

Отзыв

официального оппонента на диссертацию Гроусовой Дарьи Михайловны
«Оценка эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении различных
вариантов вируса SARS-CoV-2 на экспериментальных моделях»
на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности «3.2.7. Иммунология»

Актуальность темы диссертационной работы

Пандемия коронавирусной инфекции и вызываемой ей заболевания COVID-19 стала глобальной проблемой здравоохранения. Более 775 млн подтвержденных случаев COVID-19 зарегистрировано по всему миру с начала пандемии, из них более 7 млн – с летальным исходом. Вакцинация населения способна ограничить распространение инфекции и снизить тяжесть течения COVID-19 у вакцинированных. В настоящее время для профилактики COVID-19 разрешено около 50 вакцинных препаратов, первым из которых стала векторная вакцина Гам-КОВИД-Вак, разработанная в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Эффективность вакцинации различными вакцинами в защите от заболевания в период распространения исходного варианта вируса составляла более 90%. Однако вирус SARS-CoV-2 активно мутирует, что приводит к появлению новых вариантов вируса. Появление и распространение новых вариантов может привести к подъемам заболеваемости COVID-19. К настоящему времени в России зарегистрировано 8 подъемов заболеваемости COVID-19, самый значительный из которых пришелся на начало 2022 года и был связан с распространением варианта Омикрон и его сублиний. Распространение новых вариантов вируса SARS-CoV-2 привело к снижению эффективности вакцин во всем мире. В отношении варианта Альфа эффективность в защите от заболевания составляла более 86%, в отношении вариантов Бета, Гамма и Дельта – более 70%, а в отношении первых сублиний варианта Омикрон эффективность снизилась до 23%. Снижение эффективности вакцин ставит исследователей перед необходимостью обновления антигенного состава

вакцин и внедрения таких обновленных вакцин в гражданский оборот с целью защиты населения от COVID-19, вызванного актуальными вариантами вируса. Для принятия своевременного решения о смене антигенного состава вакцины необходимо разработать подходы к оценке эффективности, которые позволили бы в короткие сроки в лабораторных условиях оценивать необходимость смены вакцинного антигена.

В связи с этим диссертационная работа Гроусовой Дарьи Михайловны посвящена актуальной теме, связанной с оценкой эффективности различных антигенных вариантов вакцины Гам-КОВИД-Вак на экспериментальных моделях.

Соответствие темы диссертации указанной научной специальности

Тема диссертации соответствует пунктам 6, 7 и 9 паспорта научной специальности «3.2.7. Иммунология» (6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.; 7. Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий.; 9. Разработка и усовершенствование методов оценки качества постинфекционного и поствакцинального иммунитета, эффективности и безопасности новых вакцинных препаратов).

Основные результаты диссертационной работы

Автором проанализирована нейтрализующая активность сывороток крови добровольцев, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, в отношении вируса SARS-CoV-2 вариантов Альфа, Бета, Гамма, Дельта и Омикрон сублиний BA.1, BA.2 и BA.5. В ходе проведенного исследования было продемонстрировано снижение титра вирус-нейтрализующих антител по сравнению с исходным вариантом вируса в 1.05, 3.1, 2.8, 2.5, 9.6, 3.8 и 10.32 раз, соответственно. Также было проведено дополнительное исследование уровня вирус-нейтрализующих антител в сыворотках крови добровольцев, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак или BNT162b2, в отношении варианта

Омикрон сублинии BA.1. Показано снижение титра вирус-нейтрализующих антител в 8.3 раза для вакцины Гам-КОВИД-Вак и в 15.4 раза для вакцины BNT162b2, при этом не наблюдалось достоверных различий между титрами вирус-нейтрализующих антител к исходному варианту вируса в двух группах.

Автором была адаптирована модель COVID-19 на сирийских хомячках. Сирийские хомячки чувствительны к заражению SARS-CoV-2, однако после заражения не наблюдается гибель животных. Для получения летальной модели COVID-19 автор использовал иммунодепрессанты – дексаметазон и циклофосфамид. Были изучены показатели лейкоцитарной формулы животных, получавших иммунодепрессанты. При применении комбинированной терапии дексаметазоном и циклофосфамидом наблюдается наибольшее снижение абсолютного содержания лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов по сравнению с применением препаратов по отдельности. После заражения сирийских хомячков с комбинированной индуцированной иммуносупрессией вирусом SARS-CoV-2 наблюдалось необратимое снижение массы тела и гибель всех животных к 12 суткам после заражения. Также наблюдались обширные поражения легочной ткани на 4 и 7 сутки после заражения.

Также автором адаптирована модель COVID-19 у hACE2-трансгенных мышей. Показано, что при интраназальном заражении исходным вариантом вируса Ухань наблюдается необратимое снижение массы тела и гибель всех животных после заражения, а также развитие пневмонии. Была подобрана 50% летальная доза для SARS-CoV-2 варианта Ухань, которая составила 2×10^2 TCID₅₀. Оказалось, что hACE2-трансгенные мыши не чувствительны к заражению вариантом Омикрон сублинии BA.1, поэтому для данного варианта была выбрана схема двукратного заражения.

На адаптированных моделях COVID-19 автором была продемонстрирована протективная эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении SARS-CoV-2 вариантов Альфа, Бета, Гамма, Дельта и Омикрон сублиний BA.1, BA.2 и BA.5. Была показана, 100% протективная эффективность вакцины в отношении вариантов Альфа, Бета, Гамма, Дельта,

Омикрон сублиний ВА.1 и ВА.2 при заражении через неделю после введения второго компонента вакцины. Однако, после заражения вакцинированных животных вариантом Омикрон сублинии ВА.5 был детектирован жизнеспособный вирус в тканях легких, при этом не наблюдалось снижения массы тела животных и их гибели.

В связи со снижением эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении варианта Омикрон как по результатам анализа нейтрализующей активности в сыворотках крови добровольцев, так и по результатам анализа эффективности на модели инфекции у животных, антигенный состав вакцины был обновлен. В диссертационной работе представлены результаты исследования протективной эффективности трех обновленных препаратов – Гам-КОВИД-Вак Дельта, Омикрон и Дельта-Омикрон. Продемонстрировано, что вакцинация животных комбинированной вакциной позволяет индуцировать образование высоких титров вирус-нейтрализующих антител к различным вариантам SARS-CoV-2. Также продемонстрирована эффективность обновленного комбинированного препарата Гам-КОВИД-Вак Дельта-Омикрон в отношении различных вариантов SARS-CoV-2.

Достоверность полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Автором использованы современные методы исследования, достоверность полученных экспериментальных результатов подтверждена с помощью адекватных статистических методов. Достаточный объем данных позволил сформулировать обоснованные выводы, научные положения и рекомендации.

Научная новизна диссертационной работы

Научная новизна работы определяется в первую очередь разработкой алгоритма оценки эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак, включающего исследование уровня вирус-нейтрализующих антител в сыворотках крови вакцинированных добровольцев и исследование протективной эффективности вакцины на модели инфекции у животных, что позволяет

своевременно оценивать необходимость смены антигенного состава вакцины. С помощью данного алгоритма продемонстрирована эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении SARS-CoV-2 вариантов Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (B.1.1.28 / P.1), Дельта (B.1.617.2) и Омикрон (B.1.1.529) сублинии ВА.2. Показана необходимость смены антигенного состава вакцины в отношении новых сублиний варианта Омикрон.

Теоретическая и научно-практическая значимость диссертационной работы

Основной теоретической находкой исследования является адаптация моделей COVID-19 у сирийских хомячков с индуцированной иммуносупрессией и hACE2-трансгенных мышей. Научно-практическая значимость работы определяется применимостью описанных моделей для оценки эффективности препаратов для профилактики (вакцины) и терапии (моноклональные антитела, иммуноглобулины и др.) COVID-19.

В ходе данной диссертационной работы был продемонстрирован алгоритм лабораторного мониторинга протективной эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак, позволяющий своевременно оценивать необходимость смены антигенного состава вакцины в течении продолжающейся пандемии COVID-19. Алгоритм мониторинга состоит из следующих экспериментальных моделей: культура клеток Vero E6, hACE2-трансгенные мыши и сирийские хомячки с индуцированной иммуносупрессией. Показано, что при значительном снижении вирус-нейтрализующей активности (более, чем в 10 раз) сывороток крови добровольцев, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, в отношении новых вариантов вируса SARS-CoV-2, наблюдается также снижение протективной эффективности вакцины в исследованиях на животных.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 160 страницах, включает главы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение»,

«Выводы». Список используемой литературы включает 256 источников, в том числе 14 отечественных и 244 зарубежных. Работа содержит 11 таблиц, 32 рисунка и 1 приложение, оформлена в соответствии с установленными требованиями.

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, отмечена научная новизна, теоретическая и научно-практическая значимость работы, указаны основные положения, выносимые на защиту, представлена информация об апробации диссертации, отражен личный вклад автора.

В главе «Обзор литературы» проанализированы данные научной литературы о пандемии COVID-19, строении и жизненном цикле SARS-CoV-2. Подробно описаны функции белков SARS-CoV-2 и возможность их использования при создании профилактических препаратов, особенности иммунного ответа в отношении SARS-CoV-2, генетические особенности различных вариантов вируса. Описаны модели COVID-19 у животных, применяемые для оценки эффективности профилактических и терапевтических средств, а так же охарактеризованы вакцины, применяемые для профилактики COVID-19.

В главе «Материалы и методы» описаны использованные методические приемы, оборудование, реактивы, приведены методы работы с животными, культурами клеток и вирусом SARS-CoV-2, методы оценки гуморального иммунного ответа с помощью реакции нейтрализации.

В главе «Результаты собственных исследований» представлены общая схема исследования, результаты оценки уровня вирус-нейтрализующих антител у добровольцев, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, в отношении SARS-CoV-2 вариантов Альфа, Бета, Гамма, Дельта и Омикрон, результаты адаптации моделей COVID-19 у лабораторных животных, результаты оценки протективной эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак на модели COVID-19 у hACE2-трансгенных мышей в отношении различных вариантов вируса SARS-CoV-2, а также результаты оценки протективной эффективности вакцин Гам-КОВИД-Вак с обновленным антигенным составом на моделях COVID-19 у лабораторных животных.

В главе «Обсуждение результатов» проанализированы результаты оценки протективной эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак, полученные в ходе лабораторного мониторинга, проведено их сравнение с данными, описанными в научной литературе. Отмечена необходимость применения стандартизованного алгоритма лабораторного мониторинга эффективности вакцины.

В «Заключении» представлены резюмирующие положения диссертационной работы.

Выводы четко сформулированы и полностью обоснованы полученными экспериментальными результатами.

Результаты диссертационной работы полностью опубликованы в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 4 статьи в зарубежных журналах (Q1), имеется 1 публикация в сборнике трудов международной конференции.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Гроусовой Дарьи Михайловны «Оценка эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении различных вариантов вируса SARS-CoV-2 на экспериментальных моделях» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, важной для иммунологии: разработан алгоритм анализа протективной эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении различных вариантов SARS-CoV-2, что позволяет своевременно принимать решение о смене антигенного состава вакцины в рамках гражданского оборота. Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. и последующими редакциями Постановления

Правительства РФ (№335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1024 от 28.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

Официальный оппонент,
заведующий лабораторией физиологии
иммунитета и аллергии
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства,
доктор биологических наук,
профессор



Гудима Георгий Олегович

«18» 01 2025 г.

Подпись д.б.н. Гудимы Георгия Олеговича заверяю



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства
115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24
Тел.: +7 (499) 311-67-78
Эл. почта: info@nrcii.ru