

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации Н.В. Ларионовой  
«ВОЗБУДИТЕЛЬ ГРИППА: ИЗМЕНЧИВОСТЬ В ПРИРОДЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ»,  
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук  
по специальности 03.02.02 – вирусология

Живые аттенуированные реассортантные гриппозные вакцины (ЖГВ) проявили себя как эффективные и безопасные. Они обеспечивают полноценную защиту, поскольку имитируют инфекцию эпидемическим вирусом, а профиль иммунного ответа на вакцинацию сходен с таковым при заражении патогенным штаммом. Успех вакцинации при гриппозных инфекциях осложнен высокой эволюционной изменчивостью антигенных свойств вирусов гриппа, что требует регулярного обновления противогриппозных вакцин.

При получении вакцинных штаммов для ЖГВ успех реассортации актуальных эпидемических вирусов гриппа с генетически стабильными донорами аттенуации напрямую зависит от биологических характеристик эпидемического вируса.

Несмотря на впечатляющий успех в области молекулярной биологии вируса гриппа и раскрытия генетических основ наследственности, не удалось пока предсказать направления изменчивости этого возбудителя и предвосхитить появление новых вариантов. Современные вирусы гриппа широко варьируют по многим биологическим свойствам, в частности по таким селективным характеристикам, которые используются в методике получения реассортантных штаммов ЖГВ – температурному диапазону репродукции, чувствительности к неспецифическим ингибиторам сыворотки крови.

Представленная диссертация является итогом многолетних экспериментальных исследований по оптимизации методов получения реассортантных штаммов ЖГВ на основе доноров аттенуации, полученных селективным путем в лаборатории, и сезонных, пандемического и потенциально пандемических вирусов гриппа. Теоретическая и практическая значимость работы обусловлена широким охватом темы исследования и связана с изучением изменчивости вирусов гриппа в лабораторных условиях на примере доноров аттенуации и их реассортантов с эпидемическими вирусами, а также естественной эволюции возбудителей гриппа А и В.

В диссертационном исследовании приводятся результаты молекулярно-генетической характеристики чистой линии отечественного донора аттенуации В/СССР/60/69. Анализ значительной коллекции полученных автором реассортантов с разным набором генов от донора аттенуации и эпидемических штаммов позволил выявить гены, отвечающие за аттенуированный фенотип реассортантов, и сформулировать представление о едином механизме аттенуации вирусов гриппа А и В, связанном с изменением температурного диапазона функционирования белков полимеразного комплекса.

Решение конкретных задач по оптимизации метода получения реассортантных штаммов ЖГВ, наряду с разработкой конкретных методических усовершенствований, позволило автору приблизиться к обобщениям, связанным с эволюцией возбудителя, которые имеют фундаментальное значение для понимания биологии вируса гриппа. В ретроспективных исследованиях прослежена эволюция вируса по таким биологическим характеристикам как температурный диапазон репродукции – ts/ca фенотип, чувствительность к неспецифическим ингибиторам сыворотки крови лошади, что является отражением рецепторной специфичности вирусов. Впервые продемонстрировано, что эволюция признака температурочувствительности репродукции вирусов гриппа А и В подвержена закономерной цикличности, а в смене температурочувствительного фенотипа вирусов прослеживается связь с изменением их эпидемических потенций. Анализ большого набора реассортантов с гемагглютинином (НА) от чувствительного к сывороточным ингибиторам эпидемического родителя, а нейраминидазы (NA) – от устойчивого к ингибиторам донора аттенуации позволил продемонстрировать комплексное участие поверхностных гликопротеинов вирусов гриппа в проявлении их чувствительности/устойчивости к сывороточным ингибиторам. Выявленный феномен является опосредованным указанием на взаимное участие белков НА и NA в рецепторном взаимодействии с чувствительной клеткой.

За разработку штаммов ЖГВ автором получено 19 патентов Российской Федерации. ЖГВ на основе авторских штаммов с 1995 г. регулярно выпускаются для использования в практике здравоохранения в России, а с 2009 г. вакцинные штаммы передаются в ВОЗ для производства национальных вакцин в развивающихся странах.

В целом диссертация Н.В. Ларионовой является законченным исследованием, которое по актуальности, решению поставленных задач, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Минобрнауки Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а сама диссертант заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Грибкова Н.В., кандидат медицинских наук, доцент,  
руководитель национального центра по гриппу  
+375 (17) 237–62–95, [gribkova@belriem.by](mailto:gribkova@belriem.by)

Бореко Е.И., доктор медицинских наук, доцент,  
главный научный сотрудник лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний  
+375 (17) 268–00–39, [e.i.boreko@gmail.com](mailto:e.i.boreko@gmail.com)

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» Минздрава Республики Беларусь

