

УТВЕРЖДАЮ:



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

*Ишмухаметов*  
Айдар Айратович Ишмухаметов

«19» *декабря* 2019 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 «Вакцина для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом (исследования безопасности и иммуногенности)» выполнена в лаборатории геморрагических лихорадок ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН».

В период подготовки диссертации соискатель Синюгина Александра Александровна работала в должности научного сотрудника лаборатории геморрагических лихорадок ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» и работает там по настоящее время.

В 2002 г. Синюгина А.А. окончила Московский Государственный медико-стоматологический Университет (присуждена квалификация – врач, по специальности – лечебное дело).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 20/233-19 от 6 декабря 2019 г. выдана Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН».

Научный руководитель: Ишмухаметов Айдар Айратович, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

### **Актуальность работы.**

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусный нетрансмиссивный зооноз, широко распространенный в Евразии, а в России занимающий первое место по заболеваемости среди природно-очаговых инфекций.

Отсутствие тенденции к снижению заболеваемости ГЛПС, расширение ареала инфекции, участвовавшие случаи вспышек ГЛПС, ассоциированных с новыми, ранее не известными в России хантавирусами, свидетельствует о возрастающей медицинской и социальной значимости проблемы ГЛПС.

Из всего комплекса мер неспецифической профилактики ГЛПС наиболее часто применяемой остается дератизация. Вместе с тем, дератизационные мероприятия обходятся довольно дорого, обеспечивают лишь кратковременное снижение численности грызунов на обработанных территориях и не могут решить проблему ликвидации природного резервуара возбудителя ГЛПС.

Наиболее эффективным методом борьбы с ГЛПС является вакцинопрофилактика, что было продемонстрировано на протяжении последних 20 лет в Китае, Южной и Северной Корее. Однако вакцины против ГЛПС, производимые в этих странах на основе вирусов Хантаан и Сеул, не обладают защитным действием против вируса Пуумала – основного возбудителя ГЛПС у жителей Европейской части России, на которую приходится более 98% всей заболеваемости, регистрируемой в России.

В связи с вышеизложенным, одной из наиболее актуальных и приоритетных в настоящее время проблем является разработка вакцинных препаратов против ГЛПС, эффективных для применения в России, отвечающих современным требованиям, предъявляемым к медицинским иммунобиологическим препаратам, вводимым людям.

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.

Успешное внедрение в практику здравоохранения новой вакцины против ГЛПС возможно лишь при наличии доказанной в соответствии с современными требованиями высокой степени эффективности и безопасности её применения. Исследования в этом направлении, то есть проведение доклинических испытаний вакцины, 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.**

Разработан комплекс методов (in vivo и in vitro) для проведения контролей в процессе изготовления трёхвалентной вакцины против ГЛПС и её доклинических испытаний. Приготовлены 3 лабораторные серии вакцины и проведены исследования их безопасности и иммуногенности. Доказана безопасность вакцины ГЛПС и высокая иммуногенная активность и стабильность. Установлено отсутствие проявлений токсического воздействия вакцины при введении лабораторным животным, а также проявлений алергизации, нарушений репродуктивной функции мутагенных свойств. 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, выполненным 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.

## **Научная новизна**

Впервые в результате экспериментальных исследований удалось научно обосновать биотехнологические подходы для создания и проведения 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), алергизирующих свойств, иммунотоксичности, мутагенности, репродуктивной токсичности и эмбриотоксичности поливалентной вакцины.

## **Практическая значимость:**

1. Разработана технология изготовления поливалентной кандидатной вакцины против ГЛПС, адаптированной к эпидемиологическим условиям РФ, то есть, с использованием наиболее патогенных и эпидемиологически значимых хантавирусных штаммов. Все методические подходы, в соответствии с полученными результатами, могут быть использованы для освоения промышленного производства вакцины ГЛПС-Вак. 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.

2. Разработаны соответствующие нормативно-технические документы, включая проекты опытно-промышленного регламента, фармакопейной статьи предприятия, инструкции по применению вакцины, брошюры исследователя и протокола клинического исследования.

3. Результаты проведения комплексного доклинического испытания вакцины ГЛПС-Вак с применением научных методов оценок, соответствующих требованиям и правилам надлежащей лабораторной практики (GLP) могут являться основанием для проведения I-й фазы клинических испытаний.

4. 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.

#### **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.**

Результаты исследований Синюгиной А.А. отражены в печати. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них в журналах ВАК - 4; публикации, индексируемые в системе РИНЦ - 12, включая 5 тезисов; индексируемые в системе Web of Science - 2 статьи; тезисы, опубликованные за рубежом – 3. По теме диссертации получен 1 патент на изобретение.

#### **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 «Вакцина для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом (исследования безопасности и иммуногенности)»

Синюгиной Александры Александровны 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 23 человека, имеющих ученую степень. Результаты голосования: «за» – 23 человека, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол № 7 от 13 декабря 2019 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

