

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы
Исаковой-Сивак Ирины Николаевны
«Молекулярно-генетические подходы к оптимизации живой
гриппозной вакцины», представленной к защите на соискание ученой
степени доктора биологических наук по специальности
03.02.02. - вирусология**

Высокий уровень заболеваемости населения гриппом, тяжесть клинического течения и высокая летальность характеризует актуальность этой ubiquitous инфекции. Пандемический характер распространения вируса гриппа А, потенциальная возможность развития пандемической инфекции к таким штаммам птичьего гриппа, как А/Н5N1, А/Н7N7, А/Н9N2 и др. ставят перед медицинской наукой необходимость грамотного и ответственного решения проблемы. Вне всяких сомнений вакцинация населения является самым эффективным средством борьбы с инфекцией. Распространение эпидемических штаммов вируса гриппа наиболее распространено среди детей школьного возраста и пожилых людей, смертельный исход чаще бывает также у пожилых людей.

Отечественные ученые внесли весомый вклад в создание вакцин, применяемых в практике здравоохранения, где важное место занимает живая гриппозная вакцина (ЖГВ), разработанная впервые в мире в Российской Федерации и зарегистрированная в 1987 году, американская ЖГВ была зарегистрирована в 2003 году. Преимуществом ЖГВ по сравнению с инактивированной гриппозной вакциной (ИГВ) является интраназальный способ введения, обеспечивающий формирование не только гуморального и Т-клеточного иммунного ответа, но и мукозального иммунитета. В отличие от ИГВ, живые вакцины вызывают образование коллективного иммунитета, что особенно важно в организованных детских коллективах, в организованных коллективах военнослужащих, а также способны защищать от дрейфовых вариантов вируса. Реассортантные штаммы для сезонной ИГВ, подготовленные на основе вируса PR8, являются безопасными для людей, однако при подготовке ИГВ из высокопатогенных вирусов гриппа реассортантные штаммы могут сохранять остаточную вирулентность. Весь процесс от получения вакцинных штаммов до выпуска препарата для отечественной ЖГВ основан полностью на российской технологии, тогда как для производства ИГВ используют зарубежные вакцинные штаммы. Указанные выше проблемы явились отправным пунктом диссертационного исследования И.Н. Исаковой-Сивак для разработки единого, универсального донорского штамма, подходящего для создания реассортантных штаммов как для живых, так и для инактивированных гриппозных вакцин, поскольку при возникновении потенциальной пандемической ситуации можно будет один

вакцинный штамм использовать для производства ЖГВ, так и для производства ИГВ.

Не вызывает сомнения теоретическая и практическая значимость работы. Разработанный автором альтернативный донор аттенуации A/PR/8/59/M2 (H1N1) может быть использован для подготовки безопасных вакцинных штаммов для живой гриппозной вакцины, а также высокорепродуктивных штаммов для инактивированной гриппозной вакцины. Использование единого вакцинного штамма для производства ЖГВ и ИГВ особенно важно в случае наступления пандемии, поскольку позволит сократить время производства вакцин от старта до завершения их производства в чрезвычайной ситуации. Штамм A/PR/8/59/M2 (H1N1) депонирован в Государственной коллекции Роспотребнадзора возбудителей вирусных инфекций, риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» под №V-654. Вакцинные штаммы, подготовленные с использованием нового донора аттенуации – A/59/M2/Калифорния/66/2211 (H2N2) и A/59/M2/Токио/67/22111 (H2N2) – депонированы в коллекции Института вирусологии им. Д.И. Ивановского под №2652 и №2653, соответственно. Важным результатом диссертационной работы является разработка обратного-генетической системы для холодадаптированного штамма A/Ленинград/134/17/57 – отечественного донора аттенуации для живой гриппозной вакцины, позволяющей получать вакцинные штаммы ЖГВ целиком из плазмидных ДНК, несущих все гены вируса. Успешная апробация данной системы на примере создания безопасных, иммуногенных и эффективных вакцинных штаммов против высокопатогенных вирусов гриппа H5N1 и H7N9 открыла перспективы целенаправленного конструирования вакцинных штаммов ЖГВ с заранее заданными свойствами.

Большую практическую ценность представляет создание и проведение полного цикла доклинических и клинических исследований кандидатных вакцинных штаммов против потенциально-пандемических вирусов гриппа подтипов H2N2 и H7N9, которые пополнили Национальную коллекцию вакцинных штаммов для производства пандемических вакцин. Достаточно полно реализованы методология и применены методы исследования (совокупность классических вирусологических, молекулярно-генетических, генно-инженерных, иммунологических, а также биоинформационных методов).

Личное участие автора охватывает все разделы диссертационного исследования (осуществил подробный анализ литературных данных по проблеме исследования, принял непосредственное участие в дизайне и выполнении экспериментальных работ, провел математико-статистическую обработку полученных результатов и представил результаты в научных публикациях и докладах на отечественных и международных конференциях).

Все полученные в ходе исследования экспериментальные данные подвергались тщательному статистическому анализу с использованием

различных критериев описательной и аналитической статистики. Автором сконструирован адамантан-чувствительный альтернативный донор аттенуации и высокой репродуктивности на базе холодоадаптированного штамма аттенуации A/PR8/59/1 (H1N1), а также изучен вклад мутантных генов в проявление биологических свойств модифицированного донора A/PR8/59/M2. Кроме этого, разработана обратно-генетическая система для отечественного донора аттенуации живой гриппозной вакцины A/Ленинград/134/17/57 (H2N2), которая позволила получить изученные в исследовании генно-инженерные вакцинные штаммы ЖГВ H5N1 и H7N9, а также установить роль индивидуальных мутаций донора аттенуации в проявлении его температурочувствительного фенотипа. И.Н. Исаковой-Сивак подготовлены вакцинные штаммы ЖГВ против потенциально пандемических вирусов гриппа H5N1, H7N9 и H2N2

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Клинические испытания вакцин подготовленных автором в данном диссертационном исследовании на добровольцах проводились согласно международным стандартам GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика) под соответствующим контролем аккредитованных аудиторов.

Положения, выносимые на защиту, а также выводы и практические рекомендации подкреплены большим массивом фактического материала, представленного в 84 рисунках, 52 таблицах и Приложении. Работа получила достаточно широкую апробацию. Основные положения диссертации были представлены в 23 докладах и на 18 отечественных и международных научных конференциях и симпозиумах. По материалам диссертационного исследования опубликовано 55 научных работ, из них 33 научные статьи (27 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 24 – в журналах; 13, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования) и 22 тезиса в материалах трудов международных и отечественных научных конференций. Получено 3 патента на изобретения РФ.

Диссертационная работа Исаковой - Сивак Ирины Николаевны «Молекулярно-генетические подходы к оптимизации живой гриппозной вакцины», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02. – вирусология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы по созданию противогриппозных вакцин, имеющая важные социальные, хозяйственные, экономические, технологические решения, внедрение которых, вносит значительный вклад в развитие экономики страны и повышение ее обороноспособности.

Диссертационная работа Исаковой-Сивак Ирины Николаевны «Молекулярно-генетические подходы к оптимизации живой гриппозной вакцины», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02. – вирусология, полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор Исакова-Сивак Ирина Николаевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02. – вирусология.

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова
Министерства обороны
Российской Федерации
профессор кафедры микробиологии,
доктор медицинских наук, доцент



Малышев Владимир Васильевич

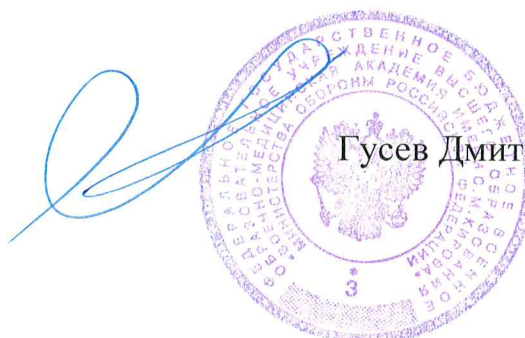
Специальность - 03.02.02–вирусология
Адрес: ул. Академика Лебедева, д. 6,
г. Санкт-Петербург, 194044
e-mail: vladmal_spb@list.ru
тел. +7 (812) 499 44 65
« 19 » ноября 2018 г.

Подпись профессора кафедры микробиологии
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова
доктора медицинских наук, доцента
Малышева Владимира Васильевича

Заверяю

Начальник отдела кадров

« 19 » ноября 2018 г.



Гусев Дмитрий Евгеньевич