

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова

д. м. н., академик РАН



О. А. Свитич

О. А. Свитич

« 13 » *сентября* 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток
имени И. И. Мечникова»**

по диссертации Глубоковой Екатерины Андреевны «Поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вируспецифического действия» на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Диссертация выполнена на базе ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» в лаборатории экспериментальной вирусологии.

Глубокова Екатерина Андреевна, 1995 года рождения, гражданство РФ, окончила Московскую государственную академию ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина в 2019 году по специальности «Биология».

В 2020 году прикреплена для выполнения диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.10. Вирусология в лабораторию экспериментальной вирусологии.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 9/2025 от 29.04.2025 выдана в 2025 г. ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова.

С 2016 года работает в должности лаборанта-исследователя лаборатории экспериментальной вирусологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова». В 2017 была переведена на должность исполняющего обязанности младшего научного сотрудника лаборатории экспериментальной вирусологии. В 2020 работала на должности младшего научного сотрудника лаборатории экспериментальной вирусологии. С 2025 работает в должности научного сотрудника лаборатории экспериментальной вирусологии по настоящее время.

Научные руководители:

Ленева Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией экспериментальной вирусологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вирусспецифического действия», представленного на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология принято следующее заключение:

• Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Глубоковой Екатерины Андреевны на тему «Поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вирусспецифического действия», представляемая на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

1.5.10. Вирусология является законченной, самостоятельной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне.

Диссертантом был четко составлен план и поставлены задачи по подбору материалов исследования, проведению дальнейшего анализа. Осуществлён анализ отечественных и зарубежных литературных источников с выделением направлений по задачам исследования. При изложении материала диссертант высказал различные предположения, объясняющие полученные результаты, которые при завершении работы легли в основу научной новизны и практической значимости. По итогам обсуждения и на основании заключений рецензентов Аммур Ю.И. к.б.н., зав. лабораторией экспериментальной иммунологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова и Носик М.Н. к.б.н., зав. лабораторией биологии лентивирусов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова (протокол заседания Ученого совета от 17 октября 2024 года) установлено, что диссертационная работа Глубоковой Екатерины Андреевны на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему: «Поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вирусспецифического действия» представляет собой законченный труд, в котором содержится решение научной задачи, актуальной для вирусологии, и может быть представлена в Диссертационный совет, созданный на базе ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова, для защиты по специальности 1.5.10. Вирусология.

• Актуальность темы диссертационного исследования

В 21 веке грипп все еще остается медико-социальной проблемой, нанося вред здоровью людей и приводя к большим экономическим потерям. В России, на протяжении последних 15-20 лет ежегодно регистрируется от 27,3 до 47,2 млн. случаев заболеваний ОРВИ, причем, удельный вес гриппа в структуре ОРВИ колеблется в зависимости от эпидситуации от 10 до 60%. Экономический ущерб, причиняемый гриппом и ОРВИ, ежегодно составляет около 86% от всего ущерба, наносимого инфекционными болезнями.

Вакцинация считается Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) основной стратегией борьбы против гриппа и в настоящее время является ведущим средством профилактики гриппозной инфекции. Однако, из-за высокой и непредсказуемой изменчивости поверхностных белков вируса гриппа, состав вакцин постоянно меняется в зависимости от антигенной структуры циркулирующих штаммов вирусов гриппа. При возникновении пандемии с новым штаммом вируса гриппа невозможно быстро создать новую вакцину и основным способом борьбы с инфекцией становятся противовирусные химиопрепараты. Поэтому ВОЗ, в дополнение к вакцинации, как основной стратегии борьбы с гриппозной инфекцией, рекомендует применение этиотропных противовирусных препаратов. Круг таких препаратов для лечения и профилактики гриппозной инфекции ограничен. В настоящее время лицензировано несколько групп таких препаратов с выявленными мишенями: блокаторы М2-белка вирусов гриппа А (амантадин и римантадин), ингибиторы вирусного фермента нейраминидазы (озельтамивир, занамивир, перамивир, ланинамивир), ингибитор фузии, мишенью действия которого является гемагглютинин (умифеновир), однократно применяемый ингибитор полимераз (балоксавир).

Клинические испытания показывают, что лечение противовирусными препаратами, начатое в ранние сроки, сходно между собой и приводит к сокращению длительности заболевания, уменьшает симптомы инфекции и сокращает период репродукции вируса в носоглотке и его выделения во внешнюю среду. Однако у каждого препарата есть свои преимущества и недостатки. Наибольшей проблемой при применении препаратов является возникновение резистентных штаммов вируса гриппа, которые выявляются в клинической практике или экспериментально, причем наиболее часто резистентные вирусы выделяются от групп риска - детей и пациентов, страдающих хроническими заболеваниями или нарушениями иммунной системы, для которых применению этиотропной терапии и профилактики при гриппозной инфекции наиболее актуально. Почти все штаммы вируса гриппа А,

циркулирующие в мире после 2009 года, резистентны к римантадину, из-за чего данный препарат не рекомендован для лечения гриппа, хотя и является хорошо изученным и эффективным препаратом в отношении вирусов гриппа А. Балоксавир – это препарат, который эффективно подавляет репродукцию вируса гриппа после одного или двух применений. Однако к данному препарату выявлена резистентность до 30%, кроме того, стоимость этого препарата достаточно велика, и интеллектуальные права на него защищены патентом, поэтому разработка более дешевого и не менее эффективного российского аналога является актуальной задачей. Несмотря на отсутствие штаммов, резистентных к препарату умифеновир, и его широкий спектр действия, некоторые его свойства, ограничивают его использование, в частности, недостаточная растворимость и биодоступность препарата. С этим связано неудобство для пациента схем лечения, а также отсутствие или несовершенство ряда лекарственных форм. Особенностью умифеновира является узкое терапевтическое окно при испытании в культуре клеток, однако при лечении людей токсического эффекта при повышении концентрации препарата не наблюдается. Один из путей борьбы с развитием резистентности и ограниченными фармакологическими свойствами препаратов – это использование новых соединений, которые эффективны в отношении вирусов гриппа, резистентных к существующим препаратам с описанным механизмом действия, и которые обладают улучшенными фармакологическими свойствами. Наиболее перспективный подход при создании новых препаратов – это поиск аналогов уже существующих зарегистрированных препаратов. Всё вышесказанное подчёркивает важность поиска, изучения и оценки эффективности новых противогриппозных соединений.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Основная часть экспериментальной работы и анализ результатов выполнены лично автором или при его участии. Разработка и синтез химических соединений выполнен в Институте элементоорганических

соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, фармацевтической компании АО «Отисифарм», Российском Исследовательском Институте Химического Разнообразия. Соискатель самостоятельно выполнил написание обзорной части диссертации, а также подготовил главы собственных исследований, систематизировав экспериментальные данные и сформулировав выводы. Участвовал в подготовке и представлении результатов исследования на научных конференциях. Подготовил 6 публикаций по теме исследования, включая статьи в рецензируемых журналах и тезисы конференций.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов определяется достаточной выборкой включенных в исследование животных, применением лабораторных методов исследования, а также статистических подходов обработки полученных результатов.

• **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые показана противовирусная активность новых аналогов римантадина, которые являются новыми энантиомерно чистыми молекулами с совместными адамантановым и пиперидиновым скелетами, в отношении различных подтипов вируса гриппа А на культуре клеток MDCK и подтверждена эффективность на модели гриппозной инфекции на модели мышей, индуцированной римантадин-резистентным вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009, адамантильных производных 1,3-оксазинан-2-она и пиперидин-2,4-диона. Также 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 у животных. Впервые были изучены цитотоксичность 10 новых аналогов умифеновира с бензиламинным фрагментом во втором положении на широком диапазоне культур клеток и противовирусная активность в отношении вирусов гриппа А и В в культуре клеток. Также впервые выявлены наиболее эффективные аналоги умифеновира, которые снижали титр вируса на модели гриппозной инфекции мышей, индуцированной вирусом гриппа

А/Калифорния/04/2009. Впервые была изучена противовирусная активность и эффективность теоретически предсказанных и синтезированных новых аналогов балоксавира: замещенные (12aR) -12- (дифенилметил) -7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-1H- [1,4] оксазино [3,4-с] пиридо- [2,1- f] [1,2,4] триазин-6,8-дионы и этерифицированные формы их предшественников, – в отношении различных подтипов вируса гриппа А и В на культуре клеток MDCK. Их противовирусная активность против балоксавир- и римантадин-резистентных вирусов гриппа была сравнима или превосходила противовирусную активность балоксавира в культуре клеток. Эффективность аналогов балоксавира показана на модели гриппозной инфекции мышей, индуцированной вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009.

• Практическая значимость проведенных исследований

Практическая значимость проведенного исследования аналогов противовирусных препаратов на культуре клеток и модели гриппозной пневмонии у животных заключается в выявлении новых соединений, обладающих противовирусной активностью и улучшенными терапевтическими свойствами. Такие соединения в дальнейшем могут стать кандидатами для разработки противогриппозных препаратов.

• Ценность научных работ соискателя ученой степени

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в том, что полученные данные об активности новых соединений в культуре клеток и эффективности на животной модели по сути являются результатами доклинических испытаний и в дальнейшем могут стать основой для клинических испытаний. Кроме того, полученные данные могут быть использованы для разработки дизайна клинических испытаний в контексте поиска наиболее эффективных и оптимальных схем лечения гриппа.

Изучение аналогов противовирусных препаратов на культуре клеток и в животной модели позволит получить более детальные представления о патогенезе гриппозной пневмонии и об особенностях их воздействия на маркеры (клинические и вирусологические) инфекции. Полученные данные по

изучению аналогов также поможет детализировать механизмы развития резистентности к противогриппозным препаратам.

• **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные результаты и выводы работы внедрены в учебный процесс при подготовке аспирантов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова при изучении дисциплины Вирусология по специальности 1.5.10. Вирусология и научный процесс Института биохимии имени А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН.

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном совете по этике ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова.** Постановила: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вирусспецифического действия» (исследование проводит Глубокова Екатерина Андреевна). Выписка из протокола №10/2024 заседания Локального Совета по Этике от 9.10.2024г.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**
Диссертация Глубоковой Е.А. соответствует:

- специальности 1.5.10. Вирусология.
- отрасли биологические науки

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Результаты печатной работы представлены в 6 печатных работах, в том числе в 3 статьи, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed и 1 статья в журнале включенном в Перечень ВАК при Минобрнауки России и 3 публикации в сборниках материалов международных научных конференций.

Оригинальные статьи в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных Web of Science, Scopus, PubMed:

1) Synthesis, inhibitory activity and oral dosing formulation of AV5124, the structural analogue of influenza virus endonuclease inhibitor baloxavir / A.A. Ivashchenko, O.D. Mitkin, J.C. Jones, **E.A. Glubokova** [et al] // Journal of

Antimicrobial Chemotherapy. – 2021. – Т.76, № 4. – P.1010-1018.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkaa524> [Scopus, Web of Science, PubMed]

2) Efficacy of (R)-6-Adamantane-Derivatives of 1,3-Oxazinan-2-One and Piperidine-2,4-Dione in The Treatment of Mice Infected by the A/California/04/2009 influenza / **E.A. Glubokova**, I.A. Leneva, N.P. Kartashova [et al] // Acta Naturae. – 2021. – Т. 13 – № 2. – P.116-125. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11020> [Scopus, Web of Science, PubMed, RSCI]

3) Non-rigid Diarylmethyl Analogs of Baloxavir as Cap-Dependent Endonuclease Inhibitors of Influenza / Ivashchenko A.A., Mitkin O.D., Jones J.C., **Glubokova E.A.** [et al] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2020. – Т.63, №17. – P.9403-9420. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00565> [Scopus, Web of Science, PubMed]

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Efficacy of (R)-6-Adamantane-Derivatives of 1,3-Oxazinan-2-One and Piperidine-2,4-Dione in The Treatment of Mice Infected by the A/California/04/2009 influenza/ **E.A. Glubokova**, I.A. Leneva, N.P. Kartashova [at all]// Acta Naturae – 2021 – Т. 13 – № 2. – pp. 116-125. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11020>

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

- 1) Изучение эффективности аналогов Балоксавира на модели летальной гриппозной инфекции мышей / **Е.А. Глубокова**, И.А. Ленева, И.Н. Фалынскова [и др.] // New Approaches in the Field of Microbiology, Virology and Immunology. Сборник тезисов молодых ученых в рамках международной конференции, посвященной 300-летию РАН, Москва, 30-31 марта 2021 года. – Москва: Издательство "Перо", 2021. – 36 с. – ISBN: 978-5-00189-113-0.
- 2) Оценка эффективности стереоизомеров адамантилпроизводных пиперидина на модели экспериментальной гриппозной пневмонии

мышей / **Е.А. Глубокова**, Н.П. Карташова, Н.Р. Махмудова [и др.] // New Approaches in the Field of Microbiology, Virology and Immunology. Сборник тезисов молодых ученых в рамках международных студенческих школ Сеченовского Университета, Москва, 11-12 марта 2020 года. – Москва: Издательство "Перо" – 34 с. – ISBN: 978-5-00171-219-0.

- 3) Новые производные римантадина ингибируют инфекцию, вызванную вирусом гриппа H1N1 на модели гриппозной пневмонии мышей / **Е.А. Глубокова**, Н.Р. Махмудова, И.Н. Фалынскова [и др.] // Биология – наука XXI века. Сборник тезисов 24-ой Международной Пущинской школы-конференции молодых ученых, Пущино, 2-7 октября 2020 года. – Пущино: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Федеральный исследовательский центр "Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук" – 446 с. – ISBN: 978-5-91874-901-2.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) New Approaches in the Field of Microbiology, Virology and Immunology (г.Москва, 2021 год)
- 2) New Approaches in the Field of Microbiology, Virology and Immunology (г.Москва, 2020 год)
- 3) Биология – наука XXI века (г.Пущино, 2020 год)

Заключение

Диссертационная работа Глубоковой Екатерины Андреевны на тему «Поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вирусспецифического действия» является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема, имеющая значение для 1.5.10. Вирусология.

Диссертационная работа Глубоковой Екатерины Андреевны на тему «Поиск новых активных противовирусных соединений среди аналогов противогриппозных химиопрепаратов прямого вирусспецифического действия» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о 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 и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение принято на совместной конференции отдела вирусологии и отдела иммунологии и аллергологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (протокол заседания № 2 от 17.10.2024 г.)

Присутствовало на заседании 29 чел.

Результаты голосования: «за» – 29 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 2 от 17.10.2024 г.

Председательствующий на заседании

Председатель Ученого Совета

д.б.н., профессор, академик РАН


В.В. Зверев

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИВС им. И. И. Мечникова»


А.В. Васильева