

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Матюшенко Виктории Аркадьевны на тему: «Особенности подготовки вакцинных штаммов для производства живой гриппозной вакцины на перевиваемых клеточных культурах», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – «Вирусология».

Актуальность исследования

Диссертационная работа посвящена научному обоснованию использования перевиваемых клеточных культур, в первую очередь клеток MDCK, для подготовки вакцинных штаммов вируса гриппа, предназначенных для производства живой гриппозной вакцины. На фоне риска новых пандемий, возможного дефицита куриных эмбрионов и общемирового тренда на клеточные технологии тема исследования выглядит безусловно актуальной и практически значимой.

Автор показывает, что переход от развивающихся куриных эмбрионов (РКЭ) к клеточной платформе требует детального изучения влияния смены субстрата на генетические, фенотипические и иммунологические свойства вакцинных и эпидемических штаммов. Поставленные цель и задачи хорошо вписываются в контекст разработки клеточных гриппозных вакцин и задач обеспечения эпидемиологической безопасности.

Научная новизна и личный вклад соискателя

Научная новизна работы представляется обоснованной. В диссертации в комплексе изучены особенности адаптации реассортантных штаммов ЖГВ и эпидемических вирусов гриппа различных подтипов к клеткам MDCK. Проведен анализ адаптационных мутаций в гемагглютанине и частично в нейраминидазе с оценкой их влияния на ростовые характеристики, рецепторную специфичность и иммуногенность штаммов. Автор показал, что спектр мутаций при лабораторной адаптации во многом совпадает с изменениями, выявляемыми в экспериментальных сериях культуральных вакцин, что позволяет рассматривать предложенную модель как приближенную к реальным производственным условиям и продемонстрировал, что в ряде случаев адаптация к MDCK не ухудшает показатели иммунного ответа и не сужает спектр антительной кросс-реактивности, что принципиально важно при отборе производственных клонов.

Личный вклад соискателя в постановку экспериментов, выполнение вирусологических и иммунологических исследований, а также интерпретацию

и обобщение результатов, на мой взгляд, достаточно велик и хорошо прослеживается по тексту диссертации и автореферата.

Методическое обеспечение и достоверность результатов

Работа выполнена с использованием современного комплекса методов: выращивание вирусов в РКЭ и на клетках MDCK, адаптация и клонирование, секвенирование, оценка инфекционной активности, серологические тесты, анализ Т-клеточного ответа, эксперименты на лабораторных животных. Результаты представлены в виде таблиц и рисунков, сопровождаются статистической обработкой, в целом воспроизводимы и согласуются с литературными данными.

Описание материалов и методов достаточное для понимания и повторения основных подходов. Это позволяет считать выводы автора обоснованными и достоверными.

Основные результаты и их практическая значимость

К числу наиболее важных результатов диссертации можно отнести:

- 1) обоснование возможности использования реассортантных штаммов, сформированных в РКЭ, для последующего производства живой гриппозной вакцины на клетках MDCK без потери ключевых аттенуирующих свойств;
- 2) установление взаимосвязи между рецепторной специфичностью отдельных штаммов и шириной индуцируемого ими антительного ответа, что важно при выборе штаммов-прототипов;
- 3) выявление адаптационных мутаций, улучшающих ростовые свойства вируса на клетках MDCK без заметного ухудшения антигенных характеристик;
- 4) демонстрацию сходства мутационных профилей, возникающих в лабораторной модели и в экспериментальных сериях культуральных вакцин.

Практическая значимость работы очевидна: полученные данные могут быть использованы при отборе и адаптации вакцинных штаммов для клеточного производства ЖГВ, при планировании перехода с РКЭ на клеточную платформу, а также при подготовке обоснований для регуляторной документации.

Замечания

При общей положительной оценке исследования у рецензента есть несколько замечаний.

- 1) Оценка влияния адаптационных мутаций на протективные свойства вакцинных штаммов проводится преимущественно на моделях мышей и сирийских хомячков, главным образом по серологическим и иммунологическим показателям. Для ряда подтипов (особенно H5 и H7) было бы полезно иметь более развернутый анализ протективности (по клиническим показателям, вирусной нагрузке и т.п.), а также, по возможности, данные на моделях, более приближенных к человеку, например, хорьках.
- 2) В работе логично и последовательно рассмотрена линия MDCK как ключевой клеточный субстрат, однако в практическом плане интерес представляют и другие платформы (например, клеточная линия Vero). Краткое обсуждение возможных различий в спектре адаптационных мутаций в альтернативных клеточных линиях усилило бы прикладную значимость выводов.
- 3) Экспериментальная часть в значительной степени сосредоточена на гемагглютанине; данные по нейраминидазе изложены более кратко. Если вклад нейраминидазы действительно невелик, это стоило бы более явно подчеркнуть в обсуждении.

Заключение

По содержанию и уровню выполненных исследований диссертационная работа Матюшенко В.А. соответствует паспорту специальности 1.5.10 – вирусология: объектом исследования являются вирусы гриппа, их генетические и фенотипические особенности при адаптации к новым субстратам; решаются задачи, связанные с разработкой и оптимизацией вакцинных штаммов и оценкой их иммунобиологических свойств. Требования Положения «О порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г), предъявляемые к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, удовлетворены.

С учетом изложенного считаю, что Матюшенко Виктория Аркадьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология, а отмеченные замечания могут быть учтены в дальнейшей научной работе автора.

Заместитель генерального директора
по науке
ФГУП СПБНИИВС ФМБА России,
к.ф.-м.н.

10 декабря 2025 г.

Рабдано

С.О. Рабдано

