

## Отзыв 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

Способность вирусов гриппа к непрерывной эволюции является их важной биологической особенностью, которая значительно осложняет борьбу с инфекцией и требует регулярного обновления гриппозных вакцин.

В диссертации Натальи Валентиновны Ларионовой исследуются вопросы природной и индуцированной экспериментально изменчивости вирусов гриппа, направленные на разработку реассортантных штаммов для живых гриппозных вакцин (ЖГВ) на основе современных сезонных вирусов гриппа и вирусов гриппа с пандемическим потенциалом.

В соответствии с целью, в работе исследована эволюция таких биологических свойств эпидемических вирусов гриппа, как способность к репродукции вне границ температурного оптимума; чувствительность к неспецифическим ингибиторам сыворотки крови, которые, как убедительно представлено в работе, оказывают существенное влияние на эффективность формирования реассортантов с вакцинной формулой генома.

Эпидемические вирусы в составе реассортантных ЖГВ являются носителями генов, кодирующих эпидемически актуальные антигены HA и NA.

Полученные в лаборатории мутантные вирусы с повреждениями генома, приводящими к смещению температурного режима репродукции, а именно к высокой репродуктивности при пониженных температурах (25-26<sup>0</sup>С) и неспособности к воспроизведению при превышающих оптимальные значения температурах, приобретают аттенуированный фенотип и используются в качестве носителей аттенуации в составе реассортантных штаммов ЖГВ. Для гарантированной аттенуации реассортантных вакцинных штаммов доноры аттенуации должны обладать стабильностью свойств, а их молекулярно-генетические характеристики должны быть досконально изучены.

В диссертационной работе приводятся результаты отбора чистой линии донора аттенуации для вирусов гриппа В и его молекулярно-генетического анализа, на большом фактическом материале показано, что аттенуированный фенотип холодаадаптированных доноров аттенуации А и В и реассортантных штаммов на их основе обусловлен мутациями в генах полимеразного комплекса, впервые сформировано представление о едином генетическом механизме аттенуации вирусов гриппа А и В, связанном с изменением температурного диапазона функционирования белков полимеразного комплекса.

Впервые установлено наличие закономерности в эволюции признака температурочувствительности вирусов гриппа А и В, которая имеет циклический характер и связана с изменением эпидемических потенциалов вирусов.

Выявлены фенотипические различия между вирусами гриппа В двух эволюционных ветвей.

Разработаны новые подходы и методы подготовки реассортантных штаммов ЖГВ для сезонных и обладающих пандемическим потенциалом вирусов гриппа, напрямую связанные с их биологическими особенностями.

Заключения и выводы автора адекватны полученным результатам и базируются на большом объеме проведенных исследований, современных методических подходах, глубоком анализе результатов.

Наряду с фундаментальными исследованиями, вносящими вклад в изучение биологии вирусов гриппа, диссертация Н.В. Ларионовой имеет большое значение для практического здравоохранения. Штаммы ЖГВ, полученные автором, начиная с 1995 года, регулярно передаются на предприятие ФГУП "НПО "Микроген" Минздрава России для промышленного производства интраназальной живой гриппозной аттенуированной вакцины для взрослых и для детей. С 2009 года штаммы ЖГВ передаются также в ВОЗ для выпуска живых гриппозных вакцин в развивающихся странах.

Подготовленные автором холодоадаптированные реассортантные штаммы ЖГВ депонированы в Государственных коллекциях вакцин на базе ФГБУ «ГИСК им. Л.А.Тарасевича» МЗ России и Института вирусологии им.Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Автор имеет 19 патентов РФ на разработанные штаммы ЖГВ для детей и взрослых на основе сезонных и пандемического вирусов гриппа.

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 России, 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.

Рябчикова Елена Ивановна,

профессор, доктор биологических наук, специальности:

03.00.06 – вирусология (по действующему перечню специальностей - **03.02.02** вирусология; и 03.00.11 - гистология, эмбриология и цитология (по действующему перечню специальностей - **03.03.04** - клеточная биология, цитология, гистология);

заведующая группой микроскопических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

Для телеграмм: Новосибирск 90, ИХБФМ

Телефон: (383) 363-51-50

Факс: (383) 363-51-53

E-mail: [lenryab@niboch.nsc.ru](mailto:lenryab@niboch.nsc.ru)

Сайт группы: <http://www.niboch.nsc.ru/doku.php/ru/structure/labs/microscop>

Согласна на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных.

Подпись Рябчиковой Е.И. заверяю  
Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН

К.х.н.

13.03.2017



П.Е. Пестряков