

УТВЕРЖДАЮ

И.о. генерального директора
Федерального бюджетного
учреждения науки

«Государственный научный центр
вирусологии и биотехнологии

«Вектор»



В.Н. Михеев

2015 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Никифоровой Александры Николаевны «БЕЗОПАСНОСТЬ И ИММУНОГЕННОСТЬ ТРИВАЛЕНТНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ С НОВЫМ АДЬЮВАНТОМ», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «03.02.02 – вирусология»

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

До настоящего времени грипп остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения многих стран мира. Наиболее эффективным, научно обоснованным и экономически оправданным методом профилактики данной инфекции является вакцинация. Целью ежегодной вакцинации от гриппа как массового мероприятия является снижение заболеваемости, уменьшение риска серьезных осложнений, а также ограничение циркуляции вируса в человеческой популяции.

В России, как и во всем мире, для специфической профилактики гриппа применяются живые аттенуированные и инактивированные вакцины – расщепленные и субъединичные. Данные типы вакцин характеризуются

хорошей переносимостью, безопасностью и достаточной иммуногенной активностью, о чем свидетельствует обширный опыт их применения во многих странах.

Однако высокая степень очистки антигена в инактивированных вакцинах, повышая безопасность вакцины, приводит к снижению ее иммуногенности. Основной проблемой инактивированных, особенно субъединичных вакцин, является их недостаточная иммуногенность для детей младшего возраста, пожилых лиц и людей с иммунодефицитными состояниями, а также в отношении потенциально пандемических штаммов вируса гриппа. Совокупность данных факторов приводит к необходимости применения адъювантов, неспецифически усиливающих иммунный ответ на антигены (гуморальный или клеточный, или оба вида одновременно). Адъюванты меняют динамику развития иммунитета, ускоряют развитие и повышают уровень иммунитета, увеличивают длительность его сохранения. Еще один положительный эффект повышения эффективности вакцин при использовании адъювантов – возможность уменьшения количества антигена на дозу вакцины, что обеспечивает увеличение объема производства препарата.

В свете вышесказанного, диссертационная работа Никифоровой А.Н., посвященная разработке и оценке безопасности и иммуногенности инактивированной тривалентной субъединичной гриппозной вакцины с иммуномодулятором, ранее не использовавшемся в гриппозных вакцинах для иммунизации людей, бесспорно, является своевременной и актуальной.

ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И
ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ работы не вызывает сомнений. Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением разнообразных методов: электрофорез, электронная микроскопия, испытания на мышях, хорьках, кроликах и крысах; для выявления возможных негативных последствий вакцинации проведены обширные гистологические исследования. Безопасность и иммуногенность

экспериментальной вакцины оценивалась на 132 мышах и 80 хорьках, а также в клинических исследованиях с участием 330 добровольцев 18-60 лет. Все результаты подвергнуты статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических критериев на персональном компьютере с помощью компьютерных программ MS Office Excel и Statistica 6.0.

Все выносимые на защиту положения обоснованы, выводы, сделанные по результатам проведенных исследований, корректны и логично вытекают из сформулированных цели и задач. Автор лично участвовала в планировании и выполнении всех экспериментальных этапов работы и обработке полученных результатов.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ заключается в создании субъединичной гриппозной вакцины с иммуномодулятором, ранее не использовавшемся в гриппозных вакцинах для иммунизации людей.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработана и зарегистрирована для применения на территории Российской Федерации инактивированная субъединичная гриппозная вакцина Совигрипп (регистрационное удостоверение № ЛП-001836 от 13.09.2012 г.).

Разработка сезонной гриппозной инактивированной вакцины с новым адъювантом позволяет расширить спектр гриппозных вакцин для профилактики гриппа на территории Российской Федерации.

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа Никифоровой А.Н. изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, списков сокращений, литературы и иллюстративного материала. Работа проиллюстрирована 16 таблицами и 26 рисунками. Список литературы включает 220 источников, из них 65

источников являются отечественными и 155 – иностранными. Следует отметить, что почти половина цитируемых источников опубликована в последние 5 лет.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы и степень разработанности проблемы, сформулированы цели и задачи исследования, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту, а также описан личный вклад автора и соавторов при выполнении настоящего исследования.

В главе «Обзор литературы» автор достаточно информативно изложил теоретические предпосылки данной диссертационной работы. Проанализированы проблемы современной профилактики гриппа и предложены пути дальнейшего развития. Отмечена важнейшая роль вакцинопрофилактики в борьбе с гриппом. Представлен обзор адъювантов, используемых в составе гриппозных вакцин, одобренных к применению у людей и находящихся на различных этапах разработки. Отдельно внимание было уделено исследованиям препарата Совидон (сополимера 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона), которые послужили предпосылкой изучения возможности применения Совидона в качестве адъюванта в составе вакцин, используемых для иммунизации людей, на модели субъединичной гриппозной вакцины.

В главе «Материалы и методы» дается краткое описание использованных в работе биохимических, вирусологических и иммунологических методов и краткое описание планов исследований на животных и добровольцах, а также программ статистической обработки и анализа полученных данных.

Результаты собственных исследований представлены в главе 3, состоящей из четырех частей (3.1. – 3.4.). Первая часть главы посвящена анализу полипептидного состава концентратов экспериментальных гриппозных вакцин. Продемонстрировано, что исследуемые образцы экспериментальной вакцины содержали необходимые антигены

(гемагглютинин и нейраминидаза) в высокой концентрации (более 95 %), при этом в их составе отсутствовал нуклеопротеин, а примесь М-белка была не значительной (до 5 %).

Во второй части главы собственных исследований приведено электронно-микроскопическое исследование экспериментальных вакцинных препаратов. Полученные результаты показали наличие взаимодействия полиэлектролитов с вирусными субъединицами с образованием различных по размеру наночастиц. Добавление препарата Совидон приводило к формированию глобул до 350 нм и наночастиц размером около 80 нм, имеющих на микрофотографиях сходство с вирусосомами.

Следующий раздел собственных исследований посвящен выбору оптимальной дозы адъюванта на основании результатов безопасности и антигенной активности, полученных в исследованиях на животных. На основе исследований на большом количестве лабораторных животных (132 – нелинейных мышах, 80 – хорьках и 6 – кроликах) была продемонстрирована безопасность и апиrogenность экспериментальных вакцин с добавлением Совидона. Обращают на себя внимание выявленные морфологические изменения фолликулов селезенки вакцинированных животных, характеризующиеся увеличением площадей герминативных центров, что отражает способность вакцины к стимуляции антителогенеза. Совокупность результатов по безопасности и иммуногенности позволила выбрать в качестве оптимальной дозы Совидона в составе инактивированной гриппозной вакцины - 500 мкг на дозу препарата (0,5 мл).

Заключительная часть 3.4 главы собственных исследований посвящена анализу данных по переносимости, реактогенности, безопасности и иммуногенности, полученных в клиническом исследовании с участием 330 добровольцев в возрасте 18-60 лет. Были подтверждены хорошая переносимость, низкая реактогенность, высокий профиль безопасности и выраженная иммуногенность вакцины Совигрипп. Было также продемонстрировано, что изучаемая вакцина с новым адъювантом была

сопоставима и по ряду показателей иммуногенной активности превосходила существующую на рынке вакцину того же типа Гриппол. Результаты, полученные в ходе выполнения данного исследования, свидетельствуют о возможности широкого использования вакцины Совигрипп для профилактики гриппа у лиц 18-60 лет. Добавление в инактивированную вакцину препарата Совидон (500 мкг/доза) в качестве адъюванта позволяет создать гриппозную вакцину, не уступающую по профилю безопасности и иммуногенности существующей на рынке вакцине того же типа.

В главе «Обсуждение результатов» проведен критический анализ полученных данных и обсуждение их в контексте с имеющимися литературными данными.

В разделе «Заключение» подведены итоги проведенных в диссертационной работе исследований.

Выводы диссертационной работы Никифоровой А.Н. полностью соответствуют поставленным цели и задачам и отражают суть полученных в ходе работы данных, что свидетельствует о законченности работы.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДОСТАТОЧНОЙ ПОЛНОТЫ ПУБЛИКАЦИЙ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Основные результаты и положения диссертации, выводы и заключение полностью отражены в 10 научных изданиях (все работы – с первым авторством); 4 работы входят в перечень рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Научные достижения автора неоднократно обсуждались на конференциях различного уровня и международных симпозиумах.

СООТВЕТСТВИЕ АВТОРЕФЕРАТА СОДЕРЖАНИЮ ДИССЕРТАЦИИ

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

ВОПРОСЫ И ОБСУЖДЕНИЯ:

Хотелось бы получить сведения об объемах производства этой вакцины, для каких категорий населения она рекомендована, и проводятся ли дальнейшие ее клинико-эпидемиологические испытания.

ЗАМЕЧАНИЯ

Существенных недостатков в диссертационной работе не выявлено. Небольшое количество стилистических ошибок и опечатки, допущенные в представленной работе, не портят общего впечатления о диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Никифоровой Александры Николаевны «Безопасность и иммуногенность тривалентной инактивированной гриппозной вакцины с новым адъювантом», предъявленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «03.02.02 – вирусология», является законченной научно-квалификационной работой. Работа имеет выраженную прикладную направленность. В основе диссертационной работы лежит решение актуальной практической задачи разработки сезонной гриппозной инактивированной вакцины с новым адъювантом, что позволит расширить спектр гриппозных вакцин для профилактики гриппа на территории Российской Федерации.

По актуальности темы, объему представленных автором исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных данных диссертационная работа Никифоровой А.Н. соответствует специальности «03.02.02 – вирусология» и отвечает требованиям п. 9-11 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор **Никифорова Александра Николаевна заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности «03.02.02 – вирусология».**

Отзыв ведущей организации на диссертацию и автореферат был заслушан и одобрен на заседании Ученого совета ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (Протокол № 12 от 20.11.2015).

Отзыв составил:

Заместитель генерального директора
по научной и производственной
работе, заведующая отделом
клеточных технологий, кандидат
медицинских наук

Е.А. Нечаева

Подпись заместителя генерального директора
Е.А. Нечаевой заверяю:

Ученый секретарь Федерального бюджетного
учреждения науки «Государственного
научного Центра вирусологии и
биотехнологии «Вектор»,
кандидат биологических наук, доцент



О.А.Плясунова