

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

Разработка вакцин против вирусных инфекционных заболеваний, представляющих угрозу для здравоохранения, в настоящее время остается одним из приоритетных направлений исследований. С помощью вакцинации удалось полностью искоренить натуральную оспу и существенно ограничить распространение таких заболеваний, как корь, эпидемический паротит, краснуха, гепатит В, полиомиелит, желтая лихорадка, COVID-19.

Приоритетными направлениями создания вакцин нового поколения является разработка векторных систем доставки чужеродного генетического материала в клетки-мишени, обеспечивающих презентацию наиболее иммуногенного вирусного антигена с последующей стимуляцией клеток иммунной системы. В этой связи, направление представленной работы, целью которой является разработка подходов к созданию векторных вакцин на основе холодоадаптированного штамма вируса гриппа, направленных на защиту против других респираторных вирусов, на примере респираторно-синцитиального вируса является актуальным.

Автором проведен анализ В- и Т-клеточных эпитопов, входящих в состав белков респираторно-синцитиального вируса (РСВ), смоделированы полиэпитопные кассеты РСВ для интегрирования в геном аттенуированного вируса гриппа; разработаны стратегии встраивания чужеродной генетической информации в геном вакцинного штамма вируса гриппа с сохранением функциональной активности белков вируса-вектора; сконструированы рекомбинантные вакцинные штаммы живой гриппозной вакцины (ЖГВ), кодирующие полиэпитопные кассеты РСВ, и изучена их генетическая стабильность и фенотипические свойства в системе *in vitro*, оценена иммуногенность и протективную активность рекомбинантных векторных

вакцин в отношении вируса гриппа и в отношении РСВ в экспериментах на мышах; оценены показатели иммунного статуса и гистопатологических изменений в структуре легочной ткани у иммунизированных сконструированными рекомбинантными вакцинными штаммами мышей после заражения РСВ.

Работа выполнена с использованием комплекса биоинформационных, молекулярно-генетических, генно-инженерных, вирусологических и иммунологических методов.

Научная новизна работы состоит в том, что впервые:

- на примере РСВ разработан комплексный подход к выбору В- и Т-клеточных эпитопов для включения в состав векторной вакцины на основе штамма ЖГВ;

- холодоадаптированные штаммы вируса гриппа использованы в качестве вектора для доставки чужеродных антигенов в клетки-мишени;

- доказано, что химерные аттенуированные вирусы гриппа, несущие дополнительные антигены другого вируса, сохраняют способность к активной репликации в основных системах культивирования;

- продемонстрировано отсутствие негативного влияния встроенных чужеродных эпитопов РСВ на иммуногенные и протективные свойства рекомбинантных вакцинных штаммов;

- для конструирования векторной вакцины использована полиэпитопная Т-клеточная кассета, включающая отдельные иммуногенные эпитопы М2-1 белка РС вируса;

- установлена способность РСВ эпитоп-специфических CD8⁺ Т клеток, образованных в ответ на иммунизацию векторной вакциной, в кратчайшие сроки элиминировать РСВ из организма инфицированных мышей, без развития бронхолегочной патологии,

- показано, что иммунизация Т-клеточной векторной вакциной, не реплицирующейся в тканях легких, вызывает образование тканерезидентных Т-клеток памяти к встроенному иммунодоминантному CD8⁺ Тклеточному эпитопу..

Таким образом, в рамках данного исследования было показано, что сконструированные рекомбинантные штаммы ЖГВ-РСВ, несущие иммунодоминантные Т-клеточные эпитопы РСВ, способны вызывать сбалансированный клеточно-опосредованный иммунный ответ в легких и обеспечивают надежную защиту как от гриппа, так и от РСВ, не вызывая патологических изменений в тканях легких. Вектор ЖГВ обеспечивает доставку эпитопов РСВ к месту проникновения вируса и правильную презентацию чужеродных эпитопов иммунной системе организма.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из которых 6 научных статей, входящих в международные системы цитирования и реферативные базы данных.

При общей положительной оценке представленной работы в качестве недостатка следует указать на отсутствие подтверждения ее новизны патентами на изобретение.

ВЫВОД: Автореферат диссертации Т.С. Котоминой соответствует требованиям п.25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...».

Отзыв составили:

Начальник научно-исследовательского управления
ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России,
доктор медицинских наук

Петров Александр Анатольевич

Ведущий научный сотрудник отдела
ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России,
доктор биологических наук,
профессор

Лебедев Виталий Николаевич

Подписи Петрова А.А. и Лебедева В.Н. заверяю

Ученый секретарь научно-технического совета
ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник

«14» сентября 2023 г.



Краснянский.В.П.