

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Волобуевой Александрины Сергеевны «Характеристика противовирусной активности новых гетероциклических соединений в отношении вирусов рода *Enterovirus*», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология

Актуальность темы:

Вирусы рода *Enterovirus* (полиовирусы, вирусы Коксаки, вирусы ЕСНО, риновирусы) являются возбудителями разнообразных заболеваний человека. Особую опасность заболевания, вызываемые этими вирусами, представляют для детей младшего возраста, вспышки которых регистрируются регулярно. Риновирусы являются распространенными этиологическими агентами острых респираторных заболеваний, которые могут привести к легочным и внелегочным осложнениям, а также стать причиной обострения астмы и муковисцидоза у детей или хронического бронхита у взрослых. Особая опасность вирусов рода *Enterovirus* связана с их склонностью к генетической изменчивости, способствующей появлению новых высокопатогенных штаммов.

Специфическая вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных энтеровирусами существует только для защиты от полиомиелита (вакцины одобрены ВОЗ) и инфекции, вызванной вирусом EVA71 (вакцины зарегистрированы только в Китае). Терапия энтеровирусных инфекций направлена на облегчение наиболее тяжелых симптомов, с применением иммунокорригирующих, патогенетических и симптоматических препаратов. Несмотря на масштабные усилия многих научных коллективов до сих пор в мире отсутствуют зарегистрированные противовирусные препараты прямого действия для терапии инфекций, вызываемых вирусами данной группы.

Таким образом, поиск новых химических соединений, обладающих прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра вирусов рода *Enterovirus*, для их последующего применения в качестве монотерапии или в составе комбинаций является важным направлением исследований.

Целью данной работы было:

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*.

Задачи исследования сформулированы исходя из цели работы:

1. Провести первичный скрининг противовирусной активности и цитотоксичности тестируемых соединений в опытах *in vitro*, выявить среди них соединения-лидеры;
2. Оценить вирус-ингибирующую активность идентифицированных соединений-лидеров в отношении различных типов энтеровирусов;
3. Разработать модель энтеровирусного панкреатита у животных и оценить защитные свойства наиболее активных соединений *in vivo*;

4. Определить стадию жизненного цикла вируса Коксаки – мишень действия соединений-лидеров при помощи тестов с использованием перmissive клеточной культуры;

5. Получить устойчивые к наиболее перспективным соединениям-лидерам штаммы энтеровирусов, локализовать в них генетические изменения и аминокислотные замены, связанные с резистентностью.

Цель и задачи сформулированы четко и соответствуют теме работы.

Научная новизна:

При выполнении работы автором впервые охарактеризована активность новых гетероциклических соединений групп вердазилов, лейковердазилов, аналогов плеконарила и производных бензолсульфамидов в отношении вирусов рода *Enterovirus*.

В группе аналогов плеконарила автором обнаружено новое соединение-лидер с широким спектром вирус-ингибирующей активности *in vitro*, обладающее протективной активностью *in vivo* на модели энтеровирусного панкреатита у мышей BALB/c. Впервые получен штамм вируса Коксаки В3, резистентный к указанному соединению, выявлены новые аминокислотные замены в вирусных белках VP1 и VP3, соответствующие резистентному фенотипу, а также показаны сниженные ростовые свойства полученного резистентного штамма.

В ходе исследования автором описана новая группа гетероциклических соединений – лейковердазилов с высокой ингибирующей активностью в отношении энтеровирусов *in vitro*. Впервые для данной группы соединений выполнен анализ «структура-активность», показано, что наличие объемных заместителей в положение 6 тетразинового кольца сопровождается снижением противовирусной активности. Автором впервые исследован механизм действия соединения-лидера из группы лейковердазилов, показано, что оно проявляет вирус-ингибирующую активность при добавлении в перmissive культуру клеток Vero не позже начала репликации вирусного генома. Автором впервые исследована возможность выработки устойчивости вирусом Коксаки В3 к указанному соединению-лидеру *in vitro*. В геноме резистентного штамма вируса картированы новые мутации в гене многофункционального белка 2C. Автором показано, что полученный резистентный штамм обладает сниженными ростовыми характеристиками в культуре клеток.

Теоретическая и практическая значимость:

В результате выполненного диссертационного исследования автором получены новые сведения о биологической активности новых соединений групп вердазилов, лейковердазилов, аналогов плеконарила и производных бензолсульфамидов. Полученные данные пополняют теоретическую базу для дальнейших исследований перечисленных групп соединений. Выявлены новые сайты в вирусных белках VP1, VP3 и 2C, аминокислотные замены в которых сопровождаются сниженными ростовыми свойствами вируса Коксаки В3. Эти данные можно использовать при разработке мишень-ориентированных ингибиторов репродукции энтеровирусов, направленных на белки капсида или белок 2C.

Большой практический интерес представляет обнаружение аналога плеконарила с улучшенным спектром активности *in vitro* и протективным действием *in vivo* на модели энтеровирусного панкреатита у мышей BALB/c. Это соединение потенциально можно рассматривать в качестве кандидата для проведения дальнейших исследований *in vivo*.

Оценка достоверности:

Достоверность представленного фактического материала определяется достаточным количеством повторностей проводимых экспериментов, формированием групп сравнения и контроля, адекватными методами исследования и статистической обработки. Материалы исследования были представлены и обсуждены в докладах на 10 конференциях: Весенняя школа-конференция ХимРар по медицинской химии «МедХимРар- 21» (Москва, 2021); Первая школа по медицинской химии для молодых ученых «MedChemSchool-2021» (Новосибирск, 2021); XXVII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2021» (онлайн формат, 2021); XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2022» (онлайн формат, 2022); 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2021» (Волгоград, 2022); III Международный форум Дни вирусологии 2022 (Санкт-Петербург, 2022), «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Санкт - Петербург, 2023), Международный симпозиум - научная конференция «100 лет с именем Пастера», (Санкт-Петербург, 2023), «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2024) (Екатеринбург, 2024), VIII Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXVII Кашкинские чтения) (Санкт-Петербург, 2024).

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, иллюстрирован достаточным количеством рисунков, качественно отражающих результаты. Основные результаты исследования отражены в шести научных публикациях: две статьи - в рецензируемом научном издании, рекомендованном ВАК, три статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных библиографических базах данных – Web of Science и/или Scopus. Получен один патент на изобретение в РФ.

Положения диссертации соответствуют пунктам 4, 10 и 11 паспорта специальности 1.5.10. Вирусология.

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 пункта 9 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 Александрина Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии
имени академика Д.К. Заболотного

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Минздрава РФ,

академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор

Тец Виктор Вениаминович

e-mail: vtetzv@yahoo.com

Тец Виктор Вениаминович

«01» июля 2025 г.



Подпись руки заверяю: *Тец В.В.*
Специалист по кадрам
О.С. Померанцева
20 __ г.