

ОТЗЫВ

официального оппонента 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»

Актуальность темы диссертационного исследования

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусное заболевание зоонозной природы с преимущественно аэрогенным способом передачи возбудителя, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности). ГЛПС имеет широкое распространение в Евразии, а в России занимает ведущее место по заболеваемости среди природно-очаговых инфекций. Тяжесть клинического течения болезни и летальность (от 0,1 до 14 %) варьируют в зависимости от возбудителя. Социально–экономическое значение ГЛПС для общества огромно и связано с её широкой распространенностью и высокой затратностью на лечение и реабилитацию. Отсутствие этиотропного лечения на фоне малоэффективной неспецифической профилактики ГЛПС обуславливает высокую актуальность создания препаратов для специфической профилактики этой инфекции. К настоящему времени лицензированные вакцины против ГЛПС в мире отсутствуют.

В этой связи не вызывает сомнения актуальность исследования Синюгиной Александры Александровны, целью которого явилось получение доказательств безопасности и специфической эффективности поливалентной (на основе трех хантавирусов) вакцины против ГЛПС в результате её доклинических испытаний.

Научная новизна исследования

Впервые представлены данные доклинических испытаний экспериментальной трехвалентной вакцины против ГЛПС. В результате проведенных исследований оптимизированы технологические этапы изготовления инактивированной вакцины против ГЛПС, адаптированной к эпидемиологическим условиям РФ, то есть, с использованием наиболее эпидемиологически значимых хантавирусных штаммов. Впервые показано, что трехвалентная кандидатная вакцина в равной степени индуцирует иммунный ответ по отношению к составляющим её вирусам – возбудителям ГЛПС. Впервые проведенные токсикологические исследования на трех видах животных показали отсутствие токсичности (острой, хронической), аллергизирующих свойств, иммунотоксичности, мутагенности, репродуктивной токсичности и эмбриотоксичности поливалентной вакцины.

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

В диссертационной работе А.А. Синюгиной в полной мере решены намеченные задачи, позволившие достичь поставленной цели исследования.

Доклинические исследования поливалентной вакцины против ГЛПС выполнены с применением научных методов и оценок, соответствующих требованиям и правилам надлежащей лабораторной практики (GLP), а также нормативным документам и методическим рекомендациям по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Сформулированные в диссертации научные положения и выводы обоснованы статистически проанализированными экспериментальными данными, полученными на большой выборке.

Достоверность и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы А.А.Синюгиной определяется применением современных методов иммунологического, иммунохимического и молекулярно-генетического анализа, достаточной выборкой данных, комплексным подходом к проведению исследований, выполненных с использованием современных методов статистической обработки полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на трех Всероссийских двух международных научных конференциях. Основные результаты работы полностью отражены в печати. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 4 публикаций в журналах ВАК, и 2 статьи в журналах, индексируемых в системе Web of Science. По теме диссертации получен 1 патент на изобретение.

Теоретическая и практическая значимость работы

Поливалентная кандидатная вакцина против ГЛПС, успешно прошедшая доклинические испытания, разработана на основе хантавирусов, вызывающих заболевание как на европейской, так и на востоке азиатской территории Евразии, что позволяет рассматривать её в качестве наиболее перспективного вакцинного препарата для специфической профилактики ГЛПС как в России, так и в других европейских и азиатских странах.

На основании доклинических исследований вакцины против ГЛПС разработаны соответствующие нормативно-технические документы, включая проекты опытно-промышленного регламента, фармакопейной статьи предприятия, инструкции по применению вакцины, брошюры исследователя и протокола клинического исследования. Результаты проведения комплексного доклинического испытания вакцины против ГЛПС могут являться основанием для проведения I-й фазы клинических испытаний.

Получен патент на изобретение за № 2683508 от 28.03.2019 г. «Штамм вируса для изготовления вакцинных препаратов против геморрагической лихорадки с почечным синдромом (варианты)».

Структура и содержание диссертационной работы

Рукопись диссертационной работы построена по традиционному плану изложена на 125 страницах, содержит 87 таблиц и 4 рисунка и состоит из введения, основной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы. Библиографический указатель содержит 105 источников, включая 34 работы отечественных и 91 зарубежных авторов. В главе 1 основной части представлен обзор литературы, подтверждающий актуальность и научную новизну исследования. В главе «Материалы и методы» подробно описаны методические подходы и дизайн исследования. В главе 3 в сжатой форме представлено описание основных технологических этапов изготовления испытуемой вакцины против ГЛПС. В четвертой главе представлены результаты токсикологических исследований вакцины, включая: исследования острой и хронической токсичности, алергизирующих свойств, иммунотоксичности, эмбриотоксического действия, влияния на репродуктивную функцию животных и исследование мутагенных свойств с привлечением теста Эймса. Следует отметить, что доклинические токсикологические исследования вакцины выполнены автором в строгом соответствии с регламентирующими документами, включая «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под редакцией А.Н. Миронова. В пятой главе представлены результаты исследования иммуногенности и стабильности испытуемой вакцины против ГЛПС. Представленные данные указывают на стабильность при хранении и высокую иммуногенность испытуемой вакцины по отношению ко всем трем составляющим её вирусным компонентам. В разделе

«Заключение» автор обобщает данные проделанной работы и обсуждает полученные результаты в контексте проблемы ГЛПС в целом. Содержание этого раздела дает представление о профессиональной эрудиции диссертанта. Выводы диссертации обоснованы, соответствуют задачам исследования и согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на положительную оценку работы, нет. В то же время хочу обратить внимание на две стилистические ошибки. В разделе «Актуальность» на стр.4 сказано: «...зарегистрировано 152 588 случаев заболевания ГЛПС, включая более 3,5 тысяч детей в возрасте до 14 лет». Вероятно, следует писать: «...среди детей..». На стр.16: «...наблюдалась индукция высоких титров специфических антител» следует перефразировать предложение более академично.

Соответствие специальности

Научные положения диссертации соответствуют специальности 1.5.10 (03.02.02) – «вирусология». Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 7, 10 паспорта специальности «вирусология».

Заключение

Диссертационная работа Синюгиной Александры Александровны на тему: «Вакцина для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом (исследования безопасности и иммуногенности)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10 (03.02.02) – «Вирусология» является законченной научно-

квалификационной работой по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований полностью соответствует требованиям, установленным в пп. 9 - 14 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08 2017, № 1168 от 01.10.2018), предъявляемым к кандидатским и докторским диссертациям, а ее автор - Синюгина Александра Александровна заслуживает присуждение искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10 (03.02.02) - «Вирусология».

Официальный оппонент:

заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.м.н.,



Дедков Владимир Георгиевич

Адрес:

197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14
тел. 8 (916) 325-23-56
e-mail: vdedkov@yandex.ru

Подпись Дедкова Владимира Георгиевича удостоверяю.

Ученый секретарь Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.м.н.



Галина Федоровна Трифонова

«2» августа 2021 г.