

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. генерального директора ФГАНУ  
«Федеральный научный центр  
исследований и разработки  
иммунобиологических препаратов

им. М.П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита)

академик РАН, профессор, д.м.н.



А.А. Ишмухаметов

2026 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного научного учреждения  
«Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических  
препаратов им. М.П. Чумакова РАН»  
(Институт полиомиелита).

Диссертация Назаренко Алины Сергеевны на тему: «Онколитический потенциал некоторых арбовирусов на моделях опухолей поджелудочной железы и глиобластомы», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология, выполнена в лаборатории 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).

В период подготовки диссертации соискатель Назаренко А.С. с 2021 г. начала свою трудовую деятельность в должности лаборанта-исследователя, с 2022 г. по настоящее время занимает должность младшего научного сотрудника лаборатории 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).

В 2017 г. Назаренко А.С. окончила программу бакалавриата Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский технологический университет» по направлению подготовки 18.03.01 «Химическая технология».

В 2019 г. Назаренко А.С. окончила магистратуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология».

В 2024 г. Назаренко А.С. окончила очную аспирантуру ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) по направлению подготовки 30.06.00 Фундаментальная медицина (специальность 03.02.02. Вирусология) (справка о сдаче кандидатских экзаменов №72 от 11.12.2024 г., справка об обучении №71 от 11.12.2024 г.).

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).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Назаренко Алины Сергеевны является завершенным научным исследованием, выполненным на высоком современном научном уровне. В диссертации была проведена оценка чувствительности опухолевых клеточных линий к штаммам 17D вируса желтой лихорадки (ВЖЛ) и Софьин вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) в сравнении с другими онколитическими вирусами (штаммом Индиана вируса везикулярного стоматита (ВВС) и штаммом Сэбина полиовируса), оценено онколитическое действие штамма 17D ВЖЛ на сингенной модели аденокарциномы протоков поджелудочной железы PAN02, а также исследовано комбинированное действие штамма Индиана ВВС и фотодинамической терапии на глиобластома.

#### **Актуальность работы**

Аденокарцинома протоков поджелудочной железы (PDAC) и глиобластома характеризуются крайне низкой пятилетней выживаемостью пациентов из-за недостаточной эффективности существующих методов лечения. Одним из факторов неблагоприятного прогноза для пациентов с PDAC и глиобластомой является высокая степень иммуносупрессии данных опухолей. В этом отношении онколитические вирусы являются перспективным классом противоопухолевых агентов из-за их способности не только селективно инфицировать и лизировать опухолевые клетки, а также модулировать микроокружение опухоли, способствуя активации противоопухолевого иммунитета. На данный момент различные варианты аденовирусов, вируса простого герпеса первого типа, реовируса, полиовируса и других вирусов находятся на стадии клинических испытаний для лечения как глиобластом, так и PDAC. Еще одним кандидатом в онколитические вирусы могут стать представители флавивирусов, противоопухолевые свойства которых на данный момент мало изучены. В контексте онколитической виротерапии флавивирусы представляются весьма перспективными из-за их высокой иммуногенности, удобного для модификации генома, безопасности некоторых вакцинных штаммов (например, штамма 17D ВЖЛ), а также их способности преодолевать гематоэнцефалический барьер, что критически важно при лечении

глиобластом. Помимо поиска непосредственных кандидатов еще одной важной фундаментальной задачей является изучение механизмов вирусного онколиза, и в этом контексте также можно использовать представителей семейства флавивирусов.

Однако, несмотря на уже имеющийся определенный успех применения онколитических вирусов, в качестве монотерапии они не способны привести к полному излечению пациента. Было показано, что комбинация онколитической виротерапии с традиционными и новыми методами лечения значительно усиливает противоопухолевые эффекты по сравнению с монотерапией одним из методов. Перспективным подходом является сочетание фотодинамической терапии и онколитической виротерапии. В этом случае активные формы кислорода, генерируемые фотосенсибилизатором, облегчают проникновение вируса в ткани опухоли, усиливают его репликацию, способствуют изменению микроопухолевого окружения и повреждению сосудистой сети опухоли. Однако на данный момент исследований по подобному подходу крайне мало.

Таким образом, изучение онколитических свойств представителей семейства флавивирусов, а также синергии онколитических вирусов с фотодинамической терапией является важной фундаментальной задачей.

#### **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

В рамках подготовительного этапа автором был осуществлён самостоятельный всесторонний анализ актуальных научных публикаций, включая как отечественные, так и зарубежные источники. Автор принимал непосредственное участие в реализации всех экспериментальных исследований и самостоятельно произвел анализ полученных данных. Все результаты исследования, представленные в работе, изложены и интерпретированы лично автором. Все научные статьи и презентационные материалы были либо разработаны непосредственно автором, либо созданы при его активном участии в процессе их подготовки.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Материалы исследования были представлены и обсуждены в докладах на 8 научно-практических конференциях и саммитах, включая международные: Конференция молодых ученых и специалистов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва (2 сентября 2022), Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» Москва (10-21 апреля 2023), Конференция, посвященная 300-летию РАН ФГБНУ «Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва (20-21 апреля 2023), Конференция молодых ученых и специалистов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва (23-24 ноября 2023), Конференция молодых ученых и специалистов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва (28-29 ноября 2024), Всероссийская научная молодежная школа-конференция. ФИЦ ХФ РАН Химия, Физика, Биология: Пути Интеграции, Москва (23-25 апреля 2025), Саммит разработчиков лекарственных препаратов Сириус Биотех 2025, Сочи (1-23 мая 2025), Конференция молодых ученых и

специалистов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва (28 ноября 2025), Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» Москва (10-25 апреля 2026).

### **Научная новизна**

В работе впервые проведена оценка чувствительности опухолевых клеточных линий к штаммам 17D ВЖЛ и Софьин ВКЭ. Были выявлены как преимущества, так и недостатки исследуемых вирусов в сравнении с другими широко известными онколитическими вирусами (штаммом Индиана ВВС и штаммом Сэбина полиовируса).

Впервые установлено, что штамм 17D ВЖЛ способен к репродукции, эффективному лизису или ингибированию роста опухолевых клеточных линий PDAC. На сингенной модели Рап02 впервые показано, что штамм 17D ВЖЛ обладает противоопухолевой активностью *in vivo*, и виротерапия иммунизированных мышей приводит к значительному увеличению медианы выживаемости. Выдвинуто предположение, что положительный эффект от терапии ВЖЛ имеет иммуноопосредованный характер.

В работе впервые исследована комбинированная терапия штаммом Индиана ВВС совместно с фотосенсибилизатором. Получен уникальный инфекционный комплекс ВВС-протопорфирин IX, содержащий фотосенсибилизатор на поверхности ВВС, а также разработан протокол, предполагающий не одновременное, а последовательное введение фотосенсибилизатора и вируса с интервалом в 24 ч для усиления эффектов комбинированной терапии.

### **Практическая значимость**

В результате скрининга онколитической активности штамма 17D ВЖЛ установлен его высокий потенциал как онколитического агента в отношении опухолей толстой кишки, молочной железы, аденокарциномы легкого, PDAC, нейробластомы и астроцитомы. Анализ онколитической активности штамма Софьин ВКЭ на широком спектре опухолевых клеточных линий позволил выявить отсутствие или ограниченную онколитическую активность при активной репродукции вируса в большинстве исследуемых культур.

Продемонстрированный противоопухолевый потенциал штамма 17D ВЖЛ на сингенной модели Рап02 позволяет отметить его как перспективный онколитический вирус. При этом, гипотеза об ингибировании роста опухоли иммуноопосредованным образом имеет особое значение, ведь в таком случае ВЖЛ способен модулировать микроопухолевое окружение.

Изученная синергия ВВС и фотодинамической терапии позволяет сделать вывод о перспективности данного подхода для терапии глиобластом. Также, несмотря на неэффективность полученного комплекса ВВС-протопорфирин IX показано, что вирус способен сохранять свою инфекционность после взаимодействия с малыми молекулами. Благодаря этому факту возможно получение инфекционных комплексов ВВС с другими малыми молекулами.

### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 1.5.10. Вирусология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 3 «Исследование морфологии и морфогенеза вирусов, особенностей репродукции вирусов и их взаимоотношений с восприимчивыми к вирусам клеткам. Стратегия вирусного генома», 5 «Проблемы генной инженерии, использования вирусов как векторов для доставки ксеногенного и дополнительного генетического материала в восприимчивую клетку. Вирусы как инструмент генной терапии. Создание химерных вирусных частиц с заданными свойствами» и 6 «Проблемы патогенности вирусов, цитопатологии инфицированных вирусом клеток и тканей, изучение патогенеза вирусных инфекций, путей проникновения вируса в организм и распространения вирусов в организме» паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Научная деятельность Назаренко А.С. отражена в 10 научных работах, по теме диссертационного исследования опубликовано 4 научные статьи (3 научные статьи и 1 научный обзор), в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК, а также изданиях, индексируемых в международных библиографических базах данных Web of Science, Scopus, RSCI, PubMed. Публикации соответствуют требованиям категорирования журналов, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертационного исследования.

Научные результаты диссертации представлены в следующих научных статьях:

**1. Nazarenko, A.S.,** Biryukova, Y.K., Trachuk, K.N., Orlova, E.A., Vorovitch, M.F., Pestov, N.B., Barlev, N.A., Levaniuk, A.I., Gordeychuk, I.V., Lunin, A.S., Demyashkin, G. A., Shegai, P. V., Kaprin, A. D., Ishmukhametov, A. A., Kolyasnikova, N. M. / Immunotherapeutic Potential of the Yellow Fever Virus Vaccine Strain 17D for Intratumoral Therapy in a Murine Model of Pancreatic Cancer // *Vaccines* – 2025 – V. 13. – N. 1. – P. 40. DOI: 10.3390/vaccines13010040 (Web of Science, Scopus, PubMed, Q2). 1,375/0,092 п.л.

**2. Nazarenko, A.S.,** Shkirdova, A.O., Orlova, E.A., Biryukova, Y.K., Vorovitch, M.F., Kolyasnikova, N.M., Ishmukhametov, A.A., Tyurin, V.S., Zamilatskov, I.A. / Viral-Porphyrin Combo: Photodynamic and Oncolytic Viral Therapy for Potent Glioblastoma Treatment. // *International Journal of Molecular Sciences* – 2024 – № 25 – P. 12578. DOI: 10.3390/ijms252312578 (Web of Science, Scopus, PubMed, Q1). 1,375/0,153 п.л.

**3. Назаренко А.С.,** Бирюкова Ю.К., Орлова Е.О., Трачук К.Н., Иванова А.Л., Беякова А.В., Пестов Н.Б., Ворович М.Ф., Ишмухаметов А.А., Колясникова Н.М. / Исследование онколитического потенциала вакцинных штаммов вирусов желтой лихорадки и клещевого энцефалита в отношении клеточных линий глиобластом и карцином поджелудочной железы // *Вопросы вирусологии.* – 2023. – Т. 68. – №6. – С.

536-548. DOI: 10.36233/0507-4088-204 (RSCI, Scopus, PubMed, перечень ВАК, K1). 0,813/0,081 п.л.

4. Nazarenko, A.S.; Vorovitch, M.F.; Biryukova, Y.K.; Pestov, N.B.; Orlova, E.A.; Barlev, N.A.; Kolyasnikova, N.M.; Ishmukhametov, A.A. / Flaviviruses in AntiTumor Therapy // Viruses – 2023 – №15 – P.1973. DOI: 10.3390/v15101973 (Web of Science, Scopus, PubMed, Q2). 1,000/0,125 п.л.

Диссертация проверена в системе «Антиплагиат.Эксперт». Доля уникального авторского текста диссертационной работы составляет 99,47%. Автором рукописи диссертации правомерно использованы ранее опубликованные тексты с указанием необходимых ссылок на источники информации и соблюдением авторских прав правообладателей.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Назаренко Алины Сергеевны на тему: «Онколитический потенциал некоторых арбовирусов на моделях опухолей поджелудочной железы и глиобластомы» является законченной научно-квалификационной работой. В рамках данной работы в первую очередь была проведена оценка онколитического действия исследуемых флавивирусов (штаммов 17D ВЖЛ и Софьин ВКЭ) на панели клеточных линий различной этиологии в сравнении со штаммами Индиана ВВС и Сэбина полиовируса. В результате проведения скрининга онколитической активности ВЖЛ и ВКЭ среди всего прочего было установлено, что штамм 17D ВЖЛ является перспективным онколитическим агентом в отношении PDAC, что было также подтверждено на сингенной модели Pan02. Данные результаты могут лечь в основу дальнейшего изучения штамма 17D ВЖЛ для лечения PDAC.

На заключительном этапе работы была изучена комбинированная терапия ВВС с фотосенсибилизатором - протопорфирином IX на модели глиобластомы. Был получен комплекс ВВС-протопорфирин IX и разработан протокол последовательного введения вируса и фотосенсибилизатора с интервалом в 24 часа для повышения эффективности терапии. Учитывая показанную противоопухолевую активность комбинированной терапии фотосенсибилизатором и штаммом Индиана ВВС можно рекомендовать данную стратегию для дальнейшей разработки в качестве подхода при лечении глиобластом.

Диссертация Назаренко Алины Сергеевны на тему: «Онколитический потенциал некоторых арбовирусов на моделях опухолей поджелудочной железы и глиобластомы», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология, 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 ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, от 26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N 101, от

18.03.2023 N 415, от 26.10.2023 N 1786, от 25.01.2024 N 62, от 16.10.2024 №1382 с изменениями от 01.01.2025 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, ученой степени кандидата наук и может быть рекомендована к защите.

Заключение организации, где выполнялось диссертационное исследование Назаренко Алины Сергеевны на тему: «Онколитический потенциал некоторых арбовирусов на моделях опухолей поджелудочной железы и глиобластомы», принято на заседании научной экспертной комиссии ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Присутствовало на заседании 21 член комиссии (имеющий ученую степень доктора наук – 11 членов комиссии, кандидата наук – 10 членов комиссии) из 24 списочного состава научной экспертной комиссии.

Результаты голосования:

«За» – 21 членов комиссии;

«Против» – нет;

«Воздержалось» – нет;

Протокол заседания № 4 от «15» мая 2026 г.

Председатель научной экспертной комиссии,  
заведующий лабораторией биологии арбовирусов  
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»  
(Институт полиомиелита),  
доктор биологических наук, профессор

Карганова Галина Григорьевна

Секретарь научной экспертной комиссии,  
ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»  
(Институт полиомиелита),  
кандидат биологических наук

Белякова Алла Владимировна

Подписи проф., д.б.н. Каргановой Г.Г., к.б.н. Беляковой А.В. удостоверяю.  
Начальник отдела кадров  
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»  
(Институт полиомиелита)



Симакова А.И.

«13» апреля 2026 г.