

ОТЗЫВ

Члена диссертационного совета на диссертационную работу

Ландграф Галины

«Молекулярно-клеточные маркеры в доклинической характеристике поливалентных вакцин против гриппа и бактериальных осложнений»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.11. Микробиология

Грипп и его бактериальные осложнения являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Наиболее эффективным способом профилактики заболевания является вакцинация. Живые гриппозные вакцины (ЖГВ) с учетом интраназального метода введения являются оптимальными препаратами для массовой вакцинации групп населения повышенного риска заболевания гриппом и развития его осложнений. Разработка методик для быстрого и точного анализа генома реассортантных вакцинных штаммов и для оценки ростовых характеристик отдельных штаммов в составе ЖГВ имеет большое значение для своевременного производства вакцины. Актуальность разработки ассоциированных вирус-бактериальных вакцин обусловлена высокой социально-экономической значимостью вторичных бактериальных осложнений при гриппе.

Целью исследования была разработка новых молекулярно-генетических маркеров, характеризующих безвредность и потенциальную эффективность поливалентных вакцин на основе живой гриппозной вакцины (ЖГВ) против гриппа и его бактериальных осложнений. До выполнения настоящей работы целый ряд вопросов о безвредности и потенциальной эффективности ассоциированных вирус-бактериальных вакцин на основе ЖГВ оставался неизученным.

Впечатляет арсенал использованных автором современных молекулярно-биологических методов, таких как: 1) анализ *in silico*; 2) анализ продуктов плавления ПЦР высокого разрешения; 3) метод ОТ-ПЦР с использованием

анализа гидролизуемых зондов (TaqMan), 4) анализ экспрессии цитокинов, не говоря о стандартном секвенировании по Сэнджеру и филогенетическом анализе.

Несомненное значение для науки и практики имеют исследования, посвященные изучению экспрессии и продукции ранних цитокинов в клеточных культурах в ответ на введение вирусных или вирус-бактериальных вакцин. Автором впервые показано, что при введении в культуру клеток моноцитов-макрофагов человека (THP-1) вакцинных вирусов ЖГВ и рекомбинантных пептидов стрептококка группы В наблюдается повышение экспрессии ранних цитокинов и хемокинов, и это повышение положительно коррелирует с последующей защитой от гриппозной инфекции. В исследованиях на мышах впервые показана роль интерферона 1 типа, индуцируемого при интраназальной иммунизации ассоциированной вирус-бактериальной вакциной, в ранней защите против гомологичной и гетерологичной гриппозной инфекции. Таким образом, оценка цитокинового профиля может служить новым критерием оценки как безвредности вновь разрабатываемых препаратов, так и прогнозирования их защитного действия

На мышинной модели постгриппозной стрептококковой пневмонии показано, что иммунизация вирус-бактериальной ассоциированной вакциной является наиболее эффективной для защиты от постгриппозной бактериальной пневмонии по сравнению с отдельным применением ЖГВ или рекомбинантных пептидов СГВ. Выводы и рекомендации по этому вопросу являются необходимыми для дальнейшей разработки и апробации комбинированных вирус-бактериальных гриппозных вакцин.

Полученные результаты имеют выраженную прикладную значимость. В ходе работы была показана возможность применения разработанных методов на платформе ОТ-ПЦР-РВ при подготовке кандидатов в вакцинные штаммы и при производстве поливалентных живых гриппозных вакцин.

Достоверность полученных автором экспериментальных данных основана на большом объеме проведённых лабораторных исследований с применением различных моделей гриппозной инфекции и современных методик при достаточно большом разнообразии изученных маркеров активации иммунного ответа. Выводы основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, включая 4 статьи в рецензируемых журналах Scopus и Web of Science, 8 тезисов докладов, 1 патент. Работа поддержана грантом РФФИ.

Работа написана правильным русским языком. Ошибки и опечатки в тексте практически не замечены. В качестве мелких замечаний: все-таки грамотнее говорить трёхвалентная вакцина, а не тривалентная (у автора вначале она «тривалентная», но затем «трёхвалентная»). В табл.1 – эпидемия 1997 г. в Гонконге была вызвана все-таки гриппом А(Н5N1), а не А(Н5N5)? На рис. 2, где обсуждается происхождение пандемического штамма 2009 г. А(Н1N1)pdm09 следовало бы дать более точную картину – какие конкретно сегменты и когда (по филогении) получены от каких хозяев?

В качестве дискуссионных вопросов можно задать следующие:

- 1) Какие из изученных молекулярно-генетических маркеров безопасности и/или эффективности являются с вашей точки зрения наиболее значимыми?
- 2) При работе с суспензионной культурой (ТРН-1) можно ли её культивировать в обычных планшетах для монослойных культур (раньше считалось, что такие культуры нуждаются в роллерных установках и культивируются в цилиндрических сосудах)?
- 3) Насколько эффективно, с Вашей точки зрения, применение рекомбинантных бактериальных пептидов в качестве вакцинных

3) Насколько эффективно, с Вашей точки зрения, применение рекомбинантных бактериальных пептидов в качестве вакцинных препаратов (учитывая, например, недавний отрицательный опыт вакцины против КОВИД-19 Эпи-Вак-Корона)?

Заключение.

Диссертация Ландграф Галины на тему: «Молекулярно-клеточные маркеры в доклинической характеристике поливалентных вакцин против гриппа и бактериальных осложнений», соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Ландграф Галина заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по научной специальности 1.5.11 Микробиология. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета
Ведущий н.сотр. отдела этиологии
и эпидемиологии ФГБУ «НИИ гриппа им.
А.А. Смородинцева» Минздрава России,
докт.биол.наук



М.Ю. Еропкин

Подпись Еропкина М.Ю. заверяю:

Учёный секретарь ФГБУ «НИИ гриппа
им. А.А. Смородинцева», Минздрава
России, канд.мед.наук



Т.Г. Лобова