

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.255.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТКИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ИМ. М.П. ЧУМАКОВА РАН» (ИНСТИТУТ ПОЛИОМИЕЛИТА) МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 06.11.2024 г. № 27

О присуждении Ивину Юрию Юрьевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль секьюрити-белков L и 2A вируса энцефаломиокардита в развитии клеточной патологии» по специальности 1.5.10. Вирусология принята к защите 28.08.2024 г. (Протокол заседания № 23) диссертационным советом 24.1.255.01, созданным на базе ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (108819, г. Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1), Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о выдаче разрешения на создание диссертационного совета №188 от 10 марта 2021 г.

Соискатель Ивин Юрий Юрьевич, 02.09.1988 года рождения.

В 2011 году Ивин Ю.Ю. окончил ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет биоинженерии и биоинформатики, присвоена квалификация - «Специалист по биоинженерии».

В 2014 году Ивин Ю.Ю. окончил аспирантуру факультета биоинженерии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова» по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки» по специальности 03.01.03. – «Молекулярная биология», работает в должности научного сотрудника лаборатории биохимии ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Диссертация выполнена в лаборатории биохимии ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Научный руководитель – Ишмухаметов Айдар Айратович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Официальные оппоненты:

Забережный Алексей Дмитриевич – доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности».

Иванов Александр Владимирович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией биохимии вирусных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Зверевым Виталием Васильевичем, доктором биологических наук, профессором,

академиком РАН, научным руководителем Института, указала на то, что диссертация Ивина Юрия Юрьевича на тему: «Роль секьюрити-белков L и 2A вируса энцефаломиокардита в развитии клеточной патологии», является законченным - научно-квалификационным исследованием, полученные диссертантом данные о влиянии белков L и 2A EMCV-1 на синтез клеточных и вирусных белков и выбор типа клеточной смерти при вирусной инфекции имеют фундаментальное значение для понимания процессов, протекающих в клетке, зараженной представителями рода *Cardiovirus*. В диссертации показано, что ингибирование программы апоптоза и нарушение функционирования секьюрити-белков подавляет развитие цитопатологических процессов при сохранении способности вируса к размножению. Это наблюдение не только раскрывает природу гибели клетки при вирусной инфекции, но также имеет потенциальную практическую значимость, так как может положить начало новому комплексному подходу к лечению вирусных заболеваний. Диссертация Ивина Юрия Юрьевича на тему: «Роль секьюрити-белков L и 2A вируса энцефаломиокардита в развитии клеточной патологии», соответствует требованиям, установленным в пп. 9-14, 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.; №101 от 26.01.2023 г.; с изменениями в действующей ред. №62 от 25.01.2024 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 3 работы, из них 1 работа в рецензируемом научном издании, рекомендованном ВАК, 2 работы в зарубежных журналах, индексируемых в международных системах Web of Science, Scopus, PubMed.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. Suppression of Injuries Caused by a Lytic RNA Virus (Mengovirus) and Their Uncoupling from Viral Reproduction by Mutual Cell/Virus Disarmament/ O. V. Mikitas, **Y.Y. Ivin**, S.A. Golyshev [et al.] // Journal of Virology. – 2012. – Vol. 86. – № 10. – P. 5574-5583. DOI: 10.1128/JVI.07214-11. (Web of Science, Scopus, Pub Med, Q - 1).

2. Роль белков L и 2A вируса энцефаломиокардита типа 1 в ингибировании синтеза клеточных белков и накоплении вирусных белков при инфекции / **Ю.Ю. Ивин**, А.А. Бутусова, Е.Е. Гладнева [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2023. – Vol. 68. – № 5. – P. 428-444. DOI: 10.36233/0507-4088-195. (БАК, К - 1).

3. Comprehensive Elucidation of the Role of L and 2A Security Proteins on Cell Death during EMCV Infection / **Y. Ivin**, A. Butusova, E. Gladneva [et al.] // Viruses. – 2024. – Vol. 16. – № 2. – P. 280. DOI: 10.3390/v16020280. (Web of Science, Scopus, Pub Med, Q1).

В опубликованных работах приведены результаты экспериментов по изучению роли белков L и 2A вируса энцефаломиокардита 1 серотипа (EMCV-1) в запуске программируемой клеточной гибели при инфекции и их влиянии на синтез белков зараженных клеток. Описан экспериментальный подход к изучению свойств секьюрити-белков, который заключается в конструировании мутантных вирусов, лишенных активных исследуемых белков и последующем получении адаптированных экспериментальных мутантных пулов. Показана возможность ингибирования процесса гибели зараженных клеток путем одновременной инактивации секьюрити-белков и подавлении запуска клеточных каспазных каскадов. Приведены экспериментальные доказательства отсутствия влияния белка 2A на течение трансляционных процессов зараженных клеток HeLa и ВНК-21.

Недостовверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствуют. Авторский вклад в опубликованных работах соискателя составляет около 90 %.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы:

1. Комаровой Татьяны Валерьевны - доктора биологических наук, заведующего лабораторией генетического контроля устойчивости к стрессам ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН»;

2. Гущина Владимира Алексеевича - доктора биологических наук, руководителя отдела эпидемиологии, заведующего лабораторией механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России;

3. Бардиной Марьяны Владимировны - кандидата биологических наук, научного сотрудника лаборатории моделирования и терапии наследственных заболеваний ФГБУН «Института биологии гена Российской академии наук»;

4. Девяткина Андрея Андреевича - кандидата биологических наук, заведующего лабораторией вычислительных методов в биомедицине ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт»;

5. Анисенко Андрея Николаевича - кандидата биологических наук, доцента химического факультета ФГБОУ ВО «Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова»

В отзывах отмечено, что в ходе диссертационного исследования научно обоснована и наглядно показана функциональная роль белков L и 2A вируса энцефаломиокардита в регуляции синтеза клеточных и вирусных белков, а также в модификации клеточной смерти в ходе инфекции. Показана и описана возможность ингибирования процесса гибели клеток при инфицировании вирусом энцефаломиокардита путем одновременного подавления функционирования секьюрити-белков и развития апоптотической программы. Все полученные результаты, выводы, вынесенные на защиту положения, а также практические рекомендации подтверждаются показанными в работе экспериментальными данными, выбором современных методов исследований, которые соответствуют задачам диссертационной работы в целом и отдельных ее этапов.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их компетентностью в вопросах рассмотренной диссертации, большим опытом работы в изучении различных вопросов вирусологии, в том числе, молекулярных основ взаимодействия вирусных патогенов с системами клеток эукариот.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан подход для изучения функций вирусных белков, относящихся к группе секьюрити-белков или факторов вирулентности. Подход заключается в конструировании мутантных вирусов и их адаптации к используемой экспериментальной клеточной модели для получения эффективно размножающихся экспериментальных вирусных пулов;

предложена стратегия экспериментальной работы с мутантными вирусами с целью изучения функций вирусных белков. Стратегия заключается в проведении адаптации вирусных мутантов к используемым клеточным линиям с целью минимизации возможных эффектов, связанных с общим снижением эффективности продукции полученного мутантного вируса;

доказана факультативная роль секьюрити-белков L и 2A EMCV-1 в репликации вирусного генома и накоплении инфекционных частиц;

введено фундаментальное свойство использованной экспериментальной системы: отсутствие прямой корреляции между эффективным вирусным размножением литического вируса EMCV-1 и гибелью зараженных клеток;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны утверждения, что белок L способствует специфическому ингибированию синтеза клеточных белков и ингибирует развитие неспецифического подавления общей трансляции в инфицированных клетках HeLa, белок 2A EMCV-1 не участвует в регуляции синтеза клеточных белков в зараженных клетках;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы генетической инженерии и вирусологии, которые позволили получить высоковирулентные мутантные штаммы для проведения

исследований, обладающие в 100 - 1000 раз большей способностью к накоплению инфекционных вирусных частиц, чем в аналогичных исследованиях;

изложены аргументы, подтверждающие запуск каспазозависимой гибели зараженных клеток ВНК-21, HeLa и RD при ингибировании активности белка 2A EMCV-1. При ингибировании функций белка L каспазозависимая гибель активируется при инфекции клеток HeLa и RD;

раскрыта возможность ингибирования запуска клеточной гибели при инфекции EMCV-1 при одновременном подавлении активации каспаз и функционирования секьюрити-белков, играющих антиапоптозную роль в зараженных клетках. Наступление фенотипических признаков гибели зараженной клетки может быть отсрочено на 4 – 6 ч;

изучена новая форма клеточной гибели при кардиовирусной инфекции, которая характеризуется как апоптотическими, так и некротическими чертами.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен экспериментальный подход для изучения вирусных секьюрити-белков, заключающийся в использовании адаптированных высоковирулентных штаммов, мутантных по исследуемым белкам, и сравнении их свойств между собой и со штаммом дикого типа;

определены подходы для получения вирусов семейства *Picornaviridae* рода *Cardiovirus*, обладающих аттенуационным фенотипом, которые могут выступить основой для получения новых живых вакцин против заболеваний, вызванных кардиовирусами;

представлены практические рекомендации по получению вирусов различных групп, мутантных по интересующему белку, с целью изучения его функциональных особенностей. Следует придерживаться стратегии, которая заключается в адаптации полученного вирусного мутанта к используемой культуре клеток, что позволит минимизировать возможные эффекты, связанные с общим снижением эффективности продукции полученного мутантного вируса;

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

в ходе выполнения экспериментальной работы накоплен достаточный объем данных, необходимых для получения достоверных результатов. Методы статистической обработки подобраны адекватно, эксперименты проведены на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов генетической инженерии, молекулярной биологии, клеточной биологии и вирусологии;

теория исследования построена на известных проверенных литературных данных и согласуется с современными опубликованными работами по теме диссертации;

идея исследования базируется на скрупулезном анализе данных литературы и выявлении несоответствий в описанных результатах некоторых исследователей;

использовано сравнение авторских данных с данными, полученными на протяжении более 30 лет ведущими зарубежными исследователями, опубликованными в высокорейтинговых научных изданиях;

установлено, что результаты исследований согласуются с данными других авторов, полученными в различных экспериментальных системах;

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 международных конференциях. 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. Автором сформулированы основные положения и выводы диссертации. С участием автора подготовлены основные публикации по материалам исследования в рецензируемых научных изданиях,

одобренных ВАК. Все выводы диссертации и положения, выносимые на защиту, логично выстроены на основе полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Ивин Ю.Ю. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании 6 ноября 2024 г. диссертационный совет принял решение: за успешное решение научной задачи по изучению роли секьюрити-белков L и 2A вируса энцефаломиокардита в развитии программируемой клеточной гибели и модификации процессов синтеза белков в зараженных клетках, имеющее существенное значение для развития биологической науки и, в частности, вирусологии, присудить Ивину Ю.Ю. учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук по специальности 1.5.10. Вирусология, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель (заместитель председателя)
диссертационного совета 24.1.255.01
профессор, доктор медицинских наук

Ткаченко Евгений Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.255.01
кандидат биологических наук



Беякова Алла Владимировна

«6» ноябрь 2024 г.