

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

доктор биологических наук, профессор, академик РАН

А.Д. Гинзбург

« 30 » ноября 2017 г.



**ОТЗЫВ**

ведущего учреждения, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, о научно-практической значимости диссертационной работы **Соболева Ивана Андреевича** «Изменчивость поверхностных гликопротеинов вирусов гриппа А(Н3N2) и В, циркулировавших на территории азиатской части РФ с 2008 по 2013гг.», 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-исследовательский институт гриппа» МЗ РФ.

**Актуальность темы выполненной работы.** Несмотря на успехи науки и получение новых знаний о вирусах гриппа и их свойствах, проблема остается актуальной, так как не ограничивается только эпидемически значимыми показателями, определяющими ущерб здоровью населения (заболеваемость, госпитализация, смертность), но также имеет не менее важные социальные и экономические составляющие. Например, оценка развития эпидемического процесса в зависимости от климато-географических особенностей отдельных регионов, и факторов, которые могли бы повлиять на скорость эволюционной изменчивости типов/подтипов вирусов гриппа, является важным вкладом в глобальную систему надзора за циркулирующей вирусом гриппа под эгидой ВОЗ. Кроме того, появление новых дрейф-вариантов вирусов гриппа определяет необходимость в ежегодном пересмотре рекомендаций по лечению и профилактике, составу гриппозных вакцин, разработке и совершенствованию диагностических препаратов и тест-систем.

Особый интерес для исследователей представляет вирус гриппа А(Н3N2), в отношении которого отмечена более частая изменчивость поверхностных белков, сопровождающаяся сменой референс-штаммов: за последние 14 лет состав гриппозных вакцин по этому компоненту был изменен 12 раз, т.е. практически ежегодно.

Разная степень изменчивости выявлена и у вирусов гриппа типа В, принадлежащих к разным эволюционным линиям – В/Виктория-подобным и

В/Ямагата-подобным. Одной из проблем для всех специалистов мира остается прогноз активности штаммов одной из эволюционных линий в плане рекомендаций по составу гриппозных вакцин и их эффективности.

Решение этих задач возможно путем изучения свойств популяций эпидемических штаммов вирусов гриппа А(Н3N2) и В, циркулировавших на территории азиатской части России, как менее изученных. В частности, важным направлением исследований является определение генетического разнообразия штаммов, установление филогенетических связей и накопления аминокислотных замен в поверхностных белках, выявление аминокислотных замен, ассоциированных со снижением чувствительности к препаратам с антинейраминидазной активностью. Применение новых данных возможно для прогнозирования направления их эволюционной изменчивости, а также появления новых антигенных вариантов (например, реассортантов вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2); реассортантов вирусов гриппа В разных эволюционных линий; пандемического варианта). Необходимо также учитывать близость границ азиатской части России со странами, неблагополучными по случаям инфицирования людей вирусами гриппа птиц.

Таким образом, цель диссертационной работы Соболева И.А. – анализ генетического разнообразия и изменчивости гликопротеинов сезонных (эпидемических) вирусов гриппа А(Н3N2) и В, циркулировавших в человеческой популяции на территории азиатской части РФ с 2008 по 2013гг., и четко сформулированные задачи являются своевременными и актуальными.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна.** Рассматриваемая диссертация содержит новые данные, полученные с помощью современных методов на достоверной выборке эпидемических штаммов вирусов гриппа. Автором проведены молекулярно-генетические исследования 29 штаммов вируса гриппа А(Н3N2) и 33 штаммов вируса гриппа В, вызывавших эпидемические подъемы заболеваемости на территориях городов азиатской части Российской Федерации с последующим анализом нуклеотидных последовательностей их поверхностных белков. Впервые выявлены паттерны накопления мутаций и их позиции, влияющие на изменение антигенных свойств. Проведен анализ генетического родства эпидемических штаммов и вирусов гриппа, входивших в состав гриппозных вакцин. Дана характеристика генетического разнообразия (по поверхностным гликопротеинам) популяции циркулировавших в период 2008-2013гг. штаммов вирусов гриппа А(Н3N2) и В, что выявляет множественность заносов различных вариантов с других территорий РФ. Представлены новые данные динамики изменчивости эпидемических штаммов в условиях их конкурентной циркуляции в пределах одного эпидемического сезона.

Для получения данных автором наряду с классическими вирусологическими методами, были использованы методы компьютерного анализа: множественные выравнивания последовательностей, построение филогенетических дендрограмм и филогенетических сетей, оценка

дистанций, моделирование пространственных структур. Анализ результатов был проведен в отношении штаммов, выделенных в пределах одного сезона, разных сезонов, а также в сравнении со штаммами, выделенными в других регионах РФ и эталонами вирусов гриппа, рекомендованными экспертами ВОЗ, вошедшими в состав гриппозных вакцин. Особую значимость и новизну могут представлять данные по аминокислотным заменам, ответственным за изменение антигенных и биологических свойств.

**Значимость для науки и практики данных, полученных автором диссертации.** Диссертационная работа Соболева И.А. имеет практическую значимость, которая заключается в следующем. Нуклеотидные последовательности поверхностных белков эпидемически актуальных штаммов вирусов гриппа А(Н3N2) и В представляют важное дополнение к известному пулу геномов вирусов в международных базах данных – GenBank и GISAID. В Коллекцию микроорганизмов ФБУН ГНЦ «Вектор» Роспотребнадзора депонированы штаммы, изученные в рамках выполнения данной работы, которые в перспективе могут быть использованы для дальнейших исследований, а также разработки и подготовки диагностических препаратов и тест-систем.

Автором выявлена особенность эволюционных связей вирусов гриппа - изменение генетического разнообразия эпидемических штаммов как «предвестник» появления пандемического варианта, что может быть учтено при прогнозировании развития эпидемического процесса.

**Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.** Результаты диссертационной работы были опубликованы автором в 20 печатных работах, 6 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК, а также материалах российских и зарубежных конференций. Опубликованные данные полностью соответствуют представленным в диссертационной работе результатам. Очевиден личный вклад автора, как в экспериментальной части исследований, так и на аналитическом этапе.

**Рекомендации по использованию результатов диссертации.** Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Соболева И.А., могут быть внедрены в работу лабораторий, проводящих молекулярно-генетические исследования вирусов гриппа, моделирование и прогнозирование эволюционной изменчивости, а также производителей гриппозных вакцин и диагностических препаратов. Важным является пополнение Международной базы данных генетического разнообразия циркулирующих штаммов. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

**Замечание (вопрос).**

1. Проведена большая аналитическая работа по генетическому разнообразию вирусов гриппа А(Н3N2) и В, выделенных на территории азиатской части РФ, других регионов нашей страны и стран мира. К сожалению, в выводах четко не представлены данные отличий/особенностей изученных автором штаммов.

2. Список цитируемой литературы содержит только 6 работ отечественных исследователей из общего числа - 228 .

Однако эти замечания не влияют на общую положительную оценку диссертации Соболева И.А.

**Заключение.** Диссертационная работа Соболева Ивана Андреевича на тему: «Изменчивость поверхностных гликопротеинов вирусов гриппа А(Н3N2) и В, циркулировавших на территории азиатской части РФ с 2008 по 2013гг.», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология, является научно-квалификационным исследованием, результатом которого явилось решение актуальной народно-хозяйственной проблемы – получение новых данных эволюционной изменчивости вирусов гриппа А(Н3N2) и В, которые могут быть использованы при разработке гриппозных вакцин, диагностических препаратов, включены методические рекомендации по лечению и профилактике гриппозной инфекции.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости рассматриваемая диссертационная работа отвечает требованиям, п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Автор представленной диссертационной работы Соболев И.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.02.02 – вирусология.

Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции Отдела экологии вирусов с научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», подразделение Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России 27.10.2016 г. (Протокол № 2).

Заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа  
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

д.м.н. Бурцева Елена Ивановна  
Москва 123098 ул. Гамалеи д.18  
тел.8 499 190 30 46  
e-mail: [elena-burtseva@yandex.ru](mailto:elena-burtseva@yandex.ru)

Подпись Бурцевой Е.И. заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России  
(123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18 Тел. 193-71-71, e-mail: [info@riem.ru](mailto:info@riem.ru))

к.б.н. Кожевникова Л.К.

