

О результатах публичной защиты диссертации

КОЗЛОВСКОЙ Любви Игоревны

диссертация на тему: «Фенотип-направленный анализ противовирусной активности потенциальных лекарственных препаратов в отношении РНК-содержащих вирусов» по специальности 1.5.10. – «Вирусология», на соискание ученой степени доктора биологических наук.

Диссертационный совет 24.1.255.01 на базе ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) принял решение о присуждении ученой степени доктора биологических наук по специальности: 1.5.10. – «Вирусология» Козловской Любви Игоревне (Протокол № 19 от 15 декабря 2023 года).

Присутствовали: Ишмухаметов А.А. д.м.н., профессор, академик РАН (1.5.10. –Вирусология), Ткаченко Е.А. д.м.н., профессор (1.5.10. –Вирусология), Белякова А.В. к.б.н. (1.5.10. –Вирусология), Егоров А.М. д.б.н., профессор, академик РАН (1.5.10. –Вирусология), Костинов М.П. д.м.н., профессор, член-корр. РАН (1.5.10. –Вирусология), Дзагурова Т.К. д.м.н. (1.5.10. –Вирусология), Иванов А.П. д.м.н. (1.5.10. –Вирусология), Васин А.В. д.б.н., профессор (1.5.10. –Вирусология), Никитин Н.А. д.б.н. (1.5.10. –Вирусология), Карганова Г.Г. д.б.н., профессор (1.5.10. –Вирусология), Борисевич И.В. д.м.н., профессор (1.5.10. –Вирусология), Еровиченков А.А. д.м.н., профессор (1.5.10. –Вирусология), Гамбарян А.С. д.б.н. (1.5.10. –Вирусология), Калинина Н.О. д.б.н. (1.5.10. –Вирусология), Бутенко А.М. д.б.н., профессор (1.5.10. –Вирусология), Иванова О.Е. д.м.н. (1.5.10. –Вирусология).

Председатель (заместитель председателя)
диссертационного совета 24.1.255.01
профессор, доктор медицинских наук



Е.А. Ткаченко

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.255.01
кандидат биологических наук

А.В. Белякова

«15» декабря 2023 г.

ПРОТОКОЛ № 19

заседания совета по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, соискание ученой степени кандидата наук
24.1.255.01 на базе ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита)

от 15 декабря 2023 года
11:00 час. МСК.

По списку членов диссертационного совета – 21 чел.
Присутствовало на заседании – 16 чел.

Председатель (заместитель председателя) диссертационного совета	– профессор, д.м.н. Ткаченко Е.А.
Заместитель председателя	– профессор, д.м.н. Еровиченков
Ученый секретарь диссертационного совета	– к.б.н. Белякова А.В.

Присутствовали члены диссертационного совета:

Ишмухаметов А.А. д.м.н., профессор, академик РАН (1.5.10. –Вирусология), Егоров А.М. д.б.н., профессор, академик РАН (1.5.10. –Вирусология), Костинов М.П. д.м.н., профессор, член-корр. РАН (1.5.10. –Вирусология), Дзагурова Т.К. д.м.н. (1.5.10. – Вирусология), Иванов А.П. д.м.н. (1.5.10. –Вирусология), Васин А.В. д.б.н., профессор (1.5.10. –Вирусология), Никитин Н.А. д.б.н. (1.5.10. –Вирусология), Карганова Г.Г. д.б.н., профессор (1.5.10. –Вирусология), Борисевич И.В. д.м.н. профессор, (1.5.10. –Вирусология), Гамбарян А.С. д.б.н. (1.5.10. –Вирусология), Калинина Н.О. д.б.н., профессор (1.5.10. –Вирусология), Бутенко А.М. д.б.н., профессор (1.5.10. –Вирусология), Иванова О.Е. д.м.н. (1.5.10. – Вирусология).

ПОВЕСТКА ЗАСЕДАНИЯ:

1.Защита диссертации **Козловской Любови Игоревны** на тему: «Фенотип-направленный анализ противовирусной активности потенциальных лекарственных препаратов в отношении РНК-содержащих вирусов», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология».

Научный консультант: Ишмухаметов Айдар Айратович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Ведущая организация:

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.

Официальные оппоненты:

Борисевич Сергей Владимирович – доктор биологических наук, профессор, академик РАН, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации. Московская область, Сергиево-Посадский городской округ, территория Сергиев Посад-6, Октябрьская улица, д. 11.

Поройков Владимир Васильевич – доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник, заведующий отделом биоинформатики и лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича». Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8.

Подколзин Александр Тихонович – доктор медицинских наук, заместитель директора по эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

2. Представление к предварительному рассмотрению диссертации Шустовой Елены Юрьевны на тему: «Механизм возникновения энтеровирусов: рекомбинация и межвидовой переход» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология». Работа выполнена в Федеральном государственном автономном научном учреждении «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Научный руководитель: Лукашев Александр Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е. И. Марциновского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

СЛУШАЛИ: доклад по диссертации **Козловской Любови Игоревны** на тему: «Фенотип-направленный анализ противовирусной активности потенциальных лекарственных препаратов в отношении РНК-содержащих вирусов», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология».

Актуальность темы исследования

Разработка лекарств — это рискованный, дорогостоящий и трудоёмкий процесс, зависящий от междисциплинарных методов для создания безопасных и эффективных препаратов. Существуют два принципиально различных подхода к поиску лекарств: мишень-направленный (Target-Based Drug Discovery, TDD) и фенотип-направленный (Phenotype-Based Drug Discovery, PDD). При использовании мишень-направленного подхода исследователь сосредоточен на конкретных молекулярных мишенях, определяющих патогенез заболевания, тогда как при фенотипическом подходе рассматриваются условия развития комплекса признаков (фенотипа) заболевания и способы его предотвратить.

Прогресс в молекулярной и клеточной биологии, генетике и связанных с ними технологий, ознаменовавший начало XXI века, открыл возможность непосредственно изучать влияние низкомолекулярных соединений на функции конкретных белков. Однако TDD имеет свои ограничения ввиду множественности факторов, лежащих в основе патогенеза заболевания,

в том числе низкой исследованности мишеней, слабого понимания механизма их функционирования при патологии и плохой корреляции модельных систем с заболеваниями человека. При этом даже в годы активного развития и использования TDD, PDD успешно применяли в поиске средств терапии сложных заболеваний с ограниченным пониманием механизма. Прогресс в области создания клеточных моделей и технологий детекции *in vitro* способствовал возрождению фенотипических стратегий поиска новых лекарственных средств и эволюции PDD как нового научного направления, которое предполагает тестирование большого количества соединений в системном подходе с использованием независимого от конкретной молекулярной мишени метода анализа, который отслеживает фенотипические изменения в клеточной тест-системе. Новое понимание фенотипического подхода требует создания собственных методов и технологий, в том числе, разработки новых модельных систем и методик оценки изменения их фенотипических признаков. Более того, современный фенотипический подход позволяет не только находить новые лекарственные препараты, но и новые мишени и ассоциированные с ними сигнальные пути, вовлечённые в развитие патологического фенотипа. PDD обладает более высоким потенциалом для трансляции результатов в модели *in vivo* и в клиническую практику, чем мишень-ориентированные подходы, ввиду большей биологической релевантности фенотипических модельных тест-систем, которые включают всю сложность клеточных структур и сигнальных путей и позволяют оценивать исследуемые соединения в контексте полноценно функционирующей клетки. Большинство одобренных лекарств, открытых с помощью PDD, являются антиинфекционными (противовирусными, антибактериальными) или антипролиферативными препаратами. При поиске противовирусных препаратов во многих случаях фенотипический подход предпочтителен ввиду отсутствия знаний о конкретных мишенях и молекулярных особенностях развития патогенеза вирусной инфекции.

В современной классификации вирусов выделяют более одиннадцать тысяч видов, среди которых более двух сотен представляют собой РНК-содержащие вирусы, ассоциированные с заболеваниями человека. Несмотря на значительный прогресс в разработке противовирусных лекарственных средств, на сегодняшний день всего лишь для пары десятков вирусных инфекций применяется специфическая терапия.

В настоящее время активно проводятся исследования по поиску противовирусных препаратов, однако существует ряд проблем. Значительная часть накопленных данных относится к семействам *Retroviridae*, *Flaviviridae*, *Orthomyxoviridae* и *Coronaviridae*, что объясняется принадлежностью к ним наиболее изученных патогенов человека. С другой стороны, информация об активности неравномерно распределена по химическим классам соединений. Как правило, наиболее изученными являются известные лекарственные препараты и их аналоги. Таким образом, требуется расширение знаний о спектрах активности известных соединений против различных вирусов, дизайн новых классов химических соединений и определение их противовирусной активности, а также целенаправленный поиск противовирусных препаратов широкого спектра действия, которые могли бы быть использованы для противостояния новым вирусным угрозам.

Прямым способом поиска новых противовирусных соединений является скрининг противовирусной активности в интактных клетках против инфекционного вируса по фенотипическим признакам развития вирусной инфекции, например, гибель клеток или синтез вирусных белков и геномов. Этот подход даёт возможность определить эффективность ингибирования репродукции вируса в целом, без фиксации на конкретных стадиях вирусного репликативного цикла и белковых мишенях.

Для оценки применимости методики фенотипического исследования противовирусной активности необходимо сначала провести валидацию методики с использованием известных препаратов. Наиболее адекватным контролем для такой оценки могут стать нейтрализующие противовирусные антитела, а уже затем соединения широкого спектра действия. Валидированную таким образом методику можно использовать для поиска новых противовирусных соединений.

Для описания активности соединения и перспективности его дальнейшего исследования чаще всего используют следующие характеристики: полумаксимальная эффективная концентрация (EC50), то есть концентрация соединения, которая оказывает целевой эффект на уровне 50% от максимального; полумаксимальная токсическая концентрация (CC50), то есть концентрация соединения, которая приводит к токсическому эффекту на уровне 50% от максимального, а также их соотношение – индекс селективности (selectivity index, SI) или терапевтический индекс, который определяется как отношение между концентрацией лекарственного средства, вызывающей терапевтический эффект, и концентрацией этого же средства, вызывающей цитокINETический эффект. Это инфекции, вызванные вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатита В (ВГВ) и С (ВГС), гриппа А, простого герпеса и ветряной оспы, SARS-CoV-2 и некоторыми другими вирусами. Мутации и появление новых вариантов давно известных вирусов, а также вспышки вирусных инфекций, вызванных такими малоизученными вирусами, как вирусы Эбола или Зика, делают разработку новых противовирусных препаратов актуальной задачей. Более того, быстрое распространение новых вирусных инфекций по миру, продемонстрированное на примерах лихорадки Зика и пандемии COVID-19, стимулирует поиск новых соединений, обладающих широким спектром противовирусной активности. С одной стороны, это обосновано экономически, поскольку разработка специфических препаратов для лечения десятков вирусных инфекций требует значительных ресурсов. С другой стороны, такие препараты могут быть первым вариантом выбора для противодействия новым, пока неизвестным инфекциям наблюдается первый побочный эффект. Методики, используемые в различных лабораториях, позволяют получить значения вышеописанных характеристик для активных соединений. Однако, часто значения, полученные разными лабораториями, сильно расходятся ввиду различий условий проведения экспериментов. Следовательно, требуется изучение параметров используемых методов фенотипического тестирования противовирусной активности и разработка подходов к их сравнению и стандартизации. Для наиболее полного описания активных соединений и отбора соединений-лидеров для дальнейшего доклинического исследования, и возможного введения их в клиническую практику требуется разработка последовательного процесса поиска противовирусных соединений. Такой процесс может быть основан на нескольких фенотипических методиках и должен включать такие стадии, как отбор активных соединений-хитов из исследуемой серии, определение количественных показателей их активности и изучение механизма действия, исследование соотношений структура-активность (Structure-Activity Relationship, SAR) для дизайна наиболее активных и низкотоксичных соединений, которые в итоге должны приводить к выбору молекулы или серии лидера для дальнейшей разработки.

Степень разработанности темы

На момент начала исследований концепция фенотипического поиска лекарственных препаратов как новое отдельное научное направление только начинала развиваться. В последние два десятилетия активное развитие технологий позволило перевести многие вирусологические методы из разряда искусства в разряд рутинных экспериментов. На

настоящий момент разработаны десятки методик определения противовирусной активности в клеточных или биохимических тестах. Все они используются для количественной оценки противовирусной активности соединений многими научными коллективами во всём мире (Rega Institute, Лёвен, Бельгия; Center for Drug Design, University of Minnesota, США; Central South University, Changsha, Китай и другие). Однако показатели активности для одного и того же соединения могут принципиально различаться, что может быть связано как с ограничениями методики, так и с особенностями проведения экспериментов в разных лабораториях.

Все вышеизложенное определило цель и задачи данного диссертационного исследования.

Цели и задачи исследования

Цель – разработка и внедрение фенотип-направленного подхода к оценке противовирусной активности соединений *in vitro* для создания лекарственных препаратов против различных РНК-содержащих вирусов.

Задачи:

1. Разработка методик фенотипической оценки противовирусной активности *in vitro* в отношении РНК-содержащих вирусов различных типов и семейств (сем. *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Coronaviridae*, *Picornaviridae* и *Retroviridae*), применимых для скрининга, выявления механизма действия и оценки вирулицидной активности соединений;

2. Определение противовирусной активности соединений различных химических классов с помощью разработанных методик;

3. Выявление контролируемых (стандартизуемых) параметров фенотипических методик скрининга противовирусной активности соединений *in vitro*;

4. Сравнение значений противовирусной активности, полученных с помощью фенотипических методик с различными способами детекции ингибирования репродукции вируса, в собственных экспериментах и с данными, полученными другими лабораториями;

5. Разработка схемы фенотипического поиска потенциальных противовирусных лекарственных препаратов *in vitro* с помощью разработанных методик с выявлением соединений-лидеров из больших серий соединений для дальнейшего исследования в доклинических и клинических испытаниях.

Научная новизна

Впервые разработаны и валидированы методики для фенотипического скрининга ингибиторов репродукции вирусов клещевого энцефалита (ВКЭ), Повассан (ПОВ) и омской геморрагической лихорадки (ВОГЛ) сем. *Flaviviridae*, вируса Чикунгунья (ЧИКВ) сем. *Togaviridae* и SARS-CoV-2 сем. *Coronaviridae*.

Впервые выявлены низкомолекулярные ингибиторы переносимых клещами ортофлавивирусов (ВКЭ, ПОВ, ВОГЛ) путём фенотипического скрининга противовирусной активности *in vitro*.

Впервые проведено сравнение количественных показателей противовирусной активности, полученных с использованием различных методик фенотипического скрининга *in vitro* (на примере ВКЭ сем. *Flaviviridae*; вируса Чикунгунья сем. *Togaviridae*; SARS-CoV-2 сем. *Coronaviridae*; энтеровирусов (ЭВ) видов А, В и С сем. *Picornaviridae*).

Разработаны подходы к стандартизации методик фенотипического скрининга противовирусной активности *in vitro* в отношении литических РНК-содержащих вирусов на основании сравнительных исследований показателей активности (значений EC50), полученных с помощью различных методик фенотипической оценки противовирусной активности в культурах клеток.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны, апробированы и внедрены в лабораторную практику методы фенотипического скрининга противовирусной активности соединений, начального определения

механизма их действия и оценки вирулицидной активности в отношении различных возбудителей социально значимых инфекционных заболеваний (БКЭ, ПОВ и ВОГЛ сем. *Flaviviridae*; вируса Чикунгунья сем. *Togaviridae*; SARS-CoV-2 сем. *Coronaviridae*; энтеровирусов видов А, В и С сем. *Picornaviridae*; ВИЧ-1 сем. *Retroviridae*), которые могут быть использованы для разработки профилактических и/или лекарственных противовирусных препаратов. Разработанные методики позволяют выявлять соединения с противовирусной активностью, определять количественные показатели активности и цитотоксичности, проводить анализ соотношений структура–активность (SAR) для серии активных соединений и выявлять стадию вирусного репликативного цикла, на которую действует соединение-ингибитор. Эффективность разработанных методик фенотипической оценки противовирусной активности подтверждена выявлением новых низкомолекулярных ингибиторов репродукции представителей родов *Orthoflavivirus* (БКЭ, ПОВ, ВОГЛ), *Enterovirus* (виды ЭВ-А, ЭВ-В, ЭВ-С), *Betacoronavirus* (SARS-CoV-2), *Alphavirus* (ЧИКВ) и *Lentivirus* (ВИЧ-1). Проведено сравнение результатов методик фенотипической оценки противовирусной активности с разными способами оценки ингибирования репродукции вируса и показано, что количественные показатели активности (значения EC50), полученные в одинаковых условиях статистически достоверно не различаются.

Выявлены параметры фенотипического определения противовирусной активности *in vitro*, влияющие на результаты исследования: метод оценки, характеристики вируса (штамм, доза) и вирусного препарата.

Разработанные методики фенотипического скрининга противовирусной активности *in vitro* позволяют проанализировать от 300 до 2500 соединений в одном эксперименте без применения роботизированных технологий. А также могут стать основой для разработки автоматизированных систем высокопроизводительного скрининга. Предложена схема поиска потенциальных лекарственных препаратов против РНК-содержащих вирусов на основе комбинации фенотипических методик определения противовирусной активности и токсичности *in vitro* с выявлением соединений-лидеров для последующего исследования в доклинических и клинических испытаниях.

Методология и методы исследования

Исследование носило многолетний и комплексный характер. В работе использованы вирусологические, молекулярно-биологические, иммунологические (серологические), иммуногистохимические методы, а также трансмиссионная электронная микроскопия для описания структуры вирионов и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработаны, апробированы и внедрены в лабораторное использование методики фенотипической оценки цитотоксичности и скрининга противовирусной активности соединений, определения механизма их действия, а также определения вирулицидной активности *in vitro* в отношении переносимых клещами вирусов рода *Orthoflavivirus*, вирусов трёх видов рода *Enterovirus*, нового вируса SARS-CoV-2 рода *Betacoronavirus*, а также вируса Чикунгунья рода *Alphavirus* и ВИЧ-1 рода *Lentivirus*;

2. Разработанные фенотипические методики можно применять для определения противовирусной активности соединений различных химических классов, а также сложных смесей природного происхождения, таких как гуминовые вещества и растительные экстракты, с последующей разработкой соотношений структура-активность (structure-activity relationship, SAR) для оптимизации соединения-лидера;

3. С использованием разработанных методик фенотипического скрининга противовирусной активности *in vitro* выявлены новые, в том числе «первые в своём классе», низкомолекулярные ингибиторы переносимых клещами вирусов рода *Orthoflavivirus*, вирусов трёх видов рода *Enterovirus*, нового вируса SARS-CoV-2 рода *Betacoronavirus*, а также вируса Чикунгунья рода *Alphavirus* и ВИЧ-1 рода *Lentivirus*;

4. Стандартизуемыми параметрами тест-систем фенотипического скрининга противовирусной активности *in vitro* являются: метод скрининга, характеристики вируса (штамм, доза) и вирусного препарата (например, соотношение инфекционных и неинфекционных частиц);

5. Количественные показатели противовирусной активности, полученные в одинаковых условиях в фенотипических тестах *in vitro*, статистически значимо не различаются:

- в реакциях ингибирования бляшкообразования и фокусообразования вируса клещевого энцефалита;

- в реакциях ингибирования энтеровирус-индуцированного ЦПД с расчётом показателя методом Кербера и по метаболизму резазурина с расчётом показателя методом аппроксимации нелинейной функцией;

- в реакциях ингибирования вирус-индуцированного ЦПД и бляшкообразования вируса Чикунгунья, при этом значения показателя в тесте ингибирования бляшкообразования всегда ниже.

6. Схема поиска потенциальных лекарственных препаратов против РНК-содержащих вирусов, разработанная на основе комбинации методик фенотипической оценки противовирусной активности *in vitro*, позволяет выявлять соединения-лидеры для последующего исследования в доклинических и клинических испытаниях.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ научной литературы, осуществлено планирование этапов исследования и разработка протоколов экспериментов, а также лично или под его руководством выполнены лабораторные исследования. Автором лично проведена систематизация и статистическая обработка экспериментальных данных с последующей их визуализацией для подготовки к печати публикаций и написания диссертации. Вклад автора заключается в непосредственной разработке методик фенотипической оценки противовирусной активности и проведения их валидации, а также внедрение в лабораторную практику для поиска новых противовирусных лекарственных средств.

Оценка цитотоксичности и противовирусной активности соединений проводилась при участии к.х.н. Дуевой Е.В., к.х.н. Орлова А.А., научных сотрудников Хватова Е.В., Шустовой Е.Ю., Волока В.П., студентов Золотаревой (Голинец) А.Д., Карповой Е.В., Черникова В.С., Колпаковой Е.С., Яковчук Е.В., Бородулиной М.О., Коручекова А.А. Исследования с незрелыми вирионами проводились к.б.н. Тучинской К.К. и Кучиной (Илларионовой) В.В.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется большим объёмом проанализированных данных, использованием адекватных статистических методов и современного программного обеспечения для обработки результатов проведённых экспериментов. Материалы диссертационного исследования были доложены, обсуждены и рекомендованы к защите на заседании Научной экспертной комиссии ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). Результаты работы представлены на российских и международных конференциях, симпозиумах и совещаниях: Симпозиум биоинформатика и

компьютерное конструирование лекарств, конгресс «Человек и лекарство», Москва, Россия, 12-13 апреля 2010 г.; XXII International Symposium in Medicinal Chemistry ChemMedChem, Берлин, Германия, 2-6 сентября 2012; 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry, MedChem 2015, Новосибирск, Россия, 5-10 июля 2015 г.; 4th Antivirals congress, Sitges, Barcelona, Spain, 18-21 сентября 2016 г.; XXIV Международная молодёжная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», Москва, Россия, 10-14 апреля 2017г.; 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants, MedChem 2019, Екатеринбург, Россия, 10-14 июня 2019 г.; Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Москва-Казань, Россия, 21-28 июня 2019 г.; Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Научная поддержка противоэпидемических мер в здравоохранении: проблемы и решения», посвящённая 100-летию создания НИИЕМ, Нижний Новгород, Россия, 11-12 сентября 2019 г.; VIII Международная научно-практическая конференция молодых учёных биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов в рамках площадки открытых коммуникаций OpenBio, Кольцово, Россия, 2021 г.; IX Международная научно-практическая конференция молодых учёных биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов в рамках площадки открытых коммуникаций OpenBio, Кольцово, Россия, 2022 г.; XXIX Международная молодёжная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», Москва, Россия, 12-22 апреля 2022 г.; XXXIV Международная зимняя молодёжная научная школа «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии», Москва, Россия, 8-11 февраля 2022 г. Работа по поиску ингибиторов репродукции энтеровирусов была удостоена диплома 1-й степени конкурса молодых учёных Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научная поддержка противоэпидемических мер в здравоохранении: проблемы и решения», посвящённая 100-летию создания ФБУН НИИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия, 11-12 сентября 2019 г.

Внедрение результатов исследования

Последовательности геномов штаммов SARS-CoV-2 были депонированы в базы данных GISAID и VGARus. С использованием разработанных методик фенотипической оценки противовирусной активности низкомолекулярных соединений показана активность производных изоксазолов в ингибировании репродукции вирусов, относящихся к роду *Orthoflavivirus*, и получен патент РФ №2733945 «Замещённые изоксазолы, композиции на их основе, обладающие противовирусной активностью, и способ их применения».

Апробированные при проведении исследований методические подходы внедрены в научную и педагогическую работу по обучению дисциплине Вирусология студентов по направлению подготовки Биоинженерия/Биоинформатика ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и в аспирантуре по специальности 1.5.10. – «Вирусология» в ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Ведущая организация – Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14. - *дала положительный отзыв на диссертацию.*

Официальные оппоненты - академик РАН, профессор, д.б.н. Борисевич С.В., член-корр. РАН, профессор, д.б.н. Поройков В.В., д.м.н. Подколзин А.Т.– *дали положительные отзывы на диссертацию.*

Счетная комиссия избрана в составе: председатель – д.б.н. Никитин Н.А., члены комиссии – д.м.н. Иванова О.Е., д.м.н. Дзагурова Т.К.

Результаты голосования: диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 15 докторов наук по специальности 1.5.10 – «Вирусология», участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Протокол тайного голосования утвержден открытым голосованием.

ПОСТАНОВИЛИ: основываясь на результатах тайного голосования присудить **Козловской Любови Игоревне** ученую степень доктора биологических наук по специальности 1.5.10 – «Вирусология».

2. Представление к предварительному рассмотрению диссертации **Шустовой Елены Юрьевны** на тему: «Механизм возникновения энтеровирусов: рекомбинация и межвидовой переход» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология». Работа выполнена в Федеральном государственном автономном научном учреждении «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Научный руководитель: Лукашев Александр Николаевич, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е. И. Марциновского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

СЛУШАЛИ: Для предварительного рассмотрения диссертации ШУСТОВОЙ Елены Юрьевны на тему: «Механизм возникновения энтеровирусов: рекомбинация и межвидовой переход» представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология», предлагается комиссия в составе 3 членов диссертационного совета:

- Карганова Галина Григорьевна – профессор, доктор биологических наук заведующий лабораторией биологии арбовирусов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

- Бутенко Александр Михайлович – профессор, доктор биологических наук руководитель отдела арбовирусов и лаборатории биологии и индикации арбовирусов ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи.

- Иванова Ольга Евгеньевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории полиомиелита и других энтеровирусных инфекций с референс-центром ВОЗ по надзору за полиомиелитом ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

РЕШЕНИЕ: Принять к предварительному рассмотрению диссертацию ШУСТОВОЙ Елены Юрьевны на тему: «Механизм возникновения энтеровирусов: рекомбинация и межвидовой переход» представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология».

Утвердить комиссию в составе:

Председатель комиссии:

- Карганова Галина Григорьевна – профессор, доктор биологических наук заведующий лабораторией биологии арбовирусов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Члены комиссии:

- Бутенко Александр Михайлович – профессор, доктор биологических наук руководитель отдела арбовирусов и лаборатории биологии и индикации арбовирусов ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи.

- Иванова Ольга Евгеньевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории полиомиелита и других энтеровирусных инфекций с референс-центром ВОЗ по надзору за полиомиелитом ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Председатель (заместитель председателя)
диссертационного совета 24.1.255.01
профессор, доктор медицинских наук

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.255.01
кандидат биологических наук



Е.А. Ткаченко

А.В. Белякова

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное научное учреждение

"Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических

препаратов им. М.П. Чумакова РАН" (Институт полиомиелита)

ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита)

(наименование организации)

Форма по ОКУД

по ОКПО

Код

0301005

01895045

ВЫПИСКА ИЗ ПРИКАЗА

Номер документа	Дата составления
249-к	01.12.2023

«О возложении полномочий
председателя диссертационного совета 24.1.255.01»

В связи с тем, что являюсь научным консультантом Козловской Л.И. по диссертации на тему: «Фенотип-направленный анализ противовирусной активности потенциальных лекарственных препаратов в отношении РНК-содержащих вирусов» представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология» и в соответствии с п.23 Приказа Минобрнауки №1093 от 10.11.2017 г. (внесение изм. Приказа Минобрнауки № 458 от 07.06.2021 г. п. 10 п.п. 22(1)).

ПРИКАЗЫВАЮ:

Исполнение обязанностей председателя диссертационного совета 15 декабря 2023 г. возложить на заместителя председателя диссертационного совета 24.1.255.01 д.м.н., проф. Ткаченко Е.А.

Руководитель организации генеральный директор подпись А.А. Ишмухаметов
(должность) (личная подпись) (расшифровка подписи)

Приказ завизирован:

Руководитель финансово-экономического направления	<u>подпись</u> (личная подпись)	Н.В. Белецкая
Главный бухгалтер	<u>подпись</u> (личная подпись)	О.Е. Голетиани
Руководитель научного направления учреждения	<u>подпись</u> (личная подпись)	Е.А. Ткаченко
Ведущий юристконсульт	<u>подпись</u> (личная подпись)	П.А. Щепетнев
Начальник отдела кадров	<u>подпись</u> (личная подпись)	А.И. Симакова



Специалист по персоналу 2 категории

 Е.Н. Бодрина