

## О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Матусевича Олега Владимировича "Синтез и изучение фрагментов РНК-полимеразы вируса гриппа А", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия

Целью представленной диссертации является поиск пептидов из аминокислотной последовательности белка РВ1, подавляющих репликацию вируса гриппа А. С учетом эпидемической ситуации в мире, наличием небольшого числа этиотропных препаратов для терапии гриппозной инфекции, а также развитием резистентности к существующим препаратам, поиск новых соединений, направленных, в первую очередь, на консервативные мишени, представляется весьма актуальным.

Диссертационная работа Матусевича Олега Владимировича состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, заключения и списка литературы, насчитывающего 192 наименования. Литературный обзор (40 стр., 184 ссылки, преимущественно на публикации последних лет) разумно структурирован и представлен в достаточно логичной форме. В обзоре обобщены современные представления как о пептидах в качестве лекарственных препаратов, так и о белках вируса гриппа в качестве терапевтических мишеней.

Для достижения поставленной цели автором была проделана большая многоэтапная работа. На первом этапе был произведен выбор 18 целевых пептидов из аминокислотной последовательности белка РВ1. Затем выбранные пептиды были синтезированы твердофазным методом по Fmoc-/t-Bu стратегии как с использованием стратегии последовательного наращивания пептидной цепи, так и конвергентного подхода. По результатам биологических испытаний этих соединений были выбраны 5 пептидов, обладающих наибольшей активностью в отношении вируса гриппа. С целью увеличения биологической активности выбранных пептидов были синтезированы их производные – ацетилированные по N-концевой аминогруппе и амидированные по C-концевой карбоксильной группе для повышения устойчивости пептидов к экзопептидазам и облегчения их проникновения через клеточную мембрану. В работе показано, что все синтезированные соединения нетоксичны для клеток, а наиболее активное производное – соединение 4в по своей активности более чем в 40 раз превосходит ремантадин.

Экспериментальная часть выполнена на высоком уровне, достоверность полученных диссертантом результатов не вызывает сомнений.

Практическая значимость работы также не вызывает сомнений. Разработанные схемы получения пептидов допускают их масштабирование и использование в других лабораториях

и, возможно, в производстве противовирусных препаратов. В результате биологических испытаний синтезированных пептидов выявлены соединения с высокой противовирусной активностью, на основе которых возможно создание лекарственных средств нового поколения для профилактики и/или терапии гриппа.

Новизна результатов очевидна. Автором синтезировано 34 новых соединения, которые впервые были протестированы на противовирусную активность. Найдены соединения, эффективно подавляющие репликацию вируса гриппа, в результате чего полученное вещество защищено патентом.

Материал работы полно отражен в автореферате и опубликованных статьях.

Замечаний принципиального характера нет. В качестве замечаний можно отметить следующее:

1. базовые пептиды были выбраны по аминокислотной последовательности белка PB1 одного штамма вируса гриппа (A/Hong Kong/156/97), а тестировались на другом (A/California/07/09).
2. Противовирусная активность лучших из синтезированных пептидов (табл. 6, стр. 59) автором сравнивается только с двумя препаратами из ряда существующих – ремантадином и осельтамивиром. Чем обусловлен такой выбор? Возможно, такого ограниченного сравнения для полноты характеристики пептидных препаратов недостаточно.

Однако, указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы.

Таким образом, в соответствии с вышеизложенным можно заключить, что диссертационная работа О.В. Матусевича "Синтез и изучение фрагментов РНК-полимеразы вируса гриппа А" по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности соответствует требованиям п. 7 "Положения о порядке присуждения ученых степеней" ВАК Минобразования и науки РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия.

Официальный оппонент

главный научный сотрудник лаборатории синтеза физиологически активных соединений  
Федерального государственного бюджетного учреждения

"Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича"  
Российской академии медицинских наук, доктор химических наук

Позднев В. Ф.

Подпись В. Ф. Позднева заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «ИБМХ» РАМН им. В.Н. Ореховича, к.х.н.

Е. А. Карпова

