

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Крутиковой Елены Витальевны на тему: «Оптимизация живой гриппозной вакцины для ее применения у детей в возрасте 1-3 лет», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – «Вирусология»

Дети в первые годы жизни являются наиболее уязвимым контингентом при ежегодно возникающих эпидемиях гриппа. Наиболее эффективным способом защиты от гриппозной инфекции является вакцинация, причем иммунизация детей наиболее эффективными живыми гриппозными вакцинами разрешена только с 3-летнего возраста.

Противогриппозная вакцинопрофилактика детей в возрасте от одного до трех лет живыми гриппозными вакцинами значительно сократила бы заболеваемость не только данной возрастной группы но и возможно, снизила уровень заболеваемости до показателей, не превышающих величины эпидемического порога.

Вышеуказанное определяет актуальность представленной работы, целью которой является оптимизация живой гриппозной вакцины для ее применения у детей в возрасте 1-3 лет.

Знакомство с авторефератом и опубликованными работами автора свидетельствуют о том, что диссертация Крутиковой Е.В. представляет собой серьезное исследование, посвященное пониманию необходимости дальнейшего усовершенствования живой гриппозной вакцины (ЖГВ) с целью максимального охвата всех возрастных групп населения, начиная с детей в возрасте от одного года.

Автором получен клонированный вакцинный вариант резервного донора аттенуации В/Ленинград/14/17/44, изучены его иммуногенность и молекулярно-генетические характеристики, определены молекулярные механизмы аттенуации, для оценки состава реассортантов модифицирован метод пиросеквенирования, изучена перекрестная эффективность моно- и

трехвалентных гриппозных вакцин, содержащих антигенно различные линии вируса гриппа В.

Научная новизна проведенных исследований состоит в том, что впервые получен и полностью охарактеризован клон В14/710 донора аттенуации ЖГВ, подготовленной на основе холодадаптированного вируса гриппа В/Ленинград/14/17/55, с целью его возможного использования в качестве резервного донора при подготовке вакцинных штаммов для детей в возрасте 1-3 лет; впервые получены данные о локализации мутаций в геноме альтернативного донора В14/710; выявлено 17 уникальных аминокислотных замен в его внутренних генах; впервые установлена роль полимеразных генов альтернативного донора В14/710 в формировании его *ts* фенотипа и аттенуации для животных; модифицирован метод пиросеквенирования и впервые применен для оценки состава генома реассортантов при подготовке отечественных штаммов ЖГВ типа В; в опытах на животных определена иммуногенность реассортантных штаммов, приготовленных на его основе.

По теме диссертации получен 1 патент 2605926 Российской Федерации, МПК C12N A61K.

Практическая значимость работы состоит в том, что модифицированная тест-система метода определения состава генома реассортантов вируса гриппа В в 2-3 раза ускоряет и удешевляет процесс подготовки штаммов ЖГВ; показано, что мыши являются адекватной моделью для изучения различий в степени аттенуации вирусов гриппа; в доклинических исследованиях на хорьках охарактеризованы моно- и трехвалентные ЖГВ, в результате чего была показана перекрестная защита между линиями вируса гриппа В/Vic и В/Yam; подготовленный автором вакцинный штамм В/60/Phuket/2013/26 депонирован в Государственную коллекцию вирусов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ России (НИИ вирусологии № 2808) и

передан в АО НПО «Микроген» для включения в состав живых гриппозных вакцин.

Достоверность полученных результатов подтверждена с помощью традиционных методов статистической обработки, проведенных с использованием современного программного обеспечения.

Работа открывает перспективы для разработки нового живой гриппозной вакцины для защиты от заболевания, вызванного вирусом гриппа В.

Список публикаций автора, отражающих основные научные результаты диссертации, содержит библиографические данные о 19-ти работах, 11 из которых представлены в журналах, входящих в Перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Российской Федерации, и 9 – в индексируемых международных системах цитирования Web of Science и Scopus.

В качестве замечаний на автореферат диссертации Е. В. Крутиковой, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук, следует указать следующие.

1 Сформулированная по тексту цель проведения исследований (стр. 7) в достаточной степени отличается от названия работы.

2 В генах содержатся не уникальные аминокислотные замены, а информация о последних по результатам определения несинонимических нуклеотидных замен (стр. 13).

3 По тексту автореферата использованы жаргонные выражения:

- «с повышением att свойств вакцинных штаммов *страдала их иммуногенность*» (стр. 17);

- «для защиты *от гриппа* детей в возрасте от одного года до трех лет» (правильно: от заболевания, вызванного вирусом гриппа, стр. 18 и 25).

Однако указанные недостатки не оказывают влияния на общую положительную оценку представленной работы.



**Вывод:** Автореферат диссертации Крутиковой Елены Витальевны соответствует требованиям п. 9-11 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168). Соискатель достойна присуждения искомой ученой степени.

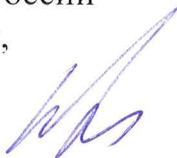
Отзыв составили:

Начальник отдела ФГБУ  
«48 ЦНИИ» Минобороны России  
доктор медицинских наук



Петров Александр Анатольевич

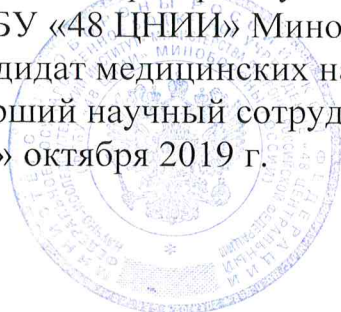
Ведущий научный сотрудник отдела ФГБУ  
«48 ЦНИИ» Минобороны России  
доктор биологических наук,  
профессор



Лебедев Виталий Николаевич

Подписи Петрова А.А. и Лебедева В.Н. заверяю.

Ученый секретарь научно-технического совета  
ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник  
«28» октября 2019 г.



Краснянский В.П.

Учреждение: ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт»  
Министерства обороны Российской Федерации, 141306, Московская обл., г.  
Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, 1; тел.: 8(496)5521206; электронный адрес:  
48cnii@mail.ru