

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Волобуевой Александрины Сергеевны «Характеристика противовирусной активности новых гетероциклических соединений в отношении вирусов рода *Enterovirus*», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология

Актуальность темы:

Вирусы рода *Enterovirus* (полиовирусы, вирусы Коксаки, ЕСНО, риновирусы) являются причиной заболеваний человека с широким спектром клинических форм. Особенную опасность эти инфекции представляют для детей. Разработка вакцин для специфической профилактики инфекций, вызываемых вирусами рода *Enterovirus*, затруднена по причине их высокого серологического разнообразия. Для лечения пациентов используют иммунокорректирующие, патогенетические и симптоматические средства. Несмотря на определенные успехи в области разработки этиотропных лекарственных средств на сегодняшний день в мире отсутствуют зарегистрированные противовирусные препараты прямого действия для терапии инфекций, вызываемых вирусами данной группы, в связи с чем важным направлением исследований является поиск химических соединений, обладающих прямой противовирусной активностью в отношении полиовирусов, вирусов Коксаки, ЕСНО, риновирусов.

Целью данной работы было:

Дать характеристику противовирусных свойств *in vitro* и *in vivo* новых гетероциклических соединений групп вердазилов, лейковердазилов, аналогов плеконарила и производных бензолсульфамидов в отношении вирусов рода *Enterovirus*.

Задачи исследования сформулированы исходя из цели работы:

1. провести первичный скрининг противовирусной активности и цитотоксичности тестируемых соединений в опытах *in vitro*, выявить среди них соединения-лидеры;
2. оценить вирус-ингибирующую активность идентифицированных соединений-лидеров в отношении различных типов энтеровирусов;
3. разработать модель энтеровирусного панкреатита у животных и оценить защитные свойства наиболее активных соединений *in vivo*;
4. определить стадию жизненного цикла вируса Коксаки – мишень действия соединений-лидеров при помощи тестов с использованием перmissive клеточной культуры;
5. получить устойчивые к наиболее перспективным соединениям-лидерам штаммы энтеровирусов, локализовать в них генетические изменения и аминокислотные замены, связанные с резистентностью.

Цель и задачи сформулированы четко и соответствуют теме работы.

Научная новизна:

Автором охарактеризована противовирусная активность новых синтетических соединений групп аналогов плеконарила, вердазилов, лейковердазилов и производных бензолсульфамидов в отношении вирусов рода

Enterovirus. Автором выявлено новое соединение-лидер в группе аналогов плеконарила, обладающее выраженной вирус-ингибирующей активностью *in vitro* и протективной активностью *in vivo* на модели энтеровирусного панкреатита у мышей BALB/c. В исследовании впервые получен штамм вируса Коксаки ВЗ, резистентный к указанному соединению, имеющий сниженные ростовые свойства. В его геноме картированы новые мутации в генах капсидных белков VP1 и VP3.

В ходе выполнения исследования впервые изучены противовирусные свойства соединений групп вердазилов и лейковердазилов. Для соединений группы лейковердазилов показана высокая вирус-ингибирующая активность. Впервые на небольшой выборке лейковердазилов выполнен анализ «структура-активность», и показано, что наличие объемных заместителей в положении 6 тетразинового кольца сопровождается снижением противовирусной активности. В группе лейковердазилов выявлено соединение-лидер, для которого впервые описан предполагаемый механизм действия. Также впервые получен и охарактеризован штамм вируса Коксаки, резистентный к данному соединению, в геноме которого обнаружены новые мутации в гене белка 2С.

Теоретическая и практическая значимость:

Полученные результаты важны для понимания биологической активности соединений групп вердазилов, лейковердазилов, аналогов плеконарила и производных бензолсульфамидов и могут быть использованы при дальнейшей разработке препаратов для терапии заболеваний, вызываемых вирусами данной группы. В практическом плане большой интерес представляет аналог плеконарила с улучшенным спектром активности *in vitro* и протективным действием *in vivo*.

Оценка достоверности:

Достоверность представленного фактического материала обеспечивается применением адекватных методов исследования. Материалы исследования были представлены и обсуждены в докладах на 10 конференциях. Основные результаты исследования отражены в шести научных публикациях: две статьи - в рецензируемом научном издании, рекомендованном ВАК, три статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных библиографических базах данных – Web of Science и/или Scopus. Получен один патент на изобретение в РФ.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, иллюстрирован достаточным количеством рисунков, качественно отражающих результаты, однако необходимо выделить несколько замечаний, касающихся неудачных формулировок и опечаток:

1. Страница 4 – «внесение объемных заместителей в положение 6 тетразинового кольца приводит к ухудшению активности соединений» правильнее было бы заменить на «внесение объемных заместителей в положение 6 тетразинового кольца приводит к снижению противовирусной активности соединений».
2. Страница 15 – допущена опечатка в названии соединения-прототипа.

Несмотря на указанные замечания, в целом автореферат полноценно отражает основные цели, задачи и результаты исследования. Упомянутые замечания не снижают значимости исследования и не влияют на его положительную оценку.

Положения диссертации соответствуют пунктам 4, 10 и 11 паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

Заключение:

Согласно автореферату, диссертационная работа Волобуевой Александрины Сергеевны на тему: «Характеристика противовирусной активности новых гетероциклических соединений в отношении вирусов рода *Enterovirus*», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология, является законченной научно-квалификационной работой соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.; №650 от 29.05.2017 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.01.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; №101 от 26.01.2023 г.; с изменениями в действующей ред. №62 от 25.01.2024 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор – Волобуева Александрина Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Отзыв составил:

Заслуженный работник здравоохранения
Российской Федерации, заведующий
кафедрой органической химии ФГОУ ВО
СПХФУ Минздрава России,
доктор химических наук, профессор,
e-mail: igor.yakovlev@pharminnotech.com
тел: 88124993900 доб.4200

Яковлев Игорь Павлович

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

