



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ВАКЦИН И СЫВОРОТОК ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА»**
(ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова)

Российская Федерация
105064, г. Москва
М. Казенный пер., 5А

Телефон/факс: (495) 917-49-00
Телефон/факс: (495) 917-54-60
E-mail: mech.inst@mail.ru

04.05.2022 № 161/01
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН



О.А. Свитич
« 4 » мая 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Филипповой Екатерины Игоревны на тему
**«Противовирусные свойства экстрактов и фенольных соединений
культивируемых и дикорастущих растений Юго-Западной Сибири»**,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности: 1.5.10 – вирусология

Актуальность темы выполненной работы.

Последние годы отмечены настоящим бумом, наблюдаемым в
разработке препаратов против вирусных инфекций. Если прошлый век

антибиотиков, то настоящий век по праву можно назвать веком противовирусных препаратов. Анализ терапевтических направлений новых лекарственных средств показал, что исследования направленные на создание новых лекарственных средств для лечения различных инфекционных болезней занимают второе место после онкологических препаратов и составляют 14%, от всех разрабатываемых препаратов. К наиболее впечатляющим успехам химиотерапии вирусных инфекций безусловно можно отнести разработку комбинированной терапии ВИЧ инфекции, превратившей ее из смертельной болезни в хроническую при условии постоянного приема препаратов. Другим достижением является открытие и внедрение в практику этиотропной терапии против гепатита С, результатом которой является элиминация вируса в организме.

Лекарственные средства растительного происхождения в настоящее время получили широкое распространение, в силу таких преимуществ, как мягкое терапевтическое действие, минимальное количество нежелательных побочных явлений и низкая степень сенсибилизации, позволяющие безопасно использовать их в течение длительного времени у разных категорий пациентов.

Изучение противовирусной активности природных биологически активных соединений, содержащихся в растительном сырье, является актуальной задачей, предоставляющей широкие возможности для разработки и внедрения в производство эффективных фармацевтических продуктов, способных блокировать размножение различных вирусов, в том числе, резистентных к уже существующим коммерческим химиопрепаратам.

В связи с вышесказанным актуальность работы Филипповой Е.И., посвященной изучению противовирусной активности биологически активных веществ высших растений, произрастающих на территории Юго-Западной Сибири, не вызывает сомнений и обусловлена необходимостью поиска биологически активных веществ для создания на их основе новых эффективных противовирусных препаратов.

Структура и содержание диссертации. Диссертационная работа Филипповой Е.И. изложена на 186 страницах машинописного текста. Работа

написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных исследований, обсуждения результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка цитированной литературы. Диссертация содержит 32 таблицы и 24 рисунка. Список литературы включает 177 публикаций, в том числе 120 источников, опубликованных зарубежными и 57 отечественными авторами.

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, охарактеризована научная новизна, ее теоретическая и практическая значимость. Цель работы сформулирована четко и корректно. Задачи, поставленные для достижения цели, определены точно и раскрывают ее содержание.

В обзоре литературы автором проведен подробный анализ отечественных и зарубежных источников литературы и достаточно исчерпывающе описаны результаты экспериментальных данных по изучению противовирусной активности растительных экстрактов, полученных разными способами, а также выделенных из них отдельных биологических веществ в экспериментах *in vitro*, *in vivo* и *in ovo*.

Обзор написан грамотным, понятным, легко воспринимаемым языком, содержит сведения, лежащие в основе современных представлений об антивирусной активности биологически активных веществ растительного происхождения в отношении вируса гриппа А, вирусов герпеса, поксвирусов, вируса иммунодефицита человека и других. Также автором проведен анализ терапевтической активности экстрактов и биологически активных веществ, принадлежащих к разным ботаническим семействам. Таким образом, обзор литературы полно охватывает современные научные представления, необходимые для понимания и обоснования работы.

В главе «Материалы и методы» обоснованы методические подходы, использованные в диссертационной работе, подробно охарактеризован экспериментальный материал и описаны применяемые автором методики.

В главе «Результаты собственных исследований» соискателем --- представлены фактические данные, полученные в ходе проведения диссертационного исследования. Е.И. Филипповой осуществлена оценка

токсичности и противогриппозной активности водных и этанольных экстрактов 84 видов растений, произрастающих на территории Юго-Западной Сибири в перевиваемой культуре клеток MDCK. Далее, для наиболее активных экстрактов был проведен анализ токсичности и противогриппозной активности на мышах аутбредной популяции ICR. Далее автор описывает результаты исследований по изучению противовирусной активности суммы флавоноидов манжетки обыкновенной в отношении вируса гриппа А, вирусов простого герпеса и ортопоксвирусов, исследует предполагаемые механизмы противогриппозного действия наиболее активного образца и определяет дозы, вызывающие 50 %-ю и 100 %-ю защиту мышей от инфекции. В завершающей части данной главы автор описывает экспериментальные данные по изучению противогриппозной активности другого объекта исследования – культуры «бородатых корней» селитрянки Шобера, полученной биотехнологическим методом. Полученные результаты автор описывает последовательно и подробно, делая логические переходы от одного раздела к другому, используя информативные таблицы и рисунки.

В главе «Обсуждение результатов» автор подробно и глубоко анализирует полученные результаты с привлечением данных современной литературы. Так, Е.И. Филипповой проводится сравнение результатов противовирусной активности отдельных экстрактов, полученных при проведении собственных исследований, и данных, опубликованных другими авторами. Этот раздел работы свидетельствует о способности автора анализировать полученные результаты с привлечением большого массива литературных данных.

На основе детального анализа полученных результатов и литературных данных автор приходит к заключению и выводам, вытекающим из проведенных исследований, свидетельствующих о перспективности дальнейшего изучения отдельных химических веществ, выделенных из наиболее активных образцов, с целью создания отечественных противовирусных препаратов. Представленные выводы полностью отражают суть проведенного исследования.

Выносимые на защиту научные положения и выводы диссертации обоснованы и подтверждены полученными экспериментальными данными.

Диссертация и автореферат Филипповой Е.И. оформлены в соответствии с действующим ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». В автореферате отражены основные результаты диссертационной работы.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов.

Использование Е.И. Филипповой современных вирусологических, культуральных, токсикологических, молекулярно-биологических, электронно-микроскопических, физико-химических и статистических методов исследования свидетельствует об объективности и адекватности полученных результатов, обоснованности выводов. Основные результаты работы были представлены на 15 всероссийских и международных конференциях, опубликованы в 12 научных статьях, рекомендованных для защиты диссертаций ВАК, и получено 2 патента РФ.

Содержание диссертации соответствует специальности, по которой она представлена к защите.

Новизна исследования и наиболее существенные научные результаты.

Научная новизна настоящей работы не вызывает сомнения. В диссертационной работе Филипповой Е.И. получены новые фундаментальные знания. Впервые был проведен обширный скрининг противогриппозной активности экстрактов растений, произрастающих в сибирском регионе, позволяющий выявить наиболее перспективные виды растений, для создания на их основе фитопрепаратов с противовирусным действием. Также автором впервые установлено противовирусное действие суммы флавоноидов манжетки обыкновенной в отношении вируса гриппа А, вирусов простого герпеса и ортопоксвирусов, а также определены для них 50 %-е и 100 %-е эффективные концентрации на мышах. В данной работе автором впервые было выявлено противовирусное действие культивируемой формы селитрянки Шобера в отношении вируса гриппа А в культуре клеток и на лабораторных животных.

Теоретическая и практическая значимость.

Теоретическая значимость данной диссертационной работы заключается в получении данных о противовирусной активности экстрактов и компонентов,

выделенных из 84 видов растений, культивируемых и дикорастущих на территории Юго-Западной Сибири, существенно дополняющие научные знания о растительных источниках противовирусных веществ. Практическая значимость работы заключается в обнаружении новых источников веществ, которые могут быть использованы для разработки отечественных противовирусных препаратов.

В качестве комментариев и замечаний по данной диссертации можно отметить следующее:

1) Определение цитотоксичности образцов в работе проводилось с использованием метода визуальной оценки состояния клеток, который является довольно субъективным, в то время как для этих целей используются красители (в частности тетразолиевые) как рутинная методика, являющаяся к тому же количественной. Чем был обусловлен выбор визуальной оценки цитотоксичности образцов?

2) В качестве контрольного препарата при изучении противогриппозной активности был использован озельтамивир (Тамифлю). Если при изучении эффективности у животных использование этого препарата является правомерным, то использование его в культуре клеток вызывает вопросы. Известно, что озельтамивир является пролекарством, а действующим его веществом, проявляющим активность в культуре клеток является озельтамивир карбоксилат. При этом автор при изучении антинейраминидазной активности образцов *in vitro* абсолютно правомерно использовал озельтамивир карбоксилат. Почему озельтамивир карбоксилат не был использован при изучении активности образцов в культур*е клеток?

3) При изучении эффективности образцов на летальной модели гриппозной пневмонии мышей в качестве маркеров эффективности использовались следующие характеристики: снижение титра вируса в легких, защита от летальности и увеличение средней продолжительности жизни (СПЖ). Если два первых маркера являются общепринятыми и не вызывают вопросов, то более информативным и более реально отражающим клиническое состояние

мышей, чем СПЖ, является снижение потери ими веса при приеме препарата. Почему не был использован этот маркер?

3) Было бы полезно в методах указать критерии и те значения снижения или повышения маркеров, которые рассматриваются как эффективные как в опытах в культуре клеток . так и у животных (Например, снижение титра вируса в легких равное или больше, чем на $2 \lg$ ТЦИД50 и т.д.)

Однако, возникшие вопросы и замечания ни в коей мере не снижают значимость и ценность работы. Замечания по оформлению работы возможно, носят субъективный характер, так как изложение является правом и точкой зрения автора, а комментарии скорее могут быть темой научной дискуссии и служить основой для новых идей и дальнейших исследований.

Заключение

По большому объему полученных данных, актуальности рассматриваемой темы, научной новизне и практической значимости работы диссертационное исследование Филипповой Екатерины Игоревны «Противовирусные свойства экстрактов и фенольных соединений культивируемых и дикорастущих растений Юго-Западной Сибири» является законченной научно-квалификационной работой.

Диссертационная работа Филипповой Екатерины Игоревны полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, перечисленным в п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" от 24.09.2013 №842 с изменениями от 11.09.2021, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.5.10 – вирусология.

Отзыв обсуждён и одобрен на Ученом Совете ФГБНУ «Научно-

исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
(протокол № 2 от 28.04.2022 г.).

Отзыв составила:

Заведующая лабораторией
экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. Мечникова
доктор биологических наук


И.А. Ленева

Подпись И.А. Леневой заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ НИИВС им. Мечникова
кандидат биологических наук


Г.И. Алаторцева


4.05.2022