

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Пиняевой Анастасии Николаевны на тему: «Разработка процессов очистки инактивированной вакцины против полиомиелита на основе штаммов Сэбина», на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10. – «Вирусология»

Полиомиелит является неизлечимым и острым инфекционным заболеванием, вызываемым вирусом полиомиелита (род *Enterovirus*, семейство *Picornaviridae*). Заболевание может вызвать острый мышечный паралич, постоянное повреждение центральной нервной системы и даже смерть. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смерть наступает примерно у 5–10% пациентов, которые становятся постоянно парализованными из-за иммобилизации дыхательных мышц. Профилактика остается ключевым фактором.

В природе встречаются три серотипа полиовируса (типы 1, 2 и 3). После инфицирования или иммунизации формируется типоспецифический иммунитет. Ввиду формирования типоспецифического иммунитета необходимым требованием к вакцинам против полиомиелита является формирование устойчивого иммунитета ко всем трем серотипам полиовируса. Для борьбы с полиомиелитом в настоящее время применяют два типа вакцин: инактивированной формалином полиовирусную вакцину Солка, приготовленную из диких штаммов (тип 1 – Mahoney, тип 2 – MEF-1, тип 3 – Saukett) вируса (ИПВ), и пероральную (живую) полиовирусную вакцину (ППВ), приготовленную из аттенуированных штаммов Сэбина.

Национальный календарь профилактических прививок России предусматривает схему иммунизации против полиомиелита, включающую четыре аппликации (в возрасте 3, 4,5, 6, 18 месяцев – с помощью инактивированной вакцины); и последующие две аппликации (в возрасте 20 месяцев и 14 лет) – с помощью пероральной живой вакцины.

Возможными потенциальными источниками распространения диких штаммов полиовирусов в регионах, свободных от их циркуляции, являются предприятия, выпускающие ИПВ. Использование альтернативных штаммов в

производстве ИПВ, например, вакцинных штаммов Сэбина, позволит снизить такого рода опасность.

Таким образом, разработка и производство инактивированной вакцины против полиомиелита на основе штаммов Сэбина (сИПВ) имеют важное значение для эпидемиологического благополучия населения РФ. Поэтому необходима разработка технологии производства отечественной сИПВ.

Указанное определяет актуальность представленной работы, целью которой является разработка высокоэффективных и технологичных процессов очистки полуфабрикатов инактивированной вакцины против полиомиелита на основе штаммов Сэбина и получение доказательств безопасности и иммуногенности препарата, производимого по новой технологии.

Для достижения поставленной цели автором:

- проведен анализ технологических подходов, используемых при производстве инактивированных противовирусных вакцин;
- разработаны критерии оценки эффективности проведения стадий очистки концентратов полиовируса;
- определены контролируемые показатели на стадиях хроматографических очисток вирусных концентратов при промышленном производстве вакцины;
- подобраны условия очистки концентратов полиовируса штаммов Сэбина трех серотипов методом гель-фильтрации на сорбентах с разным диапазоном фракционирования;
- определены особенности очистки концентратов полиовируса штаммов Сэбина трех серотипов при проведении ионообменной хроматографии;
- приготовлены полупромышленные опытные образцы инактивированной вакцины против полиомиелита на основе штаммов Сэбина с применением биореакторных технологий;
- оценена переносимость, реактогенность и безопасность вакцины против полиомиелита на основе штаммов Сэбина в сравнении с плацебо на первой фазе клинических исследований;

- изучена переносимость, безопасность и иммуногенность вакцины против полиомиелита на основе штаммов Сэбина в сравнении с коммерческой вакциной Имовакс Полио по результатам второй фазы клинических исследований.

Для выполнения поставленных задач применяли комплекс современных вирусологических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследований.

Научная новизна работы состоит в разработке научно обоснованных биотехнологических приемов очистки концентратов полиовирусов штаммов Сэбина трех типов, применяемых в технологии производства отечественной инактивированной вакцины для профилактики полиомиелита.

Достоверность полученных в ходе работы данных основана на их воспроизводимости, длительном сроке наблюдений, комплексном подходе к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов, и статистической обработки полученных результатов. Выносимые на защиту научные положения и выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Для оценки безопасности, переносимости, реактогенности и иммуногенности новой инактивированной вакцины против полиомиелита необходимо дальнейшее проведение доклинических исследований и клинических испытаний.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в разработке технологии получения высокоочищенных концентратов полиовируса для производства инактивированной вакцины; определении контролируемых показателей на стадиях хроматографических очисток вирусных концентратов при промышленном производстве вакцины против полиомиелита на основе штаммов Сэбина; использовании при изучении процессов очисток различных вирусных суспензий, совокупности биотехнологических приемов (снятие профиля элюции на сорбентах с разной матрицей и с разным диапазоном фракционирования для эксклюзионной хроматографии, проведение

ионообменной хроматографии в градиентном режиме для определения оптимальных режимов хроматографической очистки). Вакцина ПолиовакСин, в технологический процесс которой внедрены предложенные хроматографические очистки, была зарегистрирована в РФ (Регистрационное удостоверение ЛП-007478, 07.10.2021).

Результаты клинических исследований с участием добровольцев в возрасте 18-60 лет подтверждают хорошую переносимость, высокий уровень безопасности вакцины ПолиовакСин.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы: 2 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 1 – в зарубежном журнале, индексируемом в международных системах (Web of Science, Scopus, PubMed).

Недостатки работы:

1. Автореферат диссертации Пиняевой Анастасии Николаевны оформлен с отклонениями от ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

2. Из общих соображений, инактивированная вакцина на основе аттенуированных штаммов может быть эффективной лишь при соответствии антигенных свойств использованных аттенуированных и вирулентных штаммов возбудителя. В работе этот вопрос в должной мере не рассмотрен.

3. Новизна проведенных исследований не подтверждена патентом РФ на изобретение, хотя вполне очевидно, что полученный результат интеллектуальной деятельности вполне патентоспособен.

Указанные замечания не оказывают влияние на общую положительную оценку представленной работы.

ВЫВОД: Автореферат диссертации Пиняевой Анастасии Николаевны на тему «Разработка процессов очистки инактивированной вакцины против полиомиелита на основе штаммов Сэбина» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. «Вирусология» соответствует требованиям п.25 «Положения о порядке присуждения

ученых степеней...» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в соответствии с постановлениями Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г., № 748 от 02 августа 2016 г., № 650 от 29 мая 2017 г., № 1024 от 28 августа 2017 г., № 1168 от 01 октября 2018 г., № 751 от 26.05.2020 г. «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»).

Отзыв составили:

Старший научный сотрудник отдела
Федерального государственного бюджетного учреждения
«48 Центральный научно-исследовательский институт»
Министерства обороны РФ
кандидат биологических наук

Сизикова Татьяна Евгеньевна

Старший научный сотрудник отдела
Федерального государственного бюджетного учреждения
«48 Центральный научно-исследовательский институт»
Министерства обороны РФ
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник

Плеханова Тамара Михайловна

Подписи Сизиковой Т.Е. и Плехановой Т.М. и заверяю

Ученый секретарь научно-технического совета
Федерального государственного бюджетного учреждения
«48 Центральный научно-исследовательский институт»
Министерства обороны РФ

141306, Московская область, г. Сергиев Посад, ул. Октябрьская, д.11, тел.:
(496) 557-12-06, e-mail: 48cnii@mil.ru

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник
«09» ноября 2023 г.



Краснянский В.П.