

**Заключение комиссии Диссертационного совета 24.1.255.01, на базе Федерального государственного автономного научного учреждения «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) по диссертации Баюровой Екатерины Олеговны на тему: «Экспериментальная модель для функциональной оценки иммунного ответа на кандидатные ДНК-вакцины против ВИЧ-1», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология»**

Научный руководитель:

Беликова-Исагулянц Мария Георгиевна — кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярного патогенеза хронических вирусных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация Баюровой Екатерины Олеговны посвящена созданию экспериментальной модели для функционального исследования протективных свойств разрабатываемых вакцин против ВИЧ-1 на примере ДНК-вакцинных конструкторов. Разработанная модель основана на производных высокотуморогенной клеточной линии продуцирующих антигены ВИЧ-1: обратной транскриптазе (ОТ), интегразе (ИН) и протеазе (ПР). Ранее модели такого типа были охарактеризованы и использованы для тестирования вакцин против других вирусных инфекций, таких как инфекция вирусом папилломы человека, инфекция вирусом гепатита С, однако создание и использование таких моделей для вакцин против ВИЧ-1 описано не было. В ходе работы впервые была продемонстрирована возможность использования *ex vivo* биолюминесцентного сигнала для оценки миграции опухолевых клеток в дистальные органы, а также применимость параметра миграции опухолевых клеток при оценке эффективности индуцированного иммунного ответа. Высокой значимостью данной работы является то, что разработанная модель была испытана и на основе панели вирусных антигенов, индуцирующих различные типы иммунного ответа, как без, так и с мутациями лекарственной устойчивости (ЛУ). Было показано, что индуцированный иммунный ответ обладает разной степенью протективности, несмотря на высокую иммуногенность плазмидных конструкторов при ДНК-иммунизации, что подтверждает целесообразность использования моделей такого типа до перехода к следующим фазам клинических исследований.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что показана возможность применения моделей на основе сингенных клеточных линий мышей, продуцирующих вирусный антиген, для оценки эффективности вакцин против ВИЧ-1, включая ЛУ-варианты вируса. В работе продемонстрирована важность включения мутаций, приводящих к аминокислотным заменам в вирусных Т-клеточных эпитопах, в состав прототипных вакцин и при создании линий клеток, экспрессирующих данные антигены. Было установлено, что иммунный ответ, направленный против фермента

ВИЧ-1 без мутаций ЛУ, теряет эффекторный потенциал за счет неспособности распознать Т-клеточный эпитоп в участке мутации ЛУ, вместо этого повышая туморогенную и миграционную/метастатическую активность опухолевых клеток. Результаты диссертационного исследования позволяют предположить, что ОТ является относительно сильным иммуногеном, пригодным для включения в кандидатную вакцину против ЛУ ВИЧ-1, ПР является относительно сильным Т-клеточным иммуногеном, потенциально пригодным для включения в кандидатную вакцину против ЛУ ВИЧ-1 при условии корректного подбора включаемых мутаций ЛУ, а ИН является относительно слабым иммуногеном, не эффективным для включения в кандидатную вакцину против ЛУ ВИЧ-1.

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

**определены** оптимальные параметры и показатели мониторинга разработанной модели на основе производных клеточной линии, продуцирующих антигены ВИЧ-1;

**установлено**, что экспрессия белков ВИЧ-1 не снижает туморогенный и миграционный потенциал опухолевых клеток;

**представлены** данные, подтверждающие, что мутации ЛУ связаны не только с уходом от ингибирования антиретровирусными препаратами, но и с уходом от иммунного ответа;

**выявлены** наиболее перспективные антигены ВИЧ-1 для включения в кандидатные вакцины против ЛУ ВИЧ-1;

**получены** новые данные о специфичности и функциональной эффективности Т-клеточного и антительного иммунного ответа при иммунизации ДНК-конструктами, кодирующими антигены ВИЧ-1;

**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 молекулярно-биологические, иммунологические методы, а также методы работы с лабораторными животными.

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. Достоверность результатов подтверждена корреляцией полученных практическими методами данных с теоретическими заключениями. Текст диссертации представленный в диссертационный совет идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

По материалам диссертации опубликованы 3 научные статьи 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, по объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости 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.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.01.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; с изменениями в действующей ред. от 18.03.2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, ученой степени кандидата 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:**

Карпенко Лариса Ивановна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела биоинженерии Федерального бюджетного учреждения науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Евтушенко Екатерина Алексеевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник кафедры вирусологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

**Заключение:** комиссия Диссертационного совета 24.1.255.01 рекомендует диссертацию Баюровой Екатерины Олеговны на тему: «Экспериментальная модель для функциональной оценки иммунного ответа на кандидатные ДНК-вакцины против ВИЧ-1» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология» принять к защите.

Заключение подготовили члены комиссии Диссертационного совета 24.1.255.01:

**Председатель комиссии:**

Ведущий научный сотрудник лаборатории  
клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов  
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»  
(Институт полиомиелита),  
доктор биологических наук

 С.В. Ожерелков

**Члены комиссии:**

Профессор кафедры вирусологии биологического факультета  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет  
имени М.В. Ломоносова»,  
доктор биологических наук

 Н.А. Никитин

Заведующий лабораторией геморрагических лихорадок  
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»  
(Институт полиомиелита),  
доктор медицинских наук

 Т.К. Дзагурова

Подписи д.б.н. С.В. Ожерелкова, д.б.н. Н.А. Никитина, д.м.н. Т.К. Дзагуровой,  
удостоверяю.

Ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»  
(Институт полиомиелита)  
кандидат биологических наук

  
А.В. Белякова

«» августа 2023 г.

