МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)
ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022
телефон: +7 (812) 234-6868, факс: +7 (812) 234-9489
e-mail: iem@iemspb.ru; https://iemspb.ru/
ОКПО 01897179 ОГРН 1037828000198
ИНН/КПП 7813045787/781301001

20.10 2026 № 424-01-08/900

на №_____от _____

УТВЕРЖДАЮ
И.о. директора ФГБНУ
«Институт экспериментальной медицины»
Д.м.н., профессор Эргашев Олег Николаевич

И.о. директора _____ О. Н. Эргашев

М.п. 20 октября 2026 г.

Отзыв ведущей организации о диссертационной работе Глубоковой Екатерины Андреевны «Поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вирусспецифического действия», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 «Вирусология» в диссертационный совет ДСУ 24.1.173.01. на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Актуальность темы диссертационной работы. Диссертация Глубоковой Екатерины Андреевны посвящена изучению активности аналогов лицензированных противогриппозных химиопрепаратов: ингибиторов ионных каналов, ингибиторов нейраминидазы, ингибиторов слияния вирусов с клеткой и проникновения, ингибиторов кэп-зависимой эндонуклеазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Помимо вакцинации, применение противогриппозных препаратов прямого этиотропного действия является рекомендуемой стратегией борьбы с гриппозной инфекцией, однако клиническая эффективность существующих средств существенно ограничена двумя факторами: формированием резистентных к химиопрепаратам штаммов вируса гриппа и

фармакологическими ограничениями применения зарегистрированных лекарственных препаратов. Эта проблема особенно остра для групп риска – детей, а также пациентов с хроническими заболеваниями и нарушениями иммунной системы, у которых заболевание протекает тяжелее и чаще приводит к осложнениям. В этих группах именно этиотропная терапия и химиопрофилактика нередко становятся единственным средством специфической защиты, что определяет особую востребованность безопасных и эффективных противогриппозных соединений.

В связи с этим поиск новых противогриппозных соединений, не уступающих по эффективности зарегистрированным лекарственным препаратам, но лишённых присущих им недостатков, остаётся одной из актуальных задач вирусологии и фармакологии. Диссертация вносит вклад в решение этой задачи.

Соответствие темы диссертации указанной специальности. Тема диссертации соответствует 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».

Результаты проведённого исследования – в части отбора, оценки безвредности и эффективности новых аналогов лицензированных противогриппозных химиопрепаратов – непосредственно соотносятся с тематикой указанного пункта паспорта специальности. В частности, работа фокусируется на разработке и экспериментальной оценке противовирусных средств, что отвечает профилю специальности «Вирусология» и соответствует заявленному направлению исследований.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства. Диссертационное исследование Глубоковой Е.А. соответствует приоритетам государственной политики в области здравоохранения и науки, в

частности пункту 20, подпункту «в» перечня «Приоритеты и перспективы научно-технологического развития Российской Федерации», утверждённого Указом Президента РФ от 28 февраля 2024 г. №145, где особое внимание уделяется персонализированной медицине.

Представляемая работа выполнена в соответствии с основными направлениями научных исследований, проводимых в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова».

Научная новизна исследования и полученных результатов. Научная новизна диссертационной работы заключается в изучении активности новых аналогов известных противогриппозных химиопрепаратов и расширяет перспективы для направленного дизайна соединений с улучшенным профилем эффективности и безопасности.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Сочетание теоретических и прикладных аспектов делает диссертацию Глубоковой Е.А. актуальным и востребованным научным трудом. Успех в выявлении новых эффективных соединений на базе изученных и лицензированных химиотерапевтических препаратов является необходимым этапом для дальнейшего их усовершенствования и апробации в процессе разработки противовирусных препаратов направленного действия.

Сформулированные автором теоретические выводы интегрированы в образовательный процесс ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» при подготовке аспирантов по специальности 1.5.10 «Вирусология». Кроме того, практические результаты исследования внедрены в научно-исследовательскую деятельность Института биохимии имени А.Н. Баха ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН.

Личный вклад автора. Соискатель принимала непосредственное участие во всех этапах диссертационного исследования. Авторский вклад включает самостоятельное определение научной проблемы, формулирование цели и задач, проведение экспериментальной работы, а также математико-статистическую обработку полученных массивов данных. Анализ и научная

интерпретация результатов осуществлены автором единолично. Подготовка основных публикаций по теме диссертации выполнена как в соавторстве, так и лично соискателем.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Основные теоретические положения, практические результаты и выводы диссертационной работы могут быть рекомендованы к внедрению в деятельность профильных лабораторий, специализирующихся на дизайне, скрининге и изучении инновационных химиотерапевтических соединений с противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа типов А и В.

Апробация и публикации по теме исследования. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 6 печатных работах. В их числе – 3 оригинальные научные статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, из которых 2 статьи индексируются в международных наукометрических базах данных Scopus, Web of Science и PubMed, а 1 статья – в рецензируемом журнале, включенном в Перечень ВАК при Минобрнауки России. Апробация ключевых результатов исследования осуществлена автором в формате опубликованных тезисов трех докладов в сборниках материалов всероссийских и международных научно-практических конференций.

Структура и содержание диссертации. Диссертационная работа объёмом 157 страниц имеет традиционную для научных исследований структуру: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы с изложением собственных результатов и их обсуждения, заключение и выводы.

Результаты исследования наглядно представлены с помощью иллюстративного материала: 13 таблиц и 48 рисунков. Библиографический список насчитывает 259 источников, отражает современное состояние проблемы и свидетельствует о достаточной проработанности темы. Диссертация снабжена списком сокращений и условных обозначений.

Во «Введении» обоснована актуальность выбранной темы исследования, а именно поиск новых активных соединений среди аналогов уже существующих противогриппозных лекарственных препаратов, определены цель и задачи, сформулированы научное направление, научная концепция и положения, выносимые на защиту. Основные положения, выносимые на защиту, отражают новизну, теоретическую и практическую значимость диссертационного исследования.

Глава 1 «Обзор литературы» посвящена вирусу гриппа и противогриппозным химиопрепаратам прямого этиотропного действия. В начале главы представлена общая характеристика вируса гриппа, включая историю его изучения и клинические проявления вызываемого им заболевания. Далее рассмотрены современные противогриппозные препараты прямого вирусспецифического действия – ингибиторы М2-белка, нейраминидазы, гемагглютинина, а также КЭП-зависимой эндонуклеазы вируса гриппа. Для каждого класса препаратов приведены химические формулы, а также проанализированы их преимущества и ограничения в применении.

В главе 2 «Материалы и методы» описана методология исследования. Представлены используемые вирусологические и иммунологические методы, а также схемы экспериментальных исследований аналогов римантадина, умифеновира и балоксавира в системах *in vitro* и *in vivo*.

Глава 3 «Результаты и обсуждение» является центральной частью работы и структурирована в виде трёх подглав – по одному для каждого класса исследуемых аналогов (римантадина, умифеновира, балоксавира). В каждой подглаве комплексно представлены данные *in vitro*- и *in vivo*-исследований.

Для аналогов римантадина продемонстрирована противовирусная активность в культуре клеток MDCK в отношении римантадин-резистентных штаммов вируса гриппа А. Подтверждена их эффективность на животной модели; дополнительно показано отсутствие формирования резистентности при пятидневном курсе лечения данными соединениями.

При изучении аналогов умифеновира первоочередное внимание уделено оценке цитотоксичности на широком спектре клеточных культур – с учётом узкого терапевтического окна исходного препарата. Для соединений с наименьшей цитотоксичностью определена противовирусная активность в отношении вирусов гриппа А и В; также подтверждена их эффективность в экспериментальной модели инфекции.

Аналоги балоксавира исследованы на активность в культуре клеток в отношении вирусов гриппа А (включая штаммы, резистентные к балоксавиру и осельтамивиру) и вируса гриппа В. В модели гриппозной инфекции, индуцированной вирусом A/California/04/2009 (H1N1)pdm09, все изученные соединения продемонстрировали высокую эффективность.

На основании полученных результатов сформулировано шесть научных выводов, которые согласуются с целью и задачами диссертационного исследования. Выводы обоснованы данными проведённого анализа и подтверждены корректной статистической обработкой результатов.

В заключении представлено обобщение ключевых результатов работы и обозначены перспективы дальнейшего изучения выявленных соединений.

Выводы работы соответствуют поставленным задачам исследования и логически вытекают из полученных результатов.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа Глубоковой Екатерины Андреевны подготовлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

Методологическая база и дизайн экспериментальной части соответствуют поставленным цели и задачам, отражают современный уровень методических подходов в области противовирусной фармакологии и вирусологии и свидетельствуют о продуманном исследовательском подходе автора. Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечены применением комплекса современных методов исследования, а также корректной статистической обработкой данных. Сформулированные выводы

логически вытекают из представленных результатов, согласуются с заявленными задачами и позволяют обосновать защищаемые положения диссертации.

Наряду с достоинствами работы, целесообразно уточнить постановку цели и структуру задач.

Было бы логично конкретизировать цель через ожидаемый научный результат (например, выявление перспективных классов соединений, установление закономерностей «структура соединения и его активность»).

Задачи описательны и содержательно дублируют друг друга по схеме «препарат – тесты», отличаясь лишь объектом исследования, не прослеживается научной направленности. Их можно рекомендовать сгруппировать по этапам (скрининг, сравнительная оценка, анализ зависимостей, оценка преодоления резистентности). При этом логика работы стала бы более очевидной.

К незначительным недостаткам можно отнести наличие стилистических погрешностей и опечаток. В обзоре литературы целесообразно было бы уточнить отдельные формулировки и дополнить или изменить некоторые сведения. Например: «Хорошо известно, что вирусы гриппа А и В являются наиболее вирулентными и были ответственны за многочисленные пандемии во всем мире» (стр. 20). На самом деле вирусы гриппа В пандемий не вызывают. Также (стр. 20) события 1957-1958 и 1968-1969 годов целесообразно обозначить как пандемии (а не эпидемии): речь идёт об азиатском гриппе A(H2N2) и гонконгском гриппе A(H3N2). Кроме того, упоминание пандемии 1950 года некорректно – не соответствует хронологии пандемий гриппа. В работе описаны мутации, которые привели к конкретным аминокислотным заменам (например, H275Y, S31N, I38T). Во всех приведенных случаях не указано в каких белках вируса гриппа выявлены описанные аминокислотные изменения. В обзоре литературы целесообразно уточнить формулировку о вирусе гриппа A(H1N1) в контексте пандемии 2009 года. На стр. 31 указано, что вирус, демонстрировавший устойчивость к

осельтамивиру в сезоне 2007–2008 годов, «стал патогенным» и вызвал пандемию 2009 года. Это требует корректировки: пандемия 2009 года была обусловлена генетически новым вирусом того же сероподтипа A(H1N1), а не эволюцией ранее циркулировавшего штамма. Новые вирусы стали обозначать A(H1N1)pdm09. Разграничение этих линий важно для корректного понимания эпидемиологии и механизмов появления пандемических штаммов. На стр. 62 и далее требует уточнения обозначение штамма A/IIV-Orenburg/29-L/2016 (H1N1)pdm16: в 2016 году пандемии не было, поэтому индекс «pdm16» некорректен. Данный штамм – представитель вируса A(H1N1)pdm09, который после пандемии 2009 года циркулирует как сезонный вирус гриппа. Корректное указание происхождения штамма повысит точность характеристики изучаемого материала. В списке литературы следует обновить даты обращения, датированные 2023-2025 гг.

В целом структура работы логична, при этом отдельные заголовки можно сделать информативнее. Например, заголовок подраздела 3.1 выиграет от добавления сведений о подтипах или штаммах вируса гриппа, на которых изучали активность аналогов римантадина. Такое уточнение поможет быстрее ориентироваться в материале и однозначно трактовать полученные результаты.

В рамках обсуждения работы целесообразно прояснить:

- почему в исследовании не приведены данные по цитотоксичности аналогов римантадина и балоксавира, учитывая важность этого параметра для химиотерапевтических соединений?
- Позволяют ли полученные данные установить корреляцию между структурными модификациями препаратов и их противовирусной активностью (включая влияние на резистентность)? Какие структурные детерминанты, по оценке автора, являются ключевыми для каждой группы соединений?
- По какой причине оценка потенциала развития резистентности выполнена только для аналогов римантадина и не проведена для аналогов умифеновира и

балоксавира (обусловлено ли это механизмом действия, или иными причинами)?

- Одного 5-дневного исследования развития гриппозной инфекции у римантадин-резистентного вируса гриппа в легких мышей в присутствии препарата-аналога римантадина не достаточно для вывода о сниженном формировании резистентности, по сравнению с римантадином. Данный результат – это хороший первичный показатель того, что соединения 39 и 41 успешно обошли уже имеющуюся у штамма устойчивость к классическому римантадину, и вирус не приспособился к ним мгновенно. Однако для окончательного вывода об «отсутствии формирования резистентности» требуются длительные *in vitro* и *in vivo* эксперименты с множественными пассажами и обязательным генетическим анализом мутаций. Собираетесь ли Вы продолжить исследования в этом направлении, и подключить к ним производные аналогов балоксавира и умифеновира?

Ответы на эти вопросы помогут полнее раскрыть научную логику и значимость полученных результатов.

Следует резюмировать, что высказанные замечания и дискуссионные вопросы не снижают общей научной ценности диссертационного исследования и не противоречат обоснованности его выводов. Они носят уточняющий характер и могут быть учтены автором при дальнейшей работе над темой. С учётом изложенного диссертационная работа соответствует критериям, предъявляемым ВАК к научно-квалификационным работам, и заслуживает положительной оценки.

Заключение по присуждению ученой степени. Диссертационная работа Глубоковой Екатерины Андреевны на тему: «Поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вирусспецифического действия» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 «Вирусология», является завершённой научно-квалификационной работой. В ней решена актуальная научная задача – поиск и оценка новых

противовирусных соединений в ряду аналогов препаратов прямого вирусспецифического действия. Полученные результаты имеют существенное значение для развития вирусологии и совершенствования подходов к разработке противогриппозных средств, в том числе в аспекте преодоления лекарственной устойчивости.

Работа соответствует требованиям, установленным пунктами 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (с учётом всех последующих дополнений и изменений). Совокупность представленных данных, обоснованность выводов и научная новизна результатов позволяют считать, что диссертация отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Глубокова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 «Вирусология».

Диссертационная работа, автореферат и отзыв обсуждены и одобрены на заседании Отдела вирусологии и иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 6-26 от 14 октября 2026 г.).

Ответственный исполнитель -
Ведущий научный сотрудник
Отдела вирусологии и иммунологии
им. А.А. Смородинцева
д.б.н. Ларионова Наталья Валентиновна

Заведующий
Отделом вирусологии и иммунологии
им. А.А. Смородинцева
д,м.н. Дешева Юлия Андреевна

Ученый секретарь ФГБНУ «ИЭМ»
канд. мед. наук. Углева Елена Михайловна

Подпись
Удостоверяю
Специалист по кадрам ФГБ