

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)**

127051 Москва, Петровский бульвар д. 8 стр.2  
Тел. (499) 190-18-18, (495) 625-43-48, (495) 625-43-42

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России,  
кандидат фармацевтических наук

В.В. Косенко

« 14 » сентября 2022

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации  
Зайцева Антона Евгеньевича

**«Иммуногенность и протективная активность конъюгированных  
олигосахаридов – синтетических аналогов фрагментов капсульного  
полисахарида *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

#### Актуальность темы выполненной работы

Включение пневмококковых вакцин в Национальные календари профилактических прививок различных стран мира, в том числе России, привело к снижению количества заболеваний, вызываемых серотипами пневмококка, капсульные полисахариды которых входят в состав вакцин. Однако многочисленные исследования по изучению иммуногенной активности капсульного полисахарида *S. pneumoniae* серотипа 3 неоднозначны. Ряд авторов отмечает его недостаточную иммуногенность и профилактическую эффективность, которая может быть обусловлена свойствами бактериального капсульного полисахарида.

Исследования по совершенствованию пневмококковых вакцин непрерывно продолжаются. Разрабатывают рекомбинантные пневмококковые вакцины на основе

консервативных белков пневмококка. Не утратили своего значения генетически модифицированные цельноклеточные вакцины. Одним из перспективных направлений совершенствования пневмококковых вакцин является использование синтетических олигосахаридов, соответствующих протективным эпитопам капсульных полисахаридов пневмококка. Синтетические олигосахариды имеют точно охарактеризованное химическое строение, не содержат бактериальных примесей, не требуют создания дорогостоящего микробиологического производства. Синтетические олигосахариды конъюгируют с белком носителем для индукции Т-зависимого иммунного ответа и иммунологической памяти. Исследование иммунобиологических свойств конъюгатов синтетических олигосахаридов, соответствующих фрагментам капсульного полисахарида *S. pneumoniae* серотипа 3, является новым этапом в повышении иммуногенности этого компонента в составе конъюгированных пневмококковых вакцин и относится к приоритетному направлению современной вакцинологии. Экспериментальные исследования по изучению иммунобиологических свойств конъюгированных синтетических олигосахаридов позволят получить принципиально новые данные об их действии на иммунную систему.

В диссертационной работе Зайцева А.Е. решена актуальная научная задача, состоящая в сравнительном исследовании иммунологической активности конъюгированных олигосахаридов, соответствующих фрагментам КП *S. pneumoniae* серотипа 3. Выбор наиболее иммуногенного олигосахаридов открывает новые возможности для повышения иммунологической эффективности этого компонента в составе пневмококковых вакцин. Полученные автором данные вносят существенный вклад в развитие фундаментальной иммунологии и современной вакцинологии.

Для реализации поставленной задачи автором проведено всестороннее исследование иммунологической активности конъюгатов ди-, три- и тетрасахарида с бычьим сывороточным альбумином. Исследована способность гликоконъюгатов индуцировать образование антител, защищать мышей от заражения штаммом *S. pneumoniae* серотипа 3, с оценкой иммунологических показателей на клеточном и молекулярном уровнях.

Результаты проведенного автором исследования являются своевременными и актуальными.

## Научная и практическая ценность диссертации

Автором впервые показано наличие общих иммунологически активных антигенных структур у ди-, три- и тетрасахарида с капсульным полисахаридом *S. pneumoniae* серотипа 3. Доказано, что эти антигенные структуры присущи только капсульному полисахариду *S. pneumoniae* серотипа 3, но не капсульным полисахаридам других серотипов пневмококка. На основании комплекса проведенных экспериментальных исследований автор убедительно доказал, что наибольшей антигенной, иммуногенной и протективной активностью обладает тетрасахарид.

На примере конъюгата дисахарида раскрыты новые ранее неизвестные свойства конъюгированных олигосахаридов, проявляющие в способности повышать уровень интерлейкина 17А, гамма-дельта Т-клеток, В1-клеток, а также активированных клеток, экспрессирующих молекулы генов главного комплекса гистосовместимости класса II.

Полученные лично автором данные о действии конъюгированных олигосахаридов, соответствующих фрагментам капсульного полисахарида *S. pneumoniae* серотипа 3, вносят существенный вклад в понимание иммунологических механизмов поствакцинальной защиты от пневмококковой инфекции, расширяя знания в области вакцинологии и фундаментальной иммунологии.

Практическая значимость выполненной автором работы не вызывает сомнений. Синтетический тетрасахарид, являющийся наиболее иммуногенным из исследованных олигосахаридов, целесообразно конъюгировать с белками носителями, разрешенными к применению в клинической практике, такими как нетоксичная форма рекомбинантного дифтерийного анатоксина (CRM<sub>197</sub>), дифтерийный или столбнячный анатоксин. Выбор в качестве адъюванта геля алюминия гидроксида является обоснованным, так как он разрешен для клинического использования. Алюминия гидроксид влияет преимущественно на активацию гуморального звена иммунитета, то есть стимулирует продукцию антител, являющихся основными эффекторами в защите от инфекции, вызванной *S. pneumoniae* серотипа 3. При условии конъюгирования тетрасахарида с разрешенным к применению белком носите-

лем, такой конъюгат может быть использован в качестве компонента при создании поливалентных пневмококковых вакцин. Учитывая высокую диагностическую ценность биотинилированного тетрасахарида, его можно использовать при конструировании ИФА тест-систем. Такие тест-системы позволят с высокой степенью точности идентифицировать КП *S. pneumoniae* серотипа 3 или определять уровень антител к капсульному полисахариду.

Все представленные в диссертационной работе результаты, полученные лично автором, имеют несомненную научную значимость для развития вакцинологии и фундаментальной иммунологии.

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

Иммунный ответ на действие гликоконъюгатов остается недостаточно изученным. Синтетические олигосахариды с точно охарактеризованной химической структурой, конъюгированные с белком носителем, являются оптимальными кандидатами для исследования влияния гликоконъюгатов на иммунный ответ на системном, молекулярном и клеточном уровнях.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что лиганд тетрасахарида является оптимальным кандидатом для разработки полусинтетической вакцины против *S. pneumoniae* серотипа 3 и может быть использован для разработки диагностических тест-систем. Коммерческие пневмококковые вакцины могут быть оптимизированы при включении в их состав конъюгированного синтетического тетрасахарида вместо недостаточно иммуногенного капсульного полисахарида *S. pneumoniae* серотипа 3.

На примере конъюгата дисахарида – минимальной структурной единицы капсульного полисахарида *S. pneumoniae* серотипа 3, показано, что интерлейкин -17А, гамма-дельта Т- и В1-клетки ассоциированы с образованием антител и защитой от заражения *S. pneumoniae* серотипа 3 при отсутствии появления аутоантител к двухспиральной ДНК. Полученные данные могут быть полезны для уточнения механизма иммунного ответа, индуцируемого бактериальным капсульным полисахаридом *S.*

*pneumoniae* серотипа 3, и способствовать оптимизации конъюгированных с капсульными полисахаридами пневмококковых вакцин путем использования агонистов гамма-дельта Т- и В1-клеток.

Полученные автором новые знания открывают перспективы для разработки целенаправленных подходов к ранней диагностике, профилактике и лечению пневмококковой инфекции.

Диссертация хорошо оформлена и содержит всю необходимую информацию о результатах экспериментальных исследований, достоверность которых не вызывает сомнений.

Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, обоснованы и подтверждены фактическим материалом.

Основные результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях, в том числе одна работа, в журнале первого квартиля.

Автореферат отражает основные положения и выводы диссертации.

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

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в работе научных отделов фармацевтических компаний, научно-исследовательских лабораториях, занимающихся получением капсульных полисахаридов пневмококка и диагностических иммунных сывороток. ИФА-тест-система на основе биотинилированного тетрасахарида может быть использована в клинических и микробиологических лабораториях для определения антител к *S. pneumoniae* серотипа 3 в сыворотке крови пациентов, при проведении эпидемиологических исследований с целью выявления частоты встречаемости *S. pneumoniae* серотипа 3, в общеклинической практике, а также в диагностических лабораториях при пульмонологических отделениях стационаров и военных клинических госпиталей.

### **Заключение**

Диссертация Зайцева Антона Евгеньевича на тему «**Иммуногенность и про-**

**протективная активность конъюгированных олигосахаридов – синтетических аналогов фрагментов капсульного полисахарида *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3»,** является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – исследование иммунобиологических свойств синтетических олигосахаридов, соответствующих фрагментам капсульного полисахарида *S. pneumoniae* серотипа 3, в эксперименте.

Основные этапы работы, выводы и результаты представлены в автореферате, который соответствует основному содержанию диссертации.

Полученные автором результаты имеют существенное значение для развития вакцинологии и фундаментальной иммунологии. Диссертация А.Е. Зайцева полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменением в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20 марта 2021 г.), предъявляемым к кандидатским/докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология».

Отзыв на диссертационную работу Зайцева А. Е. «Иммуногенность и протективная активность конъюгированных олигосахаридов – синтетических аналогов фрагментов капсульного полисахарида *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3» обсужден и утвержден на заседании секции № 3 Ученого Совета (Протокол № 2 от 29 марта 2022 г.) ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Главный эксперт лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, доктор медицинских наук по специальности 03.02.03 - микробиология

Алексеева Ирина Андреевна

« 13 » апреля 2022



Подпись доктора медицинских наук, Алексеевой И.А. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,  
кандидат медицинских наук  
(специальность 03.02.03 – микробиология),  
старший научный сотрудник

«13» апрель 2022



В.И. Климов

Контактные данные:

федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 127051, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2.

Тел: (499) 190-18-18, (495) 625-43-48, (495) 625-43-42

E-mail: [alekseevai@expmed.ru](mailto:alekseevai@expmed.ru)

Сайт: [http:// www.regmed.ru](http://www.regmed.ru).