

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Котоминой Татьяны Сергеевны на тему «Холодоадаптированные вирусы гриппа как платформа для конструирования векторных вакцин на модели респираторно-синцитиального вируса», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология

Актуальность исследования

Разработка векторных вакцин представляет собой многообещающее направление в связи разнообразием опасных вирусных и бактериальных патогенов. Основу векторной вакцины составляет вирусный вектор, который генетически модифицируется для введения в его состав целевых генов, кодирующих антигены целевых патогенов. В настоящей диссертационной работе рассмотрена перспектива использования штаммов холодоадаптированных вирусов гриппа в качестве вектора для создания вакцины против респираторно-синцитиального вируса (РСВ). В своем исследовании автор использует две основные концепции для дизайна векторных вакцин, одна из которых направлена на выработку вирус-нейтрализующих антител к РСВ, а вторая – на стимуляцию Т-клеточного иммунитета к иммунодоминантным эпитопам внутренних белков РСВ, которые по своей природе являются более консервативными, чем поверхностные антигены вируса. В настоящее время широко обсуждается значимость вакцинных кандидатов, которые способны формировать защитный Т-клеточный иммунный ответ к вирусным патогенам, но при этом требуется определение критических факторов клеточно-опосредованного иммунитета, характерных для конкретного возбудителя инфекции. На сегодняшний день накоплен достаточно большой массив данных об особенностях протекания РС инфекции, и выбор кандидата для создания векторной вакцины в диссертационной работе является полностью оправданным.

Научная новизна

Диссертационное исследование отличается особым аспектом, а именно, использованием холодоадаптированных вирусов гриппа в качестве вектора для создания вакцин против РСВ. Важно отметить, что модификации вектора не оказали негативного воздействия на основные биологические свойства рекомбинантного вируса, и векторные вакцины сохранили все характеристики, присущие вакцинным штаммам живой гриппозной вакцины.

Результаты исследования особенно значимы в свете применения стратегии индукции CD8⁺ Т-клеточного иммунного ответа к целевому патогену путем конструирования векторных вакцин, кодирующих в своем геноме Т-клеточные иммуногенные кассеты соответствующего возбудителя. Примечательно, что вакцины вводились интраназально, что позволило достичь стерилизующего иммунитета у мышей, прошедших иммунизацию. Исследование также показало, что иммунизация векторными вакцинами, содержащими Т-клеточные эпитопы РСВ, стимулирует образование РСВ-специфических тканерезидентных Т-клеток памяти. Продемонстрированный автором защитный эффект сконструированных вакцинных кандидатов после заражения иммунизированных мышей вирулентной дозой РСВ указывает на перспективность создания Т-клеточных векторных вакцин и в отношении других респираторных вирусных инфекций.

Теоритическая и практическая значимость

Представленные результаты демонстрируют потенциал сконструированных вариантов ЖГВ+NA/PCV и ЖГВ+NS1/PCV индуцировать функциональный цитотоксический иммунный ответ и стимулировать образование тканерезидентных Т-клеток памяти в легких (T_{RM}). Эти факты свидетельствуют о важности различных субпопуляций Т-клеток, их активации, функционирования и обмена цитокинами. Индукция T_{RM} после иммунизации векторными вакцинами указывает на длительное нахождение этих клеток в тканях легкого, которые являются основным местом инфекции респираторных вирусов. Вызывает интерес представленные результаты об усилении выработки грипп-специфических T_{RM} у иммунизированных мышей, получивших векторные вакцины. Эти результаты подтверждают, что выбранный вектор обладает потенциалом быть эффективной системой доставки антигенов, наряду с аденовирусами.

Однако, при иммунизации векторными вакцинами, экспрессирующими В-клеточный эпитоп РСВ-F, не достигается защитный эффект против РСВ, хотя при этом не развивается вакцин-индуцированная легочная патология. Поскольку в состав этой кассеты также входят CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеточные эпитопы, то хотелось бы больше раскрыть цитокиновый профиль формируемого иммунного ответа.

Методология и методы исследования

Автор использовал различные методы исследования, включая вирусологические, иммунологические, генетические, биоинформатические и другие. Описание применяемых методов доступно изложено в автореферате.

Апробация полученных результатов

Полученные результаты были представлены в 16 печатных работах, 6 из которых – статьи, входящие в базы данных Web of Science и Scopus.

Заключение

В целом, все указанные факты свидетельствуют об актуальности и целостности данной диссертационной работы. Диссертационная работа, выполненная Котоминой Татьяной Сергеевной, полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства РФ №355 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021, №1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г., №101 от 26.01.2023 г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Котомина Татьяна Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология.

Составитель отзыва: доктор медицинских наук (14.03.03 – патологическая физиология), руководитель группы генно-клеточной инженерии Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Головкин Алексей Сергеевич

« 10 » 10 2023 г.

197341 Санкт-Петербург
Ул.Аккуратова, д.2
Тел. 8 (812) 702-37-77
e-mail: golovkin_a@mail.ru

