

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Васюченко Екатерины Павловны
на тему: «Исследование молекулярных механизмов антимикробного
действия метиленового синего методами компьютерного моделирования»
по специальности 1.5.2. Биофизика

Химио- или этиотропная терапия вирусных инфекций последовательно развивается на протяжении последних 70 лет, достигнув к настоящему времени определенных результатов и став общепризнанным фактором контроля распространенных и социально значимых вирусных инфекций человека.

Расширяющиеся ареалы тяжелых вирусных заболеваний с высоким эпидемическим потенциалом, появление новых вирусных инфекций ставят перед службами здравоохранения всего мира серьёзные задачи по разработке методов профилактики и средств терапии.

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (тяжёлой острой респираторной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2), охватившая весь мир вслед за появлением первых случаев в 2019 году в Китае, характеризовалась высокой летальностью, которая, по данным разных исследований колебалась от 0,5 до 15%. По данным ВОЗ, на начало 2025 года зарегистрировано более 777 млн подтверждённых случаев COVID-19.

Вирусы рода *Orthoflavivirus*, относящиеся к семейству *Flaviviridae*, вызывающие тяжелые заболевания человека: денге, японский и клещевой энцефалиты, желтую лихорадку, лихорадки Западного Нила и Зика и многие другие, в настоящее время распространены практически глобально, формируют природные очаги инфекций захватывающие подчас целые регионы и континенты, вызывая крупные вспышки с десятками миллионов случаев инфицирования человека.

Химиотерапевтическое лекарственное средство непосредственно действует на определенный этап репродукции вирусов и, наряду с вакцинами и интерфероном, формирует современную систему защиты от вирусных

инфекций. Современная медицинская практика располагает сравнительно небольшим количеством высокоспецифичных противовирусных лекарственных препаратов, которые получили международное признание. Это определяется, во-первых, особенностями репродукции вирусов, их облигатным внутриклеточным характером размножения, а во-вторых, необычайно сложным процессом создания противовирусного препарата, безопасного или относительно безопасного для организма человека.

Опыт показывает, что противовирусное лекарственное средство, применяемое в медицинской практике и получившее международное признание, обязательно отвечает двум требованиям. Во-первых, оно действует на определенный этап репродукции вируса и поэтому не затрагивает процессы жизнедеятельности клеток, отдельных органов и целостного организма. Например, первичное повреждение синтеза вирусных нуклеиновых кислот должно быть избирательным и не сопровождаться ингибированием синтеза собственно клеточных нуклеиновых кислот. Во-вторых, соединение с такими уникальными свойствами должно обладать оптимальной биодоступностью при его применении с медицинскими целями. Его концентрация в крови и даже в клеточных системах и органах, пораженных той или иной вирусной инфекцией, должна достоверно превышать ту концентрацию препарата, которая дает выраженный противовирусный эффект. Такая концентрация должна поддерживаться постоянно в организме пациента в процессе всего курса применения препарата. Несоблюдение этого фундаментального требования может привести к формированию вирусов-мутантов с лекарственной устойчивостью.

Анализ развития этой проблемы указывает на ее всевозрастающую роль в борьбе с вирусными инфекциями, что, в свою очередь, **указывает на актуальность выбранной темы диссертации Екатерины Павловны Васюченко.**

Обзор литературы заслуживает высокой оценки, свидетельствует о глубоких познаниях и эрудиции автора в вопросах, относящихся к теме диссертации. Данный раздел основан на анализе 209 публикаций. Содержание

обзора литературы определяется направленностью диссертационных исследований, соответствует своему назначению, а также хорошо коррелирует с целями и задачами диссертационной работы.

В ходе выполнения диссертационной работы были выявлены основные молекулярные структуры на поверхности оболочки вириона SARS-CoV-2, которые способны связывать молекулы метиленового синего, установлено значительное связывание молекул метиленового синего с виропоринами и получен профиль потенциала средней силы прохождения молекулы метиленового синего через пору виропорина. Было показано, что основной вклад в эту энергию вносят различного рода π взаимодействия.

Применение метода броуновской динамики к изучению взаимодействия молекул метиленового синего с белковыми оболочками flavивирусов позволило выявить особенности взаимодействия этих молекул с оболочками вируса Зика и вируса денге, и теоретически обосновать известное ингибирующие действие метиленового синего на первые стадии жизненного цикла оболочечных вирусов, включающие первичное узнавание поверхности клетки-хозяина и слияние мембран.

Работа написана грамотным научным и литературным языком. Очень малое количество грамматических и стилистических ошибок сконцентрировано в основном в Обзоре литературы и объясняется, очевидно, «трудностями перевода», например, «улучшает гипоксию».

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле, она изложена на 130 страницах, содержит 8 таблиц и 27 рисунков и включает введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список сокращений и список литературных источников, состоящий из 209 наименований.

Основные публикации Васюченко Екатерины Павловны по теме диссертационной работы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI. Полученные результаты были апробированы на семинарах и международных и российских конференциях.

Основные положения автореферата полноценно отражают материалы

диссертационной работы.

Степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Представленная на отзыв работа выполнена на хорошем организационно-методическом уровне. Дизайн исследования в целом и основные методологические подходы следует признать современными и адекватными поставленным задачам.

Сформулированные автором выводы базируются на результатах собственных исследований и отражают достижение цели диссертационной работы.

Не вызывает принципиальных возражений формулировка теоретической и практической значимости работы.

В работе представлен целый ряд положений и результатов, обладающих несомненной новизной. Основным является воспроизведение модели реализации процесса взаимодействия метиленового синего с белками оболочки коронавирусов и flavивирусов и определение ключевых аминокислот, контакты с которыми могут приводить к ингибиции функциональной активности вирусных структур. Научные положения диссертации подверглись экспертизе при опубликовании статей в рецензируемых научных изданиях и были предметом обсуждения на научно-практических конференциях.

Достоверность полученных результатов, научных положений и выводов, представленных в диссертации Екатерины Павловны, определяется тщательно проведенным анализом разработанности темы, большим объемом материалов исследования, использованием апробированных методов исследований, обеспечивших современный научно-методический уровень.

В качестве дискуссии хочется спросить у автора:

На сколько данная работа зависела от иностранных программных продуктов и баз данных?

Оценивая работу положительно, следует отметить наличие в диссертации ряда недостатков, не снижающих общего положительного впечатления об оппонируемой работе и не влияющих на ее научную и практическую

значимость:

В названии диссертации используется термин «антимикробный». В современном представлении микроб – это бактерия. Работа посвящена противовирусной активности... А бактерия и вирус - организмы разных царств!

В работе нет разделения на противовирусное действие и вирулицидное действие. Вирулицидное действие (разрушение вириона) оказывают дезинфектанты! А противовирусное действие начинается с момента блокирования связывания вириона с поверхностью клетки. Возможно, это недостаток Обзора литературы, где можно было бы дать краткую классификацию механизмов противовирусного действия препаратов.

Исходя из предыдущего замечания... «Противовирусная активность МС в основном обусловлена его фотохимическими свойствами, а именно его способностью генерировать активные формы кислорода при воздействии на него красным светом»... Здесь скорее - физико-химическая инактивация вируса (вирулицидное действие).

В классификации вирусов нет классифицирующего признака «оболочечный/безоболочечный». Вирусы не классифицируются (не объединяются/разделяются) по этому признаку. Делать вывод, что «Строение оболочечных вирусов и их жизненный цикл имеют общие черты», неверно!

При написании названий вирусов денге и Зика в скобках дана аббревиатура из английских названий. Почему?.. Тем более, что далее в тексте используются названия вирусов в основном на русском.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования, имеют дискуссионный характер и относятся, как правило, к использованию терминов.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.2. Биофизика (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном

университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Васюченко Екатерина Павловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник лаборатории биологии и индикации арбовирусов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук,

Ларичев Виктор Филиппович

11.11.2025

Контактные данные: тел.:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 03.02.02. Вирусология

Адрес места работы: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18,

ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ, подразделение институт вирусологии им. Д.И. Ивановского, лаборатория биологии и индикации арбовирусов, Тел.: 8(499) 1903053; e-mail: info@gamaleya.org

11.11.2025 г.

Подпись Ларичева В.Ф. удостоверяю.
Заместитель начальника отдела кадров



О.В. Ерошина