

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гаврюшиной Ирины Александровны «Биологическая активность новых антимикробных пептидов – эмерициллипсинов и разработка биотехнологии их получения», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.6 – Биотехнология

Диссертационная работа Гаврюшиной И.А. посвящена изучению свойств эмерициллипсинов, в основном EmiA, и разработке лабораторного регламента культивирования продуцентов EmiA, обеспечивающих максимальный выход антимикотика.

Проблема создания новых противогрибковых препаратов, действующих на новые виды клинически значимых грибов, а также грибов, устойчивых ко всем используемым противогрибковым препаратам, а также разработка препаратов с меньшим количеством недостатков, чем доступные на рынке, является актуальной как с практической, так и с теоретической точки зрения. Выявление препаратов, новых с точки зрения структур и механизмов действия, которые характеризовались бы меньшей способностью к индукции резистентности, помогло бы сдвинуть научную мысль, не рождавшую новых классов антимикотиков десятилетиями. Одним из подходов для решения этих проблем является поиск естественных продуцентов антимикробных препаратов среди редких и некультивируемых ранее микроорганизмов, часто обитающих в экстремальных условиях. Одними из таких микроорганизмов являются микромицеты рода *Emericellopsis*. Работа Гаврюшиной И.А. направлена на изучение соединений, синтезируемых представителями этого рода, включая *Emericellopsis alkalina*, выделенных из содовых солончаков Кулундинской степи, Забайкалья и Северо-Восточной Монголии, с последующей разработкой системы лабораторного культивирования штамма-продуцента *E. alkalina* E101.

В своей диссертационной работе Гаврюшина И.А. проводит выделение, изучение структуры и антимикотической активности пептаиболов EmiA-E и изоформы dEmiA, синтезируемых изучаемыми изолятами рода *Emericellopsis*, при этом пептиды EmiB-E выделены и описаны впервые, и отличаются от EmiA точечными аминокислотными заменами. Большая часть работы посвящена детальному изучению свойств пептида EmiA, для которого показана активность против клинических изолятов грибов родов *Candida* и *Cryptococcus* на уровне противогрибкового препарата амфотерицин В (AmpB) и биопленкообразующих грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* и рода *Enterococcus* с множественной лекарственной устойчивостью *in vitro*. Также показано, что

исследуемый пептид EmiA обладает низкой токсичностью по отношению к нормальным постнатальным фибробластам человека *in vitro* и низкой гемолитической активностью по сравнению с другими антимикотическими препаратами, обычно характеризующимися высокой цитотоксичностью, что делает его перспективным соединением для дальнейшего изучения как нового природного антибиотика с противогрибковым действием для лечения глубоких и инвазивных микозов. С другой стороны, показана цитотоксическая активность EmiA в отношении линии клеток колоректального рака HCT-116 на уровне доксорубина, что может указывать на возможность разработки соединения как структуры для дизайна противоопухолевого препарата в отношении определённых видов рака. Отработка условий культивирования штамма-продуцента EmiA также позволяет рассматривать данный пептид как перспективный для дальнейшего изучения с целью создания нового лекарственного препарата.

Несомненным достоинством работы является её высокий методический уровень, сочетающий в себе использование современных физико-химических методов описания структуры выделяемых биологических соединений и биологических методов, например, для оценки механизмов цитотоксичности этих соединений. А также комплексное изучение соединения и проработка всех необходимых аспектов для оценки перспективности соединения для дальнейшей разработки в качестве противомикробного препарата. Отдельным достоинством автореферата является малое количество стилистических, орфографических и пунктуационных ошибок.

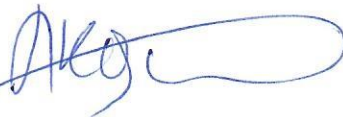
Возможно, в качестве контроля в экспериментах по токсичности EmiA и гемолитической активности стоило бы использовать не только противоопухолевый препарат доксорубин и пептидный антибиотик грамицидин С, но и антимикотический амфотерицин В (AmpB), использованный в экспериментах по изучению активности как препарат сравнения, чтобы в конкретной постановке прямо показать соотношение токсичности EmiA и AmpB. Также, мне кажется, имело бы смысл разделить определение цитотоксичности исследуемого соединения на нормальных клетках и его противоопухолевой активности, несмотря на то, что они определяются в рамках одного *in vitro* эксперимента, но имеют разный смысл и приводят к различным выводам. Непосредственно в автореферате эти смыслы смешаны. Однако, данные замечания не снижают значимости работы и обоснованности сделанных выводов.

Выводы органично следуют из результатов работы Гаврюшиной И.А., являются хорошо сформулированными и полностью обоснованными.

Текст работы написан хорошим понятным языком. Автореферат соответствует основным идеям и выводам диссертации. Результаты диссертации опубликованы на высоком уровне и представлены международной научной общественности.

Диссертационная работа Гаврюшиной И.А. по объёму выполненной работы, новизне, актуальности и значимости результатов, представляет собой законченное научное исследование, соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гаврюшина Ирина Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.6 – Биотехнология.

зав. отделом актуальных и вновь возникающих
инфекций с пандемическим потенциалом
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита),
108819, г. Москва, поселение Московский,
пос. института полиомиелита, вл. 8, корп. 1



Л.И. Козловская

Подпись к.б.н. Л.И. Козловской удостоверяю
Учёный секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита),
кандидат биологических наук



А.В. Белякова

« 01 » сентября 2023 г.

