

ОТЗЫВ

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

Направление исследований, представленных в автореферате диссертации Титовой К.А., имеет важное значение не только для России, но и для всего мира. Научной подкомитет Консультативного комитета Всемирной организации здравоохранения ставил вопрос о разработке не менее 2 видов модельных животных, для оценки эффективности создаваемых лечебно-профилактических препаратов от натуральной оспы, ориентируясь при этом на исследования с живым вирусом натуральной оспы. К настоящему времени в Соединенных Штатах Америки была разработана лишь одна такая модельная система на основе штамма Harper вируса натуральной оспы – ВНО (с неизвестной величиной вирулентности для человека) и *Macaca irus*. Она основана на подходе, связанным с поиском лабораторных моделей, воспроизводящих внешнюю клиническую картину натуральной оспы у людей. Однако используемый в ней модельный вид животного (примат) является очень дорогостоящим и применение его в вирусологических экспериментах связано с большой трудоемкостью, что существенно затрудняет его применение в крупномасштабных экспериментах, нацеленных на скрининг разрабатываемых эффективных антиоспенных препаратов. Более того, чувствительность *Macaca irus* к ВНО не менее чем в 10 000 раз ниже чем у человека, и этот вид животных используется только для оценки терапевтической (лечебной) эффективности противооспенных препаратов, при этом его инфицирование осуществляется внутривенным методом, вводя 8 lg БОЕ (бляшкообразующая единица) ВНО, тогда как основные пути заражения человека этим патогеном реализуются через органы дыхательного тракта. И вообще, использование приматов в экспериментах с летальным исходом в XXI веке просто не гуманно.

В связи с вышесказанным целью настоящей работы являлось изучение возможности применения лабораторных моделей на основе иммунокомпетентных и иммунодефицитных мышей при интраназальном (и/н) заражении высоковирулентным для человека штаммом ВНО для оценки эффективности препаратов от натуральной оспы.

Для достижения данной цели диссертант выбрал другой (от вышеприведенного) и, по моему убеждению, более правильный подход в направлении разработки модельной биосистемы для скрининга противовирусных препаратов, обладающих защитной противооспенной активностью. Этот подход основан на имитации не внешней симптоматики натуральной оспы у человека (что является по существу косвенным признаком), а инфекционного процесса в первичных и вторичных органах-мишенях, при наличии которого у соответствующего вида животных появится возможность рассчитать ИД₅₀ (50 %-я инфицирующая доза) для ВНО, а

также экспериментально определять именно противовирусную активность изучаемых субстанций.

В процессе реализации данного подхода диссертант получил новые научные сведения в следующих направлениях:

1) при оценке восприимчивости при и/н заражении иммунокомпетентных мышей ICR (10-14-суточные и 42-49-суточные) и иммунодефицитных мышей SCID и Nude (18-21-суточные) к ВНО (штамм India-3a) по величинам ИД₅₀, определенным по присутствию инфекционного процесса в легких спустя 3 или 4 суток после инфицирования;

2) при изучении динамик аккумуляции ВНО в организме и/н зараженных мышей иммунокомпетентных ICR (10-14-суточные и 42-49-суточные) и иммунодефицитных SCID и Nude (18-21-суточные), а также при выявлении первичных органов-мишеней для этого вируса;

3) при описании у и/н зараженных ВНО мышей иммунокомпетентных ICR (10-14-суточные) и иммунодефицитных SCID (18-21-суточные) гистологических и электронно-микроскопических изменений в органах и тканях, а также типов клеток-мишеней для этого патогена;

4) при разработке способа определения эффективности лечебно-профилактических препаратов от натуральной оспы с помощью двух вышеупомянутых лабораторных моделей;

5) при исследовании и доказательстве защитных действий химически синтезированных соединений (НИОХ-14 и ST-246) с использованием выбранных лабораторных моделей на основе мышей иммунокомпетентных ICR (10-14-суточные) и иммунодефицитных SCID (18-21-суточные) и ВНО (штамм India-3a).

Все результаты исследований подвергались статистической обработке с использованием стандартных методов и пакета компьютерных программ «Statistica 6.0» с определением достоверности отличий на 95 %-м уровне значимости. Такая обработка экспериментальных данных вселяет уверенность в справедливости сделанных выводов. При этом автором успешно решены в рамках диссертационной работы все поставленные задачи и достигнута намеченная цель.

Список публикаций в российских и зарубежных изданиях (8), в том числе в 2 патентах Российской Федерации на изобретения в сочетании с представлением основных материалов на международных и отечественных форумах (7) свидетельствует не только о большом объеме проделанной экспериментальной и теоретической работы, но и о значительных результатах, полученных автором. В автореферате отражена существенная практическая значимость полученных результатов: с использованием разработанных автором лабораторных моделей успешно осуществлены доклинические исследования российского химически синтезированного соединения НИОХ-14, что позволило перейти к клиническому его исследованию; созданы 2 методические рекомендации по применению лабораторных моделей и учебное издание, которые используются в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»

Роспотребнадзора с целью подготовки аспирантов очной формы обучения, научных сотрудников и лаборантов.

Материал автореферата, посвященный основному содержанию работы, включая описание материалов и методов, результатов и обсуждения, заключения, изложен логично и хорошо иллюстрируется 5 таблицами и 3 рисунками.

Говоря о недостатках, следует отметить их отсутствие. Можно лишь указать на использование автором разных стилей оформления нумерации списка в Заключение - номер без скобки «)» и предшествующих разделах - номер со скобкой «)»).

Таким образом, автореферат диссертации Титовой К.А. дает исчерпывающее представление об общей проблеме, цели исследований и задачах, а также об использованных методах исследования, основных полученных результатах, их актуальности, новизне и практической значимости.

Абсолютно положительно оценивая данную работу, хотелось бы пожелать автору в дальнейшем продолжить эти исследования и доработать лабораторные модели на основе 2 категорий мышей и ВНО (штамм India-3a) в направлении оценки и терапевтической активности разрабатываемых антиоспенных препаратов.

В связи с вышесказанным можно сказать, что представленная Титовой Ксении Александровны работа «Лабораторные модели на основе мышей для оценки защитной эффективности препаратов от натуральной оспы» по уровню выполненных экспериментов и их трактовке является законченным исследованием, сделанным на высоком методическом уровне, и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология.

Отзыв составил:

Заместитель генерального директора по
информационным технологиям акционерного
общества «Вектор-Бест»,
доктор биологических наук
Адрес: 630117, г. Новосибирск-117, а/я 492.
Номер телефона: +7 (383) 227-60-30
Адрес эл. почты: vzhukov@vector-best.ru

В.А. Жуков

Подпись В.А. Жукова заверяю:

Начальник отдела кадров акционерного
общества «Вектор-Бест»



Ю.А. Долженко

24.11.2021 г.