Заключение комиссии диссертационного совета 24.1.255.01 на базе Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) по диссертации Назаренко Алины Сергеевны на тему: «Онколитический потенциал некоторых арбовирусов на моделях опухолей поджелудочной железы и глиобластомы», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология

Научный руководитель:

Колясникова Надежда Михайловна — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Диссертационная работа Назаренко Алины Сергеевны представляет собой фундаментальное исследование, направленное на изучение онколитической активности арбовирусов (вирусов желтой лихорадки (штамм 17D), клещевого энцефалита (штамм Софьин) и везикулярного стоматита (штамм Индиана)) в отношении глиобластомы и аденокарциномы протоков поджелудочной железы, в том числе с применением комбинированной терапии с другими методами лечения (фотодинамическая терапия). Помимо этого, важным аспектом данной работы является скрининг противоопухолевой активности вирусов желтой лихорадки и клещевого энцефалита на опухолевых клеточных линиях различной этиологии. Методологическая основа работы заключалась в выявлении онколитического потенциала исследуемых арбовирусов в сравнении с хорошо охарактеризованными полиовирусом и вирусом везикулярного стоматита на клеточных линиях опухолей поджелудочной железы, толстой кишки, молочной железы, легкого, нейробластомы, астроцитомы и глиобластомы, оценке противоопухолевой активности вируса желтой лихорадки (штамм 17D) на модели аденокарциномы протоков поджелудочной железы *in vitro* и *in vivo*, в том числе на сингенной модели Pan02, исследовании комбинированной терапии вирусом везикулярного стоматита совместно с фотодинамической терапией на 2D и 3D моделях глиобластомы.

Впервые в одном исследовании проведена оценка чувствительности опухолевых клеточных линий к штамму 17D вируса желтой лихорадки и штамму Софьин вируса клещевого энцефалита. Было установлено, что большинство исследуемых клеточных линий не чувствительны или слабо чувствительны к вирусу клещевого энцефалита (штамм Софьин), несмотря на способность вируса к репродукции в исследуемых опухолевых клеточных культурах. Впервые

продемонстрировано, что вирус желтой лихорадки проявляет онколитическую активность на широком спектре человеческих опухолевых клеток, включая клеточные линии опухолей толстой кишки, молочной железы, аденокарциному легкого, аденокарциному протоков поджелудочной железы, нейробластому и астроцитому, а клеточные линии человеческой глиобластомы остаются устойчивы к онколитическому действию как вируса желтой лихорадки, так и вируса клещевого энцефалита. Впервые установлено, что вирус желтой лихорадки (штамм 17D) способен к репродукции, эффективному лизису или ингибированию роста клеточных линий аденокарциномы протоков поджелудочной железы человека. В эксперименте на мышиной клеточной линии аденокарциномы поджелудочной железы Pan02 показано, что вирус желтой лихорадки способен к ингибированию ее роста без видимого лизиса. На сингенной модели Pan02 впервые показано, что вирус желтой лихорадки (штамм 17D) обладает противоопухолевой активностью *in vivo*, виротерапия иммунизированных мышей приводила к значительному увеличению медианы выживаемости. В работе впервые исследована комбинированная терапия штаммом Индиана вируса везикулярного стоматита совместно с фотодинамической терапией. Получен уникальный комплекс ВВС-протопорфирин IX, содержащий фотосенсибилизатор на поверхности вируса везикулярного стоматита. Был разработан протокол, предполагающий последовательное введение фотосенсибилизатора и вируса с интервалом в 24 часа, что усилило эффекты комбинированной терапии на мышиной модели.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что в результате скрининга онколитической активности штамма 17D вируса желтой лихорадки установлен его высокий потенциал как онколитического агента в отношении опухолей толстой кишки, молочной железы, аденокарциномы легкого, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейробластомы, астроцитомы и выявлено отсутствие эффективности в отношении глиобластомы, для штамма Софьин вируса клещевого энцефалита было выявлено отсутствие или ограниченная онколитическая активность при активной репродукции вируса в большинстве исследуемых клеточных культур. Эта особенность может стать основой изучения механизмов вирусного онколиза представителей семейства флавивирусов. В результате изучения онколитического действия штамма 17D вируса желтой лихорадки на клеточных линиях аденокарциномы протоков поджелудочной железы были выявлены лизис или ингибирование роста культуры. Продемонстрированный противоопухолевый потенциал штамма 17D вируса желтой лихорадки на сингенной модели Pan02 позволяет отметить его как перспективный онколитический вирус в отношении аденокарциномы протоков поджелудочной железы. Для терапии глиобластом показан перспективный подход

синергии штамма Индиана вируса везикулярного стоматита и фотодинамической терапии. Также, несмотря на неэффективность полученного комплекса ВВС-протопорфирин IX, показано, что вирус способен сохранять свою инфекционность после взаимодействия с малыми молекулами. Благодаря этому возможно получение комплексов ВВС с другими малыми молекулами, которые обладают противоопухолевой активностью, но при этом не мешают репродукции вируса.

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

определены особенности чувствительности человеческих и мышиных опухолевых клеточных линий различного происхождения (нейробластомы, астроцитомы, аденокарциномы молочной железы, опухолей толстой кишки, карциномы легкого, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, глиобластомы) к онколитическому действию штаммов 17D вируса желтой лихорадки и Софьин вируса клещевого энцефалита;

установлено, что вирус желтой лихорадки (штамм 17D) обладает онколитическим потенциалом в отношении опухолей толстой кишки, молочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы легкого, астроцитомы и нейробластомы, в то время как вирус клещевого энцефалита (штамм Софьин) оказывает лишь ограниченное онколитическое действие на данные клеточные линии, за исключением опухолей толстой кишки;

показано, что вирус желтой лихорадки (штамм 17D) способен к лизису или ингибированию роста клеток аденокарциномы протоков поджелудочной железы человека и мыши;

выявлено, что внутриопухолевое введение вируса желтой лихорадки (штамм 17D) приводит к задержке роста аденокарциномы протоков поджелудочной железы мыши Pan02 у сингенных иммунокомпетентных мышей, при этом предварительная иммунизация животных усиливает противоопухолевый эффект, а многократная виротерапия усиливает инфильтрацию опухоли иммунными клетками, хотя и сопровождается снижением медианы выживаемости, что требует дальнейшего изучения;

получены данные, демонстрирующие, что последовательное (с интервалом 24 часа) введение вируса везикулярного стоматита (штамм Индиана) и фотосенсибилизатора протопорфирина IX усиливает цитотоксическое действие комбинированной терапии на клеточные линии и 3D-сфероиды глиобластомы человека (LN-229 и T98G) по сравнению с монотерапией вирусом.

использованы современные методы исследования: вирусологические, молекулярно-биологические, гистологические и клинико-лабораторные; применен адекватный дизайн и статистические 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. Диссертантом самостоятельно проведен всесторонний анализ отечественных и зарубежных научных публикаций по теме исследования; автор принимал непосредственное участие в реализации всех экспериментальных исследований и самостоятельно провел анализ полученных данных. Все результаты исследования, представленные в работе, изложены и интерпретированы лично автором; научные статьи и презентационные материалы разработаны автором либо созданы при его непосредственном активном участии.

Вклад соавторов заключается в помощи при проведении экспериментов на сингенной модели Pan02 и при использовании системы прижизненного мониторинга клеточной пролиферации xCELLigence Real-Time Cell Proliferation Measurement, проведении гистологического анализа и синтеза протопорфирина IX. Результаты исследования представлены на российских и международных конференциях, подготовлены основные публикации по выполненной работе. Диссертационная работа полноценно раскрывает основные аспекты заявленной научной проблемы и демонстрирует внутреннее единство, что подтверждается продуманной структурой исследования, согласованной методологической базой, сквозной концептуальной линией, а также логической взаимосвязью сформулированных выводов.

Обоснованность и достоверность полученных в диссертации результатов подкрепляются применением современных методологических подходов, статистической обработкой данных, непредвзятым раскрытием концептуальных положений работы, а также интерпретацией научных результатов и выводов. В работе были использованы классические методы вирусологии, современные молекулярно-биологические, гистологические методы, а также методы работы с 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). Проведенный анализ отчета системы «Антиплагиат.Эксперт» показал, что автором рукописи диссертации были правомерно использованы ранее опубликованные тексты в объемах, оправданных

целями цитирования, с указанием необходимых ссылок на используемые источники информации и соблюдением авторских прав правообладателей. Неправомерных совпадений нет. Другие показатели распределены следующим образом: цитирования – 0,53%; самоцитирования – 7,63%, оригинальность – 91,84%. Долю уникального авторского текста в работе следует определять как сумму показателей самоцитирования и оригинальности, что составляет 99,47%.

По материалам диссертации опубликованы 4 научные публикации: 1 научная публикация в рецензируемом научном издании, рекомендованном ВАК, 3 научные публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных – Web of Science, Scopus, PubMed, приравненных к журналам, рекомендованных ВАК.

Комиссия диссертационного совета пришла к выводу о том, что диссертация Назаренко Алины Сергеевны на тему: «Онколитический потенциал некоторых арбовирусов на моделях опухолей поджелудочной железы и глиобластомы», представляет собой научно-квалификационную работу, по объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости соответствует требованиям, установленным в пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690, 26.01.2023 г. №101, 18.03.2023 г. №415, 26.10.2023 г. №1786, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 №1382, от 18.07.2026 №905 ред. от 18.07.2026 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, ученой степени кандидата наук.

В качестве официальных оппонентов рекомендуются:

Рихтер Владимир Александрович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией биотехнологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре Сибирского отделения Российской академии наук (Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8).

Липатова Анастасия Валерьевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пролиферации клеток Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32, стр. 1).

В качестве ведущей организации рекомендуется назначить:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, дом 18).

Заключение: комиссия Диссертационного совета 24.1.255.01 рекомендует диссертацию Назаренко Алины Сергеевны на тему: «Онколитический потенциал некоторых арбовирусов на моделях опухолей поджелудочной железы и глиобластомы», представленную 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:
Заведующий лабораторией биологии арбовирусов
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита),
профессор, доктор биологических наук Г.Г. Карганова

Члены комиссии:
Заведующий лабораторией полиомиелита и других
энтеровирусных инфекций с референс-центром ВОЗ
по надзору за полиомиелитом
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита),
доктор биологических наук Л.И. Козловская

Ведущий научный сотрудник лаборатории
молекулярной биологии вирусов
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита),
доктор медицинских наук А.П. Иванов

Подписи: проф., д.б.н. Г.Г. Каргановой, д.б.н. Л.И. Козловской, д.м.н. А.П. Иванова, заверяю. Ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита),
кандидат биологических наук А.В. Белякова

«30» сентября 2026 г.