

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор  
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова  
Плещинский корп. РАН, д.м.н.



О.А. Свитич

*25 ноября* 2022 г

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Тучинской Ксении Константиновны «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».

#### Актуальность темы выполненной работы

Одной из наиважнейших проблем, стоящих перед разработчиками противовирусных вакцин является проблема их безопасности и эффективности. Как оказалось, вирусные частицы в популяции имеют свои антигенные различия, популяция их неоднородна, она содержит не только инфекционные флавивирусные вирионы, но и пулы неинфекционных вирусных частиц, которые обладают уникальными антигенными детерминантами и участвуют в регуляции иммунного процесса. Антигенные различия в структуре вирусных частиц, как оказалось в результате данной диссертационной работы, играют важную биологическую роль. Флавивирусы могут являться возбудителями тяжёлых нейродегенеративных заболеваний. Эти заболевания протекают в форме тяжёлых менингоэнцефалитов и лихорадки с геморрагическими высыпаниями. Род флавивирусов самый многочисленный, он включает в себя более 50 видов вирусов, объединяющих 75 различных флавивирусов. Структурная

гетерогенность их изучена в основном для вирусов, переносимых комарами. В процессе флавивирусной инфекции пул неинфекционных частиц, различных по структуре, может играть важную роль как в патогенезе, так и в иммунном ответе. А, что касается флавивирусов, переносимых клещами такая информация до сих пор отсутствует, нет данных и о роли неинфекционных частиц и их влиянии на эффективность противовирусных средств.

Диссертация Ксении Константиновны Тучинской посвящена изучению неинфекционных вирусных частиц в популяции вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). Тучинской К.К. было показано, что неинфекционные вирусные частицы ранее не изучались с точки зрения их влияния на эффективность противовирусных средств. К.К. Тучинской был предложен метод оценки доли неинфекционных вирусных частиц, проведена оценка биологической активности некоторых типов неинфекционных вирусных частиц в процессе инфекции при экспериментальном КЭ. И показано, что неинфекционные вирусные частицы не влияют на динамику заболевания, эффективность существующей вакцины против КЭ. В то же время, они влияют на спектр и синтез вируснейтрализующих антител после заражения. Кроме того, К.К. Тучинская установила, что помимо способности к индукции гуморального и клеточного иммунитета, неинфекционные вирусные частицы могут служить мишенями противовирусных антител и низкомолекулярных противовирусных соединений, снижая их эффективность.

Данная кандидатская диссертация актуальна, имеет большую теоретическую и практическую значимость в вопросах расширения представлений о структурной гетерогенности популяции флавивирусов, переносимых клещами и содержит важный практический задел, связанный с новыми возможностями дополнительной стандартизации препаратов вируса КЭ по соотношению инфекционных и неинфекционных вирусных частиц с

целью адекватной и объективной постановки эксперимента при разработке противовирусных вакцин.

#### **Связь с планами соответствующей отрасли науки**

Диссертационная работа Тучинской К.К. выполнена в соответствии с основными направлениями современных научных исследований.

**Новизна полученных результатов и выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации,** заключается в том, что К.К. Тучинской впервые было показано, что доля неинфекционных вирусных частиц в популяции флавивирусов зависит от ряда факторов, связанных как с системой репродукции вируса, так и со свойствами отдельных вирусных штаммов. В диссертационной работе Тучинской К.К. продемонстрировано, что неинфекционные вирусные частицы одновременно могут являться дополнительным стимулом активации иммунного процесса, а могут выступать и в роли конкретной мишени для антител и противовирусных препаратов.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные результаты подтвердили важность изучения неинфекционных вирусных частиц, которые составляют заметную долю популяции различных вирусных частиц, в том числе и ВКЭ. Данные исследования указывают на то, что неинфекционные вирусные частицы обладают уникальными антигенными детерминантами и участвуют в регуляции иммунного ответа

Полученные результаты являются основой для дальнейших исследований по изучению структуры неинфекционных вирусных частиц, а также их выявления в природной популяции ВКЭ.

**Личный вклад автора** заключается в непосредственном участии в выполнении всех разделов данного исследования, а также в проведении анализа полученных данных и представлении результатов на конференциях и в виде научных публикаций.

### **Степень достоверности и обоснованности представленных данных**

Обоснованность представленных в диссертационной работе данных обусловлена применением автором различных современных методических подходов для проверки полученных результатов, адекватно подобранных методах статистической обработки полученных данных, а также наличием повторов в экспериментах.

Все это позволяет отметить, что проведённое исследование является оригинальным, завершённым в рамках поставленной цели и задач научно-квалификационным трудом.

### **Достоинства и недостатки содержания и оформления диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 125 страницах компьютерного текста, состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, обзора литературы, главы материалов и методов, результатов исследований и обсуждения, общего заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы, включающего 201 источник литературы. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 51 рисунком. Во введении сформулирована цель исследования: «Целью данной работы было изучение факторов, определяющих долю неинфекционных вирусных частиц в популяции ВКЭ, их влияния на вирулентность вирусных препаратов и формирование иммунного ответа при экспериментальном КЭ, а также изучением влияния отдельных типов неинфекционных ВЧ на эффективность вакцинных противовирусных низкомолекулярных препаратов». Все задачи, которые были запланированы, соответствовали цели исследования и были выполнены в полной мере.

В обзоре литературы приводится описание изученных ранее неинфекционных вирусных частиц, которые присутствуют в популяции различных вирусов, в том числе и флавивирусов, переносимых комарами.

Раздел «материалы и методы» даёт достаточное представление о технической стороне работы, исследование выполнено с использованием как

традиционных вирусологических, так и современных молекулярно-биологических методов.

Глава «Результаты» состоит из десяти разделов, соответствующих изучаемым вирусам и поставленным целям работы. Все результаты сопровождаются информативным материалом в графическом или табличном формате и обсуждением.

В главе «Заключение» К.К. Тучинская обобщает и анализирует результаты исследования, подтверждает важность и актуальность полученных данных, а также указывает возможные области их применения.

Диссертация завершается выводами, которые демонстрируют достижение соискателем цели и поставленных в работе задач.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.5.10. – Вирусология.

#### **Апробация работы и публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 4 научные работы в отечественных и зарубежных изданиях ВАК, и в виде материалов конференций, в том числе международных. Материалы работы представлены и обсуждены на научно-практических конференциях.

#### **Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Тучинской К.К. характеризуется комплексным подходом к решению поставленных задач. Результаты диссертационного исследования получены с помощью современных адекватных методов исследования, обладающих высокой чувствительностью и объективностью регистрации данных. Полученные результаты обработаны с применением общепринятых методов математической статистики, их достоверность подтверждена. Объем материала, использованный в исследовании, достаточен для получения достоверных результатов. Основные выводы, сформулированные автором,

являются логически обоснованными, полученные данные сопоставлены с результатами других исследователей.

Результаты диссертационного исследования послужат основой для продолжения работ по изучению биологической роли неинфекционных вирусных частиц ВКЭ.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Тучинской Ксении Константиновны на тему: «Влияние неинфекционных частиц вируса клещевого энцефалита на иммунный ответ и эффективность противовирусных препаратов», выполненная под руководством профессора, д.б.н. Каргановой Г.Г. и представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – Вирусология, является законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим решение актуальной научной задачи – изучение структурной гетерогенности ВКЭ, что имеет большое теоретическое значение и может способствовать значительному продвижению в этой области.

Диссертация Тучинской К.К. полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», 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.), представляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Тучинская Ксения Константиновна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология».

Отзыв подготовлен доктором биологических наук, главным научным сотрудником лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт

вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАН Юминовой Надеждой Васильевной.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании отдела вирусологии им. О.Г. Анджапаридзе ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, протокол № 3 от 24.10.2022 г.

Главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», доктор биологических наук

Юминова Надежда Васильевна

Подпись доктора биологических наук Юминовой Н.В. заверяю.  
Зам. директора ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова  
кандидат медицинских наук



О.В. Артемьева  
*O.V. Artemyeva*

Адрес: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Российской академии наук, 105064, Российская Федерация, Москва, Малый Казенный пер, дом 5А. Тел.: +7 (495) 917-49-00. Факс +7 (495) 917-49-00, <http://www.instmech.ru/>, e-mail: [mech.inst@mail.ru](mailto:mech.inst@mail.ru)