ОТЗЫВ

на автореферат 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

Актуальность диссертационной работы А.С. Назаренко основана на необходимости разработки новых эффективных средств иммунотерапии злокачественных новообразований. Крайне низкая выживаемость пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (PDAC) и глиобластомой подчеркивает недостаточную эффективность существующих терапевтических подходов в лечении данных опухолей. В этом отношении онколитические вирусы (ОВ) являются перспективным классом противоопухолевых агентов. На сегодняшний день онколитические свойства представителей флавивирусов (вируса желтой лихорадки и вируса клещевого энцефалита) малоизучены, хотя они обладают рядом преимуществ для онковиротерапии, а именно высокой иммуногенностью, способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер, удобным для модификации геномом, наличием безопасных вакцинных штаммов (штамм 17D вируса желтой лихорадки). В диссертации проведен скрининг онколитической активности вируса желтой лихорадки и вируса клещевого энцефалита на панели опухолевых культур. Также вирус желтой лихорадки выделен как перспективный онколитический агент для терапии PDAC и отмечено отсутствие противоопухолевого эффекта на исследуемых клеточных линиях глиобластомы человека как для вируса желтой лихорадки, так и для вируса клещевого энцефалита. Предложено использование другого вируса для терапии глиобластомы – вируса везикулярного стоматита в комбинированной стратегии с фотодинамической терапией, что способствовало повышению противоопухолевого эффекта. Таким образом, исследование онколитического потенциала флавивирусов и комбинированная терапия ОВ с ФДТ имеет существенную фундаментальную ценность и может открыть новые перспективы для терапии трудноизлечимых солидных опухолей.

Цель работы соответствует поставленным задачам. Научная новизна заключается во впервые продемонстрированной онколитической активности штамма 17D вируса желтой лихорадки на ряд опухолевых нозологий, а также отмечено, что штамм Софьин вируса клещевого энцефалита способен к активной репродукции без видимого лизиса в большинстве исследуемых культур. Впервые было продемонстрировано, что вирус желтой лихорадки оказывает литический эффект или ингибирует рост клеток PDAC, также показана противоопухолевая активность вируса *in vivo* на сингенной модели Pan02, предположительно за счёт иммуноопосредованных

механизмов. Кроме того, впервые исследована комбинированная терапия вирусом везикулярного стоматита и фотодинамической терапией: разработан протокол последовательного введения фотосенсибилизатора и вируса, позволивший усилить терапевтический эффект.

Полученные автором данные имеют существенное прикладное значение для разработки вируса желтой лихорадки (штамм 17D) в качестве онколитического агента для терапии PDAC. Не меньшее значение имеет и общий вывод о принципиальной возможности получения функциональных комплексов вируса везикулярного стоматита с малыми молекулами, противоопухолевое действие которых не связано с генерацией активных форм кислорода. Предложенный протокол последовательного введения фотосенсибилизатора и вируса может стать эффективной стратегией при совместном применении ОВ и фотосенсибилизаторов.

Достоверность полученных результатов подтверждается публикациями в отечественных и зарубежных журналах, индексируемых в международных библиографических базах данных, а также в представлении результатов диссертационной работы на многочисленных российских и международных конференциях.

Автореферат изложен ясным научным языком, хорошо иллюстрирован, выводы соответствуют поставленным задачам. Положения диссертации соответствуют пунктам 3, 5 и 6 паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

Замечания:

1. Многие арбовирусы являются патогенными для человека и зачастую вызывают сильный иммунный ответ. В некоторых случаях, противовирусный антительный и клеточный иммунный ответ может быть ассоциирован с иммунопатологией и серьезными осложнениями, что значительно может снизить онколитический потенциал ОВ. Как, по мнению соискателя, можно избежать индукции противовирусного иммунного ответа при использовании арбовирусов к качестве ОВ?
2. Некоторые арбовирусы (ZIKA, JEV, WNV, TBEV) являются нейротропными и могут инфицировать нейроны головного и спинного мозга. Какие рекомендации следует учитывать чтобы обеспечить безопасность пациентов при использовании арбовирусов в качестве ОВ?

Заключение: учитывая актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость 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 полностью

соответствует требованиям пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденным 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, 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 искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Согласен 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

Заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
кандидат биологических наук
тел.: +79384666278
e-mail: malogolovkin_a_s@staff.sechenov.ru

_____ Малоголовкин Александр Сергеевич

Подпись к.б.н. Малоголовкина А.С. заверяю:
Ученый секретарь совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Доктор медицинских наук, профессор _____ Воскресенская Ольга Николаевна
«10» ноября 2026 г.

печать