

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Васильева Кирилла Александровича на тему: «Усиление иммуногенности антигенных детерминант вируса гриппа», представленной в ДС Д001.043.01 к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 «Вирусология»

Наиболее эффективным способом защиты от сезонного гриппа является вакцинация, однако лицензированные гриппозные вакцины требуют ежегодного пересмотра штаммового состава из-за высокой генетической гетерогенности циркулирующих вирусов.

Создание вакцин, способных индуцировать перекрестный иммунный ответ против вирусов гриппа различных сероподтипов и дрейфовых вариантов вируса внутри одного подтипа, является перспективным направлением вакцинопрофилактики заболевания. Перспективным подходом к созданию гриппозной вакцины широкого спектра действия является усиление иммуногенности консервативных эпитопов вируса гриппа.

Указанное определяет актуальность представленной работы, целью которой является изучение иммунологических механизмов формирования перекрестного иммунного ответа на вирус гриппа с модифицированным белком NS1.

В работе представлены данные об оценке влияния модификации белка NS1 вируса гриппа A/PR/8/34 (H1N1) на формирование гетерологичной защиты против вирусов гриппа А (H3N2) и В на модели гриппозной инфекции у мышей, сравнительном анализе продукции воспалительных цитокинов, динамике популяционного состава и фенотипических маркеров активации клеток врожденного иммунитета при иммунизации вирусами гриппа А с укороченным и полноразмерным белком NS1, модификации белка NS1 на иммуногенность Т-клеточных эпитопов белков вируса гриппа А и на формирование антительного ответа на вирусы гриппа с полноразмерным и укороченным белком NS1, изучении клеточных

иммунологических механизмов формирования перекрестной защиты при иммунизации вирусом гриппа А с укороченным белком NS1.

Для выполнения поставленных задач применялись современные вирусологические, серологические, иммунологические, цитологические, биоинформатические и статистические методы исследования.

Научная новизна работы состоит в установлении возможности усиления иммуногенности Т-клеточных эпитопов вируса гриппа путем подавления иммуносупрессорной функции белка NS1.

Теоретическая значимость работы состоит в расширении существующей базы данных о механизмах формирования перекрестного иммунного ответа при экспериментальной гриппозной инфекции и интраназальной иммунизации вирусом гриппа с укороченным белком NS1, а также разработке подхода, позволяющего проводить сравнительные иммунологические исследования вирусов гриппа с различной репликативной активностью в респираторном тракте мышей.

Основные результаты, представленные в диссертационной работе, опубликованы в 2-х статьях в рецензируемых научных журналах.

При проведении оценки представленного автореферата диссертации К.А. Васильева следует отметить, что в работе, в соответствии с требованиями п.25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», изложены основные идеи и выводы диссертации, показан вклад автора в проведенное исследование, приведена степень новизны и практическая значимость полученных результатов исследований и содержится другая необходимая справочная информация, т.е. по формальным признакам работа соответствует указанному пункту «Положения...». Однако детальное рассмотрение представленного автореферата делает необходимым высказать ряд замечаний.

1 Неудачно сформулировано название диссертации, более правильной, отражающей суть проведенной работы формулировкой названия было бы

«изучение иммунологических механизмов формирования перекрестного иммунного ответа на вирус гриппа с модифицированным белком NS1».

2 В автореферате (структурный элемент - «Теоретическая и практическая значимость работы») отсутствуют сведения о какой-либо практической реализации проведенных исследований и о перспективах их дальнейшего использования. Этот недостаток имеет принципиальное значение, так как совершенствование способов иммунизации мышей вряд ли является актуальной задачей для здравоохранения.

3 Документальное подтверждение декларируемой научной новизны исследований отсутствует.

4 Две фразы структурного элемента раздела «Общая характеристика работы» необходимо привести полностью:

- *«Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, включая 1 таблицу и 30 рисунков»;*

- *«Список литературы содержит 537 источников на русском и английском языках».*

Элементы иллюстративного материала диссертации (таблицы и рисунки) имеют различное целевое назначение. На рисунках представлены результаты, полученные непосредственно в ходе экспериментов, в таблицах проводится анализ и обработка полученных данных, на основании которых и определяются дальнейшие направления исследований. Разница очевидна. Современное программное обеспечение позволяет проводить обработку первичной информации и представлять ее в виде рисунков практически без участия оператора, при составлении же таблиц требуется собственно авторский труд. Данные, представленные в таблицах, являются более информативными. В этой связи необходимо отметить, что количество таблиц в работе (всего одна!), видимо, не только является антирекордом для диссертаций по естественным наукам, но и в норме недостаточно даже для курсовой работы студента-первокурсника.

Единственная таблица, присутствующая в тексте автореферата и, следовательно, диссертации, малоинформативна.

Отсутствие табличной информации делает затруднительной оценку достоверности полученных результатов, в том числе и представленных в выводах диссертации.

Что же касается второй из отмеченных фраз, то следует сказать, что хотя ГОСТ не определяет объем диссертации, количество иллюстративного материала и цитируемых источников литературы, для кандидатских диссертаций существует т.н. «золотой стандарт» (объем 130-170 страниц, 30-40 единиц иллюстративного материала, в том числе не менее 20-30 таблиц, от 180 до 250 ссылок на литературные источники). Указанное в диссертации количество источников говорит либо об отсутствии принципиальной новизны проводимых исследований ввиду большого количества предшественников, либо на использовании автором приема, получившего название «ссылка блоками».

5 Крайне неудачно сформулирован структурный элемент автореферата – «личный вклад автора».

6 В сведениях о публикациях указаны 3 ссылки на тезисы докладов, которые, согласно п.11 «Положения », научными работами не являются. Указанное можно трактовать как нарушение п.п. д) п. 20 «Положения...».

7 При оформлении текста автореферата допущено большое количество погрешностей, например, фраза «*мышам линии Balb/c интраназально вводили вирус A/PR/8/34 в дозе 6 и 3 log ТИД50/мышь*» не содержит точной информации, так как неясно, по какому основанию проводится логарифмирование (правильно использовать обозначение не log, а lg), при указании достоверности различий автор использует как обозначения  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ , так и  $p = 0,0008$ ,  $p = 0,03$  (необходимо единообразие), в примечаниях к рисунку 4 вместо обычно применяемого выражения « $X \pm \sigma$ » автор использует «Mean  $\pm$  SE». Автор не делает различий между

внутренними и неструктурными белками вируса гриппа, относя белки NS1 и NS2 к внутренним.

8 Текст автореферата диссертации содержит большое количество аббревиатур, не расшифрованных при первом упоминании по тексту работы, что обычно указывает на то, что при составлении автореферата использован метод «выборочного копирования» диссертации без последующей обработки полученного текста.

Поскольку по автореферату можно воспроизвести облик представленной диссертационной работы, указанные недостатки оказывают негативное влияние на оценку ее качества. С нашей точки зрения, эта интересная и наукоемкая работа, как текстовой документ, нуждается в кардинальной переработке.

**ВЫВОД:** Содержание автореферата диссертации Васильева К.А. на тему «Усиление иммуногенности антигенных детерминант вируса гриппа», на соискание ученой степени кандидата биологических наук, не дает оснований для положительной оценки представленной работы и заключения о возможности присуждения соискателю искомой ученой степени.

Отзыв составили:

Ведущий научный сотрудник отдела  
ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России  
доктор биологических наук,  
профессор

Лебедев Виталий Николаевич

Старший научный сотрудник отдела  
ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России  
кандидат биологических наук

Борисевич Галина Валентиновна

Подписи Лебедева В.Н. и Борисевич Г.В. заверяю  
Ученый секретарь научно-технического совета  
ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник

Краснянский В.П.

«18» ноября 2020 г.

