

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

Рассматриваемая диссертация посвящена изучению энтеровирусов. Энтеровирусная инфекция, широко распространена на территории России и актуальность изучения этого патогена не вызывает сомнений. Энтеровирусная инфекция определяется повсеместным распространением, высокой контагиозностью, наличием бессимптомного вирусоносительства, устойчивостью возбудителей во внешней среде, отсутствием средств специфической профилактики.

Многие представители энтеровирусов вида В к которым и относятся эховирусы проявляют мультирецепторную специфичность и высокую степень изменчивости в отношении связывающих клеточных рецепторов, таких как DAF. Вместе с тем, взаимодействие с клеточными рецепторами CAR, ICAM-1 и PVR, приводящее к конформационным изменениям структурных белков вириона и высвобождению вирусной РНК, характеризуется высокой консервативностью в пределах внутривидовых групп рода Enterovirus. Существование подобного общего рецептора для эховирусов, до недавнего времени, оставалось лишь гипотезой.

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

Для достижения цели автор поставил 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 написана по классической схеме и 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, включает 24 рисунка, 15 таблиц. Список литературы включает 143 источника.

В ходе проделанной работы автором было установлено:

1. Клеточный рецептор hFcRn является общим рецептором для эховирусов и коксакивируса A9, вызывающим дезинтеграцию капсидных белков с последующим высвобождением геномной вирусной РНК при репродукции в культуре клеток RD.

2. Субтипковые варианты эховирусов могут проникать в клетку, используя либо двухэтапное взаимодействие с клеточными рецепторами – сначала со связывающим рецептором DAF, затем с hFcRn – рецептором, вызывающим дезинтеграцию капсидных белков, либо одноэтапное взаимодействие с рецептором hFcRn, используя его как для связывания с клеткой, так и для дезинтеграции белкового капсида с последующим выходом геномной РНК вирусов.

3. Разработанная математическая модель позволяет статистически адекватно рассчитывать количественные параметры, характеризующие процессы входа вируса в клетку и сборки новых вирионов эховирусов в экспериментах с одиночным циклом репродукции.

4. 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. В культуре клеток Л-41 КД/84 более высокую пропускную способность имеет транспортный путь, инициируемый рецептором hFcRn.

5. В одиночном цикле репродукции вариантов echovirus 11 с различной рецепторной специфичностью обнаружена одинаковая направленность ингибирующего эффекта нистатина, связанная с задержкой начала инкапсидации вирусной РНК и со снижением продуктивности инфекции. Количественное сравнение выявило более выраженные эффекты в отношении *daf*⁻ варианта echovirus 11.

6. Ингибирующее действие нокодазола на репродукцию *daf*⁺ варианта echovirus 11 проявлялось в выраженном снижении скорости высвобождения геномной РНК вирусов. При репродукции *daf*⁻ варианта echovirus 11 в присутствии нокодазола также наблюдалось снижение начального уровня связывания вируса с клетками, снижение скорости инкапсидации вирусной РНК, снижение максимального уровня инфекционной активности, достигнутого за период наблюдения.

Полученные результаты представлены и обсуждены на конференциях, опубликованы статьи 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.

Замечаний по автореферату нет

В заключение, можно сказать, что по актуальности, объему и уровню проведенных исследований, а также значению полученных результатов, Усольцевой П.С. «Особенности ранних этапов репродукции экзовирусов 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.

Руководитель Евразийского института
зоонозных инфекций ФГБНУ
«Федеральный Исследовательский Центр
Фундаментальной и Трансляционной Медицины»,
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
доктор биологических наук, профессор
27 апреля 2021 г.

Шестопалов А.М.



Личную подпись Шестопалов А.М.
Завещаю
Начальник отдела кадров Микеев О.М.
27.04.2021 г.