

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.001.01 созданного на
базе ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ВИРУСОЛОГИИ И
БИОТЕХНОЛОГИИ «ВЕКТОР» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В
СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.05.2024 г. № 12

О присуждении Шарабрину Сергею Валерьевичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка экспериментальных мРНК-вакцин против гриппа и COVID-19» по специальности 1.5.3 – молекулярная биология принята к защите 15.03.2024 г. (протокол заседания № 7) диссертационным советом 64.1.001.01, созданного на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора), 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово, приказ от 12.04.2018 № 403/нк, изменения от 08.02.2021 г. № 111/нк, от 12.10.2022 г. № 1162/нк, от 23.01.2024 № 25/нк.

Соискатель Шарабрин Сергей Валерьевич, 1991 года рождения, в 2015 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки «медико-профилактическое дело».

В августе 2023 года соискатель освоил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзор,

работает младшим научным сотрудником в отделе биоинженерии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Диссертация выполнена в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Научный руководитель – Карпенко Лариса Ивановна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Официальные оппоненты:

Коваль Ольга Александровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук;

Дейнеко Елена Викторовна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории биоинженерии растений ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном Васиным Андреем Владимировичем, доктором биологических наук, профессором РАН, заведующий отделом молекулярной биологии вирусов, и утвержденном Лиозновым Дмитрием Анатольевичем, доктором медицинских наук, директором Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации указал, что диссертационная работа Шарабрина Сергея Валерьевича является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных соискателем исследований была разработана лабораторная методика получения вакцинных мРНК, успешно примененная для получения и очистки экспериментальных вакцинных мРНК, способных оказывать протективный эффект *in vivo* в отношении гриппа и COVID-19. По своей

актуальности, объёму выполненных работ и научной значимости данная работа отвечает всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация полностью соответствует пп. 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ № 426 от 20.03.2021 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Соискатель имеет 32 научные работы, по теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 6 статей, которые входят в перечень ВАК. Наиболее значимые работы:

1. Ильичев А.А. Орлова Л. А. Шарабрин С.В. Карпенко Л.И. Технология мРНК как одна из перспективных платформ для разработки вакцины против SARS-COV-2 // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2020. – Т. 24(7). – С. 802-807. DOI: 10.18699/VJ20.676.

2. Karpenko L.I., Rudometov A.P., Sharabrin S.V. et al. Delivery of mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 Using a Polyglucin:Spermidine Conjugate // Vaccines. – 2021. – V. 9. – P. 76. DOI: 10.3390/vaccines9020076.

3. Starostina E. V., Sharabrin S.V. et al. Construction and Immunogenicity of Modified mRNA-Vaccine Variants Encoding Influenza Virus Antigens // Vaccines. – 2021. – V. 9. – №. 5. – P. 452. DOI: 10.3390/vaccines9050452.

4. Старостина Е.В., Шарабрин С.В., Рудометов А.П. и др. Иммунный ответ на ДНК- и мРНК-вакцины, кодирующие искусственные иммуногены вируса гриппа // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25. – № 3. – С. 321-326. DOI: 10.46235/1028-7221-1103-IRA.

5. Шарабрин С.В., Бондарь А.А. и др. Удаление примесной дцРНК из препарата синтезированной матричным синтезом мРНК // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 176. – № 12. – С. 723-728. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-176-12-723-728.

6. Кисаков Д.Н., Кисакова Л.А., Шарабрин С.В., Яковлев В.А., Тигеева Е.В., Боргоякова М.Б., Старостина Е.В., Зайковская А.В., Рудометов А.П., Рудометова Н.Б., Карпенко Л.И., Ильичев А.А. Доставка экспериментальной мРНК-вакцины, кодирующей RBD SARS-CoV-2 с помощью струйной инъекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 176. – № 12. – С. 723-728. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-176-12-751-756.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

от д-ра мед. наук, проф. Сергеева А.Г. (ФБГОУ ВО УГМУ Минздрава РФ, профессор кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики) – отзыв полностью положительный; от д-ра биол. наук Рихтера В.А. (ФГБУН ИХБФМ СО РАН, главный научный сотрудник) – отзыв положительный; от канд. хим. наук Степанова Г.А. (ФГБУН ИХБФМ СО РАН, старший научный сотрудник) – отзыв положительный, имеет замечания редакционного характера; от канд. биол. наук Чикаева А.Н. (ФГБУН ИМКБ СО РАН, старший научный сотрудник) – отзыв положительный, замечания редакционного характера.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их компетентностью в области молекулярной биологии, большим количеством публикаций в этой области, высоким профессионализмом и согласием на оппонирование.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– разработаны плазмиды pVAX-C1, pVAX-C2 и pVAX-C3, содержащие последовательности нетранслируемых областей (НТО) из различных высокоэкспрессируемых генов, которые могут использоваться для получения ДНК-матриц, предназначенных для синтеза мРНК *in vitro*, обеспечивающих высокий уровень синтеза белка в эукариотических клетках;

– предложен метод очистки мРНК на целлюлозе, который приводит к удалению примесей дцРНК из препарата, наличие которых не обнаруживается моноклональными антителами к дцРНК;

– доказано, что двукратная иммунизация мышей экспериментальными мРНК-вакцинами мРНК-С3-Н1, кодирующей белок гемагглютинина вируса гриппа А(Н1N1)рdm09, и мРНК-С1-RBD, кодирующей рецептор-связывающий домен (RBD) белка S вируса SARS-CoV-2, с помощью струйной инъекции приводит к индукции вирусспецифических и нейтрализующих антител, формирует клеточный иммунный ответ и обеспечивает защитный эффект против вируса гриппа и SARS-CoV-2 соответственно.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказано, что оригинальная методика очистки синтезированной мРНК *in vitro* с использованием целлюлозы позволяет эффективно удалять примеси дцРНК, возникающие в процессе синтеза;
- изложены результаты исследования влияния последовательностей нетранслируемых областей из высокоэкспрессируемых генов α -, β - глобина человека и альфа цепь цитохрома b-245 на уровень экспрессии мРНК-вакцины;
- раскрыто влияние вторичных структур, образованных 5'НТО, на экспрессию мРНК-С3-GFP, кодирующей зеленый флуоресцентный белок в эукариотических клетках;
- изучены иммуногенные и протективные свойства полученной мРНК-вакцины мРНК-С3-Н1 против гриппа и мРНК-С1-RBD против COVID-19,
- проведена модернизация вектора рVAX для использования в качестве матрицы для получения мРНК *in vitro*.

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

- разработан и апробирован лабораторный протокол получения мРНК-вакцины котранскрипционным способом с добавлением AG-Cap аналога в реакционную смесь и с использованием ДНК-матрицы, кодирующей поли(А)-последовательность;
- определены перспективы использования мРНК-вакцин в качестве перспективных профилактических препаратов;

- создан способ очистки синтезированной мРНК *in vitro* с использованием целлюлозы;
- представлены данные об иммуногенных и протективных свойствах разработанных экспериментальных мРНК-вакцин против гриппа и COVID-19.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- для экспериментальных работ результаты получены на сертифицированном оборудовании;
- теория согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;
- идея работы базируется на анализе научных публикаций об использовании технологии мРНК-вакцин для разработки средств профилактики инфекционных заболеваний;
- использованы данные двухсот десяти наиболее значимых научных работ по теме исследования для составления литературного обзора и сопоставления с ними полученных автором результатов;
- установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;
- использованы современные молекулярно-биологические, иммунологические, микробиологические и статистические методы.

Личный вклад соискателя состоит в выполнении или непосредственном участии в экспериментальной работе, анализе и интерпретации результатов, подготовке основных публикаций.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Шарабрин С.В. аргументировано ответил на все заданные ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 24 мая 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Шарабрину С.В. ученую степень кандидата биологических наук за

решение научной задачи, связанной с разработкой экспериментальных мРНК-вакцин против гриппа и COVID-19.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.5.3 — молекулярная биология, биологические науки, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 17, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

диссертационного совета,
доктор биологических наук



Агафонов Александр Петрович

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук, доцент

Ильичёва Татьяна Николаевна

24.05.2024 г.