

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Курашовой Светланы Сергеевны на тему: «Оценка эффективности адъювантов различного происхождения, методов инактивирования вирусов и контроля специфической активности хантавирусных вакцинных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:

03.02.02 – Вирусология

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – зоонозная природно-очаговая вирусная инфекция. ГЛПС занимает ведущее место среди зоонозных вирусных инфекций и одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека. На территории Российской Федерации расположен один из самых крупных и активных мировых очагов ГЛПС. В РФ эндемичны по ГЛПС 61 из 89 административных территорий. Причем, 97% случаев выявлено в Европейской части РФ и 3% - в Азиатской части, главным образом, на Дальнем Востоке. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом охватывает огромные территории РФ.

Не существует одобренных препаратов для профилактики и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом - серьезного заболевания человека, вызванного хантавирусами. Существует необходимость в разработке эффективных противовирусных средств для профилактики и лечения тяжелых вирусных заболеваний, вызываемых представителями вирусных семейства *Bunyaviridae*.

Вакцинопрофилактика населения эндемичных по ГЛПС регионов значительно улучшила бы эпидемиологическую обстановку, что в последние десятилетия было продемонстрировано в Китае, Южной и Северной Корее. Создание вакцины против ГЛПС и ее широкое внедрение в практику здравоохранения позволит в значительной степени уменьшить тяжесть социально-экономических последствий, связанных с высокой заболеваемостью ГЛПС, сопровождающейся нередко летальным исходом.

Таким образом, исследования по разработке эффективных и безопасных вакцин являются актуальными. Разработка методов инактивации вируса и контроля специфической активности представляет собой один из важных аспектов исследований по разработке вакцинных препаратов.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена необходимостью совершенствования методов инактивации вирусов и контроля специфической активности вакцинных препаратов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Вакцинирование против ГЛПС не проводится. Лицензированные промышленные вакцины, которые существуют в настоящее время, созданы на основе вирусов серотипов Хантаан (*Hantaan*) и Сеул (*Seoul*), циркулирующих преимущественно в странах Азии – Китае и Южной Корее. Однако по результатам клинических исследований эти вакцинные препараты оказались неспособны индуцировать устойчивый специфический иммунитет у людей. Следует отметить, что вакцины против ГЛПС, производимые на основе вирусов *Hantaan* и *Seoul*, не обладают защитным действием против вируса *Puumala* – основного возбудителя ГЛПС у жителей Европейской части России, на которую приходится около 98% всей заболеваемости, регистрируемой в России. Трудности разработки культуральной вакцины против хантавируса *Puumala* довольно долго оставались не решёнными, в основном, из-за ограниченного выбора чувствительных к размножению этого вируса клеточных культур, низкого уровня репродукции вируса, отсутствия цитопатогенного действия.

Проблемы, сопровождающие процесс создания вакцин против хантавирусных инфекций по традиционной технологии (получение биомассы, способы инактивации), а также зачастую недостаточная иммуногенность инактивированных вакцин способствуют поиску эффективных биотехнологических решений изготовления инактивированных вакцин против ГЛПС.

**Целью исследований,** предпринятых автором рассматриваемой диссертации, являлось изучение иммуностимулирующей эффективности адьювантов различного происхождения, а так же анализ методов инактивирования хантавирусов и контроля специфической активности хантавирусных вакцинных препаратов.

Проведенные исследования позволили автору разработать метод контроля специфической активности хантавирусных вакцин. Автором разработан способ оценки минимальной и рабочей иммунизирующих доз вакцинного препарата по соотношению числа копий вирусной РНК и уровня продуцирования нейтрализующих антител при применении вакцинных препаратов. Проведено сравнительное изучение эффективности различных способов инактивации хантавирусов и иммуностимулирующей активности адьювантов различного происхождения. Оценена зависимость стабильности иммуногенной активности вакцинных препаратов от способов приготовления и хранения.

На защиту автором вынесено 7 положений, которые подкреплены результатами экспериментальных исследований и отражены в выводах.

**Новизна** исследований состоит в том, что впервые проведен сравнительный анализ иммуностимулирующей и иммуномодулирующей эффективности адьювантов различного происхождения и дана оценка методов инактивации хантавирусов. Автором показано, что ряд адьювантов способны повышать иммуногенную активность хантавирусных вакцинных препаратов. Так, липополисахарид Ac3-S-PLS способствовал не только повышению иммуногенности (активация гуморального и клеточного иммунитета), но и повышал стабильность вакцинных препаратов при хранении.

Светланой Сергеевной установлено, что  $\beta$ -пропилактон снижает агрегацию инактивированных вирусных частиц и фрагментов клеточных белков. Автором исследований впервые показана зависимость количества

копий вирусной РНК в инактивированном  $\beta$ -пропилактоном вакцинном препарате и его иммуногенностью.

**Теоретическая и практическая значимость** приведенных в работе результатов состоит в получении новых данных в области вакцинопрофилактики вирусных инфекций. При выборе способа инактивации автором показано, что  $\beta$ -пропилактон, УФ-излучение и перекись водорода являются более технологичными и безопасными методами, чем используемые в настоящее время. Применение липополисахарида Ac3-S-PLS в качестве адьюванта позволяет снизить нагрузку вирусного компонента, повысить иммуногенность и обеспечить стабильность вакцинных препаратов при хранении. Работа представляет собой исследование прикладной направленности.

Автореферат изложен на 26 страницах машинописного текста. Результаты, научные положения, выводы и рекомендации, отраженные в автореферате, достоверны, что подтверждается представленными экспериментальными данными.

В автореферате отражены основные идеи и выводы диссертации, показан вклад автора в проведенное исследование, содержатся все необходимые сведения, в том числе список публикаций автора, в которых представлены основные научные результаты диссертации. Данный список включает 39 печатных работ из них 11 публикаций в российских научных журналах, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертаций; 11 - в журналах международной реферативной базы данных и системы цитирования (библиографические базы SCOPUS, Pub Med, Web of Science), а так же в виде тезисов в сборниках научных конференций.

Автореферат диссертации С.С. Курашовой оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК. Следует отметить, что в экспериментальной части в таблице 2 не указаны статистические показатели числа копий РНК/мл.

**Заключение:** автореферат диссертации Курашовой Светланы Сергеевны на тему: «Оценка эффективности адъювантов различного происхождения, методов инаktivирования вирусов и контроля специфической активности хантавирусных вакцинных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для медицинской вирусологии, соответствует пунктам 9-11, 13 и 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а соискатель достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 03.02.02 – Вирусология.

**Отзыв составила**

доктор биологических наук, ведущий  
научный сотрудник отдела опасных  
вирусных инфекций ФГБУ «48  
ЦНИИ» Минобороны России

«20» июля 2021г.

С.Я. Логинова

**Организация:** ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России

Почтовый (юридический) адрес: 141306, Московская область, г. Сергиев Посад-6, Октябрьская, д. 11, тел. 8-496-552-12-06.

**Автор отзыва:** Логинова Светлана Яковлевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела опасных вирусных инфекций ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России

**Подпись С.Я. Логиновой заверяю:**

Ученый секретарь научно-технического совета  
ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России,  
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

«26» июля 2021 г.



В.П. Краснянский