

УТВЕРЖДАЮ
Врио начальника Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Государственный научно-
исследовательский испытательный
институт военной медицины»
Министерства обороны
Российской Федерации
кандидат медицинских наук
И. А. Куркин
« 14 » февраля 2023 г.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шамсутдиновой Ольги Анатольевны на тему:
«Изучение специфической безопасности вакцинных штаммов вируса краснухи», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология

В настоящее время не вызывает сомнения, что наиболее эффективными и действенными средствами профилактики и лечения заболеваний различной природы являются иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП). Разработка специфических средств борьбы с инфекционными болезнями является важным звеном в работе здравоохранения.

Так, благодаря внедрению плановой вакцинации отечественными ИЛП удалось эффективно влиять на заболеваемость краснухой. В нашей стране в противоэпидемической практике используются 3 отечественных ИЛП: моновакцина против краснухи культуральная живая; Приорикс – ассоциированная вакцина против кори, эпидемического паротита, краснухи живая аттенуированная и Приорикс Тетра – вакцина против кори, эпидемического паротита, краснухи, краснухи, ветряной оспы, живая аттенуированная. Основу этих ИЛП составляет штамм вируса краснухи RA 27/3 зарубежного происхождения.

Следует согласиться с мнением Семерикова В.В. о том, что «...несмотря на высокое антигенное родство штаммов вируса краснухи различных генотипов, использование краснушной вакцины на основе не эндемичных для данной территории штаммов, может привести к филогенетическим изменениям под прессом коллективного иммунитета и создать потенциальную угрозу возникновения его дрейфовых вариантов со значимыми мутационными изменениями генома».

В связи с этим особое значение приобретают исследования, направленные на поиск и изучение отечественных вакцинных штаммов, среди которых наиболее перспективным является штамм «Орлов-В».

Несмотря на проведенные испытания, показавшие выраженную иммуногенность и низкую реактогенность данный штамм не был внедрен в производство. Поэтому потребовались дополнительные исследования о безопасности данного штамма, основанные на современных методах лабораторной диагностики.

Сказанное подтверждает актуальность диссертационного исследования Шамсутдиновой О.А., **цель** которого заключалась в изучении критериев специфической безопасности штаммов для живой аттенуированной вакцины против краснухи.

Для достижения сформулированной цели исследования автором успешно решены поставленные **задачи**, а именно:

- проведено комплексное изучение тератогенных свойств вакцинного штамма вируса краснухи «Орлов-В» в сравнении с вакцинным штаммом RA 27/3 в опытах на обезьянах вида *Macaca mulatta*;

- оценена возможность использования метода ПЦР в качестве дополнительного теста при изучении тератогенных свойств аттенуированного вакцинного штамма вируса краснухи «Орлов-В»;

- изучена остаточная нейровирулентность вакцинного штамма вируса краснухи «Орлов-В» в опытах на обезьянах вида *Macaca mulatta*;

- проведено клиническое наблюдение и оценка морфологических изменений в ЦНС при интрацеребральном введении вариантов штамма вируса краснухи «Орлов-В» с разным уровнем аттенуации;

- изучена возможность выявления РНК вируса краснухи из ЦНС и периферических органов обезьян методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) при интрацеребральной инокуляции штаммов вируса краснухи.

Научная новизна исследования сомнения не вызывает и, по-нашему мнению, заключается в том, что автором впервые получены новые данные по характеристике биологических свойств высокоаттенуированных штаммов вируса краснухи, подтверждающие пригодность данных штаммов для живых краснушных вакцин; проведено комплексное изучение тератогенных свойств вакцинного штамма «Орлов-В» вируса краснухи, установившее отсутствие маркеров врожденной краснушной инфекции у детенышей, родившихся от обезьян, привитых во время беременности; показано, что метод ПЦР-РВ может быть использован для подтверждения специфической безопасности вакцинных штаммов вируса краснухи; установлен низкий уровень остаточной нейровирулентности штамма «Орлов-В» вируса краснухи в тесте интрацеребрального заражения обезьян, что подтверждает ареактогенность вакцинного штамма; получены новые сведения о локализации и степени выраженности морфологических изменений в ЦНС обезьян, интрацеребрально инокулированных вакцинными и низкоаттенуированными штаммами вируса краснухи; установлено, что низкоаттенуированный штамм вируса краснухи при интрацеребральном введении обезьянам не только размножается и

распространяется по отделам ЦНС, но и преодолевает гематоэнцефалический барьер, поражая периферические органы обезьян.

Представленная диссертационная работа, безусловно, имеет большую **практическую значимость**, заключающуюся в систематизации и формировании единых подходов к оценке эффективности и безопасности вакцинных штаммов, а также при разработке методических документов при проведении доклинических исследований безопасности ИЛП.

Достоверность полученных результатов и выводов сомнений не вызывает, поскольку работа выполнена с использованием современных методов исследования: вирусологических, молекулярно-генетических, серологических и морфологических.

Результаты диссертационного исследования достаточно хорошо апробированы. Неоднократно докладывались на конференциях различного уровня. Публикационная активность автора по теме диссертации насчитывает 15 работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук».

Личный вклад автора заключается в персональном участии в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. В работах, выполненных в соавторстве, автор принимала непосредственное участие в постановке задач, проведении экспериментальных исследований, обработке, анализе и интерпретации полученных результатов.

Принципиальных замечаний к материалу изложенному в автореферате диссертации нет. При ознакомлении с авторефератом возникли некоторые замечания и вопросы, не влияющие на общую положительную оценку работы:

1. Нельзя признать вполне корректным, что сформулированная автором цель исследования полностью дублирует название диссертации. Более правильным, по-нашему мнению, было бы изложить цель с детализацией критериев эффективности и специфической безопасности вакцинных штаммов.

2. Из автореферата не ясно, какие конкретно рекомендации предлагается внести в действующие нормативные документы, регламентирующие вопросы доклинического изучения безопасности ИЛП?

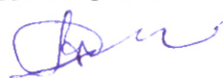
3. В виде каких документов результаты диссертации внедрены в практику работы лаборатории доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий ФГБНУ «НИИ МП»?

4. В работе представлены данные о всесторонней оценке перспективного вакцинного штамма вируса краснухи «Орлов-В», эндемичного для регионов нашей страны. Однако для обоснования возможности использования в производстве данного штамма взамен или одновременно с применяемыми отечественными вакцинными препаратами на основе штамма RA 27/3 целесообразно проведение сравнительных испытаний их иммуногенной активности и реактогенности.

Заключение. Диссертация Шамсутдиновой Ольги Анатольевны на тему: «Изучение специфической безопасности вакцинных штаммов вируса краснухи», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология, выполненная при научном руководстве кандидата биологических наук Карал-оглы Джины Джинаровны и доктора медицинских наук Лаврентьевой Ирины Николаевны является самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи по доклиническому изучению специфической безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов на основе аттенуированных штаммов вирусов, заключающейся в изучении тератогенных свойств и уровня остаточной нейровирулентности вакцинного штамма вируса краснухи «Орлов-В» с применением комплекса клинических, иммунологических, патоморфологических, вирусологических и молекулярно-генетических методов, позволяя тем самым решить важную народно-хозяйственную проблему.

По актуальности, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований диссертационная работа Шамсутдиновой О. А. полностью соответствует требованиям п. 9, абзац 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 26.09.2022 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по заявляемой научной специальности и отрасли науки.

Старший научный сотрудник 34 НИИО 3 НИУ НИИЦ (МБЗ)
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины» МО РФ
доктор медицинских наук профессор



А. Савельев

Старший научный сотрудник 34 НИИО 3 НИУ НИИЦ (МБЗ)
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины» МО РФ
Заслуженный деятель науки РФ
доктор биологических наук профессор



О. Мисников

« » февраля 2023 г.

Подписи Савельева А.П. и Мисникова О.П. заверяю.
Начальник ОК и С ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины» МО РФ



В. Наумов

№ 02. 2023