

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

о научно-практической значимости диссертационной работы  
Федоровой Виктории Александровны

**«Изучение противовирусной активности синтетических  
производных цитизина в отношении вирусов гриппа и парагриппа»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических  
наук по специальности 03.02.02 – вирусология

### **Актуальность темы диссертации**

Вирусные заболевания представляют большую угрозу для здоровья и жизни человека. Несмотря на успехи в создании и разработки новых гриппозных вакцин и химиопрепаратов, грипп остается трудно контролируемой инфекцией. Вирус гриппа является высоко варибельным агентом, он способен формировать реассортанты с новой антигенной структурой, что дает ему возможность преодолевать межвидовой барьер и ускользать от иммунного ответа хозяина, а также образовывать мутанты, устойчивые к действию специфических препаратов.

Если говорить о парагриппозной инфекции, вызванной вирусом парагриппа 3 типа, то тяжелее всего с сильной интоксикацией она протекает у детей. Кроме того, в настоящее время нет разрешенных препаратов для терапии этой инфекции. Таким образом, работа Федоровой В.А., посвященная характеристике и изучению противовирусной активности новых синтетических производных цитизина имеет актуальность и востребованность в структуре вирусологических исследований.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Выносимые на защиту положения диссертации, отражающие научную новизну и практическую значимость работы, достоверно подтверждены представленными экспериментальными данными. Результаты масштабных опытов *in vitro*, в результате которых проведена идентификация производных цитизина как соединений, активных против вирусов гриппа и парагриппа, провести выбор соединений-лидеров. В работе проведен анализ токсичности и вирусингибирующей активности нового класса химических соединений на основе природного хинолизидинового алкалоида цитизина. Активность наиболее перспективных соединений была изучена как *in vitro*, так и *in vivo* на модели летальной гриппозной пневмонии у белых мышей, изучен механизм их действия и проведена селекция устойчивых штаммов.

Полученные результаты можно рассматривать, как важный вклад в разработку противовирусных препаратов. Практическая значимость полученных результатов, таким образом, бесспорна. Полученные в работе результаты можно будет использовать для дальнейшей практической разработки производных цитизина и внедрения их в клиническую практику для терапии гриппозной и парагриппозной инфекции.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Все представленные в исследовании результаты получены впервые. Так, научная новизна исследования состоит, прежде всего, в исследованиях химических библиотек на основе цитизина. В результате проведенной работы впервые охарактеризованы цитотоксичность и вирусингибирующая активность новых синтетических производных цитизина в отношении респираторных вирусов человека: вирусов гриппа А подтипов H1N1, H3N2, H5N2, вирусов гриппа В викторианской и ямагатской линий, а также вируса парагриппа человека. На основании полученных данных сформулированы закономерности зависимости «структура-активность» в пределах изученных химических библиотек. Впервые изучено влияние синтетических производных цитизина на разные стадии репродукции вируса гриппа. Показана противовирусная активность производных цитизина на модели гриппозной пневмонии у мышей. Кроме того, в работе впервые изучена возможность селекции штаммов вируса гриппа и ВПГЧЗ, резистентных к синтетическим производным цитизина.

### **Личный вклад автора в науку**

При выполнении исследований по теме диссертации основная часть представленных результатов получены лично В.А. Федоровой. Автор принимал участие в проведении всех этапов лабораторных исследований: планировании опытов, отборе материалов, проведении первичного скрининга противовирусной активности соединений *in vitro*, исследовании спектра активности соединений, а также всех опытах *in vivo*. Автором самостоятельно проведена обработка, анализ и обобщение полученных материалов с последующей их публикацией на различных конференциях.

### **Содержание диссертации и её оценка**

Диссертационная работа имеет традиционное построение, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, одной главы полученных результатов, их обсуждения и выводов, содержащих обсуждение полученных данных в контексте ранее полученных и опубликованных результатов по проблеме, выводов и практических рекомендаций, списка

литературы и приложений. Работа изложена на 130 страницах текста, оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, содержит 23 таблицы и 29 рисунков. Библиографический указатель включает 186 источников, в т.ч. 3 на русском и 183 - на иностранных языках.

В первой главе дан исчерпывающий обзор литературных данных по теме исследования. Представлены данные об актуальности изучаемых патогенов, их жизненном цикле и способах профилактики и терапии вызываемых ими заболеваний.

Во второй главе перечислены использованные материалы и методы исследования. Из материалов главы следует, что в работе использован комплексный подход к проблеме, а полученные при помощи различных результаты подтверждают и дополняют друг друга, что позволяет говорить о высокой достоверности основных результатов работы, выводов и положений диссертации.

Глава 3-посвящена результатам собственных исследований. В ней представлены данные скрининга вирусингибирующих свойств целевой химической библиотеки, сформулированы закономерности зависимости «структура-активность» и идентифицированы наиболее активные вещества. Для соединений-лидеров проведены эксперименты на модели гриппозной инфекции у животных. Здесь же описаны результаты изучения активности производных цитизина в зависимости от стадии добавления в культуру клеток, спектра их противовирусного действия и влияния на цитоскелет клетки в ходе гриппозной инфекции *in vitro*.

В 4 главе представлено обсуждение полученных результатов с учетом ранее полученных данных и выдвинуты гипотезы о механизмах активности производных цитизина и перспективах дальнейшей оптимизации их химических структур с целью получения максимально благоприятных фармакологических характеристик.

Выводы диссертации и практические рекомендации представлены четко и полностью соответствуют поставленным ранее задачам. Автореферат диссертации полностью отражает её основные положения. Апробацию результатов работы следует признать достаточной: по результатам работы опубликовано 5 статей в российских и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК. Основные положения диссертации были доложены на 3 научных конференциях с международным участием по вирусологии и медицинской химии: 2nd Russian Conference on Medical Chemistry, Novosibirsk, Russia, July 5-10, 2015, International conference "Trends in Influenza Research",

Saint-Petersburg, Russia, 18-20 September, 2017, 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry, Kazan, Russia, September 28 - October 3, 2017.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Диссертационная работа Федоровой Виктории Александровны представляет собой самостоятельно выполненную и законченную научно-квалификационную работу, по объему выполненных исследований, актуальности, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а она сама заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании семинара Евразийского института зоонозных инфекций Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, протокол № 45 от «29» декабря 2020 года.

Официальный оппонент:

Директор Евразийского института зоонозных инфекций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»,

д.б.н., профессор

Шестопалов Александр Михайлович

630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, д. 2,

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», (ФИЦ ФТМ),

Тел.: +7 (383) 335-94-05, e-mail: shestopalov2@ngs.ru

Подпись д.б.н., профессора Шестопалова А.М. заверяю

Начальник отдела кадров Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»,

30.12.2020



Минеева Оксана Михайловна