

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Ляпуновой Натальи Андреевны на тему:
«Особенности репродукции вируса клещевого энцефалита в перевиваемых
линиях клеток диких млекопитающих – резервуарных и случайных хозяев
вируса», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 03.02.02 –Вирусология**

Актуальность темы

Несмотря на существенные достижения в области молекулярной биологии, иммунологии, эпидемиологии, клещевой энцефалит (КЭ) остается в настоящее время одной из наиболее актуальных в России природно-очаговых трансмиссивных инфекций. Циркуляция вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) в природных очагах существует за счет инфицирования клещами широкого круга прокормителей – мелких и крупных позвоночных животных. Известно, что вирус может длительно персистировать в организме многих животных, не вызывая у них клинически выраженных симптомов болезни. У человека клиническое течение КЭ отличается значительным полиморфизмом: от легких лихорадочных форм до крайне тяжелых, с поражением двигательных нейронов спинного и головного мозга. Особой формой является хроническое прогрессирующее течение болезни, для которого характерно постепенное нарастание симптомов поражения центральной нервной системы. Однако молекулярные механизмы хронической инфекции ВКЭ изучены недостаточно. Диссертационная работа Ляпуновой Н.А. посвящена актуальной проблеме - изучению патогенеза хронической инфекции ВКЭ на клеточном уровне. Проведено сравнительное исследование динамики синтеза вирусной РНК, белков и зрелых вирусных частиц на разных стадиях цикла репродукции ВКЭ при острой и хронической формах инфекции клеток млекопитающих, резервуарных и случайных хозяев вируса, на моделях клеточных линий восточноазиатской лесной мыши и сибирской ночницы, а также дана оценка мутационной изменчивости вируса в процессе длительной персистенции.

Научная новизна

Диссертационная работа содержит новые данные, полученные с помощью классических вирусологических, иммунологических и молекулярно-генетических методов.

Автором впервые проведено сравнительное исследование репродукции ВКЭ в двух ранее не изученных перевиваемых клеточных линиях – восточноазиатской лесной мыши (ApnK) и сибирской ночницы (MdbK). Показано, что данные клеточные линии могут быть использованы как стабильные модели репродукции ВКЭ в клетках млекопитающих.

Впервые получены данные о динамике синтеза вирусной РНК, белков и зрелых вирионов при персистентной инфекции ВКЭ в перевиваемых клеточных линиях разных видов и экологических групп млекопитающих.

Впервые было установлено, что в процессе многократных пассажей клеток ApnK и MdbK, инфицированных ВКЭ, сохраняется высокий уровень репликации вирусной РНК, а в механизме персистенции ВКЭ основная роль принадлежит клеточно-опосредованному угнетению трансляции вирусных белков.

В результате генетического анализа с помощью высокопродуктивного секвенирования штаммов ВКЭ, полученных через 25 последовательных пассажей

хронически инфицированных клеточных культур, обнаружен ряд мутаций, приводящих к аминокислотным заменам в белках NS4A, NS4B и E, сопровождающих адаптацию вируса к условиям хронической инфекции.

Научно-практическая значимость

Диссертационная работа носит фундаментальный характер. В результате проведенных исследований получены новые факты, расширяющие представление о механизмах формирования хронической инфекции клеток ВКЭ. Новые клеточные линии восточноазиатской лесной мыши и сибирской ночницы, являющихся прокормителями иксодовых клещей, могут быть использованы в качестве модельных для дальнейших исследований особенностей репродукции флавивирусов, а также в качестве кандидатов для приготовления диагностических и профилактических иммунобиологических препаратов.

Заключение

Диссертационное исследование «Особенности репродукции вируса клещевого энцефалита в перевиваемых линиях клеток диких млекопитающих – резервуарных и случайных хозяев вируса» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой представлено решение важной для биологии и медицины научной задачи – определение динамики репликации вирусной РНК, белков и инфекционного ВКЭ в условиях острой и хронической инфекции клеток резервуарных и случайных хозяев вируса.

По своей научно-практической значимости, актуальности и новизне диссертационная работа отвечает требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №482 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор - Ляпунова Н.А. заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02. – вирусология.

Заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии
ФБГОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России доктор медицинских наук, профессор
Сергеев Александр Григорьевич

Екатеринбург, 620028, ул. Репина, д. 3
Тел. 8 (343) 214 8695, e-mail: aldr131250@yandex.ru
04.05.2021 г.

Подпись Сергеева А.Г. заверяю:
Начальник Управления кадровой
политики и правового обеспечения
ФБГОУ ВО УГМУ Минздрава России



Поляк Н.А.