

## ОТЗЫВ

на автореферат кандидатской диссертации Усольцевой П.С. «Особенности ранних этапов репродукции эховирусов с различной рецепторной специфичностью», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 - вирусология

В постсертификационный период ликвидации полиомиелита надзор за энтеровирусной инфекцией рассматривается как составляющая часть надзора за полиомиелитом. Непوليوмиелитные энтеровирусы обуславливают как спорадическую, так и вспышечную заболеваемость. Сезонные подъёмы заболеваемости, связанной с энтеровирусами, в России отмечаются в летне-осенний период, однако вспышки энтеровирусной инфекции могут регистрироваться в течение всего года. Отдельные серотипы могут доминировать в циркуляции в течение нескольких лет, затем исчезать, чтобы появиться годы спустя. Особенности циркуляции различных серотипов энтеровирусов и механизмы смены доминирующих в циркуляции серотипов до настоящего времени ясны не полностью. Непوليوмиелитные энтеровирусы вызывают заболевания с широким спектром клинических проявлений: асептический менингит, энцефалит, паралич, геморрагический конъюнктивит, увеит, герпетическая ангина, экзантема полости рта и конечностей.

Широкий спектр клинических форм энтеровирусной инфекции свидетельствует о способности энтеровирусов к репродукции в различных органах и тканях человека на основе специфического взаимодействия вирусов с рецепторами чувствительных клеток. Эховирусы характеризуются вариабельностью рецепторной специфичности по отношению к связывающим клеточным рецепторам, поэтому являются удобной экспериментальной моделью для изучения различных путей входа энтеровирусов в клетки. Одна из проблем, затруднявшая изучение путей входа эховирусов в клетки, состояла в том, что не был идентифицирован клеточный рецептор, способный превращать вирионы эховирусов в А-частицы, то есть дезинтегрирующий рецептор.

Учитывая вариабельность рецепторной специфичности эховирусов по отношению к связывающим клеточным рецепторам и важную роль связывающих рецепторов в инициации различных путей входа эховирусов в клетки, представляли интерес сравнительные исследования пропускной способности различных транспортных путей в отдельных типах клеток.

Целью данной работы являлось установление особенностей ранних этапов репродукции эховирусов с различной рецепторной специфичностью.

Автором были поставлены следующие задачи:

- 1) проверить гипотезу о роли неонатального рецептора Fc фрагмента иммуноглобулинов класса G человека (hFcRn) в качестве рецептора, дезинтегрирующего белковый капсид эховирусов и коксакивируса A9;
- 2) разработать математическую модель, описывающую процессы входа эховирусов в клетку и сборки вирусных частиц в одиночном цикле репродукции эховирусов, и техническое задания по реализации модели в виде программного обеспечения для ЭВМ;
- 3) сравнительно изучить кинетику ранних этапов взаимодействия с клеткой эховирусов, использующих различные связывающие рецептры и типы эндоцитоза.

Диссертационная работа автора состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и их обсуждения, выводов, списка цитируемой литературы и двух приложений. Работа изложена на 147 страницах.

В автореферате отражены результаты мониторинга процесса дезинтеграции капсида с выходом РНК эховирусов с использованием одиночного цикла репродукции, который позволял учитывать суммарное снижение инфекционной активности в экспериментальной системе в фазе эклипса за счёт образования А-частиц и высвобождения геномной РНК. Ранее опубликованные литературные данные не давали полной картины процесса проникновения энтеровирусов в клетку, требовали систематизации и теоретического обоснования для количественного анализа графиков одиночного цикла репродукции.

В диссертации Усольцевой П.С. впервые определена функция hFcRn в качестве общего дезинтегрирующего рецептора для эховирусов и коксакивируса A9 при репродукции в культуре клеток RD. Данные результаты открывают новые возможности для целенаправленного создания высокоэффективных противовирусных препаратов и для совершенствования терапевтических средств.

Немногочисленные опубликованные работы, посвящённые математическому моделированию вклада отдельных стадий репродуктивного цикла других вирусов в конечный тайминг (сроки наступления) и продуктивность инфекции, не учитывали возможность снижения инфекционной активности в фазе эклипса. Усольцевой П.С. была проведена разработка математической модели, описывающая кинетику дезинтеграции капсида с высвобождением РНК и инкапсидации РНК эховирусов в одиночном цикле репродукции, и техническое задания по реализации модели в виде программного обеспечения для ЭВМ, далее была проведена оценка влияния химических ингибиторов репродукции эховирусов (роданин, нистатин и нокодазол).

По результатам исследования было получено представление о кинетике дезинтеграции капсида с высвобождением РНК эховирусов, взаимодействующих с различными связывающими клеточными рецепторами и использующих различные транспортные пути в клетки.

Полученные результаты прошли апробацию на конференциях, опубликовано 6 статей в журналах рекомендованных ВАК, а также произведена государственная регистрация программы для ЭВМ.

Таким образом, автору удалось достичь поставленной цели. Был идентифицирован общий дезинтегрирующий капсид рецептор hFcRn, разработана математическая модель по оценке кинетических особенностей проникновения вируса в клетку, а также произведена оценка влияния ингибиторов различных этапов цикла репродукции вируса на разработанные параметры математической модели.

В целом автореферат производит хорошее впечатление. Автореферат составлен с соблюдением установленных требований, изложен логично и аргументировано.

**В качестве недостатков автореферата стоит отметить следующие:**

1) названия таблиц 2 «Исследование инактивирующего действия препаратов...» и 3 «Отсутствие вируснейтрализующего действия антител...» не совсем соответствуют их содержанию, так как в них представлены соответственно именно **«Результаты исследований инактивирующего действия препаратов...»** и **«Результаты исследований вируснейтрализующего действия антител»;**

2) учитывая используемое автором большое количество сокращений и условных обозначений, расшифровка которых хотя и приведена 1-кратно по тексту, оптимальнее всего для восприятия было бы еще и создать соответствующий раздел «Список сокращений и условных обозначений»;

3) наличие некоторых опечаток, например, в выводе 4 (с. 23) наблюдается несогласование слов, которые выделены жирным шрифтом: «В одиночном цикле репродукции вариантов echovirus 11 с различной рецепторной специфичностью в культуре клеток RD **более высокую пропускную способность имеет** путь входа, инициируемый рецептором DAF»;

4) наличие синтаксических ошибок, например, в разделе «Степень разработанности темы исследования» автор поставил запятую, которая не требуется, после слова «клеток» в предложении на с. 4 «Первоначально, для взаимодействия с плазматической мембраной клеток, вирионы используют связывающие рецепторы (рецепторы прикрепления)».

В то же время сделанные замечания не носят принципиального характера. Использование традиционных методов исследований, большой объем проведенной работы по идентификации дезинтегрирующего рецептора и разработке математической модели описывающей процессы входа эховирусов в клетку и сборки вирусных частиц в одиночном цикле репродукции эховирусов, добротность полученных экспериментальных результатов с применением методов статистической обработки, существенная научная новизна и практический выход из полученных автором результатов - все это создает хорошее впечатление о данной диссертационной работе.

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

В заключение, можно сказать, что представленная работа по уровню выполненных экспериментов и их трактовке является законченным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне, и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает искомой степени кандидата биологических наук.

Рецензируемая работа Усольцевой П.С. «Особенности ранних этапов репродукции эховирусов с различной рецепторной специфичностью» отвечает требованиям раздела II «Критерии, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней» руководящего документа ВАК «Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Заместитель начальника управления научных разработок, стандартизации и внедрения Акционерного общества «Научно-производственное объединение «Микроген», доктор медицинских наук, профессор  
Адрес: 2-й Волконский пер., д. 10, Москва, 127473; номер тел.: +7(495)790-77-73 доп. 37-01; эл. почта: a.n.sergeev@microgen.ru

/Сергеев А.Н./

17 мая 2021 г.

Подпись Сергеева А.Н. заверяю.



*Сергей В. О. Хашин*  
зам. управ. по раб.  
с персоналом  
АО «НПО Микроген»