

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Борисевич Софии Станиславовны «Алгоритм описания механизма противовирусной активности ингибиторов мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия

Диссертационное исследование Борисевич С.С. посвящено разработке теоретических основ, которые могут быть использованы для объяснения механизма противовирусного действия биологически активных веществ. Ввиду огромного социально-экономического ущерба, наносимого вирусными инфекциями, в отношении которых либо отсутствуют профилактические мероприятия, либо их эффективность является неудовлетворительной, направленное создание химических соединений с заданными биологическими свойствами, является чрезвычайно актуальной проблемой современной системы здравоохранения. Соответственно, понимание механизмов действия противовирусных препаратов, включая малые молекулы, является важной задачей медицинской химии в настоящее время.

Несомненным достоинством диссертационного исследования является широкий спектр вирусов, в отношении которых проводился направленный дизайн малых молекул, что позволило сформулировать универсальный алгоритм для оценки противовирусной активности ингибиторов мембранных белков вирусов. В своей работе автор использовал огромный арсенал теоретических и практических методов, включая методы молекулярного докинга, молекулярной динамики, метадинамики, а также стандартные подходы для оценки биологической активности синтезированных препаратов в системе *in vitro*. Для каждой конкретной задачи в исследовании была подобрана уникальная комбинация теоретических подходов, при этом результаты расчётов хорошо соотносятся с экспериментальными данными.

Автореферат написан простым и понятным языком, а его структура хорошо продумана. Результаты диссертационной работы были опубликованы в журналах с высоким рейтингом и представлены в виде устных и пленарных докладов на российских и международных конференциях.

В качестве вопросов и замечаний можно отметить следующее:

1. Применим ли разработанный алгоритм для оценки противовирусной активности препаратов, действующих на белки полимеразного комплекса респираторных вирусов человека? В целом, данные белки являются гораздо более консервативными, по сравнению с мембранными белками вирусов, и предполагается более широкий спектр действия лигандов внутри каждой группы вирусов.
2. Если M2e белок является одной из мишеней действия камфецина и гинсамида, были ли обнаружены мутации в данном белке, приводящие к устойчивости вируса к данным препаратам?
3. Для биологических экспериментов проводилось ли секвенирование генов НА исследуемых вирусов гриппа, или последовательности брались из баз данных?

Известно, что накопление вирусов на различных субстратах, а также дополнительные пассажи в куриных эмбрионах могут приводить к появлению различных адаптационных мутаций, которые могут вызывать конформационные изменения в самом белке НА.

4. На рисунках 11, 13 у штамма A/Anhui/1/2013 указан подтип H7N3 вместо H7N9. Кроме того, под штаммом A/H5N2/Mallard/12/00, вероятнее всего подразумевается штамм A/Mallard/Netherlands/12/00 (H7N3).

Высказанные замечания ни в коей мере не снижают высокую научную ценность проведённого диссертационного исследования.

Таким образом, судя по представленному автореферату, диссертационная работа Борисевич Софии Станиславовны «Алгоритм описания механизма противовирусной активности ингибиторов мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования» по актуальности темы, объёму исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Борисевич София Станиславовна – заслуживает присуждения ей учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Заведующий лабораторией иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева, д.б.н.,
чл.-корр. РАН
тел.: (812) 234-42-92
isakova.sivak@iems.spb.ru

Исакова-Сивак
Ирина Николаевна

14.05.2024

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12
тел.: (812) 234-68-68
e-mail: iem@iems.spb.ru

Я, Исакова-Сивак Ирина Николаевна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.

14.05.2024

Подпись Исаковой-Сивак И.Н.
Утверждено
Николаевская УРПч ОВО
ФГБНУ «ИЭМ»

2

