

**Отзыв на автореферат диссертации Коваленко Ангелины Олеговны
«Вакцинный кандидат против SARS-CoV-2 на основе вирусов растений:
создание и характеристика», представленной на соискание ученой
степени кандидата биологических наук по специальности
1.5.10. – «Вирусология»**

Создание безопасной и высокоэффективной вакцины против возбудителей инфекционных болезней имеет важное социально-экономическое значение. Одной из сложностей, с которой сталкиваются разработчики вакцин, является выбор антигена с учётом изменчивости возбудителя. Приобретение вирусом мутаций позволяет ему уклоняться от нейтрализующих антител, которые были сформированы в результате вакцинации и ранее перенесенным заболеванием. Так, нейтрализующая активность сывороток добровольцев, вакцинированных от COVID-19 мРНК-препаратами [BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) или mRNA-1273 (Moderna)], снижалась от нескольких раз, в случае с вирусом SARS-CoV-2 варианта Альфа, до 30 раз, в случае с первыми вариантами Омикрон, что безусловно сказывалось на дальнейшем распространении новых вариантов вируса SARS-CoV-2 и росту заболеваемости даже на фоне непрерывно увеличивающейся доли иммунной прослойки. Таким образом, разработка и внедрение эффективных терапевтических и профилактических препаратов, прежде всего вакцинных, является одним из приоритетных направлений для обеспечения безопасности в области здравоохранения. В связи с этим актуальность диссертационной работы Ангелины Олеговны Коваленко не вызывает сомнений.

Работа Ангелины Олеговны Коваленко посвящена разработке и характеристике кандидатной вакцины против SARS-CoV-2 на основе вирусов растений. В качестве антигенов (АГ) в данной работе были использованы рекомбинантные белки на основе рецептор-связывающего домена (RBD) вируса SARS-CoV-2 варианта Ухань (антиген Co1), рецептор-связывающего домена с гептадным повтором (антиген CoF), а также антиген PE, включающий участки S2-субъединицы S-белка. Выбор данных антигенов был обусловлен наличием высококонсервативных эпитопов, обладающих потенциальной возможностью индуцировать протективный иммунный ответ как против SARS-CoV-2, так и против SARS-CoV и, возможно, других SARS-подобных бетакоронавирусов. В качестве адьюванта в настоящем исследовании были применены сферические частицы (СЧ) вируса табачной

мозаики. Таким образом, состав кандидатной вакцины состоял из композиции СЧ и трех антигенов.

В ряде экспериментов была продемонстрирована эффективность взаимодействия RBD-содержащих антигенов Co1 и CoF с сыворотками крови пациентов, переболевших различными вариантами вируса SARS-CoV-2. Стоит отметить, что в группе «неиммунные» наблюдаются высокие значения титра антител, которые при этом статистически достоверно ниже по сравнению с группой «переболевших». Среди «переболевших» более высокое медианное значение титра антител наблюдалось в группе «Омикрон», однако, оно было выше примерно на полпорядка по сравнению с группами «Ухань» и «Дельта». Вероятно, это может быть связано с использованием «неподходящего» антигена для выявления антител после заражения, в частности к варианту Омикрон, и/или необходимостью наработки антигенов с использованием эукариотических систем. С практической точки зрения проведение сравнительного анализа антигенов, полученных в разных системах экспрессии (про- и эукариотических), сможет предоставить более надежную оценку взаимодействия.

Тестирование иммуногенности композиций, проведенное на мышах, продемонстрировало иммуностимулирующие свойства адьюванта СЧ. Важно отметить, что при этом на саму платформу (СЧ) также вырабатывается иммунный ответ, который был статистически достоверно ниже по сравнению с CoF и PE антигенами, но не отличался от ответа, индуцированного антигеном Co1. Исследование вируснейтрализующей активности сыворотки крови вакцинированных животных также продемонстрировало активность со значениями NT_{50} в диапазоне от 18 до 87. Стоит отметить, что включение в эксперимент группы животных, иммунизированных другим вакцинным препаратом, позволило бы лучше интерпретировать полученные значения NT_{50} . Включение в данный эксперимент данных по вируснейтрализующей активности по отношению к другим вариантам вируса SARS-CoV-2, таким как Омикрон, позволило бы получить большую ценность в оценке эффективности вакцинных кандидатов с учетом появления новых вариантов вируса SARS-CoV-2 с мутациями, в том числе в выбранных антигенах.

Протективность полученных автором работы композиций СЧ с коронавирусными антигенами была продемонстрирована в опытах *in vitro* и *in vivo*. Для этого были использованы два варианта кандидатной вакцины, отличающихся между собой содержанием целевых антигенов. Вакцинный

кандидат MSU-CoV-5 (содержащий 60 мкг АГ) обеспечивал более лучший протективный эффект по сравнению с вакцинным кандидатом MSU-CoV-4 (содержащим 45 мкг АГ), что позволяет рассматривать MSU-CoV-5 в качестве перспективного вакцинного кандидата против SARS-CoV-2.

Обозначенные в отзыве недостатки не умаляют значение работы и носят больше рекомендательный характер. Диссертационная работа А.О. Коваленко выполнена на высоком методологическом уровне с использованием различных молекулярно-генетических, иммунологических и вирусологических методов, позволивших охарактеризовать свойства вакцинного кандидата. Теоретическая и практическая значимость исследования, его научная новизна не вызывают сомнений. По материалам диссертации опубликованы 4 научные статьи, в трех из них соискатель является первым автором. Анализ представленного автореферата позволяет заключить, что соискатель Ангелина Олеговна Коваленко заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология».

Старший научный сотрудник лаборатории
механизмов популяционной изменчивости
патогенных микроорганизмов
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи»
Минздрава России,
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
тел.: +7 (499) 193-30-01
e-mail: a.pochtovyuy@gamaleya.org
кандидат биологических наук

А.А. Почтовый
28.11.2023

Подпись к.б.н. А.А. Почтового удостоверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи»

кандидат биологических наук



Е.В. Сысолятина