

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Тел./факс +7 (812) 702-37-30

e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

24.10.2025 № 02-15-13422/25
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора по
научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

А.О. Конради



24.10.2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Аль Фаррух Мохаммада на тему «Влияние снижения показателей статуса меди на течение гриппозной инфекции у мышей», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.10 – Вирусология, 1.5.4 – Биохимия.

АКТУАЛЬНОСТЬ И ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ РАЗВИТИЯ НАУКИ

Высокий уровень заболеваемости мирового населения гриппом, а также особенности его возбудителя, заключающиеся в том числе в его изменчивости, определяет актуальность поиска противовирусных воздействий, основанных на модуляции собственных метаболических систем организма, способных обеспечить подавление развития инфекционного процесса. Работа Аль Фаррух Мохаммада посвящена исследованию влияния снижения показателей статуса меди у мышей, вызванного введением в организм наночастиц серебра, на течение вирусной инфекции гриппа. Показанная в условиях *in vitro* способность наночастиц серебра подавлять репродукцию вируса гриппа

определяет их противовирусный потенциал, реализуемый за счет влияния на гомеодинамику меди.

Значимость полученных результатов определяется подтвержденной соискателем гипотезой о наличии связи между статусом меди и гриппозной инфекции. Сформулированная гипотеза и примененные соискателем экспериментальные подходы составляют научную новизну диссертационной работы. Соискателем продемонстрировано снижение на фоне инъекции наночастиц серебра летальности зараженных вирусом гриппа А мышей до 30%, по сравнению со 100% летальностью мышей, не получавших наночастицы. Установлено, что выживаемость мышей зависит от дозы наночастиц и коррелирует с подавлением образования холо-церулоплазмينا в печени. Соискателем впервые в условиях *in vivo* исследованы особенности метаболизма меди в клетках легочного эпителия у интактных мышей, мышей, зараженных вирусом гриппа А, и зараженных вирусом гриппа А мышей, получавших наночастицы серебра. Показано, что в легких заражение вирусом гриппа А вызывает повышение активности генов, ответственных за поступление в клетку, распределение и выведение меди (CTR1, ATOX1 и ATR7A). Отмечено повышение уровня мРНК, программирующей синтез секреторной формы церулоплазмينا, а также установлено снижение активности генов медь-зависимой антиоксидантной защиты (СОД1 и CCS). Концентрация мРНК, кодирующих два белка, связанных с плазматической мембраной через ГФИ-якорь (прионовый белок и сплайс-форма ЦП), увеличивается в 3–3.5 раза. Эти белки являются альтернативными донорами меди для СОД1. Введение в организм мышей наночастиц серебра обуславливает снижение концентрации всех мРНК, индуцированных заражением вирусом гриппа А, и повышает уровень СОД1-мРНК. У зараженных вирусом гриппа А мышей на фоне введения наночастиц наблюдается восстановление уровня содержания белка СОД1 и его энзиматической активности. В экспериментах *in vitro* соискателем также продемонстрировано, что высокоочищенные препараты Ag-ЦП, в отличие от

холо-ЦП, не индуцировали апоптоз интактных нейтрофилов мышей.

СВЯЗЬ С ПЛАНОМ НАУЧНЫХ РАБОТ

Диссертационное исследование выполнено в рамках базовых научных программ, реализуемых в период 2021– 2025 гг., при поддержке грантов РНФ для молодых ученых № 20-74-10087 с продлением до 2025 г. и гранта РНФ № 22-24-00762, а также субсидиями по Госзаданиям № FGWG-2025-0021 и № ЕГИСУ 225021310232-9.

ПРАКТИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты характеризуются теоретической и прикладной ценностью.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в создании основы для разработки терапевтических подходов для снижения тяжести течения гриппозной инфекции. Представленная соискателем развернутая характеристика *in vitro* и *in vivo* высокопатогенного к мышам штамма вируса гриппа А, A/South Africa/3626/2013, идентификация в его геноме полиморфизмов, ассоциированных с повышенной иммуногенностью, позволяет расширить экспериментальную базу для создания новых вакцин и противогриппозных препаратов.

Теоретическая значимость состоит в расширении научных знаний о механизмах влияния генома вируса гриппа А на метаболические процессы хозяина (гомеодинамика меди в легких), а также в установлении причинно-следственных связей между показателями статуса меди и снижением летальности от вирусной инфекции.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД СОИСКАТЕЛЯ

Личный вклад Аль Фаррух Мохаммада состоит в выборе направления исследования, разработке экспериментальных протоколов, непосредственном выполнении всех этапов исследования, анализа экспериментальных данных, подготовки публикаций.

ДОСТОВЕРНОСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И СДЕЛАННЫХ НА ИХ ОСНОВЕ ВЫВОДОВ

Высокая степень достоверности полученных результатов обеспечена достаточной теоретической обоснованностью работы. Для достижения поставленной цели соискателем сформулированы адекватные задачи, для решения которых соискатель использует соответствующие методики. В целом алгоритм исследования структурирован в соответствии с целью и задачами. Основой достоверности полученных соискателем данных является достаточный объем экспериментального материала для проведения статистического анализа. Высокая степень достоверности полученных результатов обеспечена также использованием современных методов, верифицированного оборудования, а также высококачественных реагентов. Работа иллюстрирована в достаточном объеме табличным материалом и рисунками для подтверждения объективности исследования.

Для статистической обработки полученных данных соискателем выбраны адекватные методы, которые не оставляют сомнений в достоверности сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту.

СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, изложена на

165 страницах машинописного текста, содержит 5 таблиц и 43 рисунка. Библиографический указатель включает 209 зарубежных и 41 отечественный источник литературы. Диссертация состоит из разделов: общая характеристика работы, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, список литературы, а также приложение, содержащее список вирусов гриппа А H1N1, который включает 134 штамма, использованных для проверки уникальности мутаций, обнаруженных в SA штамме, а также 9 рисунков, иллюстрирующих филогенетические деревья генов вируса гриппа А.

В разделе «Общая характеристика работы» соискателем представлена информация об актуальности проблемы и степени научной разработанности темы, четко сформулирована цель исследования и задачи для ее достижения, определена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, а также кратко описана методология исследования. Также в данном разделе сформулированы основные положения, выносимые на защиту, отображен личный вклад автора, приведена информация о публикациях и об апробации результатов исследования, о структуре и объеме диссертации и финансовой поддержке работы.

В главе «Обзор литературы» соискатель подробно излагает современные концепции стратегии репликации вируса гриппа А, описывает механизмы, обеспечивающие гомеостаз меди у млекопитающих, отражает имеющиеся представления о взаимосвязи метаболизма меди, размножения ВГА и течения гриппозной инфекции, а также дает информацию о способах изменения показателей статуса меди.

Глава «Материалы и методы исследования» структурна и отражает исчерпывающую информацию о характеристиках материалов, использованных в работе: описывает синтез наночастиц серебра, их физико-химические характеристики, представляет список штаммов вируса гриппа А, использованных при отборе модельного штамма. Также соискатель описывает методологию выполнения исследования с детальным описанием

экспериментальных подходов. Отдельное внимание уделено описанию статистических методов обработки полученных данных.

В главе «Результаты исследования и их обсуждение» представлены результаты собственных исследований. В данной главе обоснован выбор модельного штамма вируса гриппа А (из двадцати одного кандидата), характеризующегося самой высокой патогенностью для мышей. Определено, что в качестве модельного вируса может быть использован вирус SA. Также в данной главе представлены результаты исследования, выполненного в условиях *in vivo*. В рамках этой части работы соискатель охарактеризовывает наночастицы серебра, подтверждая их сферическую форму и линейный размер около 30 нм, а также отсутствие примесей ионного серебра. Также соискатель представляет данные о наиболее вероятном механизме доставки серебра наночастиц в легкие мышей, реализуемым с помощью церулоплазмينا с включенными в его состав ионами серебра. В условиях *in vivo* соискателем показано повышение на фоне низких показателей статуса меди (вызванных инъекциями наночастиц серебра) экспрессии генов, контролирующих гомеостаз меди: CTR1 и Cr (ЦП), SOD1 и CCS, а также металлотионеина 1 (MT1) и Prnp, а также установлено, что низкие показатели статуса меди противодействуют влиянию вируса SA на активность генов, связанных с метаболизмом меди. В рамках данной части работы продемонстрировано, что низкие показатели статуса меди (вызванные инъекциями наночастиц серебра) ассоциируются с более высокой выживаемостью зараженных вирусом SA мышей, что, однако, не связано с подавлением репродукции вируса, а с наибольшей степенью вероятности обусловлено формирующимся на фоне введения наночастиц серебра дефицитом церулоплазминовой меди. Исследование возможных механизмов, лежащих в основе снижения смертности мышей, зараженных вирусом гриппа SA, позволило соискателю сформировать предположение об утрате способности церулоплазмينا с включенными в его состав ионами серебра, индуцировать апоптоз нейтрофилов, что может предотвращать развитие

цитокинового шторма. Завершением данной главы являются представленные результаты, подтверждающие потенциал использования наночастиц серебра в качестве противовирусного лекарственного средства непрямого действия. В ходе описания полученных результатов соискатель сопоставляет их с литературными данными.

Завершает работу общее «Заключение», в котором систематизированы полученные данные.

Выводы логично вытекают из результатов исследования и соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат диссертации логично структурирован, отражает цель, задачи, методы исследования, содержит изложение наиболее важных результатов работы, выводы и список публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям и выводам.

ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ОПУБЛИКОВАННЫХ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В НАУЧНОЙ ПЕЧАТИ

Материал диссертационной работы прошел апробацию на российских и международных научно-практических конференциях и отражен в публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и в зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science.

Так, результаты исследования были доложены на следующих научных мероприятиях: IV Всероссийская научная конференция молодых ученых «Медико-Биологические Аспекты Химической Безопасности» (СанктПетербург, 2020), III инновационный петербургский медицинский форум, (Санкт-Петербург, 2020), Труды 63-й Всероссийской научной конференции МФТИ, (Москва 2020), Наука СПбГУ– 2020, (Санкт-Петербург, 2020) LifeSciencePolytech, (Санкт-Петербург 2021), XXVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов»,

(Москва, 2021), Всероссийская конференция молодых ученых, посвященная 120-летию со дня рождения академика А. А. Смородинцева, (Санкт-Петербург 2021), 25-ая Международная школа-конференция молодых ученых «Биология - наука XXI века» (Пушино 2022) XXV Кашкинские Чтения, (июнь 2022), X Международная конференция молодых ученых: биоинформатиков, биотехнологов, биофизиков, вирусологов и молекулярных биологов (Новосибирск, 2023), Международный Конгресс "VIII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 300-летию российской науки и высшей школы". (Саратов 2024), Corper 2024 (Неаполь, Италия 2024), IX Всероссийская научная конференция «Клинические и теоретические аспекты Современной медицины» (Москва, 2024).

Основное содержание диссертации опубликовано в 6 статьях. Все в изданиях, рецензируемых Web of Science или Scopus, из них 5 в журналах Q1 и обсуждено на 13 всероссийских и международных конференциях.

ЗАМЕЧАНИЯ И ВОПРОСЫ

Замечаний по диссертации не имеется. Возникли замечания и вопросы дискуссионного характера:

- 1. Соискатель утверждает, что наночастицы серебра можно рекомендовать в качестве противовирусных препаратов. Полученные в ходе выполнения исследования данные позволяют подтвердить потенциал применения наночастиц в качестве противовирусного препарата, но для окончательного формирования представления о такой возможности необходимо провести целый спектр дополнительных исследований, включающих оценку безопасности и определения диапазона терапевтически эффективных доз.*
- 2. Насколько, по мнению автора, полученные данные по эффектам наночастиц в отношении выбранного для заражения мышей штамма вируса можно транслировать на другие штаммы? Является ли*

полученный эффект специфичным по отношению к конкретному штамму?

3. *Эффекты наночастиц любой природы во многом обусловлены их физико-химическими свойствами. Возможно ли управлять биодоступностью наночастиц, варьируя их размером? Соискатель подтвердил, что выживаемость мышей зависит от дозы наночастиц. Существует ли вероятность изменения эффекта в случае использования наночастиц с иными характеристиками?*

Высказанные замечания и вопросы не влияют на ценность и актуальность диссертационной работы, не снижают позитивного впечатления о диссертационном исследовании Аль Фаррух Мохаммада.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Аль Фаррух Мохаммада на тему «Влияние снижения показателей статуса меди на течение гриппозной инфекции у мышей», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.10 – Вирусология, 1.5.4 – Биохимия, по своей актуальности, научной новизне, практической ценности полученных результатов, методическому уровню и объёму проведенных исследований полностью соответствует критериям, установленным пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 25.01.2024 г.), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.10 – Вирусология, 1.5.4 – Биохимия.

Диссертация обсуждена, отзыв на диссертацию одобрен на Заседании Проблемной комиссии по клеточной и молекулярной биологии, генетике Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный

медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8/2025 от 22 октября 2025 г.

Заместитель директора Института
экспериментальной медицины по научной
работе, профессор кафедры патологической
физиологии Института медицинского
образования Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор биологических наук
(3.3.3. Патологическая физиология)



Торопова Яна Геннадьевна

23.10.2025

Заведующий кафедрой микробиологии и
вирусологии Института медицинского
образования Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук
(3.2.7. Аллергология и иммунология)



Моисеева Алеся Михайловна

Подпись доктора биологических наук Тороповой Яны Геннадьевны и
кандидата медицинских наук Моисеевой Алеся Михайловны заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



Александр Олегович Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации 197341, г. Санкт - 197341, Санкт-
Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, тел. 8 (812) 702-37-30, E-mail:
fmrc@almazovcentre.ru