

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации ИСАКОВОЙ-СИВАК Ирины Николаевны
«Молекулярно-генетические подходы к оптимизации живой гриппозной
вакцины» на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 03.02.02. – «вирусология»**

Несмотря на значительные успехи современной медицины в борьбе с гриппом, данная инфекция продолжает наносить ощутимый социально-экономический ущерб как в развивающихся, так и в развитых странах мира. Одной из причин невозможности полностью контролировать гриппозную инфекцию является постоянная эволюционная изменчивость вирусов гриппа, что приводит к возникновению лекарственной устойчивости, а также снижает эффективность специфической вакцинопрофилактики. В этой связи диссертационная работа И.Н. Исаковой-Сивак, направленная на усовершенствование современных противогриппозных вакцин, является чрезвычайно актуальной.

Научная новизна диссертационной работы состоит в комплексном подходе к оптимизации отечественной живой гриппозной вакцины на базе самых современных представлений о молекулярно-генетических характеристиках вирусов гриппа, а также знаний об особенностях индукции иммунного ответа живыми вакцинами у привитых лиц. Сама по себе идея по созданию коллекции вакцинных штаммов против наиболее вероятных возбудителей будущих пандемий (в работе это штаммы подтипов H5N1, H2N2, H7N9) не является новой, однако автором предложены и экспериментально обоснованы подходы для повышения иммуногенности и эффективности таких вакцин. В частности, показана необходимость тщательного анализа рецепторной специфичности молекулы гемагглютинина, а также ферментативной активности нейраминидазы вакцинных штаммов, и, в случае необходимости, возможность оптимизации аминокислотного состава соответствующих белков. Кроме того, на случай возникновения пандемии гриппа, вызванной вирусом, отсутствующим в

коллекциях предпандемических вакцинных штаммов, автором предложены способы конструирования вакцин широкого спектра действия – так называемых универсальных гриппозных вакцин. Идея создания аттенуированных вакцинных штаммов, несущих в своем составе химерные молекулы гемагглютинина и индуцирующих выработку антител к стеблевому фрагменту молекулы гемагглютинина, является оригинальной и предложена автором впервые. Проведены доклинические и клинические испытания живых гриппозных вакцин против потенциально пандемических вирусов H7N9 и H5N1.

Помимо важной практической составляющей, И.Н. Исакова-Сивак в своем диссертационном исследовании также решала ряд вопросов фундаментального характера. Так, на новом методическом уровне была изучена биологическая значимость индивидуальных мутаций в генах внутренних и неструктурных белков вириона и их роль в формировании температурочувствительного и аттенуированного фенотипа у вакцинных штаммов вируса гриппа. Эти данные не только обосновали безопасность и генетическую стабильность штаммов используемой в настоящее время для вакцинопрофилактики живой гриппозной вакцины, но и открыли перспективы для рационального дизайна вакцинных препаратов нового поколения, обладающих высокой эффективностью в отношении современных циркулирующих штаммов вируса гриппа.

Цель работы и задачи сформулированы четко, а выводы основываются на большом объеме фактически выполненных исследований и адекватном статистическом анализе, что подтверждает их достоверность.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, докладывались на многих отечественных и зарубежных конференциях. Практически весь массив полученных данных опубликован диссертантом в рецензируемых журналах, причем подавляющее большинство публикаций - в зарубежных изданиях с высокими импакт-фактором (Lancet Infectious Diseases, Vaccine, Virology, PLoS One и др.). В ходе выполнения исследования И.Н. Исаковой-Сивак получено три патента Российской Федерации.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационное исследование И.Н. Исаковой-Сивак «Молекулярно-генетические подходы к оптимизации живой гриппозной вакцины» по своей актуальности, научной новизне и практической ценности полученных результатов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор, Исакова-Сивак Ирина Николаевна, заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальности 03.02.02 – вирусология.

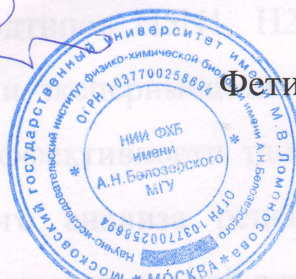
Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник
НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»
(НИИ ФХБ МГУ)

Кордюкова Лариса Валентиновна

Подпись д.б.н. Ларисы Валентиновны Кордюковой заверяю
Ученый секретарь НИИ ФХБ МГУ
доктор физико-математических наук

Фетисова Зоя Григорьевна

22 октября 2018 года



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Научно-исследовательский Институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского. Москва 119991, Ленинские горы, д.1, стр.40. Тел.: +7(495)9395359 (канцелярия). Сайт: www.belozersky.msu.ru. E-mail: kord@belozersky.msu.ru