

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ларионовой Натальи Валентиновны на тему:
«Возбудитель гриппа: изменчивость в природе и эксперименте»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности: 03.02.02 – вирусология

Целью исследований, предпринятых автором рассматриваемой диссертации, являлось изучение закономерностей изменчивости биологических свойств вирусов гриппа А и В в природе и эксперименте, позволяющее использовать новые принципы подготовки реассортантных штаммов ЖГВ.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена необходимостью совершенствования проведения противоэпидемических мероприятий, направленных на борьбу с опасной вирусной инфекцией. Грипп - одна из значимых причин заболеваемости и смертности у людей, по-прежнему является неконтролируемой инфекцией и огромной проблемой для органов здравоохранения большинства государств. Во время эпидемического сезона гриппом болеют около десяти процентов населения земного шара, то есть более 500 млн. человек. Во время пандемии это число может возрастать в 4-5 раз. Несмотря на наличие разнообразных противогриппозных вакцин, проблема предотвращения ежегодных эпидемий и пандемий гриппа остается нерешенной. Ежегодные эпидемии не только отрицательно влияют на социальную и экономическую сферы жизни людей, но и приводят к смерти сотен тысяч людей даже в охваченных вакцинацией развитых странах.

Урон, наносимый гриппом здоровью и экономике государств, определяет актуальность изучения проблемы во всех ее аспектах.

Многообразие вирусов гриппа – генетически детерминированный признак. Сегментированная организация генома вируса гриппа, состоящего из (-)РНК, способствует обмену генетической информацией между штаммами при смешанной инфекции за счет реассортации. Отсутствие корректирующей активности у вирусной полимеразы приводит к высокой

частоте мутаций в генах вируса гриппа, ответственных за регулярное появление вариантов с новыми антигенными свойствами. Способность к реассортации между вирусами одного биологического рода и высокой мутационной изменчивости вируса гриппа дала возможность направленно формировать необходимые биологические качества. С помощью селективных условий были созданы доноры аттенуации. Гриппозные реассортантные вакцины, разработанные в России, прошедшие многократные клинические испытания, подтвердили безвредность и эффективность. С развитием молекулярной биологии расширились и углублялись знания о молекулярно-генетических основах аттенуации доноров и созданных на их основе реассортантов. Накопление сведений, развитие молекулярной генетики, возникновение новых пандемических угроз настоятельно требовало более глубокого анализа закономерностей изменчивости свойств вируса гриппа.

В результате проведенных автором исследований сформулировано научное положение о едином механизме аттенуации вирусов гриппа А и В, выявлено обязательное участие белка полимеразного комплекса в проявлении признака температурочувствительности. Автором показано, что с учетом t_s фенотипа можно более точно оценивать эпидемические потенции вновь появляющихся штаммов. Проведенный ретроспективный анализ вирусов гриппа позволил автору проследить закономерности эволюционной изменчивости фенотипических признаков вируса гриппа в природе. Показано участие нейраминидазы в проявлении свойств чувствительности вирусов гриппа к термостабильным ингибиторам неиммунной сыворотки. Модернизирован метод подготовки реассортантов для ЖГВ.

На защиту автором вынесено 5 положений, которые подкреплены результатами экспериментальных исследований и отражены в выводах.

Новизна проведенных исследований состоит в том, что впервые установлена роль мутантных генов полимеразного комплекса в приобретении донором аттенуации и реассортантными штаммами на его основе

температурочувствительного холодоустойчивого фенотипа, а также сформулировано положение о едином механизме аттенуации вирусов гриппа А и В. Впервые автором прослежены закономерности эволюции вирусов гриппа А и В по признаку температурочувствительности репродукции, высказано предположение, что эволюцию вирусов гриппа необходимо рассматривать не только по их антигенной изменчивости, и принимать во внимание другие биологические признаки. Выявлена закономерность, свидетельствующая о комплексном участии гемагглютинина и нейраминидазы вирусов гриппа в проявлении свойств чувствительности/устойчивости к ингибиторам сыворотки крови и опосредованным указанием на взаимное участие белков HA и NA в рецепторном взаимодействии с чувствительной клеткой.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов состоит в том, что анализ биологических характеристик циркулирующих вирусов гриппа А и В позволил автору выявить определенные эволюционные закономерности, которые в комплексе с молекулярно-генетической характеристикой донора аттенуации представляют собой фундаментальный вклад в вирусологию гриппа. Автором подготовлены 20 аттенуированных холодоадаптированных реассортантных штаммов для живой гриппозной вакцины на основе сезонных возбудителей гриппа А (H1N1, H3N2), гриппа В и пандемического вируса гриппа А(H1N1)09pdm, получены 19 патентов на изобретение. Подготовленные штаммы ЖВГ депонированы в Государственных коллекциях вакцин на базе ФГБУ «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» МЗ России и Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ России. Разработана модификация метода получения аттенуированных реассортантных штаммов ЖВГ на основе современных вирусов гриппа.

Полученные результаты, научные положения, выводы и рекомендации, отраженные в автореферате, достоверны, что подтверждается представленными экспериментальными данными.

В автореферате отражены основные идеи и выводы диссертации, показан вклад автора в проведенное исследование, содержатся все необходимые сведения, в том числе список публикаций автора, в которых отражены основные научные результаты диссертации. Данный список включает 16 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертаций, 14 – в журналах международной реферативной базы данных и системы цитирования, а также 19 патентов на изобретения.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК. В автореферате диссертации Н.В. Ларионовой существенных недостатков не выявлено.

Заключение: автореферат Ларионовой Натальи Валентиновны на тему: «Возбудитель гриппа: изменчивость в природе и эксперименте», на соискание ученой степени доктора биологических наук является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для медицинской вирусологии, соответствует пунктам 9-11, 13 и 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а соискатель достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 03.02.02 «Вирусология».

Отзыв составила:

доктор биологических наук, ведущий
научный сотрудник отдела опасных
вирусных инфекций ФГБУ «48 ЦНИИ»
Минобороны России

«10» марта 2017г.



С.Я. Логинова

Организация: ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

Почтовый (юридический) адрес: 141306, Московская область, г. Сергиев Посад-6, Октябрьская, д. 11, тел. 8-496-552-12-06.

Автор отзыва: Логинова Светлана Яковлевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела опасных вирусных инфекций ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

Подпись С.Я. Логиновой заверяю:
Ученый секретарь научно-технического совета
ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

« 13 » марта 2017



В.П. Краснянский