

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФБУН « Санкт-Петербургский НИИ
эпидемиологии и микробиологии имени
Пастера»
член-корреспондент РАМН,
профессор, доктор мед. наук
А.Б.Жебрун



«02» декабря 2014 г

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работе Штро Анны Андреевны на тему: **«Исследование активности производных усниновой кислоты в отношении вируса гриппа»**, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02-вирусология.

Актуальность темы

Острые респираторные вирусные инфекции и грипп по-прежнему остаются самыми массовыми заболеваниями, занимая ведущее ранговое место в структуре общей инфекционной заболеваемости в РФ (Г.Г. Онищенко, 2014).

Разработка противовирусных средств является крайне актуальной темой современной химиотерапии, поскольку количество этиотропных противогриппозных препаратов ограничено, к тому же, вирус гриппа способен вырабатывать устойчивость к большинству из них.

Диссертация Штро А.А. посвящена изучению противогриппозной активности производных усниновой кислоты в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Особенный интерес представляет собой тот факт, что противовирусные свойства выявлены у производных вещества с ярко выраженными антибактериальными свойствами. Препараты данного типа были бы особенно актуальны для больных тяжелым гриппом, страдающих от вторичных бактериальных пневмоний.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов не вызывают сомнений. Они базируются на комплексном использовании адекватных поставленным задачам современных, хорошо

зарекомендовавших себя в исследовательской практике вирусологических, молекулярно-генетических, морфологических методов, статистической обработкой полученных результатов, а также на использовании компьютерного моделирования.

Положения, выносимые на защиту обоснованны, выводы диссертации корректны и логично вытекают из сформулированных автором задач и результатов проведенных исследований. Автор лично участвовала в планировании и получении результатов на всех этапах рецензируемой работы.

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что автор впервые показала, что производные усниновой кислоты обладают противовирусной активностью как *in vitro*, так и *in vivo*, а также установила, что активность препаратов данной группы связана с ингибированием нейраминидазы вируса гриппа.

Особенно важно то, что Штро А.А. сформулировала основные условия зависимости противовирусной активности от химической структуры, благодаря чему возможна дальнейшая оптимизация данной группы препаратов.

Практическая значимость исследования

Полученные Штро А.А. результаты могут быть использованы для разработки новых лекарственных препаратов; практическая значимость работы подтверждена получением патента РФ №2464033 от 20.10.2012 «Усниновая кислота и ее окисленное производное в качестве ингибиторов репродукции вируса гриппа».

Структура и содержание диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 134-х страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных исследований, обсуждения полученных результатов и выводов. Список использованных литературных источников включает 127 работ на русском и английском языках. Работа проиллюстрирована 19 таблицами и 37 рисунками.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулирована его цель и задачи.

Обзор литературы содержит подробный анализ научных публикаций по рассматриваемой проблеме и в полной мере демонстрирует эрудицию автора. Подробно изложены сведения о структуре вируса гриппа, морфологии, особенностях репродукции, антигенной характеристике вируса. Особое внимание уделено противовирусным препаратам, как лицензированным, так и находящимся в разработке. Также подробно описан весь спектр биологической активности усниновой кислоты. Следует отметить, что более половины процитированных работ опубликовано в последнее пятилетие. Это позволяет сравнить методический уровень рецензируемого исследования с уровнем исследований в других научно-исследовательских и лечебных центрах, ориентированных на изучение вируса гриппа.

В главе «Материалы и методы» дается подробное описание использованных методов исследования.

Раздел «Результаты собственных исследований» можно разделить на несколько частей. В первой части автор проводит первичный скрининг цитотоксичности и противовирусной активности 95 производных усниновой кислоты и, на основании полученных данных, делает ряд заключений о зависимости противовирусной активности соединений от их химической структуры.

Во второй части работы автор исследует активность нескольких наиболее перспективных соединений на модели летальной гриппозной пневмонии у белых мышей и выявляет среди них наиболее активный препарат.

Третья часть посвящена поиску механизмов противовирусной активности наиболее перспективного препарата - №575. Автор показывает, что данное вещество способно связываться с нейраминидазой вируса гриппа, причем в положении, отличном от каталитического центра.

В главе "Обсуждение" автор на высоком профессиональном уровне анализирует полученные результаты и обсуждает их в контексте с имеющимися литературными данными.

Пять выводов, которыми заканчивается работа, аргументированы и полностью подтверждены полученными результатами.

Автореферат, 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах и 1 патент РФ, полностью отражают результаты проделанной автором работы. Основные результаты диссертационного исследования Штро А.А. обсуждены на 4 российских и международных форумах.

Материал диссертации изложен последовательно и логично, хорошим литературным языком.

Замечания

Существенных недостатков в работе не обнаружено. В качестве замечания следует отметить недостаточно подробное описание в главе «Материалы и методы» методики изучения стадии вирусной репродукции – мишени действия усниновой кислоты, а также способов компьютерного моделирования. Это замечание не влияет на общую положительную оценку диссертационного исследования.

Вопросы для обсуждения

1. В связи с данными о высокой токсичности усниновой кислоты для тканей печени, а также полученных в настоящей работе данных о том, что химическая модификация препарата 575 хоть и снизила гепатотоксичность, однако не элиминировала ее полностью, возникает вопрос: есть ли какие-нибудь способы снижения гепатотоксичности, которые автор мог бы порекомендовать для данной группы препаратов?
2. В связи с имеющимися в специальной литературе сведениями о широком спектре действия производных усниновой кислоты, планируется ли в дальнейшем моделирование сочетанной бактериально-вирусной инфекции для оценки эффективности применения данной группы препаратов в комплексной терапии гриппа, осложненного бактериальной пневмонией?

Заключение

Таким образом, диссертация Штро Анны Андреевны на тему: «Исследование активности производных усниновой кислоты в отношении вируса гриппа» является законченной научно-классификационной работой, имеющей

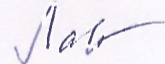
важное теоретическое и практическое значение, в которой успешно решена актуальная для биологии задача.

Актуальность темы, объем и уровень выполненных в ее рамках исследований, методический уровень, научная новизна и практическая значимость полученных результатов позволяют считать диссертационную работу Штро А.А. соответствующей требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор, Штро Анна Андреевна заслуживает искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – «вирусология».

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Проблемной комиссии по вирусологии (протокол № 5/14 от 25.11. 2014 г.), и на заседании Ученого совета (протокол № 10 от 02.12..2014 г).

Рецензент:

Зав. лаб. детских вирусных инфекций
ФБУН «Научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера», доктор мед. наук

 И.Н. Лаврентьева

Подпись И.П. Лаврентьевой заверяю.

Ученый секретарь ФБУН
Научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера», кандидат мед. наук



Г.Ф. Трифонова