

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

Заболевания, вызываемые эмерджентными неполиомиелитными энтеровирусами, характеризуются широким спектром клинических проявлений, включающим лихорадочные состояния, конъюнктивиты, поражения верхних и нижних дыхательных путей, гастроэнтериты, менингиты, энцефалиты, энцефаломиелиты и другие формы инфекции, и представляют серьезную угрозу для здоровья населения. В России и в странах Европы регулярно регистрируют случаи энтеровирусного менингита и энтеровирусной инфекции с экзантематозным поражением слизистых оболочек и кожи, связанные с циркуляцией эховирусов 30 типа и коксакивирусов типа А6. Данное обстоятельство вызывает необходимость в постоянном проведении исследований в области совершенствования эпидемиологического надзора, диагностики и профилактики данных инфекций. Способность энтеровирусов к репродукции в различных тканях и органах подразумевает использование различных клеточных рецепторов и путей эндоцитоза при инфицировании клеток. Рецепторная специфичность энтеровирусов по отношению к связывающим рецепторам на плазматической мембране клеток определяет последовательность событий, составляющих конкретный путь проникновения вируса в клетку. Изучение молекулярного механизма и кинетических особенностей цикла репродукции эховирусов с различной рецепторной специфичностью является актуальным направлением фундаментальных исследований в вирусологии, открывающим 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. Таким образом, актуальность проблемы, затронутой в данной работе, не вызывает сомнений.

Методология данной диссертационной работы основана на исследованиях кинетики процесса дезинтеграции капсида с высвобождением РНК эховирусов с разной рецепторной специфичностью, включая идентификацию общего дезинтегрирующего рецептора для эховирусов. Применены вирусологические, молекулярно-биологические методы, метод математического моделирования и статистические методы обработки результатов.

Автором полностью решены все задачи, поставленные в рамках данной работы, успешно достигнута заявленная цель. Впервые определена функция hFcRn в качестве общего дезинтегрирующего рецептора для эховирусов и коксакивируса А9 при репродукции в культуре клеток RD. Подтверждена двухэтапная схема взаимодействия DAF-зависимых эховирусов с рецепторами при проникновении в клетку: со связывающим рецептором DAF и 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. Показано, что в культуре клеток RD механизм

негативной селекции субтиповых вариантов эховирусов, не взаимодействующих с рецептором DAF, может быть обусловлен пониженной скоростью высвобождения и инкапсидации РНК по сравнению с DAF-зависимыми вариантами эховирусов. Показано, что в культуре клеток Л-41 КД/84 механизм негативной селекции субтиповых DAF-зависимых вариантов эховирусов может быть обусловлен пониженным уровнем связывания таких вариантов с клетками, пониженной скоростью высвобождения и инкапсидации РНК по сравнению с вариантами эховирусов, не взаимодействующими с рецептором DAF. Впервые показан избирательный эффект роданина в отношении субтиповых вариантов эховируса 11 в культуре клеток RD, проявлявшийся в зависимости от их рецепторной специфичности. Впервые показано, что общий механизм ингибирующего эффекта нистатина на репродукцию субтиповых вариантов эховируса 11 с различной рецепторной специфичностью не был связан с блокированием дезинтеграции капсида и высвобождения РНК, выявлены различия эффектов нокодазола на репродукцию субтиповых вариантов эховируса 11 с различной рецепторной специфичностью.

Результаты проведенных исследований широко представлены научной общественности. По материалам диссертации представлено 14 публикаций, из которых 6 статей опубликованы в журналах списка, рекомендованного ВАК Министерства образования и науки РФ. Результаты работы представлены и обсуждены на 6 конференциях различного уровня. Новизна полученных результатов подтверждена патентом на изобретение, а также свидетельством о регистрации программы для ЭВМ.

В заключение, следует отметить, что по актуальности, объему и уровню проведенных исследований, значимости и новизне полученных результатов, работа Усольцевой П.С. «Особенности ранних этапов репродукции эховирусов с различной рецепторной специфичностью» отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник - заведующий группой диагностики и профилактики герпесвирусных инфекций Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Адрес: 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23
e-mail: mianiivi@yandex.ru

Мальчиков И.А.

Подпись И.А. Мальчикова заверяю:
Начальник отдела кадров ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ
«Вектор» Роспотребнадзора



Кудринских М.А.