

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу

Семеновой Анастасии Викторовны

«Конструирование и изучение противоопухолевых свойств рекомбинантных вариантов вируса осповакцины, экспрессирующих трансгены репортерных, иммуностимулирующих и онкотоксических белков»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

Проблема профилактики и лечения онкологических заболеваний является одной из наиболее актуальных медицинских проблем в мире. Несмотря на огромное количество противоопухолевых препаратов и методов терапии, продолжительность жизни пациентов увеличивается незначительно, и главной причиной смертности остается метастатический рост опухолей.

Одним из направлений так называемой «таргетной» терапии опухолей является использование различных онколитических вирусов, причем используют как естественные штаммы вирусов принадлежащих к различным семействам, так и рекомбинантные вирусы. Причем конструирование рекомбинантных вирусов с целью создания на их основе противоопухолевых препаратов является в настоящее время перспективным направлением биотехнологии.

Диссертационная работа Семеновой А.В. посвящена конструированию рекомбинантных вариантов аттенуированных штаммов вируса осповакцины, несущих трансгены репортерных, иммуностимулирующих и онкотоксических белков и изучение их онколитических свойств с целью создания терапевтических противоопухолевых вакцин.

Для достижения цели автор использовал большой набор современных методов, как классические вирусологические методы, так и современные биохимические и молекулярно-биологические.

При выполнении диссертационной работы был решен целый ряд задач, как фундаментального, так и частично прикладного характера. А именно:



- 1) Сконструировать и сравнить противоопухолевые эффекты двух рекомбинантных вариантов вируса осповакцины, экспрессирующих трансген онкотоксического белка NS1 парвовируса крыс Н-1: на основе штамма Л-ИВП вируса осповакцины, аттенуированного путем удаления гена вирулентности VGF, и на основе высокоаттенуированного штамма MVA.
- 2) Сконструировать рекомбинантный вариант вируса на основе штамма Л-ИВП с делециями двух генов вирулентности – VGF и ТК и встройкой репортерного трансгена GFP2 и исследовать его диссеминацию в органы мышей, в том числе динамику накопления в опухоли и модельном метастазе.
- 3) Сконструировать двойной рекомбинантный штамм Л-ИВП с удалением генов вирулентности VGF и ТК и встройкой трансгенов противоопухолевого белка лактапина и ГМ-КСФ, оценить его противоопухолевые свойства *in vitro* и *in vivo*.

Все поставленные задачи автор успешно выполнил, был создан ряд перспективных рекомбинантных штаммов вируса осповакцины, проверены их онколитические свойства и все это определяет практический потенциал работы.

Хотелось бы особо отметить что на один из рекомбинантных вариантов, а именно - Штамм VV-GMCSF-Lact получен патент (Патент РФ № 2604187), и в 2019 году были успешно закончены его доклинические исследования как первого в России лекарственно средства для виротерапии злокачественных новообразований молочной железы (ГК № 14.N08.11.0189). Это указывает не только на научную новизну и фундаментальность выполненной Семеновой Анастасии Викторовны научной работы, но и на большую практическую значимость полученных результатов используемых для создание перспективного лечебного противоопухолевого препарата.

Диссертационная работа Семеновой А.В. построена практически по классической схеме. Она состоит из введения, обзора литературы, глав «материалы и методы», результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы (226 источников).



Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, великолепно иллюстрирована таблицами и рисунками, все таблицы и рисунки ясны и понятны, хорошо описаны. Объем диссертации вполне достаточен для полного описания проделанной работы.

Хотелось бы отметить литературный обзор подготовленный автором – он содержит исчерпывающую информацию по проблеме онколитических вирусов и написан хорошим литературным языком. В литературном обзоре представлены практически все работы как российских, так и зарубежных исследователей работающих в данном направлении науки.

Результаты исследования описаны ясно и понятно, великолепно иллюстрированы.

Что касается обсуждения, то, к сожалению, полноценное обсуждение заменено на небольшое заключение по результатам работы. Я считаю, что автор мог бы более полно обсудить полученные результаты особенно в сравнении с существующими и описанными в научной литературе вирусами и препаратами на их основе.

В целом диссертация отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям: тема работы актуальна, имеет большое практическое значение. Автор хорошо владеет современной литературой по тематике, четко сформулировал цель и задачи исследования, которые полностью решил.

Семенова А.В. представила материалы, изложенные в работе на 11 международных и российских конференциях, в четырех публикациях в научных журналах, в том числе три из которых относятся к списку ВАКа. Кроме того, и это очень важно, по результатам исследования автора получено два патента.

В качестве вопросов:

1. Понятно, что такая огромная работа сделана в коллективе, и не ясен личный вклад диссертанта.

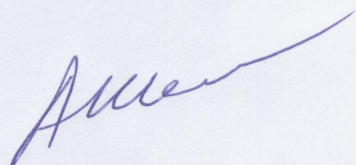


2. В чем причина замены обсуждения небольшим заключением.

Из замечаний хотелось бы отметить достаточно объемные выводы.

Но это все не снижает достоинства огромной и интересной работы, проделанной Семеновой Анастасией Викторовной. Диссертационная работа «Конструирование и изучение противоопухолевых свойств рекомбинантных вариантов вируса осповакцины, экспрессирующих трансгены репортерных, иммуностимулирующих и онкотоксических белков» соответствует требованиям Положения «О порядке присуждения учёных степеней» п.9, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология».

Шестопалов Александр Михайлович,  
д.б.н., профессор,  
руководитель отдела экспериментального  
моделирования и патогенеза инфекционных  
заболеваний ФГБНУ «Федеральный  
Исследовательский Центр Фундаментальной  
и Трансляционной Медицины»,

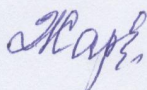


15 мая 2020 г.

630117, г. Новосибирск, ул. академика Тимакова, д. 2, ФГБНУ «Федеральный  
Исследовательский Центр Фундаментальной и Трансляционной Медицины»  
(ФИЦ ФТМ), тел. (383) 333 65 37, email: shestopalov2@mail.ru

Подпись Шестопалова А.М. удостоверяю

Начальник ОК ФГБНУ ФИЦ ФТМ



Минеева О.М.

Личную подпись Шестопалова А.М. заверяю  
Жарникова И.В. отдела кадров ФИЦ ФТМ  
" 15 " 05 20 20 г. подпись Жарникова И.В.

