

## Отзыв

на автореферат диссертационной работы Усольцевой Полины Сергеевны, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Особенности ранних этапов репродукции эховирусов с различной рецепторной специфичностью» по специальности 03.02.02 – вирусология

Тема исследования актуальна в связи с широкой распространенностью неполиомиелитных энтеровирусов, разнообразием клинических проявлений вызываемых ими инфекций.

Способность энтеровирусов к репродукции в различных тканях и органах человека предполагает использование различных клеточных рецепторов и путей эндоцитоза при инфицировании клеток. Известно, что процесс проникновения энтеровирусов в клетку происходит в несколько этапов и сопровождается постепенной дезинтеграцией капсида вируса под действием клеточных факторов с высвобождением вирусной РНК. Однако, клеточный рецептор, дезинтегрирующий эховирусный капсид, до недавнего времени оставался неизученным.

Предпринятое исследование молекулярного механизма и кинетических особенностей цикла репродукции эховирусов с различной рецепторной специфичностью является одним из актуальных направлений фундаментальных исследований в области молекулярной вирусологии. Оно открывает новые возможности для целенаправленного создания высокоэффективных противовирусных препаратов, для совершенствования терапевтических средств на основе эховирусных векторов в качестве онколитических вирусов и совершенствования невирусных векторов для доставки генов в клетки человека.

Целью исследований Усольцевой Полины Сергеевны является установление особенностей ранних этапов репродукции эховирусов с различной рецепторной специфичностью. Для достижения поставленной цели было поставлено несколько задач, в частности, проверка гипотезы о роли неонатального рецептора Fc фрагмента иммуноглобулинов класса G человека (hFcRn) в качестве рецептора, дезинтегрирующего белковый капсид эховирусов и коксакивируса A9.

Наряду с этим были поставлены задачи по сравнительному изучению кинетики ранних этапов взаимодействия с клеткой эховирусов, использующих различные связывающие рецепторы и типы эндоцитоза,



разработке математической модели, описывающей процессы входа эховирусов в клетку и сборки вирусных частиц в одиночном цикле репродукции эховирусов, а также разработка технического задания по реализации модели в виде программного обеспечения для ЭВМ.

В результате проведенных исследований впервые определена функция hFcRn в качестве общего дезинтегрирующего рецептора для эховирусов и коксакивируса A9 при репродукции в культуре клеток RD. Установлено также, что в условиях неполного блокирования hFcRn с помощью альбумина и антител к hFcRn, длительность и выраженность защитного эффекта были меньше в отношении эховирусов, способных к связыванию с DAF, по сравнению с эховирусами, не взаимодействовавшими с DAF. Эти результаты подтверждает двухэтапную схему взаимодействия DAF-зависимых эховирусов с рецепторами при входе в клетку: сначала – со связывающим рецептором DAF, затем – с дезинтегрирующим капсид рецептором hFcRn.

Впервые разработана математическая модель, позволяющая количественно описывать изменение инфекционной активности энтеровирусов в одиночном цикле репродукции в культуре клеток с помощью двух логистических аппроксимирующих функций: убывающей функции – для процесса дезинтеграции капсида с высвобождением вирусной РНК и возрастающей функции – для процесса инкапсидации вирусной РНК.

Работа имеет теоретическое и практическое значение, о чем свидетельствуют, в частности, результаты экспериментов, впервые показавшие избирательный эффект роданина в отношении субтипových вариантов эховируса 11 в культуре клеток RD, особенности общего механизма ингибирующего эффекта нокодазола и нистатина на репродукцию субтипových вариантов эховируса 11 с различной рецепторной специфичностью, специфичность протективного действия альбумина и поликлональных антител к hFcRn в культуре клеток RD, что позволяет использовать эти реагенты для субвидовой классификации малоизученных и новых энтеровирусов.

Автореферат диссертации четко структурирован, содержит все необходимые разделы и свидетельствует о большом объеме исследований, выполненных Усольцевой П.С. Все выводы подтверждены экспериментальным материалом и обсуждены в тексте автореферата. Основные результаты исследований представлены в рецензируемых российских научных журналах и докладах на конференциях, в том числе с международным участием, и Конгрессе (X Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием

«Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (г. Москва, 2018).

По материалам диссертации опубликовано 14 статей, из которых 6 – в журналах списка, рекомендованного ВАК Минобрнауки России.

Получен патент на изобретение «Способ генотипирования энтеровирусов методом секвенирования 1А-1В участка генома», опубликовано Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ «SCRП – Single Cycle Reproduction Parameters».

Учитывая объем проведенных исследований, их новизну, теоретическую и практическую значимость, достоверность полученных результатов, считаю, что диссертационная работа Усольцевой Полины Сергеевны соответствует п. 9. «Положения о присуждении ученой степени», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, а соискатель несомненно заслуживает степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Пантелеева Людмила Григорьевна  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник  
117 246, г. Москва, Научный проезд, 18  
Рабочий тел.: 8(495)3320173  
Мобильный тел.: 8-916-159-56-00  
E.mail: [panteleevalg@niid.ru](mailto:panteleevalg@niid.ru)  
ФБУН НИИДезинфектологии  
Роспотребнадзора,  
главный научный сотрудник  
117246, Российская Федерация,  
Москва, Научный проезд, д. 18.

 Л.Г. Пантелеева

Подпись Пантелеевой Л.Г. заверяю

Ученый секретарь  
ФБУН НИИДезинфектологии  
Роспотребнадзора  
кандидат биологических наук



 Е.И. Баканова