

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.255.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТКИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ИМ. М.П. ЧУМАКОВА РАН» (ИНСТИТУТ ПОЛИОМИЕЛИТА) МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 17.09.2025 г. №37

О присуждении Волобуевой Александrine Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему: «Характеристика противовирусной активности новых гетероциклических соединений в отношении вирусов рода *Enterovirus*» по специальности 1.5.10. Вирусология принята к защите 18.06.2025 г. (Протокол заседания №34) диссертационным советом 24.1.255.01, созданным на базе ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (108819, город Москва, внутренний территориальный городской муниципальный округ Филимонковский, посёлок Института полиомиелита, дом 8, корпус 1), Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о выдаче разрешения на создание диссертационного совета №188/нк от 10 марта 2021 г.

Соискатель Волобуева Александрина Сергеевна, 28 ноября 1986 года рождения.

В 2007 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», присвоена квалификация - бакалавр биологии. В 2009 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», присвоена квалификация – магистр биологии.

В 2024 году Волобуева А.С. окончила аспирантуру Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки, научной специальности 1.5.10. Вирусология (диплом №028 от 01.07.2024 г.), работает в должности научного сотрудника лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-

исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора.

Диссертация выполнена в лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора.

Научный руководитель – Зарубаев Владимир Викторович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальной вирусологии Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Официальные оппоненты:

Ленёва Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальной вирусологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Россия, г. Москва, ул. Малый Казенный переулок, д.5а).

Голицына Людмила Николаевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций, руководитель референс-центра по мониторингу за энтеровирусными инфекциями Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Россия, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71).

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (г. Екатеринбург, Россия), в своем положительном отзыве, подписанном Итани Таремом Мохамедовичем, кандидатом биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории энтеральных вирусных инфекций, указала, что диссертация Волобуевой Александрины Сергеевны на тему: «Характеристика противовирусной активности новых гетероциклических соединений в отношении вирусов рода *Enterovirus*», является законченным научно-квалификационным исследованием, посвященным актуальной научной проблеме поиску новых лекарственных средств для терапии инфекций, вызываемых энтеровирусами и риновирусами, имеет большое практическое и теоретическое значение и может способствовать значительному продвижению в этой области. Результаты выполненного исследования А.С. Волобуевой расширяют знания о биологической активности исследованных соединений групп вердазилов,

лейковердазилов, аналогов плеконарила и производных бензолсульфамидов и могут быть использованы для пополнения баз данных программного обеспечения, реализующего методы исследований *in silico*. Кроме того, полученные сведения об аминокислотных заменах в вирусных белках VP1, VP2, 2C, характерных для резистентных штаммов со сниженными ростовыми характеристиками, могут быть использованы для синтеза мишень-ориентированных химических соединений-ингибиторов энтеровирусов. Практическую значимость для разработки противовирусных средств для терапии энтеровирусных инфекций представляет выявление аналога плеконарила, обладающего противовирусной активностью на модели энтеровирусного панкреатита у мышей, что делает данное соединение кандидатом для проведения расширенных доклинических исследований. Диссертация Волобуевой Александрины Сергеевны на тему: «Характеристика противовирусной активности новых гетероциклических соединений в отношении вирусов рода *Enterovirus*» соответствует требованиям, установленным в пп. 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.; №62 от 25.01.2024 г., №1382 от 16.10.2024 г. в действующей ред. с изменениями от 01.01.2025 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, ученой степени кандидата наук, а ее автор Волобуева Александрина Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Соискатель имеет 45 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 6 работ, из них работ, опубликованных согласно перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, ученой степени кандидата наук (Перечень ВАК РФ) - 2, а также работ в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и/или Scopus - 3. Получено патентов на изобретение РФ - 1.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. **Волобуева А.С., Зарубаев В.В., Ланцева К.С.** / Разработка противовирусных препаратов для терапии инфекции коксакивируса В3 // Инфекция и иммунитет. - 2021. - Т. 11. - № 1. - С. 57-67. DOI: 10.15789/2220-7619-DOA-1273 (Web of Science, RSCI, Scopus, ВАК, K1).

2. **Волобуева А.С., Зарубаев В.В., Федорченко Т.Г., Липунова Г.Н., Тунгусов В.Н., Чупахин О.Н.** / Противовирусные свойства вердазилов и лейковердазилов и их активность в отношении энтеровирусов группы В // Инфекция и иммунитет. -

2023. - Т. 13- № 1. - С. 107-118. DOI: 10.15789/2220-7619-VAL-2065 (Web of Science, RSCI, Scopus, BAK, K1).

3. Shetnev A.A., **Volobueva A.S.**, Panova V.A., Zarubaev V.V., Baykov S.V. / Design of 4-Substituted Sulfonamidobenzoic Acid Derivatives Targeting Coxsackievirus B3 // Life. – 2022. – Vol. 12. – N. 11. – P. 1832. DOI: 10.3390/life12111832 (Web of Science, Scopus, PubMed, Q2).

4. **Volobueva A.S.**, Fedorchenko T.G., Lipunova G.N., Valova M.S., Sbarzaglia V.A., Gladkikh A.S., Kanaeva O.I., Tolstykh N.A., Gorshkov A.N., Zarubaev V.V. / Leucoverdazyls as Novel Potent Inhibitors of Enterovirus Replication // Pathogens. – 2024. – Vol. 13. – N. 5. – P. 410. DOI: 10.3390/pathogens13050410 (Web of Science, Scopus, PubMed, Q2).

5. Lane T.R., Fu J., Sherry B., Tarbet B., Hurst B.L., Riabova O., Kazakova E., Egorova A., Clarke P., Leser J.S., Frost J., Rudy M., Tyler K.L., Klose T., **Volobueva A.S.**, Belyaevskaya S.V., Zarubaev V.V., Kuhn R.J., Makarov V., Ekins S. / Efficacy of an isoxazole-3-carboxamide analog of pleconaril in mouse models of Enterovirus-D68 and Coxsackie B5 // Antiviral Res. – 2023. – Vol. 216. – P. 105654. DOI: 10.1016/j.antiviral.2023.105654 (Scopus, PubMed, Q1).

6. Патент № 2783659 Российская Федерация, МПК C07D 417/04 (2006.01), A61K 31/428 (2006.01), A61P 31/14 (2006.01). 2-[5-(4-метокси)-3-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]-бензотиазолы с противовирусной активностью в отношении вирусов коксаки B3 : N 2022101582 : заявл. 24.01.2022; опубликовано 15.11.2022 / Федорченко Т.Г., **Волобуева А.С.**, Тунгусов В.Н., Зарубаев В.В., Липунова Г.Н., Чупахин О.Н.; заявитель ФГБУН ИОС им. И.Я. Пастовского УО РАН, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. – 4 с.: ил. – Текст: непосредственный.

В опубликованных работах автором представлен подробный обзор современного состояния разработки молекул-ингибиторов жизненного цикла энтеровирусов. Приведены результаты выполненных автором экспериментов по изучению противовирусной активности и цитотоксичности *in vitro* новых соединений групп вердазилов, лейковердазилов, аналогов плеконарила и производных бензолсульфамидов. Подробно изложены экспериментальные данные, раскрывающие высокий противовирусный потенциал в отношении энтеровирусов соединений группы лейковердазилов, впервые опубликованы результаты исследования механизма действия соединения-лидера из этой группы соединений. Описано получение штамма вируса Коксаки, резистентного к указанному соединению-лидеру из группы лейковердазилов, оценены его фенотипические и генетические характеристики. Изложены результаты пилотного исследования противовирусной активности соединения-лидера из группы аналогов плеконарила *in vivo* на модели энтеровирусного панкреатита у мышей BALB/c, вызванного инфицированием вирусом Коксаки B5.

Автором рукописи диссертации были правомерно использованы ранее опубликованные тексты в объемах, оправданных целями цитирования, с указанием необходимых ссылок на используемые источники информации и соблюдением авторских прав правообладателей. Неправомерных совпадений нет. Другие показатели распределены следующим образом: цитирования – 3,87%; самоцитирования – 2,3%, оригинальность – 93,83%. Долю уникального авторского текста в работе следует определять, как сумму показателей самоцитирования и оригинальности, что составляет 96,13%.

На автореферат диссертации поступили положительные отзывы от:

1. Теца Виктора Вениаминовича - доктора медицинских наук, профессора, академика РАЕН, заведующего кафедрой микробиологии и вирусологии имени академика Д.К. Заболотного Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Яковлева Игоря Павловича – доктора химических наук, профессора, Заслуженного работника здравоохранения Российской Федерации, заведующего кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3. Исаковой-Сивак Ирины Николаевны - доктора биологических наук, члена-корреспондента РАН, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

4. Кривицкой Веры Зорьевны - доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В отзывах отмечается актуальность выбранной темы исследования для практического здравоохранения. Диссертационная работа содержит оригинальные данные по противовирусной активности и механизмах действия новых гетероциклических соединений в отношении вирусов рода *Enterovirus*. В результате экспериментов по выведению резистентных штаммов вируса Коксаки, выявлены новые мишени в вирусных белках, которые предоставляют исходные данные для последующего сайт-специфического синтеза новых противовирусных средств. Подчеркнуто, что явным достоинством работы является проведение

исследований не только *in vitro*, но и *in vivo*. Неоспоримая практическая значимость выполненного исследования заключена в обнаружении нового аналога плеконарила, обладающего активностью на модели энтеровирусного панкреатита у мышей BALB/c. Достоверность полученных результатов определяется применением вирусологических и молекулярно-биологических методов, наличием групп сравнения и контроля в проведенных экспериментах. Анализ полученных результатов проведен корректными методами статистической обработки.

Критических замечаний в отзывах, поступивших на автореферат диссертации - нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью в вопросах рассмотренной диссертации, большим опытом работы в изучении различных вопросов вирусологии, включая область разработки противовирусных препаратов, известностью специалистов в области энтеровирусных инфекций.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана модель энтеровирусного панкреатита мышей, вызванного внутрибрюшинным введением вируса Коксаки В5 самцам линии BALB/c, с помощью которой показана противовирусная активность *in vivo* нового соединения из группы аналогов плеконарила (N,N-диметил-5-[3-[2-метил-4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенокси]пропил]изоксазол-3-карбоксамид),

определены в качестве возможных перспективных мишеней для направленного дизайна ингибиторов энтеровирусов новые сайты в белках VP1, VP3 и 2С вируса Коксаки, мутации в которых ассоциированы с резистентностью и пониженными ростовыми характеристиками энтеровирусов,

доказано, что соединения группы лейковердазилов ингибируют внутриклеточный этап репродукции энтеровирусов и реализуют свой вирус-ингибирующий потенциал при добавлении в культуру клеток не позже начала репликации вирусного генома,

введен комплекс методик, позволяющий впервые в рамках одного исследования оценить противовирусную активность новых синтетических соединений групп вердазилов, лейковердазилов, аналогов плеконарила и производных бензолсульфамидов в отношении широкого спектра вирусов рода *Enterovirus*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

продемонстрирован высокий потенциал соединений группы лейковердазилов как соединений - ингибиторов широкого спектра энтеровирусов,

применительно к проблематике диссертации использован комплекс существующих *in vitro* методов исследования противовирусной активности химических соединений и статистические методы обработки первичных данных выполненных экспериментов,

изложены сведения о биологической активности новых химических соединений групп вердазилов, лейковердазилов, аналогов плеконарила и производных бензолсульфамидов, которые пополняют теоретическую базу для их дальнейшего исследования,

раскрыта взаимосвязь структура-активность и определен вклад боковых заместителей в противовирусную активность соединений группы лейковердазилов. Установлено, что введение объемных заместителей в положение 6 тетразинового кольца приводит к ухудшению активности соединений,

изучены фенотипические и генетические особенности полученных в ходе выполнения диссертационного исследования новых штаммов вируса Коксаки, резистентных к соединениям-лидерам из групп аналогов плеконарила и лейковердазилов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практику работы лаборатории экспериментальной вирусологии ФБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, модифицированные *in vitro* методики, позволяющие определить стадию жизненного цикла вируса Коксаки - мишень действия новых химических соединений,

предложены перспективы практического применения, выявленного нового активного аналога плеконарила как возможного кандидата для проведения полного цикла доклинических исследований в качестве ингибитора энтеровирусной инфекции,

создана коллекция штаммов вирусов рода *Enterovirus*, адаптированных к перmissive клеточным культурам, которая может быть использована для поиска новых молекул ингибиторов вирусов данной таксономической группы;

представлены данные, показывающие принципиальную возможность появления штаммов вируса Коксаки, резистентных к соединениям группы лейковердазилов, которые были идентифицированы в диссертационном исследовании в качестве новых перспективных ингибиторов репродукции энтеровирусов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

для экспериментальных работ накоплен достаточный объем фактического материала, необходимого для получения достоверных результатов. Методы

статистической обработки подобраны адекватно, эксперименты проведены на высоком научно-методическом уровне,

теория исследования построена на известных проверенных данных и согласуется с опубликованными работами по теме диссертации;

идея базируется на анализе теоретических и практических данных отечественных и зарубежных специалистов в области разработки противовирусных лекарственных препаратов для терапии энтеровирусных инфекций,

использовано сравнение авторских данных с ранее опубликованными результатами исследований противовирусной активности и механизмов действия ряда соединений-ингибиторов энтеровирусов,

установлено соответствие выводов и заключений автора современным представлениям, существующим в области разработки противовирусных лекарственных препаратов,

использованы современные методики поиска и анализа литературных данных, обоснован выбор объектов и методов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, автором самостоятельно проведено планирование, организация всех этапов диссертационного исследования; определены цели и задачи, проведена экспериментальная работа, систематизация и сбор первичных данных и их статистическая обработка. Вклад соавторов заключается в приготовлении материалов для гистологического и электронно-микроскопического анализа, выполнении работ по секвенированию подготовленных ПЦР-фрагментов вирусного генома. Результаты исследования представлены на российских и международных конференциях, подготовлены основные публикации по выполненной работе. Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждено наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. Автором сформулированы основные положения и выводы диссертации. С участием автора подготовлены основные публикации по материалам исследования в рецензируемых научных изданиях, одобренных ВАК. Все выводы диссертации и положения, выносимые на защиту, логично выстроены на основе полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Волобуева А.С. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 17 сентября 2025 г. диссертационный совет принял решение: за успешное решение научной задачи по изучению противовирусной активности *in vitro* и *in vivo* новых синтетических соединений групп вердазилов, лейковердазилов, аналогов плеконарила и производных бензолсульфамидов в отношении вирусов рода *Enterovirus*, имеющее существенное значение для развития биологической науки и, в частности, вирусологии, присудить Волобуевой А.С. учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 6 докторов по биологическим наукам (1.5.10. Вирусология), 7 докторов по медицинским наукам (1.5.10. Вирусология), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 15, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета 24.1.255.01
академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

А.А. Ишмухаметов

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.255.01
кандидат биологических наук

А.В. Белякова

«17» сентября 2025 г.