

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», д.м.н., профессор, член-корр. РАН
_____ А.А. Ишмухаметов



27 февраля 2018 г.

ОТЗЫВ

Ведущего учреждения, ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», о научно-практической значимости диссертационной работы

Лосева Игоря Владимировича

"ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К ВИРУСАМ ГРИППА А (H5N1), А (H5N2) И А (H2N2) ",

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология, представленной к защите в диссертационный совет Д 001.043.01, при ФГБУ «Научно-исследовательского института гриппа» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Актуальность темы выполненной работы. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп по числу случаев превосходят все другие инфекционные болезни вместе взятые. ОРВИ занимают первое место в структуре заболеваемости взрослых и детей болезнями органов дыхания и являются основной причиной обращений за медицинской помощью к участковому терапевту или врачу общей практики.

По мнению экспертов ВОЗ наиболее вероятным этиологическим агентом будущей пандемии может стать вирус гриппа А (H2N2), циркулировавший среди людей в 1957-1968 гг., или один из вирусов гриппа птиц с гемагглютинаинами H5, H6, H7 и H9 [WHO global influenza preparedness plan, 2005]. Во время вспышек гриппа А (H5N1) 2003-2005 гг. смертность достигала 60% [WHO guidelines for investigation of human cases of avian influenza A(H5N1). 2007]. В этой связи ВОЗ разработан Глобальный план мероприятий

[WHO global influenza preparedness plan, 2005], направленный на борьбу с перечисленными потенциально пандемическими вирусами гриппа А в случае появления угрозы их активного распространения среди людей.

Настоящая работа посвящена исследованию особенностей развития различных звеньев постинфекционного и поствакцинального адаптивного иммунитета к двум представителям потенциально пандемических вирусов гриппа А: вирусу гриппа птиц H5N1 как наиболее патогенному для людей и вирусу H2N2, имеющему высокую вероятность рециркуляции. Главный акцент в исследовании живой гриппозной вакцины (ЖГВ) H5N2 смещен в сторону стимуляции этой вакциной иммунного ответа к потенциально пандемическому вирусу гриппа А (H5N1).

Знания по иммунологии потенциально пандемических вирусов гриппа А необходимы для выбора в чрезвычайной ситуации правильной стратегии вакцинопрофилактики с позиции иммуногенности тех или иных существующих вакцинных препаратов в отношении стимуляции иммунного ответа к новому возбудителю.

В современной литературе работы по иммунологии вируса гриппа А (H2N2) немногочисленны, несмотря на то, что данный вирус представляет не меньшую потенциальную опасность, чем вирусы гриппа птиц.

Основное внимание работы И.В. Лосева было сосредоточено на поиске ответов на следующие актуальные вопросы иммунологии гриппа А:

1. Каковы особенности формирования у людей постинфекционного гетеросубтипического иммунитета к потенциально пандемическим вирусам гриппа А в условиях современного эпидемического процесса, обусловленного циркуляцией вирусов гриппа А (H1N1) и А (H3N2)?
2. В чем заключаются особенности развития поствакцинального иммунного ответа к потенциально пандемическим вирусам гриппа А?
3. Способны ли вакцины, приготовленные из поражающих птиц вирусов гриппа А, индуцировать у людей долговременную Т- и В-клеточную память – главный защитный фактор адаптивного иммунитета?

Целью работы было изучение особенности формирования системного гуморального, локального гуморального и Т-клеточного иммунного ответа к вирусам гриппа А подтипов H5N1, H5N2 и H2N2.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна

Достоверность проведенных исследований основана на большом материале исследования и подтверждена адекватным статистическим анализом данных. Выводы работы не вызывают сомнений, а рекомендации уже использованы в практике производства ЖГВ.

Впервые проведено комплексное изучение системного гуморального, локального гуморального и Т-клеточного иммунитета к вирусам гриппа А подтипов H5N1, H5N2 и H2N2 у людей разного возраста.

Впервые осуществлено комплексное исследование иммуногенности отечественной ЖГВ H5N2, включающее оценку индукции у людей поствакцинального гомологичного и гетерологичного иммунного ответа, а также стимуляцию долговременной В-клеточной иммунологической памяти.

Впервые оценена праймирующая способность ЖГВ усиливать у людей секрецию В-клетками *in vitro* особого пула антител на отдаленную во времени вакцинацию ИГВ. По этим данным описаны особенности поствакцинальной продукции этого пула антител и обоснована возможность использования данного теста для оценки иммуногенности гриппозных вакцин.

Впервые проведено сравнительное исследование *in vivo* способности индуцировать разные звенья адаптивного иммунитета не аттенуированными и аттенуированными вирусами гриппа А (H2N2) с разным набором мутаций в генах внутренних белков, привнесенных обратно генетическим методом от донора аттенуации А/Ленинград/17/134/57 (H2N2).

Значимость полученных данных для науки и практики.

Полученные И.В. Лосевым результаты расширяют знания об особенностях формирования гомологичного и гетерологичного иммунного ответа в условиях современного эпидемического процесса и противогриппозной вакцинации.

Полученные результаты позволили выделить перспективные штаммы-кандидаты в вакцинные для приготовления ЖГВ (H2N2).

Полученные данные позволили обосновать ряд практических рекомендаций по применению и оценке иммуногенности резервных вакцин.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, перечня материалов и методов, изложения результатов исследования, их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы. Работа изложена на 154 страницах

машинописного текста, включая 28 таблиц и 5 рисунков. Список цитируемой литературы содержит 216 источников, из них 25 в отечественных и 191 в иностранных изданиях.

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на 5 отечественных и международных конференциях, а также на заседаниях отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева.

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе в 8 российских журналах, входящих в перечень, рекомендованных ВАК, 3 - в иных изданиях, 2 из которых в зарубежном журнале, индексируемом в международных системах цитирования: библиографические базы Web of science, SCOPUS, Pub Med, а также в сборниках материалов 6 конференций.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Схема, апробированная в настоящей работе, использовалась при исследовании других резервных вакцин (ЖГВ H7N3, H7N9, H2N2). Получено свидетельство о внедрении метода «Технология оценки поствакцинальной секреции антител культурой В-лимфоцитов *in vitro*» (регистрационный номер 557-15008-и, дата регистрации – 16 ноября 2015 года).

Замечания

Оценивая диссертационную работу Лосева Игоря Владимировича однозначно положительно, считаю необходимым высказать некоторые замечания.

1. В список сокращений не внесен ряд аббревиатур, использованных автором.

2. В обзоре литературы иногда некритично приводятся очень сомнительные гипотезы, например: «По-видимому, после одного цикла репликации в человеческом организме, вирус каким-то образом теряет способность узнавать рецепторы α -2,3, то есть передаваться от человека к человеку [177]».

Однако, приведенные выше замечания не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Лосева Игоря Владимировича на тему: «Особенности развития адаптивного иммунного ответа к вирусам гриппа А(H5N1), А(H5N2) и А(H2N2), является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований выявлен ряд особенностей развития поствакцинального и естественно формируемого гетеросубтипического иммунного ответа к вирусам гриппа А (H5N1), А (H5N2) и А (H2N2) у не праймированных людей. Эти данные способствуют

раскрытию механизмов иммуногенеза при первичном контакте взрослых людей с разными подтипами вируса гриппа А и важны для прогноза эпидситуации, оценки иммуногенности резервных вакцин и адекватному их применению в случае угрозы пандемии, вызванной новым подтипом вируса гриппа А. Предложены перспективные для приготовления ЖГВ H2N2 мутационные штаммы с достаточной аттенуацией и высокой иммуногенностью.

По объему проведенных исследований, методологическому и техническому уровню, новизне полученных результатов и научно-практической ценности представленная к защите работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утверждённых Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.02 – вирусология.

Отзыв обсужден на заседании лаборатории Молекулярной биологии вирусов гриппа ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»

«07» « 03 » 2018 года, протокол № 1 .

Заведующая лабораторией Молекулярной биологии вирусов гриппа, д.б.н.
e-mail: al.gambaryan@gmail.com

 /А.С.Гамбарян/

Подпись А.С. Гамбарян удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
к. б. н. М.Ф. Ворович

