ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации Еропкина Михаила Юрьевича на диссертационную работу Глубоковой Екатерины Андреевны на тему: «Поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вирусспецифического действия», представленную в диссертационный совет ДСУ 24.1.173.01 на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Актуальность темы диссертационной работы

Грипп – это актуальная медико-социальной проблема. Из-за высокой изменчивости вируса гриппа состав вакцины постоянно меняется в зависимости от антигенной структуры циркулирующих среди населения сезонных штаммов вирусов гриппа. Дополнительно к вакцинации рекомендуют применять противогриппозные этиотропные химиопрепараты. Однако у этиотропных химиопрепаратов есть ряд недостатков, включающий возникновение резистентности у вируса гриппа и несовершенство лекарственных форм, низкая биодоступность. Поэтому поиск новых аналогов уже существующих противогриппозных препаратов, которые были бы не менее эффективны и обладали бы улучшенными свойствами, остаётся актуальным.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автор демонстрирует глубокое понимание современной научной литературы и корректно формулирует цель и задачи исследования.

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных экспериментальных данных. Автор использует современные вирусологические и иммунологические методы и подходы в экспериментах, и корректные методы статистической обработки для анализа полученных данных. Это обеспечивает научную обоснованность и достоверность сформулированных положений, что придает работе высокий уровень академической значимости.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов обеспечена использованием выборок, соблюдением методологических протоколов и высокой степенью воспроизводимости данных.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые была изучены противовирусная активность и эффективность аналогов римантадина, адамантильных производных 1,3-оксазинан2-она и пиперидин-2,4-диона. Впервые показано, что лечение адамантильными производными 1,3-оксазинан-2-оном и пиперидин-2,4-дионом, в отличие от римантадина, не приводит к возникновению резистентности на фоне их приёма.

Впервые была изучена цитотоксичность на широком диапазоне культур клеток и противовирусная активность в культуре клеток MDCK в отношении вирусов гриппа А и В 10 новых аналогов умифеновира, проведена оценка эффективности отобранных активных аналогов на модели гриппозной инфекции мышей, индуцированной вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009(H1N1)pdm09.

Впервые была изучена противовирусная активность теоретически предсказанных и синтезированных новых аналогов балоксавира, замещенных (12aR)-12-(дифенилметил)-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-1H[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо-[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дионов и их этерифицированных форм предшественников, в отношении различных подтипов вируса гриппа А и В на культуре клеток MDCK, в том числе против балоксавир- и осельтамивир-резистентных вирусов гриппа, а также изучена из эффективность на модели гриппозной инфекции мышей, индуцированной вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009(H1N1)pdm09.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Изучены аналоги противогриппозных препаратов, среди которых выявлены активные и эффективные соединения в культуре клеток и на животной модели, которые в дальнейшем могут стать кандидатами для разработки противогриппозных препаратов.

Полученные результаты о противогриппозной активности в культуре клеток и эффективности на животной модели могут быть использованы для клинических испытаний при дальнейшем изучении этих соединений.

Выдвинутые научные положения и выводы аргументированы, обоснованы теоретически и отражают решение поставленных цели и задач.

Полученные результаты внедрены в учебный процесс при подготовке аспирантов ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова при изучении дисциплины Вирусология по специальности 1.5.10. Вирусология и внедрены в научный процесс Института биохимии имени А.Н. Баха ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Результаты проведенного исследования соответствуют пункту 11 «Противовирусные препараты. Интерфероны и индукторы интерферона: изучение механизма действия, получение и применение. Вирусные вакцины, в том числе живые (аттенуированные), инактивированные, субъединичные, рекомбинантные (реплицирующиеся и нереплицирующиеся), векторные и

вакцины на основе вирусоподобных частиц» паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 6 печатных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе 2 статьи, включённые в международные базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, 1 статья в журнале, включенном в Перечень ВАК при Минобрнауки России и 3 тезиса в сборниках материалов конференций.

Содержание и оформление диссертационной работы

Содержание научно-квалификационной работы изложено в традиционном стиле, имеются все необходимые разделы. Диссертационная работа изложена на 157 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 13 таблицами, 48 рисунками. Библиографический список включает 259 источников, в том числе 59 на русском и 200 на английском языках.

Во «Введении» отражены актуальность темы исследования, сформированы цель и задачи, обоснована новизна и практическая значимость работы, описаны методы исследования, положения, выносимые на защиту, отражены данные о внедрении полученных результатов в учебный процесс, апробации результатов и личный вклад автора в работу.

В первой главе автор приводит обзор литературы, изложенный на 30 стр., посвящённый вирусу гриппа А и противогриппозным химиопрепаратам прямого этиотропного действия.

Во второй главе (22 стр.) представлено описание методологии исследования. Автор описывает применяемые вирусологические и иммунологические методики, а также дизайны исследований *in vitro* и *in vivo*.

Третья глава «Результаты и обсуждение» отражает результаты собственных исследований автора и разделена на три крупные части:

1. Исследования аналогов римантадина, где продемонстрирована противовирусная активность на культуре клеток и эффективность на животной модели против римантадин-резистентного вируса гриппа А. А также показано отсутствие формирование резистентности при 5-ти дневном лечении этими аналогами.

2. Исследования аналогов умифеновира, где среди 10 аналогов умифеновира были выявлены наименее цитотоксичные и наиболее активные соединения в культуре клеток в отношении вирусов гриппа А и В. Также были найдены наиболее эффективные соединения на животной модели.

3. Исследования аналогов балоксавира, где продемонстрирована их активность в отношении вирусов гриппа А, в том числе против балоксавир- и

осельтамивир-резистентных вирусов гриппа, а также вирусов гриппа В. Была показана эффективность соединений на животной модели.

Таким образом, третья глава представляет собой структурированное и наглядное оформленное изложение результатов исследования диссертанта, которые успешно решают поставленные исследовательские задачи. Полученные результаты сопровождаются рисунками и таблицами. В заключении автор обобщает ключевые моменты и описывает химические аспекты изученных соединений.

На основании полученных результатов сформированы корректные и объективные выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и резюмирует выводы диссертационной работы Глубоковой Екатерины Андреевны.

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

В представленной работе имеются отдельные стилистические, пунктуационные погрешности, не носящие принципиальный характер, которые не снижают научной и практической значимости исследования. Ряд рисунков (графики: день после заражения/изменение массы тела мышей) содержат слишком много данных – очень плотно идущие параллельные кривые, из-за чего они трудно воспринимаются. Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет, но, тем не менее, при ознакомлении работой возник ряд вопросов для обсуждения:

1. Цитотоксичность для аналогов умифеновира указана как отдельная задача исследования. Почему цитотоксичность была указана отдельно только для этой группы соединений, а не для всех групп?

2. Почему для аналогов разных препаратов схема введения отличается при исследовании на животных и можно ли в связи с этим сравнивать препараты между собой?

3. Почему при исследовании римантадина и его производных на модели животных более высокие концентрации часто действовали хуже, чем более низкие? Не означает ли это, что соответствующие соединения использовались в субтоксической концентрации (табл. 2,3; рис. 27-30)? Это же относится и к производным умифеновира.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Глубоковой Екатерины Андреевны на тему: «Поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вирусспецифического действия», выполненная под руководством д.б.н., Леневой Ирины Анатольевны на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология, является

законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи - поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вирусспецифического действия, имеющей существенное значение для вирусологии, что соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановление правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (со всеми дополнениями и изменениями в последующих редакциях), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Глубокова Екатерина Андреевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Официальный оппонент:
Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17, тел.:+7(812)499–15–00, email: mikhail.eropkin@influenza.spb.ru

Еропкин Михаил Юрьевич

(подпись)

Специальность: 03.00.04 - Биохимия
Согласен на обработку персональных данных.

01 сентября 2026 г.

Подпись д.б.н., Еропкина М.Ю. заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, к.м.н. Лобова Т.Г.

(подпись)

01 сентября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17, тел.:++7(812)499–15–00, email: https://www.influenza.spb.ru/, сайт: office@influenza.spb.ru