ОТЗЫВ

доктора биологических наук Кочневой Галины Вадимовны на автореферат диссертации Назаренко Алины Сергеевны на тему: «Онколитический потенциал некоторых арбовирусов на моделях опухолей поджелудочной железы и глиобластомы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Назаренко Алины Сергеевны посвящена изучению онколитического потенциала арбовирусов в отношении протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) и глиобластомы. Современные терапевтические подходы к лечению указанных нозологий не позволяют добиться полного излечения пациентов, а пятилетняя выживаемость остаётся на низком уровне, что подчёркивает актуальность представленной работы в области онкологии. PDAC и глиобластому объединяет выраженная иммуносупрессия микроокружения, и именно поэтому онколитические вирусы, способные не только к прямому лизису, но и к превращению иммунологически «холодной» опухоли в «горячую», рассматриваются сегодня как один из немногих принципиально новых подходов. Отдельного одобрения заслуживает вторая линия работы - поиск способов усиления онковиротерапии за счет комбинации с фотодинамическим воздействием, поскольку монотерапия онколитическими вирусами, как показывает мировой опыт, к полному излечению не приводит.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Степень обоснованности и достоверность полученных результатов сомнений не вызывает. Автором использован взаимодополняющий набор методов молекулярной биологии, вирусологии, а также клинико-лабораторные и статистические методы исследования, включая оценку жизнеспособности клеток методами МТТ-теса, по цитопатогенному действию (ЦПД) и с помощью системы прижизненного мониторинга клеточной пролиферации xCELLigence, количественная ПЦР для контроля вирусной РНК, титрование вирусов, работа с 3D-тканевыми культурами и с сингенной моделью PAN02 для оценки противоопухолевого потенциала исследуемых вирусов, а также гистологические исследования. Статистическая обработка выполнена адекватными методами (one-way ANOVA, t-критерий Стьюдента, анализ выживаемости по Каплану–Майеру с критерием Мантела–Кокса).

Результаты апробированы на конференциях различного уровня и опубликованы в четырех работах в изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus, PubMed и входящих в перечень ВАК, в том числе в журналах квартилей Q1 и Q2.

Научная новизна результатов

Научная новизна работы состоит в следующем.

1. Впервые на панели перевиваемых опухолевых культур различного происхождения проведена оценка онколитической активности штамма 17D вируса желтой лихорадки и штамма Софьин вируса клещевого энцефалита в сравнении с онколитической активностью штамма Сэбина полиовируса 1 типа и штамма Индиана вируса везикулярного стоматита, свойства которых хорошо охарактеризованы.
2. Впервые показано, что вакцинный штамм 17D вируса желтой лихорадки обладает онколитической активностью в отношении клеток нейробластомы, астроцитомы, аденокарциномы молочной железы, опухолей толстой кишки, карциномы легкого и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, при этом чувствительность культур определяется интактностью их интерфероновой системы. Также было установлено, что большинство исследуемых клеточных линий не чувствительны или слабо чувствительны к штамму Софьин вируса клещевого энцефалита, несмотря на способность вируса к репродукции в исследуемых опухолевых культурах.
3. Впервые установлено отсутствие онколитического действия вируса желтой лихорадки и вируса клещевого энцефалита на изучаемых клеточных линиях глиобластомы человека. Данный результат также представляет ценность, особенно на фоне опубликованных данных о выраженном онколитическом действии на глиобластому других флавивирусов - вируса Зика и вируса японского энцефалита.
4. Впервые на сингенной модели Pan02 у иммунокомпетентных мышей продемонстрирована противоопухолевая активность штамма 17D вируса желтой лихорадки.
5. Впервые получен и охарактеризован комплекс вируса везикулярного стоматита с протопорфирином IX и разработан протокол последовательного введения фотосенсибилизатора и вируса для усиления терапевтического эффекта.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость определяется прежде всего данными по онколитической активности исследуемых флавивирусов. Продемонстрированная автором способность штамма Софьин вируса клещевого энцефалита к активной репродукции в опухолевых клетках при отсутствии или отсроченном ЦПД представляет собой интересную особенность данного вируса, значимую для понимания механизмов вирусного онколиза. Также сопоставление чувствительности опухолевых клеточных культур к вирусам жёлтой лихорадки и везикулярного стоматита с учётом их интерферонового статуса позволяет прогнозировать онколитическое действие исследуемых вирусов.

Практическая значимость работы состоит в обосновании штамма 17D вируса желтой лихорадки как кандидата в онколитические агенты для терапии PDAC. Штамм 17D является вакцинным с многолетней историей применения и хорошо документированным профилем безопасности, что упрощает доклиническую и клиническую разработку препарата. Определение спектра чувствительных и резистентных нозологий позволяет целенаправленно планировать дальнейшие исследования, исключая заведомо малоперспективные направления.

Дополнительным практически значимым результатом работы является предложенный протокол последовательного введения фотосенсибилизатора и вируса везикулярного стоматита с интервалом в 24 часа, который повышает общий терапевтический эффект и может быть использован при изучении комбинированной терапии глиобластомы.

Автореферат изложен ясным научным языком, иллюстрирован таблицами и рисунками. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 1.5.10. Вирусология.

Замечания и вопросы:

1. Неясно, на чем основывается гипотеза автора (подчеркнуто), высказанная в предложении: «Поскольку в условиях *in vitro* мы также не наблюдали деградацию монослоя за счет действия только лишь вируса, мы предположили, что предварительная иммунизация мышей с последующим введением ВЖЛ поможет усилить инфильтрацию опухоли иммунными клетками и способствовать активации противоопухолевого иммунитета» (стр. 15). И еще более непонятным кажется эффект предварительной иммунизации ВЖЛ, усиливающий его последующую онковиротерапию. Это противоречит имеющимся данным, включая клинические исследования, что предсуществующий иммунитет к вирусу, в частности наличие вируснейтрализующих антител, препятствует или существенно ослабляет его противоопухолевую активность. Высокая природная иммуногенность вирусов также является общей проблемой виротерапии опухолей при необходимости повторного/многократного введения онколитического вируса. И это подтверждается в данной работе снижением эффективности онковиротерапии при трехкратном введении ВЖЛ. Хотелось бы, чтобы автор объяснила полученные противоречивые результаты, а также: как предварительная иммунизация перед имплантацией опухолевых клеток может использоваться в онкотерапии, которая имеет дело с уже выявленными сформировавшимися опухолями.
2. Автором не показана активация противоопухолевого иммунного ответа при ВЖЛ терапии опухоли Pan02, как утверждается в диссертации. Инфильтрация опухоли мононуклеарами, некроз клеток и отек свидетельствует о наличии воспаления в ответ на вирусную инфекцию, а это является осложняющим лечение фактором.

Заключение

Учитывая актуальность, научную новизну и практическую значимость, а также большой объем проделанной работы с использованием современных методов исследования, диссертационная работа 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, является законченной научно-квалификационной работой, которая соответствует требованиям пп. 9–14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 18.07.2026 №905 ред. от 18.07.2026 г.), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Назаренко А.С., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №1 от 09.01.2020 г. (ред. от 01.03.2024).

Отзыв составил:

Ведущий научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Роспотребнадзора
доктор биологических наук (специальности 1.5.3; 1.5.10)
телефон: +7-(383)-363-47-00, доп. 23-49
e-mail: kochneva@vector.nsc.ru

_____ Кочнева Галина Вадимовна

Подпись д.б.н. Кочневой Г.В. заверяю:
Врио ученого секретаря
ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора
к.б.н. _____ Прыткова Ольга Владимировна
«09» ноября 2026 г.

Государственный научный центр Российской Федерации — федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Роспотребнадзора, Адрес: 630559, Новосибирская область, рабочий поселок Кольцово, vector@vector.nsc.ru