

## ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию Ландграф Галины на тему: «Молекулярно-клеточные маркеры в доклинической характеристике поливалентных вакцин против гриппа и бактериальных осложнений», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по научной специальности 1.5.11. Микробиология.

Вторичные бактериальные инфекции являются частой причиной смертности при гриппе, что определяет социально-экономическую значимость специфической профилактики гриппа и его бактериальных осложнений. Актуальность темы исследования определяется важностью разработки вакцин для защиты против гриппа и постгриппозной бактериальной пневмонии и разработки подходов для изучения иммуностимулирующих свойств ассоциированных вирус-бактериальных вакцин.

**Цель** исследования заключалась в разработке новых молекулярно-генетических маркеров, характеризующих безвредность и потенциальную эффективность ассоциированной вакцины на основе живой гриппозной вакцины (ЖГВ) и рекомбинантных пептидов стрептококка группы В (СГВ). В соответствии с целью работы автором были определены задачи исследования, которые включали разработку ряда методик на платформе ПЦР в реальном времени для скрининга и изучения репродукции реассортантных вакцинных штаммов для ЖГВ, создание клеточной модели для профилирования экспрессии генов ранних цитокинов при оценке вирусных и бактериальных вакцин, а также изучение на мышинной модели защитного действия вирус-бактериальной вакцины против гриппозной инфекции и постгриппозной пневмококковой пневмонии.

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, включая 12 таблиц и 29 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований,

обсуждения полученных результатов, выводов и списка цитируемой литературы. Список литературы содержит 233 источника на русском и английском языках.

В «Обзоре литературы» приведены современные литературные данные, освещающие современное состояние проблем в сфере разработки гриппозных вакцин. В главе «Материалы и методы» подробно описаны методы работы, дается характеристика использованных штаммов вируса гриппа, описываются методы оценки изучения прививочных свойств вирусно-бактериальной вакцины на основе ЖГВ и рекомбинантных пептидов стрептококка группы В, приводятся методы статистической обработки результатов.

Глава «Результаты» состоит из 3 разделов, первый из которых посвящен изучению олигонуклеотидных полиморфизмов вируса гриппа методом анализа кривых плавления продуктов ПЦР высокого разрешения (HRM-анализ). Во втором разделе главы «результаты» представлены результаты анализа ростовых характеристик реассортантных вирусов гриппа, определенных методом одношаговой ПЦР-РВ с использованием гидролизуемых зондов (TaqMan). Важное теоретическое значение имеют полученные данные о том, что снижение репродуктивной активности отдельных вакцинных штаммов в составе трехвалентной ЖГВ было минимальным при низких разведениях препаратов. На мышах получены данные том, что выработка сывороточных антител к вакцинному штамму происходила даже при отсутствии репликации этого штамма в дыхательных путях. В третьем разделе «Собственных результатов» представлены данные определения прививочных свойств ассоциированной вирусно-бактериальной вакцины на основе ЖГВ и рекомбинантных пептидов стрептококка группы В. Особое внимание в этом разделе работы уделено изучению экспрессии ранних цитокинов и интерферонов 1 типа в клеточной культуре моноцитов-макрофагов человека (THP-1) при контакте с реассортантными вирусами гриппа и рекомбинантными бактериальными полипептидами. Показано, что рекомбинантный пептид СГВ ScaAB (основной поверхностный липопротеин)

продемонстрировал выраженный иммуностимулирующий эффект в отношении экспрессии м-РНК интерферонов 1 типа на уровне не ниже, чем цельный вакцинный вирус ЖГВ. Важным наблюдением было то, что действие пептидов на клетки иммунной системы было кратковременным и практически не проявлялось через сутки. На мышах получены данные о защитном действии вирус-бактериальной ассоциированной вакцинации против гомологичной и гетерологичной гриппозной инфекции и постгриппозной пневмококковой пневмонии.

В разделе «Обсуждение» автор обобщает полученные результаты в соответствии с опубликованными современными научными данными.

Выводы отражают новизну, теоретическую и практическую значимость проведенных исследований, логично вытекают из анализа результатов исследования и поэтому не вызывают возражений.

Работа выполнена на достаточном объеме экспериментального материала с использованием современных молекулярно-генетических методов, адаптированных к условиям вирусологического исследования. Адекватность методов исследования целям работы не вызывает сомнений.

Все приведенные в диссертационной работе исследования проведены лично автором, также, как и анализ материала, статистическая обработка и написание текста диссертации. Проведенные автором исследования являются необходимым этапом доклинической разработки комплексной вакцины нового поколения, направленной на расширение профилактических возможностей вакцинации (грипп и сопутствующая/последующая пневмония).

**Общие замечания по диссертации.** Работа написана хорошим литературным языком. Рукопись хорошо оформлена, встретилось только одно неудачное выражение «из-за большой множественности заражения...» (стр. 44), что не снижает значимости полученных результатов для науки и практики.

**Вопрос.** Почему в состав вакцины ввели рекомбинантный пептид стрептококка групп В, а не пневмококка, наиболее частого возбудителя пневмонии?

**Заключение.**

Диссертация Ландграф Галины на тему: «Молекулярно-клеточные маркеры в доклинической характеристике поливалентных вакцин против гриппа и бактериальных осложнений», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – создания вирус-бактериальной вакцины, защищающей от комплекса последовательных патологических процессов, 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.

Председатель диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор,  
проф. кафедры цитологии и гистологии СПбГУ,  
зав. лабораторией общей иммунологии Института  
экспериментальной медицины Минобрнауки РФ.

Серебряная Наталья Борисовна

«26» января 2023 г.