

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФБУН «Московский  
научно-исследовательский институт  
эпидемиологии и микробиологии  
им. Г.Н. Габричевского» Федеральной  
службы по надзору в сфере защиты  
прав потребителей и благополучия  
человека Роспотребнадзора  
доктор биологических наук

 Комбарова С. Ю.

«30»  2022 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального бюджетного учреждения науки «Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о научно-практической ценности диссертационной работы Ожаровской Татьяны Андреевны на тему: «Разработка вакцинного препарата для профилактики Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) и оценка его эффективности», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология» и 03.01.03 – «молекулярная биология».

### Актуальность темы исследования

В настоящее время опасность коронавирусных инфекций для человека поставила перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и разработкой эффективных средств профилактики и защиты от данных вирусов. На сегодняшний день обнаружено несколько коронавирусов, поражающих человека. При этом самыми опасными являются:

- коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС-КоВ), который впервые был диагностирован в 2002 г. Данный коронавирус приводит к возникновению пневмонии, которая может прогрессировать до дыхательной недостаточности.
- коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ), обнаруженный в 2012 г. в Саудовской Аравии. Заболевание характеризуется кашлем, лихорадкой, может приводить к пневмонии, острому респираторному дистресс-синдрому, почечной и полиорганной недостаточности.
- коронавирус SARS-CoV-2, впервые выявленный в конце 2019 года и приведший к пандемии.

Тем не менее, наиболее летальным из вышеперечисленных коронавирусов, является БВРС-КоВ, летальность составляет 34,4%. На сегодняшний день вирус был обнаружен в 27 странах, что подвергает риску мировое здравоохранение. Однако на данный момент нет ни одной зарегистрированной вакцины для профилактики Ближневосточного респираторного синдрома, поэтому разработка кандидатных вакцинных препаратов является важной и приоритетной задачей.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна заключается в предложенных генетических конструкциях, на основе которых был разработан вакцинный препарат для профилактики БВРС: впервые создан и изучен аденовирусный вектор, несущий ген гликопротеина S БВРС-КоВ с последовательностью трансмембранного домена гликопротеина G вируса везикулярного стоматита (S-G), а также впервые представлен аденовирусный вектор, содержащий последовательность рецептор-связывающего домена белка S с трансмембранным доменом гликопротеина G вируса везикулярного стоматита (RBD-G).



Кроме того, в данной диссертационной работе впервые проведено одновременное сравнение иммуногенности пяти различных форм белка S БВРС-КоВ.

Подобрана оригинальная вакцинная композиция, представляющая собой два лиофилизированных рекомбинантных аденовируса человека пятого серотипа (Ad5-RBD-G и Ad5-S), при этом данная композиция обеспечивает индукцию высоких уровней гуморального и клеточного иммунных ответов. Кроме того на разработанной автором модели соматических трансгенных мышей продемонстрирована выраженная протективная эффективность данной кандидатной вакцины.

Исследование уровня антител у обыкновенных игрунок (*Callithrix jacchus*) после иммунизации полученным вакцинным препаратом позволило автору сделать вывод о длительности иммунитета (высокие титры антител сохраняются на протяжении как минимум 6 месяцев у подопытных животных). Важность изучения длительности иммунитета не подвергается сомнениям, поскольку такие данные позволят решить вопрос о необходимости и сроках проведения возможной ревакцинации.

Научная новизна и ценность исследований подтверждена Патентом РФ «Иммунобиологическое средство и способ его использования для индукции специфического иммунитета к вирусу ближневосточного респираторного синдрома (варианты)».

### **Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы**

Несомненная теоретическая и практическая значимость работы заключается в получении рекомбинантных аденовирусов, на основе которых разработан и исследован вакцинный препарат для профилактики БВРС. Показано, что данный препарат является высоко иммуногенным и безопасным. В настоящее время данная кандидатная вакцина прошла клинические исследования I и II фаз и готовится пакет документов для регистрации вакцины для медицинского применения.

Практическая ценность работы подкреплена актами о внедрении результатов в практику, утвержденными в филиале «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава Российской Федерации. Кроме того получен патент РФ на изобретение RU 2709659 C1 «Иммунобиологическое средство и способ его использования для индукции специфического иммунитета к вирусу ближневосточного респираторного синдрома (варианты)» (заявка: 2018131949, дата регистрации: 19.12.2019).

### **Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки**

Диссертационная работа Ожаровской Т.А. «Разработка вакцинного препарата для профилактики Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) и оценка его эффективности» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной в настоящее время научной задачи, связанной с отсутствием зарегистрированных средств профилактики Ближневосточного респираторного синдрома. Решение данной научной задачи имеет большое значение для развития как фундаментальных наук (иммунологии, молекулярной биологии и биотехнологии), так и прикладных отраслей медицинской науки.

### **Личный вклад автора**

Диссертационная работа и автореферат являются самостоятельным научным трудом автора. Ожаровской Т.А. лично выполнен обзор имеющихся данных отечественных и зарубежных источников по теме диссертации, что позволило четко сформулировать цели и задачи исследования. Автор непосредственно осуществил выбор различных форм гена гликопротеина S БВРС-КоВ и получил рекомбинантные векторы на основе аденовируса человека 5-го серотипа, несущие данные формы гена. Автор лично определил оптимальный состав и форму вакцинного препарата для профилактики БВРС, исследовал экспериментальные серии вакцины на соответствие требованиям, предъявляемым к вирусным векторным вакцинам, проанализировал и обобщил полученные результаты.



Полученные результаты подверглись соответствующей статистической обработке, сформулированы выводы. По результатам диссертационной работы оформлены и опубликованы научные статьи, получен 1 патент РФ.

Диссертация и автореферат написаны лично автором, полученные результаты и их обсуждения свидетельствуют о достижении поставленной автором цели и выполнении поставленных задач.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные результаты и выводы диссертационной работы Ожаровской Т.А. могут быть использованы после получения разрешения на регистрацию вакцины для медицинского применения, поскольку она может быть внесена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Категория граждан, которая может подлежать такой вакцинации – лица, выезжающие за пределы Российской Федерации в энзоотичные по БВРС страны (Саудовская Аравия, ОАЭ, Оман, Катар и др.).

Кроме того, разработанный подход по выбору последовательности протективного антигена может применяться в будущем при разработке вакцин, против других инфекционных заболеваний в различных научно-исследовательских институтах Российской Федерации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация Ожаровской Т.А. соответствует паспортам специальностей 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология» и 03.01.03 – «молекулярная биология».

### **Достоверность и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством экспериментов, использованием современных методов. Выбранные методы статистической оценки результатов соответствуют проведенным экспериментам и поставленным задачам. Проверка статистических гипотез осуществлялась при допустимом в медико-биологических исследованиях 5%-ом уровне значимости (0,05).

Результаты диссертационной работы представлены на XVII Молодежной научной конференции «Биотехнология в растениеводстве, животноводстве и ветеринарии» (Москва, 2017), международном форуме «Биотехнология: состояние и перспективы развития. Науки о жизни» (Москва, 2018), XIX всероссийской конференции молодых ученых «Биотехнология в растениеводстве, животноводстве и сельскохозяйственной микробиологии» (Москва, 2019), XXXI Зимней молодежной научной школе «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии» (Москва, 2019), двух международных конференциях «Perspective technologies in vaccination and immunotherapy» (Москва, 2018 и 2020).

По результатам диссертации опубликовано 11 печатных работ, 5 из которых – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получен 1 патент РФ на изобретение.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертация Ожаровской Т.А. построена по традиционному плану и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертационная работа изложена на 189 страницах машинописного текста, включает 15 таблиц и 31 рисунок. Список литературы содержит 267 источников, из которых отечественных публикаций – 20, иностранных публикаций – 247.

Цели и задачи, поставленные в диссертационной работе Ожаровской Т.А. четко сформулированы и соответствуют объему проведенных исследований.

При выполнении работы использованы современные методы исследования, результаты, полученные в ходе экспериментов статистически обработаны.



Выводы работы обоснованы и в полной мере отражают результаты исследований. Основные научные положения, выдвинутые на защиту, аргументированы, научно доказаны и соответствуют цели работы.

По представленной диссертационной работе принципиальных замечаний нет, имеющиеся отдельные замечания не оказывают существенного влияния на общую положительную оценку данного диссертационного исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Ожаровской Татьяны Андреевны «Разработка вакцинного препарата для профилактики Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) и оценка его эффективности», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология» и 03.01.03 – «молекулярная биология», выполненная под руководством доктора биологических наук Шмарова Максима Михайловича и кандидата биологических наук Зубковой Ольги Вадимовны, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема современного здравоохранения – разработана и исследована кандидатная вакцина для профилактики Ближневосточного респираторного синдрома.

Таким образом, можно сделать заключение, что диссертационная работа Ожаровской Т.А. «Разработка вакцинного препарата для профилактики Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) и оценка его эффективности» по своей актуальности, новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 г. № 1168, от 24 февраля 2021 г. № 118, от 07 мая 2021 г. № 458, от 11 сентября 2021 г. №

1539), а ее автор достоин присуждения степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология» и 03.01.03 – «молекулярная биология».

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Отзыв на диссертационную работу Ожаровской Т.А. был заслушан и одобрен на заседании Ученого совета ФБУН «Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, протокол №5 от 30 июня 2022 г.

Отзыв подготовил:

зам. директора по медбиотехнологии ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, член-корреспондент РАН, д.б.н., проф. РАН



А.В. Алешкин

Подпись Алешкина А.В. заверяю:

Ученый секретарь ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского  
Роспотребнадзора  
125212, г. Москва, Адмирала Макарова, 10, тел. 8 (495) 452-1816,  
e-mail: safronova@gabrlich.ru

Кандидат медицинских наук



А.В. Сафронова