

«Утверждаю»
Директор ФГБНУ НИИВС
им. И.И. Мечникова,
академик РАН, д.м.н., профессор РАН
 Свитич О.А.
«03» сентября 2025г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова»**

по диссертации аспиранта Череповича Богдана Сергеевича на тему «Комплексная оценка постинфекционного и поствакцинального иммунитета против SARS-CoV-2». Диссертация выполнена на базе ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» в лаборатории медицинской биотехнологии.

В 2021 году Черепович Богдан Сергеевич, 1998 года рождения, гражданство РФ, окончил ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Медицинская биохимия».

В 2021 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения в аспирантуру по специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» (направление подготовки 30.06.01 – Фундаментальная медицина) во ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова». Отчислен из аспирантуры из очной бюджетной аспирантуры по специальности 3.2.7 - «Иммунология» в связи с окончанием срока обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 10/2025 от 24.06.2025 года выдана в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

С 2018-2021гг. работал лаборантом-исследователем в лаборатории генетики РНК-содержащих вирусов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», с 2021-2025 гг. работал младшим научным сотрудником в лаборатории генетики РНК-содержащих вирусов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», с 2025 г. по настоящее время работает научным сотрудником в лаборатории прикладной вирусологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» .

Научный руководитель:

Свитич Оксана Анатольевна – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова».

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Комплексная оценка постинфекционного и поствакцинального иммунитета против SARS - CoV-2», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология принято следующее заключение:

•Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Череповича Богдана Сергеевича на тему «Комплексная оценка постинфекционного и поствакцинального иммунитета против SARS-CoV-2», представляемая на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности, 3.2.7. Иммунология, является законченной, самостоятельной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне.

Диссертантом был четко составлен план и поставлены задачи по подбору материалов исследования, проведению дальнейшего анализа. Проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников с выделением направлений по задачам исследования. При изложении материала диссертант высказал различные предположения, объясняющие полученные результаты, которые при завершении работы легли в основу научной новизны и практической значимости. По итогам обсуждения и на основании заключений рецензентов к.б.н., зав. лабораторией клонирования вирусных геномов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова» Алаторцевой Г.И. и к.б.н., заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова» Дьякова И.Н. (протокол заседания Ученого совета № 2 от 28.04.2025г.) установлено, что диссертационная работа Череповича Б.С. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Комплексная оценка постинфекционного и поствакцинального иммунитета против SARS- CoV-2» представляет собой законченный труд, в котором содержится решение научной

задачи, актуальной для иммунологии, и может быть представлена в Диссертационный совет для защиты по специальности 3.2.7. Иммунология.

• Актуальность темы диссертационного исследования

Глобальное распространение коронавирусной инфекции COVID-19 представляет собой беспрецедентный вызов человечеству в третьем десятилетии XXI века, существенно трансформировав систему здравоохранения и социальные отношения. Несмотря на достижения в области вакцинологии и терапевтических подходов, продолжающаяся мутационная изменчивость вируса требует новых научных решений для эффективного противодействия возможным новым вспышкам.

В этих условиях первостепенное значение приобретает детальное исследование механизмов формирования и функционирования иммунной защиты организма как после перенесенной инфекции, так и после вакцинации. Современные данные свидетельствуют о многофакторной природе иммунного ответа, где гуморальное и клеточное звенья иммунитета взаимодополняют друг друга. Однако степень и продолжительность этой защиты демонстрируют значительную вариабельность, обусловленную возрастными особенностями, состоянием здоровья, характеристиками перенесенного заболевания и спецификой применяемых вакцинных препаратов.

Особую тревогу вызывает способность новых вариантов вируса преодолевать сформированный иммунологический барьер, что ставит под вопрос эффективность существующих средств специфической профилактики. Данная ситуация требует непрерывного эпидемиологического мониторинга и своевременной адаптации вакцинных составов. Понимание закономерностей развития иммунного ответа необходимо для принятия обоснованных решений о ревакцинации и разработки индивидуальных подходов к профилактике и лечению.

Отдельного внимания заслуживает проблема постковидных состояний, природа которых тесно связана с дисфункцией иммунной системы. Комплексное изучение взаимосвязи между постинфекционным и поствакцинальным иммунитетом может существенно продвинуть наши представления о патогенезе длительного течения заболевания и способствовать разработке новых терапевтических стратегий.

Таким образом, создание современных методологических подходов к оценке различных компонентов иммунного ответа представляется ключевым направлением научных исследований. Это позволит не только глубже понять механизмы коллективного иммунитета, но и разработать новые эффективные меры противодействия коронавирусной инфекции.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор диссертации принимал непосредственное участие в разработке концепции и планировании экспериментальной части исследования, включая создание методологии оценки активности гуморального и клеточного иммунитета. В ходе работы под руководством и при личном участии соискателя были созданы две диагностических тест-системы для количественного и качественного определения специфических антител класса IgG к возбудителю инфекционного заболевания. Также автором был предложен оригинальный подход к оценке функциональной активности антител, блокирующих ключевые этапы взаимодействия патогена с рецепторами клеток-мишеней, что является альтернативой традиционным методам нейтрализации.

Помимо разработки методов оценки гуморального звена иммунитета, соискатель являлся инициатором и основным исполнителем создания метода детекции клеточного иммунного ответа, основанного на количественном измерении продукции гамма-интерферона активированными Т-лимфоцитами цельной крови после стимуляции их специфическими антигенами. Автор лично участвовал в проведении лабораторных анализов, обработке и интерпретации полученных данных, включая выполнение статистического анализа результатов исследования.

Соискатель самостоятельно выполнил написание обзорной части диссертации, а также подготовил главы собственных исследований, систематизировав экспериментальные данные и сформулировав выводы. Участвовал в подготовке и представлении результатов исследования на научных конференциях и семинарах. Подготовил 9 публикаций по теме исследования, включая статьи в рецензируемых журналах и тезисы конференций.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов определяется достаточной выборкой включенных в исследование пациентов, применением лабораторных методов исследования, а также статистических подходов обработки полученных результатов.

• **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые показано, что показатель "индекса avidности" среди как первично инфицированных, так и у инфицированных повторно пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, был выше, чем у госпитализированных пациентов с тяжелым течением. Эти результаты свидетельствуют о формировании у этой группы пациентов более зрелого и эффективного иммунного ответа.

Впервые было установлено, что многократная иммунизация после COVID-19 приводит к генерации более высокого уровня IgG антител к RBD SARS-CoV-2 по сравнению с

первичной инфекцией, однако уровень созревания антител остается неполным в 91,2% случаев.

Был разработан суррогатный вируснейтрализующий тест (sVNT-тест), позволяющий определять антитела, специфически связывающие RBD SARS-CoV-2, блокирующие образование инициаторного инфицирующего комплекса между RBD и ACE2 в сыворотке или плазме крови как людей, так и животных. Результаты, полученные в sVNT-тесте, показали выраженную, статистически значимую связь ($r=0,8689$; ДИ 95%:0,8109 -0,9100, $p < 0,001$) с титрами вируснейтрализующих антител, определенных в вирусологической реакции нейтрализации, что делает его привлекательной альтернативой классической вирусологической реакции нейтрализации.

Был разработан ИГРА-тест, результаты которого отражают напряженность Т-клеточного иммунитета против нового коронавируса.

Впервые показано, что у трети реконвалесцентов многократно иммунизированных препаратом «Гам-КОВИД-Вак» и перенесших COVID-19, отсутствовал специфический клеточно-опосредованный иммунный ответ.

• Практическая значимость проведенных исследований

Практическая значимость проведенного исследования заключается в разработке тест систем для комплексной оценки адаптивного иммунитета против SARS-CoV-2.

Для оценки гуморального иммунитета были разработаны, валидированы тест системы для качественного определения антител класса G к SARS-CoV-2. По результатам государственных испытаний были получены регистрационные удостоверения.

При помощи разработанных наборов была исследована качественная характеристика антител, а именно их авидность, которая показала, что наиболее эффективный иммунитет формируется у пациентов с гибридным иммунитетом, то есть, переболевших и неоднократно иммунизированных полным курсом «Гам-КОВИД-Вак». Однако, показано, что лишь у 8,8% пациентов этой группы были обнаружены антитела высокой авидности, что говорит о неполной степени их созревания. Так же было показано, что оценка индекса авидности может быть использована в клинической практике для прогнозирования тяжести повторного течения COVID-19. Также для оценки протективного иммунитета был разработан метод, позволяющий определять антитела, блокирующие взаимодействие RBD и ACE2, который может быть использован в качестве аналога классической реакции нейтрализации вируса. Была показана универсальность метода и возможность его использования для оценки иммуногенности кандидатов в вакцинные препараты на любых видах животных, а также в клинико-диагностической практике для мониторинга популяционного гуморального иммунитета против SARS-CoV-2.

Для оценки клеточного звена иммунитета, сформировавшегося против SARS-CoV-2, был разработан метод определения *in vitro* ответа иммунных клеток крови человека на их стимуляцию антигенами нового коронавируса для определения напряженности Т-клеточного иммунитета против SARS-CoV-2. Разработанный метод может быть использован, как для научных исследований, так и специалистами здравоохранения для оценки уровня популяционного иммунитета.

• Ценность научных работ соискателя ученой степени

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в комплексном подходе оценки адаптивного иммунитета у добровольцев с различным типом иммунитета. Так, со стороны гуморального иммунитета сформировавшегося к SARS-CoV-2, было установлено, что оценка авидности антител к SARS-CoV-2, представляет значительную научную и практическую ценность, предлагая новый подход к оценке рисков при повторных заражениях COVID-19, что открывает новые направления в диагностике и профилактике COVID-19. Также данная научная работа представляет значительную ценность благодаря разработке и валидации sVNT теста, который выступает в качестве альтернативы классической реакции нейтрализации. Была продемонстрирована высокая корреляция результатов sVNT с классической реакцией нейтрализации для образцов крови как людей, так и различных животных (трансгенных мышей, собак и коров), что подтверждает универсальность и надежность метода. Особенно важно отметить, что sVNT не требует использования живого вируса и видоспецифичных конъюгатов, что делает его безопасным, экономически эффективным и легко адаптируемым для работы с различными видами животных. Работа имеет практическое значение для ускорения и удешевления доклинических и клинических испытаний вакцинных препаратов, а также для отбора плазмы доноров, переболевших COVID-19, для терапевтических целей.

Со стороны же клеточного иммунитета данная научная работа представляет значительную ценность благодаря разработке и валидации ИГРА-теста для оценки Т-клеточного иммунитета к SARS-CoV-2, который демонстрирует высокую диагностическую специфичность (100%) и чувствительность (92,19%). Была успешно адаптирована методика, ранее применяемая при диагностике туберкулеза, для определения специфического Т-клеточного ответа на коронавирусную инфекцию через детекцию γ -интерферона в цельной крови после антигенной стимуляции. Исследование подтверждает долговременную персистенцию Т-клеточного иммунитета у переболевших пациентов, что особенно важно в контексте снижения уровня антител со временем. Разработанный метод может быть использован для массового скрининга популяционного иммунитета и оценки эффективности

вакцинации, при этом он менее трудоемок и более доступен по сравнению с традиционными методами анализа Т-клеточного ответа, такими как ELISpot или проточная цитометрия.

• **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

По результатам диссертационного исследования разработаны и зарегистрированы наборы реагентов - «SARS-CoV-2-ИФА-IgG» - для определения IgG антител к RBD SARS-CoV-2 и «SARS-CoV-2-ИФА-IgG плюс» - для определения индекса avidности антител класса G к RBD SARS-CoV-2.

Данные, полученные в ходе диссертационной работы внедрены в протоколы доклинических исследований по изучению иммуногенности и протективности кандидатной вакцины против SARS-CoV-2, разработанной в ООО «Фирн М».

Основные результаты и выводы работы внедрены в учебный и научный процесс кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. акад. А.А. Воробьева ИОЗ им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова при изучении дисциплин микробиологии и иммунологии, читаемых студентам по направлениям подготовки 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.03 «Стоматология», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело», 33.05.01 «Фармация», 31.05.02 «Педиатрия».

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном совете по этике ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова.** Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Комплексная оценка постинфекционного и поствакцинального иммунитета против SARS-CoV-2» (исследование проводит Черепович Богдан Сергеевич). Выписка из протокола №8 заседания Локального Совета по Этике от 19.10.2021 г

• **Научная специальность и отрасль науки, которым соответствует диссертация**
Диссертация Череповича Богдана Сергеевича соответствует

- специальности 3.2.7. Иммунология.
- отрасли медицинских и биологических наук

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Результаты печатной работы представлены в 9 печатных работах, в том числе в 5 статьях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed и включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России и 4 публикациях в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные статьи в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных Web of Science, Scopus, PubMed:

- 1) **Cherepovich B.** Avidity of IgG to SARS-CoV-2 RBD as a Prognostic Factor for the Severity of COVID-19 Reinfection / V. Manuylov, O. Burgasova., **B. Cherepovich** [et al.] // **Viruses.** – 2022.

– Vol. 14(3) – P. 617. <https://doi.org/10.3390/v14030617> [Scopus, SCIE (Web of Science), PubMed, MEDLINE, PMC, Embase, PubAg, AGRIS, and other databases]

2) **Cherepovich, B.** Simple ELISA Methods to Estimate Neutralizing Antibody Titers to SARS-CoV-2: IgG Quantification, the Avidity Index, and the Surrogate Virus Neutralization Test / V. Manuylov, I. Dolzhikova; A. Kudryashova, **B. Cherepovich** [et al.] // Archives of Microbiology and Immunology – 2022. – Vol. 6. – P. 213-220. <https://www.doi.org/10.26502/ami.93650088> [PubMed]

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России:

1) **Черепович Б.С.** Разработка и оценка диагностических характеристик иммуноферментного метода определения антител, блокирующих взаимодействие RBD SARSCoV-2 и ACE2 / **Б.С. Черепович**, А.М. Кудряшова, В.А. Мануйлов [и др.] // **Клиническая лабораторная диагностика**. – 2025; Т. 70– №2: – С.119-125. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-2-119-125>

2) **Черепович Б.С.** Определение Т-клеточного иммунного ответа к коронавирусу SARS-CoV-2, основанного на индукции выработки γ -интерферона специфическими Т-лимфоцитами периферической крови при их стимуляции вирусным антигеном / **Б.С. Черепович**, А.М. Кудряшова, Л.Л. Панкратьева [и др.] // **Медицинская иммунология**. – 2025; Т. 27– №1: – С.45-56. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-DOT-3007>

3) **Черепович Б.С.** Псевдонейтрализующий тест для доклинических исследований вакцин против SARS-CoV-2 / **Б.С. Черепович**, А.М. Кудряшова, Н.П. Карташова [и др.] // **Медицинская иммунология**. – 2024. – Т. 26. – № 3. – С.569-576. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PTF-2905>

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) Дифференциальная диагностика иммунитета к SARS-CoV2: нейтрализующие антитела, авидность, клеточный иммунитет / В.А. Мануйлов, А.М. Кудряшова, **Б.С. Черепович** [и др.] // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: Материалы VIII всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, Сочи, 26–29 октября 2021 года. – Сочи: АСВ-полиграфия, 2021. – 237 с. – ISBN 978-5-7992-0817-2. – EDN FUDVFJ.

2) Эффективность метода определения антител, блокирующих взаимодействие RBD-домена коронавируса SARS-COV-2 и ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) в твердофазном ИФА, для доклинических испытаний иммуногенности кандидатных вакцинных препаратов / **Б. С. Черепович**, А. М. Кудряшова, В. А. Мануйлов, О. В. Борисова // New Approaches in the Field of Microbiology, Virology, Epidemiology and Immunology : Сборник тезисов молодых ученых в рамках международной конференции, посвященной 300-летию РАН, Москва, 03–04 июня 2022 года / Под редакцией В.В. Зверева. – Москва: Издательство "Перо", 2022. – С. 30. – EDN FBFJHS.

3) Определения Т-клеточного иммунного ответа к коронавирусу SARS-CoV-2, основанного на индукции выработки гамма-интерферона специфическими Т-лимфоцитами

периферической крови при их стимуляции вирусным антигеном / **Б. С. Черепович**, А. М. Кудряшова, В. А. Мануйлов, О. В. Борисова // *New Approaches in the Field of Microbiology, Virology, Immunology and Epidemiology* : сборник тезисов молодых ученых в рамках международной конференции, посвященной 300-летию РАН, Москва, 20–21 апреля 2023 года / ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. – Москва: Издательство "Перо", 2023. – С. 45. – EDN WNCKXM.

4) Динамика матурации авидности IgG-антител к RBD SARS-CoV-2 / **Б. С. Черепович**, А. М. Кудряшова, О. А. Свитич, О. В. Борисова // *New Approaches in the Field of Microbiology, Virology, Immunology and Epidemiology* : Сборник тезисов молодых ученых в рамках международной конференции, посвященной 300-летию РАН, Москва, 23–24 апреля 2024 года. – Москва: ООО "Издательство "Перо", 2024. – С. 47. – EDN CRSLQX.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) *New approaches in the field of microbiology, virology, immunology and epidemiology* (г. Москва, 2022 год)

2) *New approaches in the field of microbiology, virology, immunology and epidemiology* (г. Москва, 2023 год)

3) «COVID-19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии и межковидный период. Все о диагностике, лечении, реабилитации пациентов. Коморбидный пациент — междисциплинарный подход»; (Всероссийская конференция, Москва, 2023 online формат)

4) *New approaches in the field of microbiology, virology, immunology and epidemiology* (г. Москва, 2024 год)

Заключение

Диссертационная работа Череповича Богдана Сергеевича на тему «Комплексная оценка постинфекционного и поствакцинального иммунитета против SARS-CoV-2» является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема, имеющая значение для 3.2.7. Иммунология.

Диссертационная работа Череповича Богдана Сергеевича на тему «Комплексная оценка постинфекционного и поствакцинального иммунитета против SARS-CoV-2» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (со всеми дополнениями и изменениями в последующих редакциях), предъявляемых к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение принято на совместной научной конференции отдела вирусологии им. О.Г. Анджапаридзе и отдела иммунологии и аллергологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова (протокол №2 от 28 апреля 2025 г.)

Присутствовало на заседании 24 чел.

Результаты голосования: «за» – 24 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 2 от 28 апреля 2025г.

Председательствующий на заседании

Председатель Ученого Совета

д.б.н., профессор, академик РАН

 В.В. Зверев

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИВС им. И. И. Мечникова»

 А.В. Васильева

Подписи В.В. Зверева и А.В. Васильевой заверяю

Руководитель отдела кадров ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова,



 Е.В. Лукачева