

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Волобуевой Александрины Сергеевны на тему: «Характеристика противовирусной активности новых гетероциклических соединений в отношении вирусов рода *ENTEROVIRUS*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология

Диссертационная работа Волобуевой А.С. посвящена поиску препаратов для терапии инфекций, вызванных энтеровирусами, анализу механизмов противовирусной активности новых гетероциклических соединений четырех разных групп.

Представители рода *Enterovirus* являются этиологическими агентами полиомиелита, энтеровирусных инфекций и риновирусной инфекции человека. Вспышки энтеровирусных заболеваний происходят часто и повсеместно. Особую опасность инфекции, вызываемые этими вирусами, представляют для детей младшего возраста, включая полиомиелит, протекающий с разными клиническими формами, самой тяжелой из которых является паралитическая. На долю риновирусов приходится более половины всех случаев острых респираторных вирусных инфекций. При энтеровирусных инфекциях возможно поражение практически всех органов и систем. Эти вирусы могут вызывать серьезный менингит, энтеровирусный энцефалит, тяжелые поражения нервной системы, миокардит, геморрагический конъюнктивит. Все чаще диагностируются легочные и внелегочные осложнения при риновирусной инфекции - обострения бронхиальной астмы и муковисцидоза у детей, хронического бронхита у взрослых.

Высокая степень генетической изменчивости энтеровирусов создает опасность появления в будущем новых высокопатогенных штаммов. Из-за высокого генетического и серологического разнообразия энтеровирусов поиск противовирусных препаратов широкого спектра действия представляет большую проблему.

В настоящее время в мире отсутствуют зарегистрированные этиотропные препараты, направленные на борьбу с заболеваниями, вызванными этими вирусами.

В этой связи **цель** (дать характеристику противовирусных свойств *in vitro* и *in vivo* новых гетероциклических соединений групп вердазилов, лейковердазилов, аналогов плеконарила и производных бензолсульфамидов в отношении вирусов рода *Enterovirus*) и **задачи**, решенные в представленной работе, являются крайне актуальными.

Методология и методы исследования

Использован широкий спектр вирусологических и молекулярно-биологических методов, позволивших всесторонне оценить действие противовирусных препаратов на высоком научном уровне.

Результаты исследования

Был протестирован целый ряд соединений, относящихся к химическим группам лейковердазилов, аналогов плеконарила и бензолсульфамидов.

К явным достоинствам работы относится проведение исследований не только *in vitro*, но и *in vivo* с использованием модели энтеровирусного панкреатита мышей. Именно это позволило диссертанту выявить несоответствие в активности анализированных соединений, проявляемой при разных экспериментальных условиях. Только для соединения 32, аналога плеконарила, была показана противовирусная активность в отношении вирусов Коксаки как *in vitro*, так и *in vivo*. При этом ингибирующая активность *in vitro* по отноше-

нию к некоторым энтеровирусам оказалась у данного соединения выше, чем у референсного препарата плеконарила.

Были оценены механизмы действия *in vitro* соединений-лидеров. Показана принадлежность соединения 32 к группе капсид-связывающих агентов, что подтверждали с помощью теста на термостабильность капсида вируса Коксаки В5 и теста на время добавления исследуемого соединения в разные временные точки в течение одного полного цикла репродукции вируса Коксаки В5.

Полученные результаты позволили автору сделать вывод о перспективности проведения дальнейших доклинических исследований соединения 32 в качестве активного ингибитора энтеровирусной инфекции *in vivo*.

С целью оценки возможного возникновения устойчивости вирусов к воздействию соединения 32 в результате последовательного пассирования вируса Коксаки В3 в культуре клеток был получен резистентный штамм. Выявлены аминокислотные замены в белках VP1 и VP3, ассоциированные с устойчивостью к данному соединению. Мишени в вирусных белках, найденные в ходе экспериментов по выведению резистентных штаммов энтеровирусов, предоставляют исходные данные для последующего сайт-специфического синтеза новых противовирусных средств.

Научная новизна исследования

Диссертационная работа, безусловно, содержит новые оригинальные данные по характеристике противовирусной активности и механизмах действия новых гетероциклических соединений.

Впервые охарактеризован штамм вируса Коксаки, резистентный к новому соединению, выявлены новые аминокислотные замены в вирусных белках, соответствующие резистентному фенотипу.

Теоретическая и практическая значимость исследования

По результатам исследования правомерно представлены практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Оцененные новые гетероциклические соединения групп лейковердазилов, аналогов плеконарила и бензолсульфамидов могут быть использованы для пополнения баз данных программных продуктов, а также служить основанием для дальнейшей оптимизации химической структуры создаваемых новых препаратов для противовирусной терапии и детального изучения механизма их действия.

Практическая значимость заключается в выявлении активного аналога плеконарила, обладающего *in vitro* широким спектром активности в отношении энтеровирусов, а также протективным действием *in vivo*.

Степень достоверности результатов определяется достаточным количеством повторностей проводимых экспериментов, формированием групп сравнения и контроля, адекватными вирусологическими моделями и методами исследования, и корректными методами статистической обработки. Ведущий вклад диссертанта в проведенную работу неоспорим.

Результаты диссертации в достаточной мере представлены на Всероссийских и Международных конференциях, отражены в 6 печатных работах, в том числе в 2 статьях в реферируемых российских и международных журналах из списка ВАК, а также 3 статьях в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и/или Scopus. Получен патент на изобретение в РФ.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 1.5.10. Вирусология. Результаты проведенной работы соответствуют областям исследований: пунктам 4, 10 и 11 паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

Материалы работы представлены четко и логично, хорошим языком. в достаточной степени иллюстрированы информативными таблицами и рисунками.

Заключение

Согласно автореферату, диссертационная работа Волобуевой Александрины Сергеевны на тему: «Характеристика противовирусной активности новых гетероциклических соединений в отношении вирусов рода *Enterovirus*», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология, является законченной научно-квалификационной работой соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.; №650 от 29.05.2017 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.01.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; №101 от 26.01.2023 г.; с изменениями в действующей ред. №62 от 25.01.2024 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор – Волобуева Александра Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Отзыв составил:

Ведущий научный сотрудник лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук
e-mail: krivitskayavera@yandex.ru
тел: 8(921)886-37-95

Кривицкая Вера Зорьевна

Подпись д.б.н. Кривицкой В.З. заверяю.

Ученый секретарь

ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России

к.м.н..

Лобова Тамара Геннадиевна

« 17 » _____ июля _____ 2025 г.



Подпись Кривицкой В.З.

Удостоверяю.

Ведущий специалист о.к. Антонова С.Б.

« 17 » _____ июля _____ 2025 г.