

**Заключение комиссии Диссертационного совета 24.1.255.01, при Федеральном государственном автономном научном учреждении «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) по кандидатской диссертации Тучинской Ксении Константиновны на тему: «Влияние неинфекционных частиц вируса клещевого энцефалита на иммунный ответ и эффективность противовирусных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – Вирусология.**

Научный руководитель:

Карганова Галина Григорьевна – профессор, доктор биологических наук (1.5.10. - Вирусология), заведующий лабораторией биологии арбовирусов Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Диссертация Тучинской Ксенией Константиновной посвящена изучению природы, характеристик и свойств неинфекционных вирусных частиц (ВЧ), образующихся при репродукции вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). Ранее свойства неинфекционных ВЧ флавивирусов были изучены, в основном, для флавивирусов, переносимых комарами. Высокой значимостью представленной работы является то, что впервые показано, что избыток неинфекционных ВЧ в препарате ВКЭ не влиял на динамику заболевания и эффективность вакцины КЭ *in vivo*, однако, такие препараты индуцировали отличный от интактного вируса, гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ. Полученная информация о том, что неинфекционные ВЧ при определенном соотношении с полноценными ВЧ индуцируют более мощный гуморальный иммунный ответ, может быть использована при разработке вакцин и усовершенствовании уже имеющихся вакцинных препаратов. Впервые было показано, что неинфекционные ВЧ в популяции вирулентного ВКЭ при экспериментальном КЭ влияют на бустерный эффект у вакцинированных животных: снижают количество нейтрализующих антител, индуцированных в ответ на заражение, и изменяют их спектр. Полученный факт важен для дальнейшего исследования и разработки эффективных вакцинных препаратов.

Помимо этого, избыток неинфекционных ВЧ оказывал влияние на результаты определения титра нейтрализующих АТ и эффективной концентрации низкомолекулярных противовирусных соединений, что говорит о необходимости стандартизации препаратов вируса по соотношению инфекционных и неинфекционных ВЧ при проведении подобных исследований.

Теоретическая значимость работы заключается в получении новой информации о природе соотношения инфекционных и неинфекционных ВЧ. Был предложен и отработан метод определения доли неинфекционных ВЧ в популяции ВКЭ. Охарактеризованы различными вирусологическими и молекулярно-биологическими методами препараты ВКЭ с избыточным содержанием неинфекционных ВЧ, полученные в результате прогревания или добавления ацидотропных аминов на первых этапах репродукции вируса. Исследование позволило выявить, что доля неинфекционных ВЧ в вирусной популяции зависит от ряда факторов, связанных как со свойствами вируса, так и с системой репродукции вируса. Это позволяет предположить, что природные штаммы также могут отличаться по этому показателю.

Комиссия диссертационного совета отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**определены** основные характеристики незрелых неинфекционных ВЧ, а также неинфекционных ВЧ, полученных путем прогревания;

**представлены** факторы, определяющие долю неинфекционных ВЧ в популяции ВКЭ;

**выявлены** отличия в формировании гуморального иммунного ответа при заражении вирусом с повышенным содержанием неинфекционных ВЧ;

**получены** новые данные о формировании Т-клеточного иммунного ответа при заражении препаратами зрелого и незрелого ВКЭ;

**установлено**, что неинфекционные ВЧ при определенном соотношении с инфекционным вирусом могут выступать как в роли дополнительных индукторов иммунного ответа, так и, напротив, в роли конкурентных мишеней для противовирусных антител и низкомолекулярных противовирусных препаратов;

**использованы** современные методы исследования, применен адекватный дизайн и методы обработки полученных данных, а объем и качество проанализированного материала являются достаточными для решения поставленных задач и получения репрезентативных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автором самостоятельно проведено планирование, организация всех этапов диссертационного исследования; определены цели и задачи, осуществлена систематизация и сбор первичных данных и их статистическая обработка. Результаты исследования представлены на российских и международных конференциях, подготовлены основные публикации по выполненной работе. Диссертация охватывает

основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Использование современных методологических подходов, статистическая обработка данных, объективность в изложении концептуальных положений диссертации, аргументированная интерпретация научных результатов и выводов позволяют считать результаты диссертационного исследования достоверными и обоснованными. В работе были использованы классические вирусологические и молекулярно-биологические методы, включая криоэлектронную микроскопию и высокопроизводительное секвенирование.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости диссертация Тучинской К.К. соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – «Вирусология».

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета 24.1.255.01. Диссертация не содержит недостоверных сведений в опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По материалам диссертации опубликованы 4 научные статьи: 1 – в российском журнале, входящем в Перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК, 3 – в зарубежных журналах, индексируемых в международных системах цитирования (библиографических базах – Web of Science, Scopus, PubMed).

Комиссия диссертационного совета пришла к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным требованием Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК Российской Федерации, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.; №650 от 29.05.2017 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.01.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; №1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

**В качестве ведущей организации рекомендуется утвердить:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

**В качестве официальных оппонентов предлагаются:**



Злобин Владимир Игоревич – Академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Костюшева Анастасия Павловна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетических технологий в создании лекарственных средств Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Заключение подготовили члены комиссии Диссертационного совета 24.1.255.01:

**Председатель комиссии:**

Ведущий научный сотрудник лаборатории полиомиелита и других энтеровирусных инфекций с референс – центром ВОЗ по надзору за полиомиелитом.

ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита)

доктор медицинских наук

О.Е. Иванова

**Члены комиссии:**

Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии вирусов

ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита)

доктор биологических наук

А.С. Гамбарян

Заведующий клиническим отделом

ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита)

профессор, доктор медицинских наук

А.А. Еровиченков

Заведующий лабораторией геморрагических лихорадок

ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита)

доктор медицинских наук

Т.К. Дзагурова

Подписи д.м.н. О.Е. Ивановой, д.б.н. А.С. Гамбарян, проф., д.м.н. А.А. Еровиченкова, д.м.н. Т.К. Дзагуровой, удостоверяю. Ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита)

кандидат биологических наук

«АВ» сентябрь 2022 г.



А.В. Белякова