«Утверждаю»
Директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Роспотребнадзора, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

_____А.А. Тотолян
«29» октября 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
на диссертационную работу Кудрова Глеба Александровича «Иммуногенность и протективность интраназальных векторных вакцин на основе вируса Сендай против SARS-CoV-2-инфекции, вызванной актуальными вариантами коронавируса», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология.

Актуальность диссертационного исследования

Пандемия COVID-19 и продолжающаяся циркуляция высокоиммуноуклоняющихся вариантов SARS-CoV-2 (включая вариант JN.1 линии Омикрон) обнажили фундаментальные ограничения существующих системных вакцин, которые не способны обеспечивать стерилизующий иммунитет на уровне входных ворот инфекции и прерывать цепь передачи вируса. В этих условиях разработка интраназальных вакцин, способных индуцировать устойчивый мукозальный иммунитет (секреторный IgA и тканевые резидентные Т-клетки памяти), является приоритетным направлением современной вирусологии и вакцинологии.

Диссертационная работа Г.А. Кудрова посвящена решению актуальной научно-практической задачи по обоснованию антигенного дизайна и доклинической оценке интраназальных векторных вакцин на основе рекомбинантного вируса Сендай штамма Москва. Выбор платформы и стратегии сравнения изолированного RBD-домена с полноразмерным S-белком имеет важное научное и практическое значение для создания вакцин нового поколения.

Степень обоснованности и достоверности выносимых на защиту положений, научных выводов и заключений

Положения, выносимые на защиту, выводы и заключения, сформулированные в диссертации, получены с использованием современных вирусологических, иммунологических и молекулярно-биологических методов (ОТ-ПЦР-РВ, реакция нейтрализации, мультиплексная проточная цитометрия, ELISpot, ICS, AI-сегментация компьютерной томографии). Обоснованность результатов обеспечена адекватным выбором высокочувствительных модельных систем (сирийские хомяки, мыши BALB/c, трансгенные мыши K18-hACE2), корректной постановкой всех экспериментов и применением методов непараметрической статистики. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений.

Структура и общая характеристика диссертационной работы

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и построена по классическому плану: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список литературы (300 источников) и 4 приложения. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 2 таблицами.

Во «Введении» Глебом Александровичем обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, представлены научная новизна и практическая значимость.

Цель работы состоит в оценке эффективности прототипов интраназальных векторных вакцин на основе рекомбинантного вируса Сендай штамма Москва, экспрессирующих антигены S-белка актуальных вариантов SARS-CoV-2.

В Главе 1 «Обзор литературы» рассмотрены эволюция SARS-CoV-2, структурно-функциональная организация S-белка, механизмы мукозального иммунитета и ограничения существующих вакцинных платформ. Обоснован переход к использованию полноразмерного S-белка и платформы вируса Сендай.

В Главе 2 «Материалы и методы» описаны рекомбинантные конструкты (Sen-RBDdelta(M), Sen-Sdelta(M), Sen-S-JN.1(M)), модельные животные, а также методы оценки провоспалительной активности, иммуногенности и протективности. Представленное описание позволяет оценить дизайн и воспроизводимость исследований.

В Главе 3 «Результаты и обсуждение» материал изложен последовательно. Впервые проведена оценка безопасности полноразмерного S-белка и RBD при интратрахеальном введении. Проведено сравнение иммуногенности конструктов на основе RBD и полноразмерного S-белка. Представлены результаты доклинического изучения обновленного прототипа Sen-S-JN.1(M) против варианта JN.1 с использованием инновационного метода КТ с AI-сегментацией для оценки состояния легких.

Далее следуют Выводы и Заключение, в которых автор обобщает полученные результаты проделанной работы. Переход к выводам логически обоснован. Положения, выносимые на защиту, и выводы соответствуют поставленным задачам и полученным данным.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым к научной специальности 1.5.10 «Вирусология» (биологические науки). Ее содержание соответствует пунктам 7 и 11 паспорта специальности.

Значение полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты диссертационной работы Г.А. Кудрова вносят существенный вклад в развитие экспериментальной вирусологии, иммунологии и разработку новых мукозальных вакцин.

С фундаментальной точки зрения значимым является экспериментальное доказательство того, что рекомбинантные белки, полученные в эукариотических системах, не вызывают системного цитокинового шторма при локальной доставке, что снимает ранее существовавшие ограничения по использованию полноразмерного S-белка в качестве вакцинного иммуногена. Продемонстрировано, что вирус Сендай обеспечивает двойную презентацию антигена (внутриклеточную и на поверхности вирионов), что критически важно для индукции комплексного иммунного ответа.

Особого внимания заслуживают данные по созданию и доклинической оценке прототипа Sen-S-JN.1(M). Впервые на модели трансгенных мышей K18-hACE2 доказана способность однократной интраназальной иммунизации обеспечивать стерилизующий иммунитет против актуального варианта JN.1, сопровождающийся индукцией мукозального sIgA и перекрестной нейтрализацией субвариантов линии Омикрон.

Важным достоинством исследования является использование репликативно-компетентного штамма вируса Сендай «Москва», что подтверждает технологическую гибкость платформы для оперативной замены трансгена под актуальные циркулирующие варианты.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Полученные результаты могут быть использованы в научно-исследовательских организациях вирусологического и иммунологического профиля при разработке новых средств мукозальной профилактики респираторных инфекций.

Данные о перекрестной нейтрализации и индукции sIgA конструктом Sen-S-JN.1(M) целесообразно применять при дальнейшей оптимизации дизайна универсальных коронавирусных вакцин. Перспективным является продолжение исследований на модели нечеловекообразных приматов для подтверждения стерилизующего иммунитета и оценки длительности мукозальной памяти.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Г.А. Кудрова представляет собой завершенное экспериментальное исследование, характеризующееся значительным объемом фактического материала и последовательным решением поставленных задач. Результаты представлены наглядно, сопровождаются статистической обработкой и логически связаны с основными выводами.

К достоинствам диссертации следует отметить продуманный поэтапный экспериментальный дизайн — от оценки безопасности антигенов до сравнительного анализа RBD и полноразмерного S-белка и создания актуального прототипа против JN.1. Существенным преимуществом является применение современных методов визуализации, в частности, прижизненной КТ органов грудной клетки с AI-сегментацией, что позволило объективно оценить отсутствие патологических изменений в легких.

К недостаткам можно отнести то, что

Замечания и предложения

1. Термин «стерилизующий иммунитет» в работе обосновывается преимущественно данными на 5-е сутки после заражения (отсутствие

инфекционного вируса и резкое снижение РНК). Однако для строгого подтверждения стерилизующего иммунитета (полного предотвращения репликации с первых часов) в будущих исследованиях целесообразно проводить мониторинг вирусной экскреции в назофарингеальных смывах в более ранние сроки (24-48 часов после заражения).

2. В тексте диссертации встречаются небольшие грамматические и синтаксические погрешности.

Высказанные замечания не затрагивают принципиальных положений диссертационной работы, не снижают научной значимости полученных результатов и могут рассматриваться как направления дельнейшего развития выполненного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Кудрова Глеба Александровича «Иммуногенность и протективность интраназальных векторных вакцин на основе вируса Сендай против SARS-CoV-2-инфекции, вызванной актуальными вариантами коронавируса» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача по разработке и доклинической оценке мукозальных вакцинных прототипов против актуальных вариантов SARS-CoV-2.

В работе обоснована стратегия использования полноразмерного S-белка, доказана безопасность платформы вируса Сендай, создан и изучен прототип Sen-S-JN.1(M), обеспечивающий стерилизующий иммунитет на животных моделях.

Полученные результаты обладают достаточной степенью обоснованности и достоверности, имеют научную и практическую значимость. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.10 – Вирусология (биологические науки).

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Кудрова Глеба Александровича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Кудров Глеб Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – Вирусология.

Отзыв на диссертацию был рассмотрен на расширенном заседании Ученого совета ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, с участием специалистов отдела эпидемиологии (Протокол № 10/4 от 28 октября 2026 г.).

Отзыв составил:
Заместитель директора по научной работе,
руководитель отдела эпидемиологии
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.
Ученый секретарь
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
кандидат медицинских наук

Галина Федоровна Трифонова

«29» октября 2026 г.

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 197198. Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, дом 14. Телефон +7(812)233-20-92, https://www.pasteurorg.ru