых вакцин, что имеет важное народно-хозяйственное значение.

Диссертация Гордейчука Ильи Владимировича по своей актуальности, новизне научно-практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно пп. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №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.), а соискатель Гордейчук И.В. заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

*Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (В соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №1 от 09.01.2020 г. (ред. от 01.03.2024 г.), необходимых для работы диссертационного совета 21.1.017.01*

**Официальный оппонент:**

Заместитель директора по научной работе  
Федерального бюджетного учреждения науки  
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав  
потребителей и благополучия человека,  
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН  
e-mail: [zdn@pcr.ru](mailto:zdn@pcr.ru)  
тел: +7 (495) 672-10-69



Горелов Александр Васильевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН  
Горелова Александра Васильевича заверяю.  
Ученый секретарь ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора  
кандидат медицинских наук



Никитина Т.С.

«15» мая 2026 г.



Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора), 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, дом 3А, тел: +7 (495) 672-10-69, e.mail: [zdn@pcr.ru](mailto:zdn@pcr.ru), <https://www.crie.ru>