

Заключение комиссии Диссертационного совета 24.1.255.01 на базе Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) 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»

Научный консультант:

Ишмухаметов Айдар Айратович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Диссертация Козловской Любови Игоревны посвящена разработке фенотип-направленной оценки противовирусной активности соединений *in vitro* для создания новых лекарственных препаратов против социально-значимых вирусных инфекций, включая малоизучаемые заболевания, не имеющие средств эффективной терапии. Разработаны и апробированы с использованием препаратов широкого спектра действия методики фенотипической оценки цитотоксичности и скрининга противовирусной активности соединений, определения механизма их действия, а также определения вирулицидной активности *in vitro* в отношении литических вирусов (на примере РНК-содержащих вирусов родов *Orthoflavivirus*, *Enterovirus*, *Betacoronavirus*, *Alphavirus* и *Lentivirus*). Использование этих методик позволяет осуществлять поиск потенциальных лекарственных препаратов среди соединений различных химических классов, а также сложных смесей природного происхождения. С использованием разработанных методик были решены некоторые проблемы современного поиска противовирусных препаратов: получены новые знания об активностях известных соединений против малоизучаемых вирусов, таких как переносимые клещами ортофлавивирусы, и выявлены новые классы химических соединений с противовирусной активностью, такие как дигидропиридины, пиродотиадиазины и феноксазиновые нуклеотиды. Высокую теоретическую и практическую значимость имеет проведённая разработка подходов к стандартизации методик фенотипического скрининга с выявлением параметров, влияющих на результаты исследования.

Продемонстрирована важность проведения апробации метода фенотипической оценки противовирусной активности и определения условий применимости выбранной методики в процессе её разработки. Было установлено, что не только особенности методики и исследуемого вируса, но и характеристики конкретного вирусного препарата (например, соотношение инфекционных и неинфекционных вирионов) могут влиять на результаты исследования.

С использованием разработанных в ходе диссертационного исследования методов предложена схема поиска потенциальных лекарственных препаратов против РНК-содержащих вирусов, с использованием которой выявлены новые, в том числе «первые в

своём классе», низкомолекулярные ингибиторы представителей родов *Orthoflavivirus* (вирус клещевого энцефалита), *Enterovirus* (энтеровирус А71), *Betacoronavirus* (SARS-CoV-2) и *Alphavirus* (вирус Чикунгунья).

Комиссия диссертационного совета отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

определены оптимальные условия проведения фенотипической оценки противовирусной активности в отношении вирусов родов *Orthoflavivirus*, *Enterovirus*, *Betacoronavirus*, *Alphavirus* и *Lentivirus* по ингибированию гибели клеток в культуре;

установлено, что количественные показатели противовирусной активности, определённые в некоторых фенотипических тестах *in vitro*, статистически значимо не различаются, что позволяет рассматривать полученные значения активности как эквивалентные;

представлены данные, подтверждающие применимость разработанных методик фенотипической оценки для определения противовирусной активности соединений различных химических классов, а также сложных смесей природного происхождения;

выявлены новые низкомолекулярные ингибиторы представителей различных родов РНК-содержащих вирусов: *Orthoflavivirus*, *Enterovirus*, *Betacoronavirus*, *Alphavirus* и *Lentivirus*;

получены новые данные об активности известных ингибиторов широкого спектра действия против SARS-CoV-2, энтеровирусов видов А, В, С и переносимых клещами ортофлавивирусов, а также соединений ранее не исследовавшихся химических классов против представителей родов *Orthoflavivirus*, *Enterovirus*, *Betacoronavirus*, *Alphavirus* и *Lentivirus*;

использованы современные методы исследования, применены адекватные методы обработки экспериментальных данных, а объем и качество проанализированного материала являются достаточными для решения поставленных задач и получения репрезентативных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автором самостоятельно проведено планирование и организация всех этапов диссертационного исследования, определены цели и задачи, разработаны протоколы экспериментов, осуществлено их проведение, а также сбор и анализ экспериментальных данных, их статистическая обработка и визуализация для публикации. 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 подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Использование современных методологических подходов, статистическая обработка данных, объективность в изложении концептуальных положений диссертации, аргументированная интерпретация научных результатов и выводов позволяют считать

результаты диссертационного исследования достоверными и обоснованными. В работе были использованы вирусологические и молекулярно-биологические методы.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета 24.1.255.01. Диссертация не содержит недостоверных сведений в опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. Достоверность результатов подтверждена корреляцией полученных практически методами данных с теоретическими заключениями. Текст диссертации представленный в диссертационный совет идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 37 научных работах, из них работ, опубликованных согласно Перечню рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (Перечень ВАК) – 37, в том числе работ в научных изданиях, индексируемых базами Scopus и/или Web of Science – 34. Получено патентов на изобретение в РФ – 1.

Комиссия диссертационного совета пришла к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, по объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости соответствует критериям, установленным требованием Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК Российской Федерации, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.01.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; с изменениями в действующей ред. от 18.03.2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, ученой степени кандидата наук.

В качестве ведущей организации рекомендуется утвердить:

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.

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

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.

Заключение: комиссия Диссертационного совета 24.1.255.01 рекомендует диссертацию Козловской Любови Игоревны на тему: «Фенотип-направленный анализ противовирусной активности потенциальных лекарственных препаратов в отношении РНК-содержащих вирусов» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология» принять к защите.

Заключение подготовили члены комиссии Диссертационного совета 24.1.255.01:

Председатель комиссии:

Главный научный сотрудник
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита),
доктор биологических наук, профессор академик РАН

А.М. Егоров

Члены комиссии:

Заведующий кафедры вирусологии биологического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»,
доктор биологических наук, профессор

О.В. Карпова

Ведущий научный сотрудник лаборатории
молекулярной биологии вирусов
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита),
доктор медицинских наук

А.П. Иванов

Ведущий научный сотрудник лаборатории
клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов
ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита),
доктор биологических наук

С.В. Ожерелков

Подписи академика РАН А.М. Егорова, д.б.н., проф. О.В. Карповой, д.м.н. А.П. Иванова, д.б.н. С.В. Ожерелкова, удостоверяю.

Ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»
(Институт полиомиелита)
кандидат биологических наук



А.В. Белякова

«12» сентября 2023 г.