

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБНУ ГИИВС им. И.И. Мечникова

Иванов О.А. Свитич



2021 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации **Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»** Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 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 научной специальности **1.5.10. (03.02.02) – «Вирусология»**

### Актуальность темы исследования

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает ведущее место среди природно-очаговых болезней человека в Российской Федерации. Динамика заболеваемости ГЛПС характеризуется периодическими подъёмами каждые 3-4 года, что обусловлено периодичностью массовых размножений грызунов – основных переносчиков и природного резервуара хантавирусов, возбудителей ГЛПС. В России ежегодно в среднем регистрируется 6000 случаев заболевания, с максимумом – более 20000 случаев – в 1997 году. Летальность при ГЛПС достигает 6-8%. Наиболее эффективным и надежным методом профилактики ГЛПС является

вакцинация населения, проживающего в районах, неблагополучных по геморрагической лихорадке. Однако на сегодняшний день в России отсутствуют меры специфической профилактики ГЛПС.

Накопленный в ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» опыт по изучению вирусов-возбудителей ГЛПС позволил впервые в мире разработать технологию изготовления и методы контроля поливалентной культуральной, инактивированной, концентрированной, очищенной вакцины против основных возбудителей ГЛПС, вызывающих заболевание людей в европейских и дальневосточных регионах России. Основными критериями оценки инактивированной вакцины являются её иммуногенность и специфическая активность.

Поэтому актуальность диссертационного исследования Синюгиной Александры Александровны, целью которого явилось получение доказательств безопасности и специфической эффективности поливалентной вакцины против ГЛПС (на основе 3-х хантавирусов) в результате проведения доклинических исследований, не вызывает сомнений.

### **Новизна полученных результатов и выводов**

В исследовании впервые представлены данные доклинических испытаний экспериментальной поливалентной вакцины против ГЛПС. Автором впервые в результате экспериментальных исследований удалось научно обосновать биотехнологические подходы для создания и доклинических исследований инактивированной кандидатной поливалентной (на основе трех хантавирусов) вакцины против ГЛПС, не имеющей аналогов в мире. Впервые показано, что трехвалентная кандидатная вакцина в равной степени индуцирует иммунный ответ по отношению к составляющим её вирусам – возбудителям ГЛПС. Впервые проведены токсикологические исследования на трех видах животных, показавшие отсутствие токсичности (острой, хронической), аллергизирующих свойств, иммунотоксичности,

мутагенности, репродуктивной токсичности и эмбриотоксичности поливалентной вакцины. По теме диссертации получен 1 патент на изобретение, подана заявка о выдаче патента на изобретение.

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

В работе четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на проведение доклинических исследований поливалентной вакцины против ГЛПС с применением научных методов оценок, соответствующих требованиям и правилам надлежащей лабораторной практики (GLP). Для решения поставленных задач в работе использован комплекс современных лабораторных методов (включая вирусологические, иммунологические и молекулярно-генетические). В работе использованы единые критерии оценки полученных данных, применены современные программы и методы статистической обработки. Положения, выносимые на защиту, доказаны результатами. Всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, практические рекомендации.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных в ходе работы результатов определяется достаточным числом исследований, длительным сроком наблюдений, использованием современных лабораторных методов, адекватных поставленным задачам. Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала,

отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные положения исследования доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 4 - в журналах из перечня ВАК РФ. Содержание печатных работ достаточно полно отражает материалы диссертации.

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Разработана технология изготовления поливалентной кандидатной вакцины против ГЛПС, адаптированной к эпидемиологическим условиям РФ, то есть, с использованием наиболее патогенных и эпидемиологически значимых хантавирусных штаммов. Универсальность вакцины позволяет рассматривать её в качестве наиболее перспективного вакцинного препарата для специфической профилактики ГЛПС как в России, так и в других европейских и азиатских странах.

Получен патент на изобретение за № 2683508 от 28.03.2019 г. «Штамм вируса для изготовления вакцинных препаратов против геморрагической лихорадки с почечным синдромом (варианты)». В Евразийское патентное ведомство подана заявка о выдаче патента на изобретение: «Технология получения вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом». Зарегистрирована 10.10.2018 г. под № 201800511.

Разработаны протоколы доклинических исследований вакцины против ГЛПС, а также соответствующие нормативно-технические документы, включая проекты опытно-промышленного регламента, фармакопейной статьи предприятия, инструкции по применению вакцины, брошюры исследователя и протокола клинического исследования. Результаты доклинических исследований могут быть основой для перехода к I фазе клинических испытаний поливалентной вакцины ГЛПС-Вак.

## Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 125 страницах, содержит 87 таблиц и 4 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающей материалы и методы исследований, 2-х глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация изложена хорошим литературным языком, является законченным научным трудом, в котором решены поставленные исследованием задачи. Стиль изложения материалов свидетельствует о высокой научной культуре автора и умении логично выстраивать алгоритм решения поставленной научной задачи, формулировать выводы в доказательном стиле.

Во введении раскрыта актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Сформулирована цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Изложенные в обзоре литературы данные полностью подтверждают актуальность и научную новизну темы исследования. Методическая часть работы подробно изложена во второй главе «Материалы и методы исследования». Раздел диссертационной работы, включающий результаты собственных исследований отражают проведенные экспериментальные исследования и дает полное представление о проделанной автором работе. В заключительном разделе диссертационной работы автором проведено обобщение результатов исследования и их обсуждение. Этот раздел написан лаконично, с привлечением литературных данных при обсуждении собственных результатов и свидетельствует о высокой профессиональной эрудиции диссертанта. Результаты диссертационного исследования сформулированы в 8 выводах, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования и в полной мере соответствуют полученным результатам.

Автореферат полностью отражает все разделы и положения диссертации, резюмирует полученные результаты.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Кандидатная поливалентная вакцина для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом успешно прошла комплексные доклинические испытания, что является основанием для проведения клинических испытаний I фазы.

Все методические подходы, использованные в разработанной технологии изготовления поливалентной кандидатной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом, могут быть использованы для освоения промышленного производства вакцины.

### **Заключение**

Диссертационная работа Синюгиной Александры Александровны «Вакцина для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом (исследования безопасности и иммуногенности)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи - получение доказательств безопасности и специфической эффективности поливалентной вакцины против ГЛПС (на основе 3-х хантавирусов) в результате проведения доклинических исследований, имеющей существенное значение для вирусологии. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени

кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10. (03.02.02) – «Вирусология».

Научный руководитель

ФГБНУ НИИВС

им. И.И. Мечникова

академик РАН

Зверев Виталий Васильевич

«6» августа 2021 г.

Подпись академика Зверева В.В. удостоверяю

Ученый секретарь

ФГБНУ НИИВС

им. И.И. Мечникова, к.м.н.



Жирова Светлана Николаевна

Адрес: 105064 г. Москва, М. Казенный пер.

Тел.: (495) 917-49-00

Электронная почта: mech.inst@mail.ru

Сайт: instmeh.ru