

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.255.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТКИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ИМ. М.П. ЧУМАКОВА РАН» (ИНСТИТУТ ПОЛИОМИЕЛИТА) МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 15 сентября 2021 года № 3.

О присуждении Курашовой Светлане Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оценка эффективности адьювантов различного происхождения, методов инактивирования вирусов и контроля специфической активности хантавирусных вакцинных препаратов» по специальности 1.5.10 – «Вирусология» принята к защите 16 июня 2021 года (Протокол № 2) диссертационным советом 24.1.255.01, созданным на базе Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (108819, г. Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о выдаче разрешения на создание диссертационного совета №188 от 10 марта 2021 г. (с изменениями Приказа № 591/нк от 16 июня 2021 г. Минобрнауки России).

Соискатель Курашова Светлана Сергеевна 15.01.1991 года рождения.

В 2015 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), выдавший диплом о высшем образовании (квалификация – врач, по специальности – медико-профилактическое дело). Соискатель освоила обучение в очной аспирантуре по направлению подготовки 30.00.00 Фундаментальная медицина (специальность 1.5.10 – «Вирусология») Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (10.10.2016 – 10.10.2019 гг.).

Работает научным сотрудником в лаборатории геморрагических лихорадок Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Минобрнауки России.

Диссертация выполнена в лаборатории геморрагических лихорадок Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Минобрнауки России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук Дзагурова Тамара Казбековна, заведующий лабораторией геморрагических лихорадок Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Минобрнауки России.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Ишмухаметов Айдар Айратович, генеральный директор Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Минобрнауки России.

Официальные оппоненты:

Юминова Надежда Васильевна - доктор биологических наук, заместитель заведующего отделом вирусологии им. О.Г. Анджапаридзе, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России;

Красильников Игорь Викторович - доктор биологических наук, профессор, директор научно-образовательного центра «Иммунобиотехнология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по России, г. Владивосток, в своем положительном отзыве, подписанном Леоновой Галиной Николаевной - доктором медицинских наук,

профессором, заведующим лабораторией, главным научным сотрудником лаборатории природно-очаговых инфекций, указала, что диссертация Курашовой Светланы Сергеевны на тему «Оценка эффективности адъювантов различного происхождения, методов инактивирования вирусов и контроля специфической активности хантавирусных вакцинных препаратов» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – оценку иммуностимулирующей эффективности адъювантов различного происхождения, анализ эффективности методов инактивирования хантавирусов и контроль специфической активности хантавирусных вакцинных препаратов.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне, практической значимости, объему проведенных исследований, обоснованности и достоверности выводов диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Курашова Светлана Сергеевна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10 – «Вирусология».

Соискатель имеет 42 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 39 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 11 работ.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. Курашова С. С., Дзагурова Т. К., Ишмухаметов А. А., Егорова М. С., Баловнева М. В., Соцкова С. Е., Ткаченко Е. А. Адъюванты на основе углеводов для производства вакцин. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18. – № 2. – С. 81–91. DOI: 10.30895/2221-996X-2018-18-2-81-91

2. Курашова С. С., Ишмухаметов А. А., Егорова М. С., Баловнева М. В., Дзагурова Т. К., Ткаченко Е. А. Сравнительная характеристика инактивирующих агентов для создания вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 26-29. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-26-29

3. Egorova M. S., Kurashova S. S., Dzagurova T. K., Balovneva M. V., Ishmukhametov A. A., Tkachenko E. A. Effect of Virus-Inactivating Agents on the Immunogenicity of Hantavirus Vaccines against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. // Applied Biochemistry and Microbiology. – 2020. – Vol. 56. – N 9. – P. 940-947. DOI: 10.1134/S0003683820090045

4. Kurashova S. S., Ishmukhametov A. A., Dzagurova T. K., Egorova M. S., Balovneva M. V., Nikitin N. A., Evtushenko E. A., Karpova O. V., Markina A. A., Aparin P. G., Tkachenko P. E., L`vov V. L., Tkachenko E. A. Various adjuvants effect on immunogenicity of Puumala virus vaccine. // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 545371. DOI: 10.3389/fcimb.2020.545371

5. Dzagurova T. K., Siniugina A. A., Ishmukhametov A. A., Egorova M. S., Kurashova S. S., Balovneva M. V., Deviatkin A. A., Tkachenko P. E., Leonovich O. A., Tkachenko E. A. Pre-Clinical Studies of Inactivated Polyvalent HFRS Vaccine. // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 545372. DOI: 10.3389/fcimb.2020.545372

6. Egorova Maria S., Kurashova Svetlana S., Ishmukhametov Aydar A., Balovneva Maria V., Deviatkin Andrei A., Safonova Maria V., Ozherelkov Sergei V., Khapchaev Yusuf Kh., Balkina Alexandra S., Belyakova Alla V., Dzagurova Tamara K., Tkachenko Evgeniy A. Real-time PCR assay development for the control of vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. // *Problems of Virology*. - 2021. – Т. 66. - №1. P. 65-73. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-30>.

В опубликованных работах рассматриваются вопросы оценки иммуностимулирующей эффективности адъювантов различного происхождения, анализ эффективности методов инактивирования хантавирусов и контроль специфической активности хантавирусных вакцинных препаратов.

В статьях, где соискатель является первым автором, авторский вклад в опубликованных работах составляет 50-60 %, а в статьях, где соискатель является соавтором, авторский вклад составляет 40-50 %.

Недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствуют.

На диссертацию и автореферат поступило 5 положительных отзывов от:

1) Доктора биологических наук Логиновой Светланы Яковлевны, ведущего научного сотрудника отдела опасных вирусных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны России которая отмечает, что «..в экспериментальной части таблицы №2 не указаны статистические показатели копий РНК/мл.»

2) Доктора медицинских наук, профессора Хунафиной Дины Халимовны, профессора кафедры инфекционных болезней с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

3) Доктора медицинских наук, профессора Морозова Вячеслава Геннадьевича, директора Общества с ограниченной ответственностью «Гепатолог»;

4) Доктора медицинских наук, профессора Петрова Владимира Александровича, заведующего Научно-образовательным отделом медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

5) Доктора медицинских наук Исаевой Гузели Шавхатовны, заместителя директора по инновационному развитию Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора РФ.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается известностью специалистов и организаций в области изучаемой проблемы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны оптимальные условия применения адъювантов различного происхождения в составе экспериментальных хантавирусных вакцинных препаратов, значительно повышающие её иммуногенность, в том числе и Т-клеточный иммунный ответ, а также разработан метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием данных полногеномного сиквенса вакцинных штаммов хантавирусов для определения специфической активности инактивированных хантавирусных вакцин, что позволяет контролировать количественное содержание отдельных вирусных компонентов в составе поливалентных вакцинных препаратов;

предложены новые адъюванты, которые в составе исследованных вакцинных препаратов против геморрагической лихорадки с почечным синдромом, способствуют увеличению титра нейтрализующих антител, а также регуляторных цитокинов ИФН- γ и ИЛ-12;

доказана возможность значительно усовершенствовать этапы технологического процесса изготовления экспериментальных вакцинных препаратов, повысить их специфическую эффективность по сравнению с ранее применяемой технологией при создании кандидатных отечественных и зарегистрированных зарубежных хантавирусных вакцин;

введены новые способы инактивирования хантавирусов, что значительно сокращает время инактивации, освобождает от необходимости нейтрализовывать остаточный формальдегид и контролировать его содержание в составе вакцины.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана иммуностимулирующая способность трех адъювантов различной природы (низкоэндогенный липополисахарид Ac3-S-LPS *Shigella sonnei*, рекомбинантный

термолабильный энтеротоксичный белок В *Escherichia coli* и ремоделированные сферические частицы Tobacco mosaic virus), установленная на модели хантавирусных вакцинных препаратов, которая теоретически может быть использована для усовершенствования вакцинных препаратов против возбудителей других вирусных инфекций;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных лабораторных методов, включая вирусологические, иммунологические и молекулярно-генетические, отражающий новизну научных подходов в изучаемой области;

изложены аргументы в пользу актуальности разработки наиболее перспективных технологических схем изготовления хантавирусных вакцинных препаратов;

раскрыты механизмы влияния различных факторов (технологические сложности изготовления и хранения) на хантавирусные вакцинные препараты;

изучены способы оптимизации методов оценки специфической активности при изготовлении вакцинных препаратов;

проведена модернизация существующих методов контроля специфической активности хантавирусных вакцин.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан метод инаktivирования вакцинных штаммов хантавирусов с помощью β -пропиолактона и метод ПЦР в реальном времени для контроля специфической активности, что позволяет значительно повысить технологичность изготовления вакцинных препаратов против геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС);

определены методические подходы, в соответствии с которыми полученные результаты могут быть использованы при конструировании и освоении промышленного производства хантавирусных вакцин;

созданы предпосылки для практического использования исследуемых адъювантов при конструировании хантавирусных вакцин.

представлены результаты, позволяющие усовершенствовать технологию изготовления вакцины против ГЛПС.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ проведено достаточное число исследований с длительным сроком наблюдений, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов и статистической обработкой полученных результатов;

теория построена на известных, проверенных данных и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея базируется на обобщении передового опыта отечественных и зарубежных ученых, анализе существующих научных публикаций в области создания хантавирусных вакцинных препаратов;

использовано сравнение авторских данных с полученными данными отечественных и зарубежных исследователей;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по вопросам хантавирусных вакцин использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Представленный объем материала и качество проведенных исследований являются достаточными для решения поставленных задач и отвечают существующим требованиям, что позволяет рассматривать представленные результаты, научные положения, выводы и рекомендации как обоснованные и достоверные.

Личный вклад соискателя состоит в:

проведении анализа литературы, изучении степени 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 провел статистическую обработку экспериментальных данных используя программы power.t.test для уровня статистической значимости не менее 95%, GraphPad Prism версия 8.4.0 (Калифорния, США), значения количественных данных (количество копий РНК/мл, ФОЕ/мл, ИФА). Для оценки взаимосвязи количества копий РНК/мл и титра нейтрализующих антител определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена – rs. Количественную оценку цитокинов проводили с помощью программного обеспечения CurveExpert.

Автор сформулировал основные положения и выводы диссертации. С участием автора подготовлены основные публикации по материалам исследования. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично выстроены на основе полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

На заседании 15 сентября 2021 г. диссертационный совет принял решение:

за успешное решение научной задачи, заключающейся в сравнительной оценке эффективности адьювантов различного происхождения, методов инактивирования хантавирусов и методов контроля специфической активности вакцинных препаратов для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом, имеющей

существенное значение для развития медицинской науки и, в частности, вирусологии присудить Курашовой С.С. учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 15 докторов наук по специальности 1.5.10 – «Вирусология», участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 16, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета



Ткаченко Евгений Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета



Колясникова Надежда Михайловна

«15» ~~сентября~~ /2021 года.

