

## ОТЗЫВ

на автореферат 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

Диссертационная работа Федоровой В. А. посвящена поиску и характеристике новых препаратов, обладающих противовирусной активностью в отношении возбудителей респираторных заболеваний человека – вирусов гриппа и парагриппа - среди синтетических производных природного алкалоида цитизина.

Вирусы гриппа на сегодняшний день представляют значительную угрозу для здоровья и жизни человека. Способность вируса гриппа быстро формировать резистентность к химиопрепаратам, преодолевать межвидовой барьер за счет возникновения генетических реассортантов с формированием пандемических штаммов, и ускользать от иммунного ответа хозяина снижает эффективность вакцинации и затрудняет лечение уже развившегося заболевания. Парагриппозной инфекцией, вызванной вирусами парагриппа, болеют люди всех возрастных групп, однако наиболее тяжело, с сильной интоксикацией, это заболевание протекает у детей первых полутора лет жизни. Ситуация с заболеваемостью этой инфекцией осложняется также тем, что разрешенных эффективных и доступных препаратов для ее лечения нет, и все средства терапии используют не прямые, а опосредованные механизмы активности и не имеют должной эффективности. В этой связи, поиск и внедрение в практику новых соединений, обладающих ингибирующими свойствами в отношении этих вирусов, является важнейшей задачей как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения. Актуальность выбранного автором направления, таким образом, не вызывает сомнений.

В работе проведен анализ токсичности и противовирусной активности *in vitro* химической библиотеки, включающей 84 новых, ранее не

синтезированных соединения на основе хинолизидинового алкалоида цитизина. Активность соединений-лидеров изучена также на модели гриппозной инфекции у лабораторных животных. В ходе исследований было показано, что соединения-лидеры в максимальной степени блокируют поздние стадии репродукции вируса гриппа не за счет ингибирования вирусных белков, а за счет влияния на полимеризацию актина и тубулина в инфицированных клетках. Это может обуславливать высокую эффективность синтетических производных цитизина против вирусов, резистентных к препаратам, широко используемым в настоящее время в клинической практике, таким как ремантадин и ингибиторы нейраминидазы, осельтамивир и занамивир.

Важно отметить, что при изучении химической библиотеки автором использован всесторонний анализ соединений с привлечением широкого спектра методик. Схема исследования, отработанная в ходе проведенных экспериментов, может быть использована в дальнейшем для изучения любых других соединений и других вирусов.

Основные результаты исследования опубликованы в 5 статьях в международных и отечественных журналах. Полученные данные представлены в виде тезисов и постерных докладов на профильных международных конференциях.

В ходе ознакомления с авторефератом к соискателю возникает ряд вопросов:

1. В ходе исследования установлено влияние производных цитизина на компоненты цитоскелета клетки. Какие, по мнению автора, ограничения это может накладывать на применение соединений-лидеров в практике лечения вирусных инфекций у пациентов?
2. В ходе серийного пассирования вируса гриппа в присутствии соединений-лидеров не выявлено формирования устойчивых штаммов вируса. Возможно ли, что резистентность к ним все же появляется, но на более дальних пассажах, чем использовал автор в работе?

По актуальности темы, теоретической и практической значимости, научной новизне и обоснованности выводов представленная работа, безусловно, соответствует требованиям, предъявленным ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Заведующий лабораторией  
регуляции экспрессии генов  
ФГБУН «Институт цитологии РАН»  
194064 Санкт-Петербург,  
Тихорецкий пр-т, д. 4

доктор биологических наук  
профессор РАН  
тел: +7(911) 702-21-88  
email: barlev.nick@incras.ru

Барлев Н. А.

ЗАВЕРЯЮ

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ  
ИНСТИТУТА ЦИТОЛОГИИ РАН, к.б.н.  
ТЮРЯЕВА И.И.

