ОТЗЫВ
официального оппонента, доктора биологических наук, доцента, профессора РАН, Васина Андрея Владимировича, на диссертационную работу Фалынсковой Ирины Николаевны на тему: «Изучение эффективности противогриппозных препаратов и вакцин на модели вторичной бактериальной пневмонии мышей после гриппозной инфекции», представленную в диссертационный совет ДСУ 24.1.173.01 на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология

Актуальность темы диссертационной работы

Грипп – широко распространённое острое инфекционное заболевание дыхательных путей, способное приводить к тяжёлым осложнениям и летальным исходам, особенно в группах риска (лица пожилого возраста, дети, беременные женщины, лица с хроническими заболеваниями и иммунодефицитами). Ключевую роль в неблагоприятном прогнозе играют вторичные бактериальные пневмонии, чаще всего вызванные *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*.

Несмотря на существующие меры профилактики, в первую очередь вакцинацию, и широкий перечень терапевтических противовирусных препаратов, эффективность этих подходов в отношении предотвращения бактериальных осложнений изучена недостаточно.

В связи с этим, разработка животной модели вторичной бактериальной пневмонии после гриппозной инфекции, а также оценка эффективности лицензированных и инновационных вакцин, противовирусных и антибактериальных препаратов различных механизмов действия, включая их комбинированное применение, безусловно, являются актуальными задачами медицинской вирусологии.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

И.Н. Фалынскова корректно формулирует цели и задачи исследования, исходя из современного научного взгляда, представленного в научной литературе по теме исследования. Автор использует комплексный подход к проведению исследований, современные вирусологические, микробиологические, патоморфологические и иммунологические методы, методы статистической обработки для анализа

полученных данных. Основные положения, выносимые на защиту и выводы основаны на полученных экспериментальных данных, подкреплены статистически значимыми результатами, что обеспечивает научную обоснованность и достоверность сформулированных положений, выносимых на защиту. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет внутренние логику и единство.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов обеспечена соблюдением современных методологических протоколов и воспроизводимостью получаемых данных.

Научная новизна заключается в том, что на момент начала автором настоящего исследования впервые была разработана экспериментальная модель вторичной бактериальной пневмонии у мышей на основе штамма вируса гриппа, вызвавшего пандемию 2009 г. В нашей стране впервые применена данная модель для оценки эффективности отечественных препаратов и вакцин. Впервые на данной модели изучена эффективность вакцинных вирусоподобных частиц.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты имеют высокую теоретическую и практическую значимость. Полученные данные об эффективности противогриппозных препаратов и вакцин на модели вторичной бактериальной пневмонии после гриппозной инфекции могут быть использованы в дальнейших исследованиях для оптимизации доз и схем применения средств профилактики и лечения вторичных бактериальных осложнений гриппозной инфекции.

Все научные положения и выводы аргументированы, обоснованы теоретически и отражают решение поставленных цели и задач.

Полученные результаты внедрены в учебный процесс при подготовке аспирантов ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова при изучении дисциплины Вирусология по специальности 1.5.10. Вирусология и внедрены в протоколы доклинических исследований по изучению эффективности препаратов для лечения гриппа ООО «Фармавирон».

Соответствие диссертации паспорту специальности

Результаты проведенного исследования соответствуют пункту 11. «Противовирусные препараты. Интерфероны и индукторы интерферона: изучение механизма действия, получение и применение. Вирусные вакцины, в том числе живые (аттенуированные), инактивированные, субъединичные, рекомбинантные (реплицирующиеся и нереплицирующиеся), векторные и вакцины на основе вирусоподобных частиц» паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 7 научных статьях в отечественных и зарубежных изданиях, индексируемых в базах Web of Science и Scopus, а также представлены в виде тезисов и доклада на международной научной конференции.

Содержание и оформление диссертационной работы

Содержание диссертационной работы изложено логически и последовательно, в ней имеются все необходимые разделы. Диссертационная работа изложена на 197 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 рисунками и содержит 22 таблицы. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Библиографический список включает 274 источника, из которых 51 отечественный и 223 зарубежных.

Во «Введении» раскрыта актуальность темы исследования, определены цель и задачи диссертационной работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, показаны степень достоверности результатов и их апробация, а также личный вклад автора в работу.

В первой главе автор приводит обзор литературы, посвящённый вирусу гриппа А, гриппу и осложнениям после него, вторичным бактериальным пневмониям, вакцинам, противогриппозным и антибактериальным препаратам, подходам к моделированию вторичной бактериальной пневмонии на животных и обосновывает необходимость разработки данной модели для исследований на ней средств лечения и профилактики бактериальных осложнений гриппозной инфекции.

Во второй главе представлено описание методологии исследования. Автор описывает применяемые вирусологические, микробиологические, иммунологические, патоморфологические и статистические методы, методы работы с лабораторными животными, а также дизайны исследований.

Третья глава «Результаты исследования» отражает результаты собственных исследований автора в соответствии с поставленными задачами и включает в себя описание разработки модели вторичной бактериальной пневмонии мышей после гриппозной инфекции, исследование на данной модели эффективности противогриппозных препаратов с различным механизмом действия, их комбинации с антибактериальными препаратами, иммунизации живой и инактивированной вакцинами, а также вакцинации вирусоподобными частицами, содержащими гемагглютинин и нейраминидазу вируса гриппа. Таким образом, третья глава представляет собой структурированное и наглядное оформленное изложение результатов исследований, которые успешно решают поставленные автором задачи.

В четвертой главе «Обсуждение результатов» автор интерпретирует полученные данные в контексте современных научных представлений и объясняет возможные причины наблюдаемых эффектов и ограничений.

На основании полученных результатов сформированы корректные и объективные выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата в полной мере отражает основные положения, выносимые на защиту, и резюмирует выводы диссертационной работы Фалынсковой Ирины Николаевны.

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет, однако при ознакомлении с работой возникло несколько вопросов дискуссионного плана:

1. Проводилось ли секвенирование адаптированного к мышам вируса A/California/04/2009(H1N1)pdm09 для того, чтобы определить мутации, приводящие к адаптации?

2. На какой день определяли вирусную нагрузку в легких мышей в разделе 3.1.2?

3. В разделе 3.2.1 использовали разные заражающие дозы вируса (высокую (10^4,2 ТЦИД50/0,1 мл), среднюю (10^4 ТЦИД50/0,1 мл) и низкую (10^3 ТЦИД50/0,1 мл)), при одной дозе S. aureus. При этом, высокая доза вируса гриппа отличалась от средней всего в 10^0,2 ТЦИД50/0,1 мл, что примерно равно 1,6 раз. Такие небольшие отличия в дозе вируса могут быть нивелированы механической ошибкой при титровании. Тем более в тексте работы, например таблица 6, при определении титра вируса приведены стандартные отклонения – их значения не менее 0,2 ТЦИД50/0,1 мл. Можно ли такие небольшие отличия в вирусной дозе действительно считать за различную вирусную нагрузку? И как это соотносится с приведенным на странице 74 утверждением, что различие титров считали биологически значимым при различии ≥2 lg $ТЦИД_{50}$/мл?

4. На странице 74 сказано, что «в связи с малым объёмом выборок и отсутствием нормального распределения для межгруппового сравнения количественных показателей, представленных в виде среднего значения со стандартным отклонением (количество бактерий в гомогенате легких), использовали непараметрические критерии Манна–Уитни (для двух групп) или Краскела–Уоллиса (для трех и более групп)». Как совершенно справедливо указано в приведенном отрывке, при малом объеме выборки (3-5 животных на экспериментальную точку) зачастую не удается доказать нормальность распределения. Однако это может быть вызвано как самим характером статистического распределения, так и недостаточным объемом выборки. Если у автора нет принципиальной возможности доказать характер статистического распределения, почему было принято решение использовать именно непараметрические критерии? Если автор приняла, что данные подчиняются ненормальному распределению и использует ранговые критерии Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса, то представляется некорректным использовать среднее значение и стандартное отклонение для описания результатов, так как эти метрики имеет смысл использовать только при нормальном распределении.

5. В разделе «Моделирование экспериментальной вторичной пневмонии мышей, вызванной вирусом гриппа с последующим бактериальным заражением»

(стр. 65) указано, что мышам вводили бактериальную суспензию на 4 сутки после инфицирования вирусом гриппа. Почему был выбран именно такой срок внесения вторичного бактериального патогена, были ли поставлены предварительные эксперименты для определения оптимальных сроков и условий вторичного бактериального инфицирования?

6. С чем автор связывает различия в летальности, титре вируса и бактериальной нагрузке в легких между вакцинным штаммом *S. aureus* 1986 и штаммами *S. aureus* 884 и *S. aureus* 329 при сочетанной инфекции? Эти отличия отчетливо проявляются на фоне первичного инфицирования вирусом гриппа A/Puerto Rico/8/34/RG (H1N1) или NIBRG-121xp (H1N1) (данные приведены в таблице 3 на стр. 82-83). Почему вакцинный бактериальный штамм вызывает гибель животных после заражения вирусом A/California/04/2009(H1N1)pdm09?

7. Почему для введения вакцинных вирусоподобных частиц был выбран внутрибрюшинный путь введения, а не внутримышечный или интраназальный?

Вышеприведенные вопросы не носят принципиальный характер и не снижают общую положительную оценку научной и практической значимости исследования.

Заключение

Диссертационная работа Фалынсковой Ирины Николаевны на тему: «Изучение эффективности противогриппозных препаратов и вакцин на модели вторичной бактериальной пневмонии мышей после гриппозной инфекции», выполненная под руководством д.б.н. Леневой Ирины Анатольевны, на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология, является законченной научно-квалификационной работой. В исследовании содержится решение важной научной задачи – изучение эффективности противогриппозных препаратов и вакцин на модели вторичной бактериальной пневмонии мышей после гриппозной инфекции, имеющей существенное значение для вирусологии, что соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (со всеми дополнениями и изменениями в последующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор

диссертационной работы, Фалынскова Ирина Николаевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, доцент, профессор РАН,
директор Института биомедицинских систем и биотехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»
195251, Россия, Санкт-Петербург, Политехническая улица, 29
Тел. +7 (812) 550-08-61 (рабочий), +7 (962) 715-95-15 (личный).
E-mail: ibsib@spbstu.ru (рабочий), av@molvirology.ru (личный).

Васин Андрей Владимирович

Специальность: 03.00.04 Биохимия
Согласен на обработку персональных данных «21» 10 2026 г.

Подпись д.б.н, доцента, профессора РАН Васина А. В. заверяю:

Подпись Васина А.В.
ДОСТОВЕРЯЮ
Ведущий специалист
20 26 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»
195251, Россия, Санкт-Петербург, Политехническая улица, 29.
Тел. +7 (812) 550-08-61 (рабочий), +7 (962) 715-95-15 (личный).
E-mail: ibsib@spbstu.ru (рабочий), av@molvirology.ru (личный),
сайт: https://ibmst.spbstu.ru