

**ОТЗЫВ**

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

**Целью** исследований, предпринятых автором рассматриваемой диссертации, являлась разработка подходов к созданию векторных вакцин на основе холодоадаптированного вируса гриппа, направленных на защиту против острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), на примере респираторно-синцитиального вируса (РСВ).

**Актуальность** темы диссертационной работы обусловлена необходимостью совершенствования проведения противоэпидемических мероприятий, направленных на борьбу с острыми респираторными инфекциями.

Вирусные инфекции являются одной из основных причин смертности среди людей, как в развитых, так и развивающихся странах со слабой системой здравоохранения. Проблема ОРВИ - одна из сложных научно-медицинских проблем, имеющая актуальное значение. Несмотря на многовековое знакомство человечества с возбудителями этих инфекций и на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в их изучении, по сей день остаются открытыми многие вопросы.

Грипп и острые респираторные инфекции остаются лидирующими в мире среди других инфекционных заболеваний. Регистрация случаев гриппа показывает, что во время эпидемий в крупных городах насчитывается до 50000-70000 и более заболевших в день.

Реальное понимание молекулярно-генетических основ репродукции вирусов и их высокой изменчивости привело к пониманию того, что антигенная вариабельность может свести на нет эффективность любых совершенных противовирусных вакцин.

Новые альтернативные технологии создания рекомбинантных векторных вакцин позволят проводить комплексную иммунизацию против ОРВИ различной этиологии.

Оценивая **степень разработанности** темы, следует отметить, что, начиная с 60-х годов, предпринимались попытки создания вакцин против РСВ: фармолин-инактивированные вакцины, на основе аттенуированных

штаммов, субъединичные, эпитопные и, наконец, векторные вакцины. Каждый из разрабатываемых препаратов имел как положительные, так и отрицательные характеристики. На современном этапе наиболее перспективным направлением является стратегия конструирования рекомбинантных векторных вакцин с использованием штаммов живой гриппозной вакцины (ЖГВ).

В результате проведенных автором исследований была показана перспективность использования в качестве вектора живой холодадаптированной гриппозной вакцины для адресной доставки генов РС вируса в клетки-мишени. Были сформулированы критерии отбора эпитопов РСВ для создания полиэпитопных кассет. Методами обратной генетики автором были получены четыре жизнеспособных вакцинных кандидата ЖГВ-РСВ. Показана их безвредность и иммуногенность, выявлена эффективность подавления репродукции вируса РС в легких.

На защиту автором вынесено 3 положения, которые подкреплены результатами экспериментальных исследований и отражены в выводах.

**Научная новизна** проведенных исследований состоит в том, что автором разработан комплексный подход к выбору В- и Т-клеточных эпитопов (на примере РСВ) для включения в состав векторной вакцины на основе штамма ЖГВ. Впервые показано, что холодадаптированные штаммы вируса гриппа, использованные в качестве вектора для доставки антигенов в клетки-мишени, сохраняют способность к активной репликации в системах культивирования, не изменяется фенотип вируса гриппа, так же иммуногенность, протективность и безвредность. Впервые для конструирования векторной вакцины была использована полиэпитопная Т-клеточная кассета. Сконструированная вакцина способна вызвать формирование Т-клеточного иммунитета.

**Теоретическая и практическая значимость** полученных результатов состоит в том, что фундаментальные принципы, разработанного комплексного подхода к выбору иммуногенных эпитопов респираторных вирусов и их инкорпорирование в геном вакцинного штамма ЖГВ открывает перспективы создания векторных вакцин в отношении различных циркулирующих и вновь возникающих респираторных вирусов человека.

В автореферате отражены основные идеи и выводы диссертации, показан вклад автора в проведенное исследование, содержатся все необходимые сведения, в том числе список публикаций автора, в которых отражены основные научные результаты диссертации. Данный список

включает 16 печатных работ, в том числе 6 научных статей, входящих в международные системы цитирования и реферативные базы данных, в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертаций. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК. Полученные результаты, научные положения, выводы и рекомендации, отраженные в автореферате, что подтверждается представленными экспериментальными данными, полученными с использованием стандартизованных методов исследования.

Вместе с тем следует отметить, что в автореферате все полученные автором результаты представлены только в виде диаграмм и графиков, таблицы с данными средних величин с доверительным интервалом или ошибкой репрезентативности отсутствуют. Не видно, из какой выборки рассчитаны средние величины. На диаграммах рисунков 2В,3Б, 8В титр вируса составляет  $1\lg \text{ЭИД}_{50}/\text{мл}$ , а по тексту – полная защита. На наш взгляд положение, выносимое на защиту 2 сформулировано не корректно. Положение должно быть сформулировано в утвердительной форме, не в виде предположения. Встречаются сленговые выражения: «ростовые свойства вируса» (уровень накопления, уровень репродукции, инфекционный титр, концентрация вируса).

**Заключение:** автореферат Котоминой Татьяны Сергеевны на тему: «Холодоадаптированные вирусы гриппа как платформа для конструирования векторных вакцин на модели респираторно-синцитиального вируса», на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для медицинской вирусологии, соответствует пунктам 9-11, 13 и 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842. Соискатель достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 1.5.10 - Вирусология.

**Отзыв составила:**

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела опасных вирусных инфекций  
ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России

«15» сентября 2023г.



С.Я. Логинова

**Организация:** ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

Почтовый (юридический) адрес: 141306, Московская область, г. Сергиев Посад-6, Октябрьская, д. 11, тел. 8-496-552-12-06.

**Автор отзыва:** Логинова Светлана Яковлевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела опасных вирусных инфекций ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

**Подпись С.Я. Логиновой заверяю:**

Ученый секретарь научно-технического совета

ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

«15» сентября 2023 г.



 — В.П. Краснянский