ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Носика Дмитрия Николаевича 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, ежегодно приводящая к эпидемическим подъемам заболеваемости, сопровождающейся ростом показателей госпитализации и смертности.

Основной стратегией борьбы с гриппозной инфекцией считается профилактическая вакцинация. Однако вирус гриппа обладает высокой и непредсказуемой изменчивостью, поэтому помимо вакцинации актуально применение этиотропных противогриппозных препаратов прямого противовирусного действия.

Наибольшей проблемой при применении таких препаратов является несовершенство лекарственных форм, низкая биодоступность и возникновение резистентных штаммов вируса гриппа. Наиболее часто подобные штаммы выделяются среди групп риска: детей и пациентов с хроническими заболеваниями или нарушениями иммунной системы, для которых применение этиотропной терапии и профилактики при гриппозной инфекции наиболее актуально. Поэтому поиск новых соединений, которые обладали бы большей биодоступностью и не меньшей эффективностью, чем лицензированные препараты, против вирусов гриппа, в том числе резистентных штаммов, остаётся актуальным.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автор корректно формулирует цели и задачи исследования, опираясь на понимание современной научной литературы.

Автор использует современные вирусологические и иммунологические методы, корректные методы статистической обработки для анализа полученных данных. Основные положения и выводы логично вытекают из полученных экспериментальных данных, подкреплены статистически значимыми результатами. 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 заключается в следующем:

1. Впервые была изучены противовирусная активность и эффективность аналогов римантадина, адамантильных производных 1,3-оксазинан2-она и пиперидин-2,4-диона и показано, что лечение ими, в отличие от римантадина, не приводит к возникновению резистентности на фоне 5-ти дневного лечения ими.

2. Впервые на широком диапазоне культур клеток была изучена цитотоксичность и противовирусная активность *in vitro* на культуре клеток MDCK в отношении вирусов гриппа А и В 10 новых аналогов умифеновира, а также показана эффективность отобранных активных аналогов на модели гриппозной инфекции мышей, индуцированной вирусом гриппа A/California/04/2009 (H1N1)pdm09.

3. 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 A/California/04/2009 (H1N1)pdm09.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты имеют высокую теоретическую и практическую значимость.

Все полученные результаты об активности соединений в культуре клеток в отношении вирусов гриппа, а также эффективности в животной модели гриппозной инфекции, индуцированной вирусом гриппа A/California/04/2009 (H1N1)pdm09, могут использоваться при дальнейших клинических испытаний для изучения этих препаратов. Кроме того, выявленные активные и эффективные соединения могут в дальнейшем стать кандидатами для разработки противогриппозных препаратов.

Все 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

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 157 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами, 48 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы включает 259 источников.

Во «Введении» обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, определена новизна и практическая значимость работы, описаны методы исследования, положения, выносимые на защиту, апробации результатов и личный вклад автора в работу.

В первой главе автор приводит обзор литературы, подробно посвящённый вирусу гриппа А и противогриппозным химиопрепаратам

прямого этиотропного действия. Детально описана история эпидемий гриппа. Приятно поражает фундаментальность автора в вопросах анализа механизмов действия противовирусных лекарственных средств. В «Заключении» обзора литературы четко обозначены достоинства и недостатки современных противогриппозных средств и логично обоснована необходимость поиска новых лекарственных форм среди уже известных препаратов.

Во второй главе 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 включает в себя изучение аналогов римантадина, умифеновира и балоксавира. В подразделах, посвящённых изучению аналогов римантадина, показана противовирусная активность на культуре клеток в отношении римантадин-резистентных вирусов гриппа А и эффективность на животной модели против римантадин-резистентного вируса гриппа A/California/04/2009 (H1N1)pdm09. Показано отсутствие формирование резистентности при 5-ти дневном лечении этими аналогами. В подразделах, посвящённых исследованию аналогов умифеновира, выявлены среди 10 соединений наименее цитотоксичные и наиболее активные соединения в культуре клеток в отношении вирусов гриппа А и В. Найдены наиболее эффективные соединения на животной модели гриппозной инфекции, индуцированной вирусом A/California/04/2009 (H1N1)pdm09. В подразделах, посвящённым исследованиям аналогов балоксавира, продемонстрирована их активность в отношении вирусов гриппа А, в том числе против балоксавир- и осельтамивир-резистентных вирусов гриппа, а также вирусов гриппа В. Показана эффективность соединений на животной модели гриппозной инфекции, индуцированной вирусом A/California/04/2009 (H1N1)pdm09.

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 работы. На основании полученных результатов сформированы корректные 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

После прочтения диссертации и автореферата возникло несколько вопросов дискуссионного плана: при исследовании эффективности исследуемых соединений аналогов римантадина на модели вирусной пневмонии мышей обнаружено, что наиболее эффективным было применение соединения 39 в дозе 20 и 40 мг/кг/день, которое защищало 80% животных. Лечение соединениями 41 и римантадином в дозе 20 мг/кг/день защищало от гибели 60% животных, а увеличение доз всех препаратов до 60 мг/кг/день приводило к увеличению смертности животных от вирусной гриппозной пневмонии. Вопрос: как можно объяснить этот феномен? Требуется ли специальное исследование этого явления с тем, чтобы обеспечить безопасность применения этих потенциальных лекарственных средств в будущем?

В представленной работе имеются отдельные стилистические и пунктуационные неточности.

При изучении эффективности соединений адамантанового ряда на модели гриппозной пневмонии мышей, инфицированных вирусом гриппа (Таблица 2) в первых сериях опытов представлены данные по защите животных от смертности, а в последующих опытах результаты (Таблица 3) отражены в виде процента смертности. Это обстоятельство, как нам кажется, вносит некоторую сложность при оценки общих итогов исследований.

Однако эти замечания носят не принципиальный характер и не снижают общую положительную оценку научной и практической значимости исследования.

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 исследовании 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 порядке присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (со всеми дополнениями и изменениями в последующих редакциях),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор диссертационной работы, Глубокова Екатерина Андреевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией противовирусных и дезинфекционных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 123098, г. Москва, ул.Гамалеи, дом 18,
Тел.: +7 (499) 193-30-01, email: dnnosik@yandex.ru

Носик Дмитрий Николаевич

Специальность: 1.5.10. Вирусология (03.00.06 – Вирусология)
Согласен на обработку персональных данных «14» 09 2026 г.
Подпись д.м.н, профессора Носик Д. Н. заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России к.б.н.

Сысолятина Е.В.

«14» 09 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 123098, г. Москва, ул.Гамалеи, дом 18, Тел.: +7 (499) 193-30-01, e-mail: info@gamaleya.org, сайт: https://gamaleya.org/