

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Шаньшина Даниила Васильевича «Получение и характеристика широкореактивного химерного антитела 10Н10 специфичного к Е белку ортофлавивирусов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология

Диссертационное исследование, посвященное изучению широкореактивного моноклонального антитела 10Н10 и разработке его химерного аналога, представляет собой хорошо выполненную научную работу, характеризующуюся актуальностью и практической значимостью.

Патогенные ортофлавивирусы, вызывающие такие серьезные угрожающие жизни и здоровью геморрагические лихорадки и энцефалиты, как лихорадка Зика, лихорадка денге, лихорадка Западного Нила, клещевой и японский энцефалиты, наносят существенный урон глобальной экономике. Существующие на данный момент методы профилактики и лечения весьма ограничены, поэтому разработка новых терапевтических подходов, в частности, на основе моноклональных антител, представляет собой социально значимую задачу. Таким образом поставленная автором диссертации цель данной работы, состоящая в изучении широкореактивного моноклонального антитела 10Н10 специфичного к Е белку ортофлавивирусов и получении его химерного варианта, несомненно является актуальной задачей современной молекулярной биологии.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Автор получил комплексную панель рекомбинантных антигенов четырех ортофлавивирусов, что позволило провести детальный анализ специфичности антитела 10Н10. Определение аминокислотной последовательности вариабельных доменов антитела и построение его трехмерной модели открывает новые возможности для понимания механизма взаимодействия антитела с

вирусными белками. Применение метода фагового дисплея для идентификации эпитопа и последующее молекулярное моделирование комплекса "антиген-антитело" демонстрируют современный системный подход к решению поставленных задач.

Результаты исследования имеют практическую значимость. Так, сконструированное химерное антитело 10H10ch, взаимодействующее с хорошей аффинностью с целевыми рекомбинантными антигенами, может использоваться для разработки на его основе средств адресной доставки противовирусных веществ, активных в отношении ортофлавивирусов. Конструирование интеграционного вектора pVEAL3-10H10ch и получение стабильной клеточной линии-продуцента CHO-k1-10H10ch, депонированной в Коллекции культур клеток ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора, подчеркивают готовность технологии к практическому применению. Получение патента РФ №2800471 и публикация результатов в ведущих рецензируемых журналах свидетельствуют о признании научным сообществом значимости проведенной работы.

Работа выполнена на хорошем экспериментальном уровне. В ходе диссертационного исследования автор разработал оригинальную схему изучения линейных антигенных детерминант, которая может быть применена для исследования других антител. Использование биослойной интерферометрии для определения аффинности антител продемонстрировало высокую точность и воспроизводимость результатов. Подавляющая часть исследований выполнена лично автором, а полученные данные представлены на 8 российских и международных конференциях и опубликованы в 15 научных работах, включая 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Автореферат хорошо структурирован и отвечает всем необходимым критериям. Полученные результаты логически обоснованы и подтверждают реализацию целей диссертационного исследования.

В тексте автореферата редко, но встречаются орфографические и пунктуационные ошибки, а также не слишком уместные англицизмы, например,

- страница 9 – «...гексагиститиновую метку...»
- страница 9 – «Для амплификации генов, кодирующих фрагменты полипротеина ортофлавивирусов были рассчитаны...» - пропущена запятая после слова «ортофлавивирусов»
- страница 18 – «Электрофоретический анализ очищенного препарата подтвердил наличие **бендов**, соответствующих по молекулярной массе тяжелой и легкой цепям антитела.» - вместо англицизма «бенд (band)» на русском стандартно в описании электрофореграммы употребляется слово «полоса».

Из текста автореферата не очень понятен такой момент: действительно ли брали исходный раствор антитела 2 мкг/мл (то есть порядка 13 нМ), и разводили его при титровании для ИФА, к примеру, ещё в 1000 и более раз (то есть связывание по ИФА наблюдали на концентрациях менее $13 \cdot 10^{-12}$ М). Типичные концентрации антител для работ обычно на 2-3 порядка больше.

Также уже в развитие темы диссертации хотелось бы проанализировать, есть ли потенциал у модификации/элиминации константной части предполагаемых для терапевтического использования (в т.ч. доставку противовирусных лекарств) антител, для того чтобы уменьшить вероятность антител-зависимого усиления путем блокирования связывания с Fc-рецепторами?

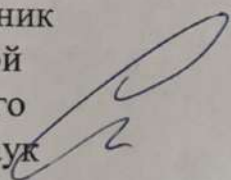
В заключение следует отметить, что диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне и соответствует всем требованиям, предъявляемым к подобным исследованиям. Полученные результаты имеют значительный потенциал для практического применения в разработке новых диагностических и терапевтических средств против опасных флавивирусных

инфекций. Работа заслуживает высокой оценки и может быть рекомендована к защите.

На основании автореферата можно сделать вывод, что представленная работа соответствует требованиям установленным в пп. 9 - 14 Положения «О присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в ред. Постановления Правительства Российской Федерации №426 от 20.03.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям и является законченной научно-квалификационной работой. Также она соответствует научной специальности 1.5.3 – молекулярная биология по п.3, п.8, п. 9, п. 12, п. 13 и п. 15, а ее автор, Шаньшин Даниил Васильевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

27 август 2025 г.

Старший научный сотрудник
лаборатории молекулярной
генетики внутриклеточного
транспорта, канд. биол. наук

 Татьяна Александровна Сластникова

Автор отзыва дает согласие на включение персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

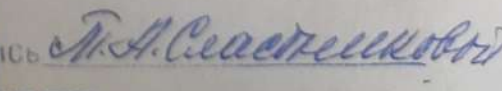
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук.

Адрес: 119334, город Москва улица Вавилова, дом 34/5

E-mail: slacya@gmail.com

Подпись Сластниковой Татьяны Александровны заверяю:




ЗАВЕРЯЮ,
ДИРЕКТОРА ИБГ РАН

МАНСУРОВА Г.В.