

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 № 4

О присуждении Синюгиной Александре Александровне, гражданке Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Вакцина для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом (исследования безопасности и иммуногенности)» 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 Синюгина Александра Александровна 28.07.1978 года рождения.

В 2002 году соискатель окончила Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, выдавший диплом о высшем образовании (квалификация – врач, по специальности – лечебное дело).

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, 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:**

Борисевич Сергей Владимирович - доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации;

Дедков Владимир Георгиевич - кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по России

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Зверевым Виталием Васильевичем, доктором биологических наук, профессором, академиком РАН, научным руководителем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования указала, что диссертация Синюгиной Александры Александровны на тему «Вакцина для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом (исследования безопасности и иммуногенности)» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – получение доказательств безопасности и специфической эффективности поливалентной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом (далее – ГЛПС) (на основе 3-х хантавирусов) в результате проведения доклинических исследований с применением научных методов оценок, соответствующих требованиям и правилам надлежащей лабораторной практики.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне, практической значимости, объему проведенных исследований, обоснованности и достоверности выводов диссертационная работа полностью соответствует 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.), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Синюгина Александра Александровна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10 – «Вирусология».

Соискатель имеет 22 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 17 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы. По теме диссертации получен 1 патент на изобретение.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. Ткаченко Е. А., Ишмухаметов А. А., Дзагурова Т. К., Синюгина А. А., Коротина Н. А., Набатников П. А., Соцкова С. Е., Баловнева М. В., Малкин А. Е. Разработка экспериментально-промышленной технологии производства вакцины для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2015. – № 6. – С.47-54.

2. Синюгина А. А., Дзагурова Т. К., Ишмухаметов А. А., Баловнева М. В., Курашова С. С., Коротина Н. А., Егорова М. С., Ткаченко Е. А. Доклинические исследования поливалентной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 52-58. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-52-58.

3. Синюгина А. А., Ишмухаметов А. А., Дзагурова Т. К., Баловнева М. В., Егорова М. С., Курашова С. С., Коротина Н. А., Леонович О. А., Балкина А. С., Ткаченко Е. А. Вакцины для профилактики хантавирусных лихорадок. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 98-108. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-96-108

4. 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

В опубликованных работах рассматриваются вопросы получения доказательств безопасности и специфической эффективности поливалентной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом в результате проведения

доклинических исследований с применением научных методов оценок, соответствующих требованиям и правилам надлежащей лабораторной практики.

В статьях, где соискатель является первым автором, авторский вклад в опубликованных работах составляет около 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 поступили 3 положительных отзыва от:

1) Кандидата медицинских наук, доцента Решетниковой Ирины Дмитриевны, заместителя директора по научной работе Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по России.

2) Доктора медицинских наук, профессора Галиевой Гузель Ахметовны, профессора кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3) Доктора биологических наук, профессора Василенко Надежды Филипповны, главного научного сотрудника лаборатории эпидемиологии Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по России.

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** биотехнологические подходы для создания кандидатной инактивированной поливалентной (на основе трех хантавирусов) вакцины против ГЛПС, не имеющей аналогов в мире, и проведены её доклинические испытания;

**предложены** и проведены экспериментальные исследования по изучению иммуногенной активности, стабильности и безопасности вакцины против ГЛПС на примере 3-х экспериментальных серий этой вакцины;

**доказано**, что вакцина ГЛПС-Вак не токсична, не обладает алергизирующим, иммунотоксическим действием, не проявляет эмбриотоксического воздействия, а также негативного влияния на репродуктивную функцию организма лабораторных животных;

**введены** новые биотехнологические подходы для создания и доклинических исследований инактивированной кандидатной поливалентной (на основе трех хантавирусов) вакцины против ГЛПС.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:  
**доказана** возможность создания безопасной, высоко иммуногенной и стабильной при хранении в рекомендуемых условиях ( $6\pm 2$  °С) вакцины для профилактики ГЛПС;  
**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, подтверждающие возможность перехода к фазе 1 клинических испытаний вакцины ГЛПС-Вак;  
**раскрыты** механизмы влияния различных факторов (технологические сложности изготовления и хранения) на хантавирусные вакцинные препараты;  
**изучены** пути оптимизации технологических этапов изготовления инактивированной вакцины против ГЛПС;  
**проведена модернизация** известных технологических приемов конструирования вакцины против хантавирусов;

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

**разработаны и внедрены** в практику создания экспериментальных инактивированных вакцин против ГЛПС модернизированные технологические приемы, нашедшие отражение в нормативно-технических документах по изготовлению вакцины против ГЛПС;  
**определены** технологические этапы изготовления инактивированной вакцины против ГЛПС;  
**создана** система практических рекомендаций создания и доклинических исследований инактивированной кандидатной поливалентной (на основе трех хантавирусов) вакцины против ГЛПС, не имеющей аналогов в мире;  
**представлены** доказательства возможности для проведения фазы 1 клинических испытаний первой вакцины против ГЛПС в России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:  
**для экспериментальных работ** проведено достаточное число исследований с длительным сроком наблюдений, комплексным подходом к проведению исследований,

выполненных 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 –  $r_s$ . 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 получении доказательств безопасности и специфической эффективности поливалентной вакцины против

геморрагической лихорадки с почечным синдромом в результате проведения доклинических исследований с применением научных методов оценок, соответствующих требованиям и правилам надлежащей лабораторной практики, и имеющей существенное значение для развития медицинской науки и в частности вирусологии присудить Синюгиной А.А. 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 - 15, против - нет, недействительных бюллетеней - 1.

Заместитель председателя  
диссертационного совета

Ткаченко Евгений Александрович

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Колясникова Надежда Михайловна

«15» сентября 2021 года.

