

Отзыв

официального оппонента д.б.н., члена-корреспондента РАН, профессора Алешкина Андрея Владимировича на диссертацию Гроусовой Дарьи Михайловны «Оценка эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении различных вариантов вируса SARS-CoV-2 на экспериментальных моделях», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология (биологические науки).

Актуальности темы исследования

COVID-19 – тяжелое респираторное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2. В 2020 году заболевание получило статус пандемии, и органы здравоохранения большинства стран мира ввели различные методы неспецифической профилактики COVID-19: запрет массовых мероприятий, масочный режим и многое другое. Однако, данные методы не привели к значительному снижению количества заболевших. На сегодняшний день вакцинация населения является наиболее эффективным методом профилактики инфекционных заболеваний. При этом, вакцины применяемые в период пандемии, должны приводить к формированию протективного иммунного ответа в короткие сроки. В Центре Гамалеи была разработана вакцина Гам-КОВИД-Вак («Спутник V») на основе аденовирусных векторов, при иммунизации которой защитный иммунитет формируется уже через неделю после бустирующей дозы.

В 2020-2021 году эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак составляла более 90%. Однако, появление множества мутаций вируса SARS-CoV-2 привело к новым волнам COVID-19 и к снижению эпидемиологической эффективности вакцин. Так, с появлением варианта Омикрон, эпидемиологическая эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак составила около 50%. В связи с этим остро стоит вопрос об обновлении антигенного состава препарата для профилактики COVID-19, вызванного новыми вариантам вируса SARS-CoV-2.

Эффективность вакцинных препаратов обычно изучают в контролируемых (плацебо-контролируемые клинические исследования) и реальных (ретроспективный анализ) условиях. Но данные методы исследования слишком длительные и не позволяют разработчикам вакцины своевременно обновить антигенный состав препарата. Разработка алгоритма лабораторного мониторинга протективной эффективности вакцин позволила бы избежать этой проблемы. В связи с этим диссертационная работа Гроусовой Дарьи Михайловны, посвященная оценке эффективности различных антигенных вариантов вакцины Гам-КОВИД-Вак с помощью методов лабораторного мониторинга, является крайне актуальной.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертации Гроусовой Дарьи Михайловны сформулированы научные положения об оценке эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак с помощью лабораторной системы мониторинга, включающей исследования нейтрализующей активности антител в сыворотках крови вакцинированных добровольцев и исследования протективной эффективности вакцины у животных. Данная система мониторинга позволяет принимать своевременное решение о смене антигенного состава вакцины. Достоверность всех научных положений доказана с использованием современных экспериментальных методов, полученные данные были статистически обработаны с использованием значимых критериев достоверности. Объем проведенных исследований соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Выводы основаны на полученных результатах, соответствуют задачам и положениям диссертации.

Научная новизна исследования

Основной научный вклад Гроусовой Д.М. заключается в разработке системы лабораторного мониторинга оценки эффективности вакцины Гам-

КОВИД-Вак, включающего исследование уровня вируснейтрализующих антител в сыворотках крови вакцинированных добровольцев и исследование протективной эффективности вакцины на модели инфекции у животных. С помощью данного алгоритма продемонстрирована целесообразность смены антигенного состава вакцины Гам-КОВИД-Вак для защиты от вируса SARS-CoV-2 сублинии Омикрон ВА.5. На сегодняшний день в РФ нет документов, регламентирующих необходимость смены антигенного состава вакцины Гам-КОВИД-Вак в рамках гражданского оборота.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования не вызывает сомнений. В ходе работы были адаптированы модели COVID-19 у сирийских хомячков с индуцированной иммуносупрессией и у hACE2-трансгенных мышей, с помощью которых проводятся различные исследования терапевтических и профилактических препаратов против COVID-19 на базе ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа, выполненная Гроусовой Д.М., 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.).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Материалы диссертации широко представлены в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 4 статьи в зарубежных рецензируемых журналах, и 1 тезис в сборнике международной конференции.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Гроусовой Д.М. построена по классическому принципу и включает разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и список используемой литературы. Работа написана на 160 страницах, содержит 11 таблиц, 32 рисунка и 1 приложение. Список используемой литературы включает 258 источников, в том числе 14 отечественных и 244 зарубежных. Диссертационная работа написана грамотно, оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК.

Раздел «Введение» включает актуальность диссертационной работы, цели и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, достоверность результатов, информация об апробации результатов и личный вклад автора диссертации.

Глава 1 «Обзор литературы» посвящена обзору современной литературы о заболевании COVID-19, его возбудителе (SARS-CoV-2). Подробно описаны функции белков вируса SARS-CoV-2 и возможность их использования при создании профилактических препаратов, особенности иммунного ответа в отношении вируса SARS-CoV-2, генетические особенности различных вариантов вируса SARS-CoV-2. Представлены описанные в литературе модели COVID-19 у животных, применяемые для оценки эффективности профилактических и терапевтических средств, а так же вакцины, применяемые для профилактики COVID-19.

Главе 2 «Материалы и методы» включает информацию об использованном оборудовании, штаммах вируса SARS-CoV-2, культурах клеток и культуральных средах, животных, образцах крови, различных реагентах и иммунобиологических препаратах. Подробно описаны методы работы с животными (вакцинация, заражение вирусом SARS-CoV-2, эвтаназия и отбор органов для анализа), с сыворотками крови (реакция нейтрализации), с вирусом SARS-CoV-2 (наработка вируса, титрование, ПЦР), а также статистические методы.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» содержит схему исследования, результаты оценки уровня вируснейтрализующих антител у вакцинированных Гам-КОВИД-Вак добровольцев в отношении вируса 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 Дельта, Омикрон и Дельта-Омикрон на моделях COVID-19 у лабораторных животных.

Раздел «Обсуждение результатов» содержит анализ полученных в ходе работы данных о протективной эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак с использованием экспериментальных моделей. Представлены актуальные литературные данные для подтверждения результатов.

Заключение и выводы в полной мере отражают результаты исследований Гроусовой Д.М., соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы, содержат элементы научной новизны и логично вытекают из содержания работы.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные результаты и содержание диссертации.

Основные замечания и вопросы по рассматриваемой работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеется незначительное количество опечаток, орфографических, стилистических ошибок и ошибок в оформлении, например:

1. Пропущен раздел 2.2.4.4.
2. Подпись к рисунку 22 начинается со строчной буквы.
3. На рисунке 24 варианты вируса SARS-CoV-2 обозначены на английском языке.

Также не хватает описания некоторых деталей:

1. Хотелось бы видеть в литературном обзоре более подробное описание российских вакцинных препаратов для профилактики COVID-19 (раздел 1.8).
2. Не указаны финальные концентрации антибиотиков в культуральных средах (раздел 2.1.6).
3. Некоторые методы описаны слишком сжато.

В результате изучения работы к диссертанту возникли вопросы уточняющего характера:

1. Почему для индукции иммуносупрессии у сирийских хомячков применяли именно дексаметазон и циклофосфамид?
2. Отличается ли себестоимость производства препарата Гам-КОВИД-Вак Дельта-Омикрон, включающего в состав 4 различных вирусных вектора, от исходного варианта вакцины? Есть ли экономическая целесообразность вывода такого комбинированного препарата в гражданский оборот?

Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Гроусовой Дарьи Михайловны.

Заключение

Диссертационная работа Гроусовой Дарьи Михайловны на тему «Оценка эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак в отношении различных вариантов вируса SARS-CoV-2 на экспериментальных моделях», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология (биологические науки), является законченной научно-квалификационной работой, которая по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности выводов, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, утвержденным 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 Гроусова Дарья Михайловна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология (биологические науки).

Заместитель директора по медицинской биотехнологии

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского

Роспотребнадзора

Д.б.н., проф. РАН, член-корр. РАН

Алешкин Андрей Владимирович

Алешкин

«20» декабря 2024 г.

Подпись д.б.н. Алешкина Андрея Владимировича заверяю

Ученый секретарь, к.б.н.

Николаев Владимир



Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10

Тел.: +7 (495) 452-18-16

Эл. почта: info@gabrich.ru