

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук
Штро Анны Андреевны
«Исследование активности производных усниновой кислоты в отношении вируса гриппа»

Практически каждый человек, живущий в северных широтах, регулярно сталкивается с проблемой борьбы с постоянно появляющимися новыми вариантами вируса гриппа, а значит и проблема поиска новых противогриппозных препаратов всегда актуальна. Усниновая кислота, в природе выделяемая лишайниками, известна своим противобактериальным и противогерпесным действием. Механизм антибиотического действия усниновой кислоты объясняется ее способностью останавливать процессы окислительного фосфорилирования в клетках микроорганизмов. Ее выраженная противовоспалительная, обезболивающая и антипиретическая активность, проявляется благодаря ингибированию биосинтеза простагландинов. Она успешно применяется в медицине и косметике. Однако в отношении вирусов гриппа полномасштабное исследование препаратов усниновой кислоты и ее производных производится впервые.

Высокая компетентность автора не вызывает сомнения - в своем исследовании Анна Андреевна использует широкий спектр методов - от работы *in vivo* с подопытными мышами, куриными эмбрионами, до работы *in vitro* с клеточными культурами, вирусными штаммами, использует современные методы генотипирования и серодиагностики, проводит редко свойственное биологам, самостоятельное компьютерное моделирование процесса.

В работе исследован целый спектр производных усниновой кислоты. При исследовании 95 препаратов были выявлены следующие закономерности: Производные (+) изомера усниновой кислоты оказываются более активными; Повышает активность препаратов наличие ароматического кольца в енамидных производных; наличие - CF₃ группы, в качестве заместителя; наличие не объемной карбоксильной группы. Модификации с пиразольным циклом резко снижают цитотоксичность, повышая противовирусную активность и т.д..

После первичного скрининга *in vitro* автор переходит к исследованию действия отобранных на предыдущем этапе шести из 95 исходных препаратов на мышах. Самые хорошие результаты по таким критериям как снижение смертности и увеличение средней продолжительности жизни показаны для препарата 575. Было произведено исследование действия на репликацию вируса в легких животных, при этом препарат 575 снова оказался на высоте. При гистологических исследованиях легочных тканей так же было показано,

что применение препарата 575 приводит к ограничению размеров очагов пневмонии у животных и к нормализации структуры легочной ткани.

При исследовании стадии репродукции было показано, что снижение титра вируса действием препарата 575 связано с нарушением ранних стадий жизненного цикла вируса гриппа - адсорбции, проникновения и «раздевания». Его раннее действие объясняется его показанным в работе Анны Андреевны связыванием с нейраминидазой, участвующей в процессе входа вируса в клетку.

Компьютерное моделирование показало, что происходит связывание с молекулой нейраминидазы в сайте, не входящем в состав каталитического центра фермента. После 13 совместных пассажей с препаратом 575 вирус не выработал устойчивости к данному соединению.

Диссертация Анны Андреевны Штро является законченным полноценным исследованием, дающим результаты, которые могут быть применены на практике. Работа выполнена на высоком уровне и автор безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

02.12.2014 года

к.б.н., доцент кафедры
микробиологии СПбГУ

Мигунова Александра Владимировна

