

Отзыв

на автореферат Исаковой-Сивак Ирины Николаевны на тему: «Молекулярно-генетические подходы к оптимизации живой гриппозной вакцины», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология

Актуальность темы. Среди большого разнообразия гриппозных вакцин, применяющихся в практике здравоохранения, особое место занимает живая гриппозная вакцина (ЖГВ), разработанная впервые в мире в Российской Федерации. Большим преимуществом живой гриппозной вакцины по сравнению с инактивированной гриппозной вакциной (ИГВ) является безболезненный интраназальный способ введения, обеспечивающий формирование не только системного гуморального и Т-клеточного иммунного ответа, но и мощного мукозального иммунитета во входных воротах инфекции

Несмотря на то, что в настоящее время существует большое разнообразие сезонных гриппозных вакцин, их общим недостатком является узкая специфичность, необходимость ежегодного обновления штаммового состава, не всегда удовлетворительная иммуногенность и эффективность. Поиск подходов, способствующих повышению эффективности сезонных и пандемических гриппозных вакцин, является своевременным и актуальным исследованием, имеющим важное социально-экономическое значение. Обширный спектр адаптивного иммунного ответа, формируемый живыми гриппозными вакцинами, делает эту платформу перспективной основой для разработки высокоэффективной вакцины, способной защищать людей от широкого спектра вирусов гриппа.

Высокая актуальность темы диссертации Исаковой-Сивак И.Н. определяется её целью, предусматривающей разработку молекулярно-генетических подходов, способствующих повышению эффективности сезонных и созданию пандемических живых гриппозных вакцин.

Научная новизна выполненной работы не вызывает сомнений, поскольку автором получен ряд новых данных: разработан альтернативный холодоадаптированный донор аттенуации A/PR8/59/M2 (H1N1), обладающий чувствительностью к препаратам адамантанового ряда; разработана обратнo-генетическая система для холодоадаптированного штамма A/Ленинград/134/17/57, позволяющая целенаправленно получать вакцинные штаммы ЖГВ с любыми заданными свойствами; впервые подготовлены реассортантные штаммы живой гриппозной вакцины против потенциально-пандемических вирусов гриппа A(H2N2), характеристика полученных вакцинных штаммов в доклинических и клинических исследованиях подтвердила их безвредность, иммуногенность и защитную эффективность, свойственные классическим вакцинным штаммам ЖГВ; впервые охарактеризованы в доклинических исследованиях вакцинные штаммы

отечественной живой гриппозной вакцины против высокопатогенных вирусов гриппа А(Н5N1) двух различных клонированных, полученные с использованием методов обратной генетики, и впервые доказана более выраженная защита, обеспечиваемая живой гриппозной вакциной, перед инактивированной, при заражении иммунизированных хорьков гетерологичным высокопатогенным вирусом гриппа А(Н5N1); впервые получен и охарактеризован в доклинических и клинических исследованиях вакцинный штамм живой гриппозной вакцины против потенциально-пандемических вирусов гриппа А(Н7N9); представлены убедительные свидетельства значительных отличий в составе иммунодоминантных эпитопов для цитотоксических Т лимфоцитов (ЦТЛ), расположенных в молекулах нуклеопротеина донора аттенуации А/Ленинград/134/17/57 и современных циркулирующих вирусов гриппа А/Н1N1 и А/Н3N2; предложена стратегия усиления ЦТЛ-иммунного ответа на вакцинацию живыми гриппозными вакцинами путем внесения в геном вакцинных реассортантов NP гена от современного циркулирующего вируса (т.е. подготовка ЖГВ с формулой генома 5:3); впервые апробирована стратегия усиления выработки кросс-реактивных антител, нацеленных на консервативный участок молекулы гемагглютинаина, путем конструирования вакцинных штаммов ЖГВ, несущих химерные молекулы НА.

Теоретическая и практическая значимость. С теоретических позиций важным результатом диссертационной работы Исаковой-Сивак И.Н. является разработка обратно-генетической системы для холодоадаптированного штамма А/Ленинград/134/17/57 – отечественного донора аттенуации для живой гриппозной вакцины, позволяющей получать вакцинные штаммы ЖГВ целиком из плазмидных ДНК, несущих все гены вируса. Успешная апробация данной системы на примере создания безопасных, иммуногенных и эффективных вакцинных штаммов против высокопатогенных вирусов гриппа Н5N1 и Н7N9 открыла перспективы целенаправленного конструирования вакцинных штаммов ЖГВ с заранее заданными свойствами. Такая система позволит конструировать рекомбинантные векторные вакцины на платформе живых гриппозных вакцин для защиты от различных вирусных и бактериальных инфекций. Разработанный в настоящем исследовании альтернативный донор аттенуации А/PR/8/59/M2 (Н1N1) может быть использован для подготовки безопасных вакцинных штаммов для живой гриппозной вакцины и высокорепродуктивных штаммов для инактивированной гриппозной вакцины. Использование единого вакцинного штамма для производства ЖГВ и ИГВ особенно важно в случае наступления пандемии, поскольку позволит избежать задержки начала производства в чрезвычайной ситуации.

Практическая значимость работы вытекает из полученных научных данных. Большую практическую ценность представляет создание и проведение полного цикла доклинических и клинических исследований кандидатных вакцинных штаммов против потенциально-пандемических

вирусов гриппа подтипов H2N2 и H7N9, которые пополнили Национальную коллекцию вакцинных штаммов для производства пандемических вакцин. Вакцинные штаммы, сконструированные на основе высокопатогенных вирусов гриппа H5N1 и H7N9 методами генной инженерии, детально охарактеризованы в доклинических исследованиях, что является основанием для проведения первой фазы клинических испытаний на волонтерах экспериментальных серий ЖГВ из данных штаммов. В случае возникновения пандемии подготовленные в данном исследовании штаммы будут в кратчайшие сроки поставлены на производство, что позволит наработать необходимые объемы вакцины и привить наиболее уязвимые контингенты уже в первые месяцы пандемии. Предложенная в диссертационном исследовании стратегия инкорпорирования NP гена от эпидемического вируса в состав вакцинных штаммов ЖГВ для усиления Т-клеточного иммунного ответа является универсальной и может быть распространена на инактивированные гриппозные вакцины. Представленный в диссертационном исследовании оригинальный способ индукции перекрестно-реагирующих антител, направленных на консервативный участок молекулы гемагглютинина вирусов гриппа, открывает перспективы конструирования универсальной гриппозной вакцины, способной обеспечить защиту от различных подтипов вируса гриппа А. Успешная апробация такой системы в клинических испытаниях позволит защитить население от любого вновь возникшего вируса гриппа в случае, если соответствующий вакцинный кандидат не был подготовлен заблаговременно.

По автореферату можно судить, что диссертация Исаковой-Сивак И.Н. является самостоятельной и законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические и практические положения, их совокупность будет способствовать повышению эффективности современных живых гриппозных вакцин, разработке подходов к конструированию универсальной ЖГВ и для разработки тактики борьбы против потенциально пандемических вирусов гриппа в период угрозы их активного распространения среди населения. Разработка системы получения аттенуированных вакцинных штаммов ЖГВ методами генной инженерии открывает перспективы для конструирования различных рекомбинантных векторных вакцин, используя вакцинные штаммы для отечественной ЖГВ в качестве вирусных векторов. Такая система адресной доставки целевых иммуногенных эпитопов в клетки респираторного тракта привитых имеет особые преимущества при дизайне векторных вакцин против различных возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, против которых в настоящее время не существует лицензированных вакцин. Работа обладает внутренним единством, её новые научные результаты, выдвигаемые для защиты, положения и выводы обоснованы обширным фактическим материалом. Значимость для науки исследования Исаковой-Сивак И.Н. подтверждается публикациями в отечественных и международных

