

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Астаховой Екатерины Андреевны на тему:
«Особенности В-клеточного иммунного ответа на антигены SARS-CoV-2»
по специальности 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационного исследования обусловлена необходимостью всесторонней оценки постинфекционного и поствакцинального иммунитета в условиях пандемии COVID-19. Если основная масса научных работ того периода была сфокусирована на изучении Т-клеточного и гуморального звена иммунитета, то вопросам формирования специфических В-клеток памяти уделялось значительно меньше внимания. Дополнительным фактором, определяющим научную значимость работы, послужила глобальная гегемония мРНК-вакцин, тогда как особенности иммунного ответа на векторные вакцины, в том числе – на «Спутник V», были изучены в меньшей степени. Представленное исследование восполняет этот пробел, проводя сравнительный анализ долговременной В-клеточной памяти и антительного ответа после вакцинации/ревакцинации «Спутником V». Несмотря на снижение остроты пандемии, работа не утратила своей актуальности для отечественного здравоохранения, поскольку «Спутник V» сохраняет статус базового препарата для профилактики COVID-19 в Российской Федерации, а обнаруженные в работе закономерности могут быть перенесены и на другие вакцины, базирующиеся на аденовирусных векторах.

Обоснованность положений, выносимых на защиту, научных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертант демонстрирует свободное владение современной научной литературой по теме исследования, что позволяет ему корректно определить цель и поставить конкретные задачи. Структура работы отражает последовательную реализацию комплексного подхода: от обоснованного

выбора наиболее оптимальной методики постановки реакции нейтрализации, разработки методики оценки долговременного В-клеточного иммунитета у добровольцев с различным иммунным анамнезом (постинфекционным, поствакцинальным и гибридным), до определения вирус-нейтрализующей активности сывороток после различных схем ревакцинации от COVID-19 и особенностями созревания циркулирующих вирусспецифических антител.

Научные положения, итоговые выводы и адресные практические рекомендации органически проистекают из массива полученных экспериментальных данных. Достоверность результатов обеспечена репрезентативным объемом клинико-лабораторного материала, применением передовых иммунологических и вирусологических методик, а также использованием корректных методов статистического анализа. Совокупность перечисленных факторов обуславливает высокую степень обоснованности защищаемых положений и придает работе высокий уровень академической значимости.

Достоверность и новизна полученных результатов

Достоверность полученных результатов гарантируется использованием репрезентативных выборок в ходе экспериментальных исследований, включающих образцы, взятые у добровольцев как после перенесенного COVID-19, так и вакцинированных/ревакцинированных различными типами вакцин. Все работы проводились в строгом соответствии с методологическими протоколами и международными стандартами, и в каждом эксперименте были включены релевантные контрольные группы.

В результате выполнения диссертационного исследования Астаховой Е.А. получен целый ряд новых научных результатов, имеющих существенное значение для понимания иммунологических процессов, индуцированных как перенесенной инфекцией SARS-CoV-2, так и различными схемами вакцинопрофилактики. Принципиальная новизна работы заключается не только в сравнительном анализе эффективности гомологичных и гетерологичных схем ревакцинации, но и в углубленной характеристике В-

клеточного звена иммунитета (включая В-клетки памяти), которое до настоящего времени оставалось слабо изученным.

К числу наиболее значимых результатов, безусловно, относится доказательство того, что феномен гибридного иммунитета обеспечивает наиболее выраженный и устойчивый В-клеточный и гуморальный ответ. Данное наблюдение имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение, позволяя прогнозировать долгосрочную защиту у лиц, перенесших инфекцию на фоне вакцинации. Не менее важным представляется вывод о преимуществе гетерологичных схем ревакцинации: автором убедительно продемонстрировано, что смена антигенного состава или векторной платформы при бустировании приводит к достоверно более высокому уровню вируснейтрализующих антител по сравнению с гомологичной ревакцинацией.

Особого внимания заслуживает применение автором метода построения антигенных карт. Использование этого современного биоинформатического подхода позволило сформулировать обоснованное предположение, имеющее высокую прогностическую ценность: гомологичная ревакцинация на основе исходного штамма Wuhan, вне зависимости от того, используется ли векторная платформа («Спутник V») или мРНК-технология («Comirnaty»), может формировать субоптимальный уровень защитных антител в отношении циркулирующих субвариантов Omicron BA.4/5. Данный вывод напрямую указывает на необходимость модификации вакцинных препаратов с учетом антигенного дрейфа возбудителя.

Наконец, в работе впервые детально охарактеризован процесс созревания авидности сывороточных антител в отдаленном периоде (до шести месяцев) после ревакцинации. Автором убедительно показано, что аффинное созревание антител к белку RBD штамма Wuhan и варианта Delta происходит закономерно, тогда как в отношении антигенно-удаленного варианта Omicron подобной динамики не наблюдается. Выявленный феномен отсутствия созревания авидности к актуальным штаммам имеет прямое отношение к пониманию эффекта иммунного ускользания и должен учитываться при разработке стратегий обновления состава противокоронавирусных вакцин.

Научно-практическая значимость

Результаты, представленные в диссертационной работе Астаховой Е.А., обладают несомненной научной и практической ценностью. Высокая значимость исследования определяется не только актуальностью самой проблематики, но и глубиной проработки материала, использованием современных методических подходов и ориентацией на решение задач, непосредственно связанных с практическим здравоохранением.

Научная значимость работы раскрывается в нескольких взаимосвязанных аспектах. Прежде всего, автору удалось существенно восполнить существующий в литературе пробел, касающийся углубленной характеристики долговременного В-клеточного и гуморального иммунитета, формирующегося после перенесенной инфекции COVID-19, а также после первичной вакцинации и последующей ревакцинации векторной вакциной «Спутник V». Принципиально важным является то обстоятельство, что диссертант не ограничился стандартной оценкой уровней антител, а провел углубленный анализ качественных характеристик иммунного ответа, которые в подавляющем большинстве зарубежных и отечественных исследований остаются за рамками рассмотрения либо изучаются фрагментарно. В частности, автором впервые в условиях сравнительного исследования охарактеризована широта нейтрализующей активности сывороток в отношении различных геновариантов вируса, а также прослежена динамика avidности антител к антигенно-удаленным штаммам SARS-CoV-2. Подобный подход позволил перейти от констатации факта наличия или отсутствия иммунного ответа к его полноценной качественной и количественной оценке, что выводит работу на уровень современных мировых стандартов в области иммунологии вирусных инфекций.

Также следует отметить, что в работе впервые проведено систематизированное сопоставление иммунологической эффективности различных схем вакцинации и ревакцинации в условиях реальной клинической практики. Автором не только подтверждено преимущество гетерологичных схем бустирования, но и предложено научное обоснование этого феномена,

базирующееся на анализе В-клеточных популяций и их функциональной активности. Совокупность полученных данных формирует новое научное направление, связанное с персонализированным подбором тактики иммунизации с учетом исходного иммунного статуса реципиента и его предшествующего антигенного опыта.

Практическая значимость диссертационного исследования не вызывает сомнений и реализована в двух ключевых плоскостях: диагностической и эпидемиолого-профилактической. В диагностической сфере существенным достижением автора является разработка и валидация оригинальной тест-системы на чиповой платформе, предназначенной для скринингового определения уровня вируснейтрализующих антител. Важно отметить, что эта тест-система имеет отчетливо выраженный коммерческий потенциал. Ее внедрение в практику клиничко-диагностических лабораторий способно существенно снизить себестоимость исследований, сделать оценку нейтрализующей активности антител более доступной для региональных медицинских учреждений и, в конечном итоге, повысить качество лабораторного сопровождения вакцинальных кампаний.

Второе направление практической значимости связано с возможностью непосредственного использования полученных диссертантом данных для оптимизации национального календаря профилактических прививок и разработки научно обоснованных регламентов ревакцинации. Представленные в работе количественные и качественные параметры долговременного В-клеточного и антительного иммунитета, индуцированного вакциной «Спутник V», являются надежной доказательной базой для принятия решений в сфере иммунопрофилактики.

Общая характеристика и структура диссертационной работы

Диссертационная работа Астаховой Е.А. построена по стандартному плану. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, выводов и списка литературы, который включает 179 источников. Материалы диссертации опубликованы в 7

статьях в международных рецензируемых журналах, что в совокупности подтверждает высокий уровень работы и квалификации автора.

Основные вопросы и замечания по сути работы

В диссертации обнаружены отдельные стилистические и пунктуационные погрешности, которые, впрочем, не имеют существенного значения и не затрагивают научную ценность, содержание или результаты исследования. Тем не менее, при ознакомлении с работой возникают вопросы, нуждающиеся в дополнительном обсуждении:

1. Чем обусловлен выбор разведения сывороток 1:30 при проведении тестов суррогатной вируснейтрализации и биослойной интерферометрии? Если в образце присутствует высокая концентрация вирусспецифических антител, возможно занижение показателей из-за попадания в область насыщения.
2. Как в исследовании проводился контроль того, что в течение 6 месяцев привлеченные после вакцинации добровольцы не заболели COVID-19, даже в бессимптомной форме? Проводилось ли дополнительное тестирование сывороток на предмет наличия антител к N белку в группе неболевших/привитых?
3. Чем может быть обусловлена разница в чувствительности методов pVNT для вариантов Дельта и Омикрон при использовании метода с детекцией GFP-позитивных клеток и с измерением люциферазной активности?

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 3.2.7. Иммунология (по биологическим наукам), в частности – п.2 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии», п.6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов» и п.9 «Разработка и усовершенствование методов оценки качества постинфекционного и поствакцинального иммунитета, эффективности и безопасности новых вакцинных препаратов», а

также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Астахова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, член-корреспондент РАН,
заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

Исакова-Сивак Ирина Николаевна

12.02.2026

Контактные данные:

тел.: +7(812)2346868, e-mail: isakova.sivak@iemspb.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
03.02.02. Вирусология (1.5.10. Вирусология)

Адрес места работы:

197022, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12.

Тел.: +7(812)2346868; e-mail: iem@iemspb.ru

Подпись д.б.н., чл.-корр. РАН, заместителя директора
ФГБНУ «ИЭМ» по научной работе
Исаковой-Сивак И.Н. заверяю: