ОТЗЫВ

кандидата биологических наук Аммур Юлии Игоревны на автореферат диссертации Назаренко Алины Сергеевны на тему «Онколитический потенциал некоторых арбовирусов на моделях опухолей поджелудочной железы и глиобластомы», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология

Диссертационная работа А.С. Назаренко посвящена актуальной проблеме онколитической виротерапии – поиску новых эффективных агентов среди арбовирусов (вирус жёлтой лихорадки, штамм 17D, и вирус клещевого энцефалита, штамм Софьин) и оценке возможности усиления терапии путём комбинации вируса везикулярного стоматита (ВВС) с фотодинамической терапией (ФДТ). Выбор нозологических моделей, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (PDAC) и глиобластома, обусловлен их крайне неблагоприятным прогнозом, низкой эффективностью существующих схем лечения и выраженной иммуносупрессией, что делает поиск новых терапевтических подходов критически важным.

Таким образом, **актуальность** темы не вызывает сомнений. Несмотря на активное развитие успехи онколитической виротирапии и наличие отдельных успешных примеров, монотерапия вирусами не всегда приводит к полному излечению. В связи с этим расширение панели вирусов-кандидатов и разработка комбинированных подходов остаются востребованными. Флавивирусы, в этом контексте изучены недостаточно, хотя обладают рядом потенциально полезных свойств: иммуногенностью, возможностью генетической модификации, безопасностью отдельных вакцинных штаммов и способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер. Кроме того, комбинация виротерапии с ФДТ является перспективным, но недостаточно исследованным направлением.

В связи с вышесказанным, работа обладает несомненной **научной новизной**. В частности, она заключается в следующем: автором впервые проведён скрининг онколитической активности штамма 17D ВЖЛ и штамма Софьин ВКЭ на панели опухолевых клеточных линий различного происхождения, в результате чего, показана чувствительность PDAC, нейробластомы, астроцитомы, опухолей толстой кишки, молочной железы и лёгкого к ВЖЛ, но не к ВКЭ. Кроме того, продемонстрирована способность штамма 17D ВЖЛ реплицироваться в клетках PDAC и ингибировать их рост, а также вызывать структурные изменения в 3D-сфероидах MIAPaCa-2.

Наибольший интерес представляют результаты, полученные на сингенной модели Pan02 в иммунокомпетентных мышах, а также их сравнение с результатами на неиммунизированных животных, что позволило автору сформулировать гипотезу об иммуноопосредованном механизме торможения роста опухоли Pan02 на основе наблюдаемого усиления эффекта при предварительной иммунизации, а также результатов ПЦР и гистологических исследований.

Кроме того, в работе впервые исследована комбинированная терапия ВВС (штамм Индиана) и ФДТ с использованием протопорфирина IX. Установлено, что последовательное введение фотосенсибилизатора и вируса с интервалом 24 часа значительно усиливает цитотоксический эффект на клеточные линии и 3D-сфероиды глиобластомы. Этот результат имеет не только методическое, но и прикладное значение. Разработанный протокол последовательного введения ФС и ВВС может стать основой для дальнейших трансляционных исследований, что определяет **практическая значимость** работы.

Исследование выполнено на современном методическом уровне с использованием вирусологических, молекулярно-биологических, гистологических и статистических методов (МТТ-тест, xCELLigence, ПЦР-РВ, анализ БОЕ, конфокальная микроскопия, гистология, *in vivo* модели). Достоверность подтверждается статистической обработкой и достаточным объёмом экспериментов. Выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных данных и полностью соответствуют поставленным задачам. Таким образом, степень достоверности работы не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет. В качестве дискуссионного вопроса хотелось бы уточнить:

1. На рис. 2 чем обоснован выбор 5 суток после заражения для исследуемых вирусов и 3 суток для вирусов сравнения и различных MOI? Такой дизайн может быть оправдан различиями в кинетике репликации и цитопатического действия, однако он требует обоснования. По-видимому, разные условия были выбраны для учёта биологических особенностей каждого вируса, однако результаты такого сравнения трудно интерпретировать как прямое сопоставление онколитического потенциала. Кроме того, различия в MOI, рассчитанных по титру, не всегда отражают эквивалентную эффективность проникновения вируса в клетки-мишени. Желательно, чтобы автор указал критерии выбора сроков и множественностей инфекции.

2. Корректно ли говорить о репродукции вирусного генома на основе данных, полученных с помощью ПЦР-анализа репликации вирус? (стр. 9, сроки 9 и 14) Следовало бы подкрепить эти выводы результатами функциональных тестов (титрование инфекционности, культивирование), поскольку обнаружение вирусной нуклеиновой кислоты само по себе не доказывает продукцию жизнеспособных инфекционных вирионов.
3. На рис. 3, 5 и 6 контрольные культуры достигают максимальный клеточный индекс на различные временные точки: так, культура клеток MIAPaCa-2 на рис. 3 достигает максимума и выходит на плато к 60 ч, а на рис. 5А к 96 ч, а культура клеток PAN02 – растет вплоть до 120 ч на рис. 5Б, а на рис. 6 достигает свой максимум к 48 ч, кроме того, значения клеточного индекса значительно отличаются – 3 и 9, соответственно. Если для MiaPaCa-2 данные различия возможно объяснить различным количеством посеянных клеток для достижения высоких MOI 100, то в случае с PAN02 различия обратны и представляют интерес для обсуждения? Также, может ли устойчивость культуры клеток Capan-2 быть связана с низким уровнем пролиферации этих клеток в сравнении с другими использованными культурами (клеточный индекс 1.0 к 120 ч).
4. В части работы, посвящённой PDAC, оценка цитотоксического действия ВЖЛ (штамм 17D) проведена на панели опухолевых клеточных линий, однако без использования контрольной неопухолевой культуры клеток (нормальных протоковых клеток поджелудочной железы). Хотя селективность 17D в отношении нетрансформированных клеток была показана ранее, отсутствие такого контроля в данном исследовании не позволяет в полной мере судить о тканеспецифической безопасности внутриопухолевого введения при PDAC. Чем объясняется выбор невключения нормальных клеток поджелудочной железы в дизайн эксперимента?

Указанные вопросы не снижают общей высокой оценки и не ставят под сомнение основные результаты работы.

Заключение: Автореферат соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология. Работа выполнена на высоком методическом уровне, результаты обладают научной новизной и практической значимостью, выводы обоснованы. Содержание автореферата и опубликованные работы (4 публикации, в том числе в журналах Web of Science/Scopus) полностью отражают основные положения диссертации.

Таким образом, 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 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, от 18.07.2026 №905 ред. от 18.07.2026 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Назаренко Алина Сергеевна, 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), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.255.01

Отзыв составил:
Заведующий лабораторией онколитических вирусов
Научно-исследовательского института вакцин и
сывороток имени И.И. Мечникова,

кандидат биологических наук,
Аммур Юлия Игоревна
1-я Дубровская ул., 15
г. Москва, 115088,
тел.: (468)834 74 64
email: yulia.ammour@gmail.com

_____ Ю.И. Аммур

Подпись к.б.н. Аммур Ю.И. заверяю:
Ученый секретарь НИИ ВС им. И.И. Мечникова
к.б.н. _____ А.В. Васильева

«20» ноября 2026 г.