

УТВЕРЖДАЮ:



Генеральный директор ФГБНУ
«Федеральный научный центр
исследований и разработки
иммунобиологических препаратов
член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор


Айдар Айратович Ишмухаметов

«15» марта 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный научный центр исследований и разработки
иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»
(ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»)

Диссертация «Оценка эффективности адъювантов различного происхождения, методов инактивирования вирусов и контроля специфической активности хантавирусных вакцинных препаратов» выполнена в лаборатории геморрагических лихорадок ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН».

В период подготовки диссертации соискатель Курашова Светлана Сергеевна работала вначале в должности младшего научного сотрудника, а с 2020 года по настоящее время работает научным сотрудником лаборатории геморрагических лихорадок ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН».

В 2015 г. Курашова С.С. окончила ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (присуждена квалификация – врача, по специальности – медико-профилактическое дело).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 17 от 22 января 2021 г. выдана ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН».

Научный руководитель – Дзагурова Тамара Казбековна, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией геморрагических лихорадок ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН».

Научный консультант – Ишмухаметов Айдар Айратович, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность работы.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), впервые выявленная на территории Евразии более 80 лет тому назад, вместе с другой этиологически сходной инфекцией – хантавирусный пульмональный синдром (ХПС), впервые обнаруженной в 1993 году и широко распространённой в настоящее время в странах Северной и Южной Америки, составляют группу природноочаговых нетрансмиссивных зоонозов, так называемых хантавирусных лихорадок.

До сих пор не существует этиотропных средств лечения хантавирусных лихорадок, которые были бы направлены на элиминацию возбудителя инфекции. Наиболее перспективным методом борьбы с хантавирусной инфекцией является вакцинопрофилактика населения эндемичных регионов.

В связи с этим не вызывают сомнений актуальность исследования по разработке наиболее перспективных вакцинных препаратов для специфической профилактики хантавирусных инфекций. Проблемы, касающиеся выяснения биотехнологических закономерностей, способствующих оптимизации технологии изготовления инактивированных хантавирусных вакцин (зависимость иммуногенной активности вакцин от применения адъювантов различного происхождения, также, как и от разных способов инактивирования хантавирусов) относятся к числу наиболее важных, что, в свою очередь, обуславливает актуальность темы исследований данной диссертационной работы.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором проведен анализ литературы, изучена степень разработанности проблемы с определением цели, задач исследования и его дизайна. Результаты, представленные в данной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор лично провёл статистическую обработку, сформулировал основные положения и выводы диссертации. Лично или с участием автора подготовлены основные публикации по материалам исследования. В целом, личный вклад в выполнение творческой части исследования – в пределах 90%.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом исследований, длительным сроком наблюдений,

комплексным подходом к проведению исследований, выполненных с использованием современных методов и статистической обработкой полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы. Материалы исследования были представлены и обсуждены на следующих конференциях: Конференция молодых ученых (Москва, 19 апреля 2017 г.); Научно-практическая конференция молодых ученых (Москва, 17-18 апреля 2018 г.); Конгресс по инфекционным болезням «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 1-3 апр.2019 г.); XI Международная конференция по хантавирусам (Левен, Бельгия, 1-4 сентября 2019 г.); Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней», (Москва, 24–25 октября 2019 г.).

Научная новизна

Впервые на основании полученных результатов исследования проведен анализ иммуностимулирующей и иммуномодулирующей эффективности адъювантов различного происхождения в составе экспериментальных хантавирусных вакцинных препаратов, а также дана оценка эффективности методов инактивирования хантавирусов.

Впервые установлена способность 3-х адъювантов (липополисахарид Ac3-S-LPS *Shigella sonnei*, рекомбинантный термолабильный энтеротоксичный белок В *Escherichia coli* и ремоделированные сферические частицы *Tobacco mosaic virus*) повышать иммуногенную активность хантавирусных вакцинных препаратов.

Показано, что липополисахарид Ac3-S-LPS, помимо наиболее высокой по сравнению с другими адъювантами иммуностимулирующей эффективностью, способствовал повышению стабильности вакцинных препаратов при хранении.

Установлено, что липополисахарид Ac3-S-LPS в составе хантавирусных вакцин активизирует как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета, стимулируя индукцию цитокинов ИЛ-12 и ИФН- γ .

Впервые установлено свойство β -пропиолактона снижать агрегацию инактивированных вирусных частиц и фрагментов клеточных белков, что приводит к снижению концентрации общего белка в вакцинном препарате и сокращению потерь вирусного компонента.

Впервые установлена прямая зависимость между содержанием количества копий вирусной РНК в инактивированном β -пропиолактоном вакцинном препарате и его иммуногенной активностью.

Практическая значимость

Иммуностимулирующая способность трех адъювантов различной природы (низкоэндоотоксичный липополисахарид Ac3-S-LPS *Shigella sonnei*, рекомбинантный термолabileльный энтеротоксичный белок В *Escherichia coli* и ремоделированные сферические частицы *Tobacco mosaic virus*), установленная на модели хантавирусов, теоретически может быть использована для усовершенствования вакцинных препаратов против возбудителей других вирусных инфекций.

Разработаны оптимальные условия применения β -пропиолактона для инактивирования вакцинных штаммов хантавирусов, а также метода ПЦР в реальном времени для контроля специфической активности, что позволяет значительно повысить технологичность изготовления хантавирусных вакцинных препаратов. Все методические подходы, в соответствии с полученными результатами, могут быть использованы при конструировании и освоении промышленного производства хантавирусных вакцин, широкое внедрение которых в практику здравоохранения позволит в значительной степени уменьшить тяжесть социально-экономических последствий, связанных с проблемой ГЛПС в России.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

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

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты работы полностью отражены в печати. По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ, из них в журналах ВАК – 11 публикаций, в системе РИНЦ – 25 публикаций (14 из них – тезисы), в системе Scopus – 7 публикаций, в системе WebofScience – 4 публикации, тезисы, опубликованные за рубежом – 5, тезисы, опубликованные в сборниках российских конференций – 18.

Общее заключение

Диссертация соответствует требованиям, установленным в пп. 9 - 14 Положения «О присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018 г. с изм. от 26.05.2020 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям и является законченной научно-квалификационной работой. Диссертация обладает внутренним единством, содержит новые научные данные и не содержит заимствованного материала

без ссылки на авторов. Достоверность результатов подтверждена корреляцией полученных практическими методами данных с теоретическими заключениями.

Диссертация «Оценка эффективности адъювантов различного происхождения, методов инаktivирования вирусов и контроля специфической активности хантавирусных вакцинных препаратов» Курашовой Светланы Сергеевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02. – «вирусология».

Заключение принято на заседании межлабораторного совета ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН».

Присутствовало на заседании 17 человек, имеющих ученую степень. Результаты голосования: «за» – 17 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол заседания межлабораторного совета № 1 от 23 марта 2021 г.

Председатель межлабораторного совета
д.м.н., профессор

Евгений Александрович Ткаченко

ученый секретарь межлабораторного совета
к.б.н.

Алла Владимировна Белякова

Подписи Ткаченко Е.А., Беляковой А.В. удостоверяю.

Заместитель начальника управления персоналом

А.И. Симакова

