

ОТЗЫВ

официального оппонента Борисевича Сергея Владимировича на диссертацию Синюгиной Александры Александровны «Вакцина для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом (исследования безопасности и иммуногенности)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10 (03.02.02) – «Вирусология»

В настоящее время ареал хантавирусов (Пуумала, Хантаан, Добрава) охватывает различные эндемичные районы Евразии. Наибольшая активность хантавирусов регистрируется в России в Центральном, Приволжском, Дальневосточном и Южном федеральных округах. Ежегодно в стране заболевают ГЛПС от 2,5 до 12 тыс. человек. Кроме того, участились случаи выявления новых хантавирусов на территории РФ.

Важно отметить, что в РФ в настоящее время отсутствуют эффективные неспецифические лекарственные средства. Заболевание нередко заканчивается инвалидностью. При этом, для лечения одного тяжело больного человека государство тратит от 1 до 10 млн. рублей.

В 80-х годах XX века в Южной Корее, Китае и Японии были разработаны и успешно используются для вакцинации населения эффективные инактивированные культуральные и на основе головного мозга мышей вакцины, в состав которых входят антигены вируса Хантаан, Добрава/Белград, Сеул. В России же наиболее часто превалирует вирус Пуумала (98%). Кроме того, вызывают заболевание и другие хантавирусы: Добрава/Белград (1%), Хантаан (1%).

Таким образом, существование тенденции расширения ареала ГЛПС в России и увеличение заболеваемости, отсутствие эффективных отечественных неспецифических лекарственных препаратов, определяют **актуальность данной работы**, целью которой являлась исследование безопасности и иммуногенности поливалентной культуральной

инактивированной концентрированной очищенной вакцины против ГЛПС, соответствующей современным требованиям и правилам надлежащей лабораторной практики (GLP).

Для достижения поставленной цели **автором были решены следующие задачи:** оптимизированы биотехнологические этапы производства трехвалентной вакцины против ГЛПС, наработаны 3-и серии вакцинного препарата, в ходе доклинической оценки безопасности и иммуногенности определены ее острая и хроническая токсичность, иммунотоксичность на гуморальный и клеточный иммунитет, изучено влияние препарата на аллергизацию, репродуктивную функцию, а также мутагенные свойства и сроки хранения.

В результате выполненных теоретических и экспериментальных исследований автором решена задача обеспечения биологической безопасности населения Российской Федерации, в части исследования безопасности и иммуногенности первой отечественной инактивированной трехкомпонентной культуральной вакцины против ГЛПС.

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые в Российской Федерации обоснованы биотехнологические подходы для создания инактивированной поливалентной (на основе трех штаммов) вакцины против ГЛПС и проведены доклинические исследования ее безопасности и иммуногенности. Научная новизна диссертации подтверждена патентом на изобретение **RU2683508**.

Теоретическая значимость работы заключается в возможности использования разработанных методических подходов, которые могут быть применены для освоения промышленного производства вакцины против ГЛПС. Универсальность вакцины позволяет рассматривать ее в качестве наиболее перспективного препарата для специфической профилактики ГЛПС как в России, так и за рубежом.

Практическая значимость работы очевидна и заключается в разработке технологии изготовления инактивированной трехкомпонентной культуральной вакцины против ГЛПС, с использованием наиболее патогенных и эпидемически значимых штаммов хантавирусов.

Основные научные результаты, изложенные в диссертации, представлены в виде 4 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Апробация работы проведена на 2 международных, 1 всероссийской с международным участием и 2 всероссийских научных конференций.

В диссертации приведены **результаты, полученные лично автором** (серологические и вирусологические исследования, статистическая обработка результатов) и выполненные совместно с другими сотрудниками, представленные с их согласия.

Достоверность полученных данных определяется использованием современных методов и статистической обработкой полученных результатов.

Совокупность новых научных положений, выносимых на защиту, обоснована приведенным по тексту теоретическим и большим экспериментальным материалом, который обуславливает и подтверждает достоверность положений, выносимых на защиту, и представленных выводов.

Выводы, сформулированные Синюгиной Александры Александровны, корректны и в полной мере отражают суть и научную значимость результатов работы.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет внутреннее единство. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 03.02.02 «Вирусология». Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 7, 10 паспорта научной специальности.

Автореферат диссертации на 25 листах в полной мере отражает содержание диссертации.

Полученные автором результаты внедрены в практику отечественного здравоохранения путем депонирования в коллекцию производственных штаммов ПУУ-ТКД/Vero (вирус Пуумала), ХТН-Р88/Vero (вирус Хантаан), ДОБ-Сочи/Vero (вирус Добрава) Института полиомиелита. Кроме того, полногеномные сиквенсы 9 сегментов генов производственных штаммов зарегистрированы в GenBank ПУУ-ТКД/Vero: S – MN251331, M - MN251332,

L - МН251333; ХТН-Р88/Vero: S – МН251328, М - МН251329, L - МН251330; ДОБ-Сочи/Vero S – МН251334, М - МН251335, L - МН251336.

Оценивая работу положительно, следует отметить наличие в диссертации ряда недостатков, не снижающих общего положительного впечатления об оппонируемой работе и не влияющих на ее научную и практическую значимость:

1. Соискатель в заключении в качестве цели диссертационной работы указывает об «...оптимизации технологических режимов на всех стадиях изготовления вакцины для профилактики ГЛПС...», а также «доклинические исследования для доказательства безопасности и специфических эффективности поливалентной вакцины ГЛПС-вак». В то же время во введении диссертации диссертант (стр. 6) целью исследований ставит «...получение доказательств безопасности и специфической эффективности поливалентной вакцины против ГЛПС ... в результате проведения доклинических исследований...». Необходимо пояснение Соискателя.

2. Диссертант на стр. 7 не верно применяет очень важный термин, например, «...с использованием наиболее патогенных и эпидемиологически значимых хантавирусных штаммов». Правильно говорить об эпидемически значимых хантавирусных штаммов.

3. В работе автор в своей работе допускает жаргонные понятия, например: вирус-клеточная взвесь или вирус-клеточный субстрат; все же правильно называть вирусосодержащая культуральная жидкость.

4. Имеются не выправленные стилистические, пунктуационные ошибки и опечатки (стр. 5, 10, и др.).

Тем не менее, указанные недостатки, в целом, не снижают общей положительной оценки диссертации.

Вывод. Диссертация Синюгиной Александры Александровны является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача, имеющая важное значение для обеспечения биологической безопасности населения Российской Федерации и ее Вооруженных Сил, в части исследований безопасности и иммуногенности инактивированной культуральной трехкомпонентной

вакцины против ГЛПС. Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016 г., № 748 от 02 августа 2016 г., № 650 от 29 мая 2017г., № 1024 от 28 августа 2017г., № 1168 от 01 октября 2018г., № 751 от 26.05.2020г.), а соискатель заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10 (03.02.02) «Вирусология».

НАЧАЛЬНИК ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «48 ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ» МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
доктор биологических наук, кандидат медицинских наук,
профессор по специальности «Вирусология»,
член-корреспондент РАН



Борисевич Сергей Владимирович

«23» августа 2021 г.

141306, Московская область, г.Сергиев Посад-6, ул.Октябрьская, д.11.
Тел. 8(496)552-12-00, 48cnii@mil.ru.

Подпись официального оппонента Борисевича С.В. заверяю.

ВРИО УЧЕНОГО СЕКРЕТАРЯ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО СОВЕТА
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«48 ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
кандидат медицинских наук



Ковальчук Алексей Валерьевич

«23» августа 2021 г.