

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН



О.А. Свитич

28 ОКТЯБРЯ 2021 Г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Титовой Ксении Александровны на тему
«Лабораторные модели на основе мышей для оценки защитной эффективности препаратов от натуральной оспы», по специальности 1.5.10 – вирусология, представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Высокий уровень опасности инфекционных заболеваний, вызываемых патогенными для человека ортопоксвирусами (возбудителями натуральной оспы и оспы обезьян), на фоне снижения популяционного иммунитета у населения всего мира, увеличение масштабности и частоты эпидемических вспышек оспы обезьян, оспы коров, буйволов, верблюдов в Африке, Европе, Центральной Азии и Южной Америке за последние 20 лет, отсутствие в России эффективных средств лечения особо опасных ортопоксвирусных инфекций, сохраняющаяся опасность завоза их на территорию РФ из эндемичных регионов, а также возможность использования возбудителей этих заболеваний в актах биотерроризма делают актуальным направление исследований, представленное в диссертационной работе, целью которой является разработка модельных биосистем на основе мышей для оценки эффективности создаваемых лечебно-профилактических препаратов от натуральной оспы.

Диссертация Ксении Александровны Титовой представлена на 142 страницах текста, отпечатанного с помощью компьютерного принтера, содержит 20 таблиц и 14

рисунков. Список использованной литературы включает библиографические данные о 163 работах отечественных и зарубежных авторов.

Во введении диссертации представлена актуальность темы исследований, определены цель и задачи, которые необходимо решить для достижения поставленной цели. Сформулирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, выносимые на защиту научные положения. В этом разделе работы представлены также сведения об апробации и степени достоверности результатов работы, а также личный вклад соискателя.

В разделе 1 диссертации приведен обзор научной литературы, состоящий из 6 подразделов, где рассмотрены следующие вопросы:

- чувствительность различных видов животных, включая приматов и людей, к вирусу натуральной оспы при разных способах инфицирования;
- динамика распространение этого патогена в организме человека и приматов;
- патоморфологические изменения в органах и тканях у людей и приматов после проникновения патогена;
- использование общепризнанного модельного вида животных (*Macaca irus*) для натуральной оспы, применяемого при оценке эффективности противовирусных препаратов.

По завершении представления обзорной информации сделано заключение, мотивирующее необходимость проведения исследований по разработке дешевых и удобных лабораторных моделей для массового скрининга противооспенных препаратов с использованием высоковирулентного для человека штамма India-3a вируса натуральной оспы. В целом приведенный в литературном обзоре материал убеждает в обоснованности избранного автором пути решения поставленных перед ним задач.

Все использованные автором в работе методы и материалы подробно описаны в диссертации в рамках специального раздела 2. Это описание показывает, что автор хорошо знаком с каждым из приведенных им методов (вирусологические, культуральные, серологические, гистологические и электронно-микроскопические). Важно отметить, что данные, получаемые в процессе проведения экспериментов, подвергались статистической обработке.

В разделе 3 диссертационной работы «Результаты и обсуждение», состоящем из 5 подразделов, экспериментально оценена чувствительность иммунокомпетентных мышей аутбредной популяции ICR, а также мышей иммунодефицитных линий SCID и Nude к вирусу натуральной оспы, изучено распространение этого возбудителя заболевания в организме мышей аутбредной популяции ICR и иммунодефицитной линии SCID, включая патоморфологическое изучение их органов и тканей. Рассмотрены вопросы, связанные с оценкой возможности использования мышах аутбредной популяции ICR и иммунодефицитной линии SCID в качестве модельных животных для натуральной оспы на основе полученных теоретических и экспериментальных данных. С использованием этого патогена проведена оценка эффективности противооспенных химиопрепаратов на мышах аутбредной популяции ICR и иммунодефицитной линии SCID, также изучение эффективности вакцины оспенной живой сухой для кожного применения на основе штамма ЛИВП ВОВ, произведенной АО «НПО «Микроген» (г. Томск), на мышах аутбредной популяции ICR. Кроме того, были определены пределы практического применения трех таких лабораторных моделей для натуральной оспы:

- «10-14-суточная мышь аутбредной популяции ICR и штамм India-3a вируса натуральной оспы для и/н ее инфицирования» и «18-21-суточная мышь иммунодефицитной линии SCID и штамм India-3a вируса натуральной оспы для и/н ее инфицирования» с целью изучения защитной эффективности химиопрепаратов от натуральной оспы;

- «18-21-суточная мышь аутбредной популяции ICR и штамм India-3a вируса натуральной оспы для и/н ее инфицирования» с целью изучения профилактической эффективности оспенных вакцин.

Все представленные в диссертации результаты были подвергнуты статистической обработке стандартными методами, используя пакет компьютерных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc. 1984-2001).

Научная новизна и теоретическая значимость результатов диссертации сомнений не вызывают.

Результаты исследований представлены в 6 публикациях не только в российских научных изданиях (3 статьи), но и в зарубежном высокорейтинговом

журнале «General Virology» (2 статьи) с импакт-фактором 3,891, а также на 7 отечественных и международных научных форумах.

Автореферат оформлен в соответствии с п. 25 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от 11.09.2021 г.).

Основной материал работы достаточно полно представлен в автореферате, а выводы диссертации соответствуют выводам, сделанным в автореферате.

Практическая значимость диссертации состоит в следующем:

- в созданных новых патогенетических лабораторных моделях, предназначенных для оценки эффективности медицинских средств защиты в отношении особо опасной для человека ортопоксвирусной инфекции (натуральной оспы);

- в проведенном доклиническом изучении эффективности российского противооспенного химиопрепарата НИОХ-14 на иммунокомпетентных и иммунодефицитных мышах с использованием вируса натуральной оспы, что позволило перейти к клиническому его изучению на добровольцах.

Новизна проведенных исследований на иммунокомпетентных и иммунодефицитных мышах с использованием вируса натуральной оспы подтверждена двумя патентами Российской Федерации.

Наличие новых дополнительных патогенетических моделей, предназначенных для оценки эффективности химиопрепаратов в отношении натуральной оспы в условиях высокой стоимости низших человекообразных обезьян, позволяет рассматривать их как ценный методический аппарат при изучении противовирусной эффективности новых и вновь разрабатываемых химических соединений в специализированном учреждении Роспотребнадзора.

Выносимые на защиту научные положения и выводы диссертации обоснованы и подтверждены теоретическими исследованиями и полученными экспериментальными данными.

Важно также отметить, что диссертация оформлена в строгом соответствии с требованиями действующего Национального стандарта Российской Федерации: ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Содержание диссертации соответствует специальности, по которой она представлена к защите.

Положительно оценивая представленную диссертационную работу, следует, вместе с тем, отметить некоторые недостатки.

1) Учитывая то, что в США разработана модельная биосистема для оценки именно терапевтической активности химиопрепаратов с использованием приматов, которым внутривенно вводили огромные дозы вируса натуральной оспы, в рамках данной работы разумно было бы применить такой же метод инфицирования мышей, тем более чувствительные клетки к этому патогену у них есть, судя по данным этой диссертации. При успешном завершении такой работы могла бы появиться и модельная биосистема для оценки эффективности противооспепных препаратов не только лечебно-профилактической, но еще и терапевтической.

2) Несмотря на то, что работа оформлена хорошо и в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, она содержит несколько опечаток:

- на странице 10 в подразделе «Структура и объем работы» в последнем предложении в слове «диссертации» пропущена буква «т»;

- на странице 61 в последнем предложении первого абзаца отсутствует согласование слов в словосочетании «факт регистрация».

Однако отмеченные недостатки никоим образом не влияют на общую положительную оценку представленной фундаментально-прикладной работы.

Применение традиционных методов исследований, большой объем проведенной работы в лаборатории с максимальным уровнем биологической защиты (BSL-4) с использованием изолирующих пневмокостюмов по разработки лабораторных моделей для натуральной оспы, добротность полученных экспериментальных результатов с применением методов статистической обработки, существенная научная новизна и большая практический значимость полученных автором результатов - все это создает прекрасное впечатление о данной диссертационной работе.

ВЫВОДЫ

Диссертация Титовой Ксении Александровны на соискание ученой степени кандидата биологических наук является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для медицинской вирусологии, соответствует пунктам 9-11, 13

и 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от 11.09.2021 г.), а соискатель достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 1.5.10 – вирусология.

Отзыв составил:

доктор биологических наук,
профессор, академик РАН,
научный руководитель института
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова

 В.В. Зверев

Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании Ученого совета ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, протокол №3 от 28 октября 2021 г.

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова
кандидат биологических наук



Г.И. Алаторцева

28 октября 2021г.