

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.102.02,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ПО ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 24.09.2019 г., № 7

О присуждении Орлову Алексею Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Исследование химического пространства ингибиторов репродукции вируса клещевого энцефалита *in silico* и *in vitro*» по специальности 02.00.16 (медицинская химия) принята к защите 25.06.2019 г., (протокол заседания № 5), диссертационным советом Д 002.102.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН), ведомственная принадлежность Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (Минобрнауки РФ), адрес 142432, г. Черноголовка Московской обл., Северный проезд, д. 1, утвержден приказом Минобрнауки РФ № 1235/нк от 19.12.2017 г. (с изменением согласно приказу Минобрнауки № 569/нк от 01.07.2019 г.).

Соискатель Орлов Алексей Александрович, 1993 года рождения, в 2014 году окончил ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «Химия», с 2014 по 2018 год обучался в очной аспирантуре ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по направлению 04.06.01 Химические науки, работает в должности лаборанта-исследователя в АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий».

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» и лаборатории противовирусных лекарственных средств ФГБНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН». Научные руководители – кандидат химических наук, ведущий научный

сотрудник химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Палюлин Владимир Александрович, и кандидат химических наук, заведующий лабораторией противовирусных лекарственных средств ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» Осолодкин Дмитрий Иванович.

Официальные оппоненты: Офицеров Евгений Николаевич, доктор химических наук, профессор, декан факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», и Иванов Александр Владимирович, кандидат химических наук, заведующий лабораторией биохимии вирусных инфекций ФГБНУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (г. Москва), в своем положительном заключении, подписанном доктором биологических наук, кандидатом физико-математических наук, главным научным сотрудником, заведующим отделом биоинформатики Поройковым Владимиром Васильевичем и доктором химических наук, главным научным сотрудником лаборатории синтеза физиологически активных соединений Пономарёвым Гелием Васильевичем, указала, что диссертационная работа «...соответствует пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 с внесёнными изменениями от 21 апреля 2016 г. №335. Автор работы Алексей Александрович Орлов заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.16 – медицинская химия.

Соискатель имеет 44 опубликованные работы общим объемом 10 п.л., в том числе по теме диссертации: 8 научных статей в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 9 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях и 1 патент Российской Федерации. Недостоверные сведения об опубликованных работах отсутствуют.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Orlov, A. A.** Getting to Know the Neighbours with GTM: The Case of Antiviral Compounds. / **A. A. Orlov**, E. V. Khvatov, A. A. Koruchekov, A. A. Nikitina, A. D. Zolotareva, A. A. Eletsкая, L. I. Kozlovskaya, V. A. Palyulin, D. Horvath, D. I. Osolodkin, A. Varnek // *Molecular Informatics*. – **2019**. – V. 38. – P. 1800166.
2. **Orlov, A. A.** Probing chemical space of tick-borne encephalitis virus reproduction inhibitors with organoselenium compounds. / **A. A. Orlov**, A. A. Eletsкая, K. A. Frolov, A. D. Golinet, V. A. Palyulin, S. G. Krivokolysko, L. I. Kozlovskaya, V. V. Dotsenko, D. I. Osolodkin // *Archive der Pharmazie*. **2018**. V. 51. P. e1700353.
3. **Orlov, A. A.** New tools in nucleoside toolbox of tick-borne encephalitis virus reproduction inhibitors. / **A. A. Orlov**, M. S. Drenichev, V. E. Oslovsky, N. N. Kurochkin, P. N. Solyev, L. I. Kozlovskaya, V. A. Palyulin, G. G. Karganova, S. N. Mikhailov, D. I. Osolodkin // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – **2017**. – V. 27. – P. 1267–1273.
4. **Orlov, A. A.** Rigid amphipathic nucleosides suppressing reproduction of tick-borne encephalitis virus. / **A. A. Orlov**, A. A. Chistov, L. I. Kozlovskaya, A. V. Ustinov, V. A. Korshun, G. G. Karganova, D. I. Osolodkin // *MedChemComm*. – **2016**. – V. 7. – P. 495–499.

На автореферат диссертации поступило 4 отзыва, которые подписали:

1) д.х.н., доцент Ю.Г.Штырлин, директор НОЦ фармацевтики ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань), – с замечанием рекомендательного характера о роли выводов из главы 1;

2) д.х.н. О.И.Яровая, в.н.с. лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН Новосибирского института органической химии СО РАН, – со стилистическими замечаниями и замечанием об описании эксперимента с разным порядком добавления ингибиторов и вируса к клеткам;

3) к.х.н. Р.И.Нугманов, и к.х.н. Т.И.Маджидов, старшие научные сотрудники отдела органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань), – со стилистическими замечаниями и замечаниями о выборе производных нуклеозидов и культуры клеток для тестирования, а также выборе дескрипторов для метода GTM и возможности доступа к FlaviChEMBL;

4) д.х.н. В.Б.Лужков, гл.н.с. отдела кинетики химических и биологических процессов ФГБУН Института проблем химической физики Российской академии наук, – с замечанием о цитировании первых работ по виртуальному скринингу и биологическому тестированию ингибиторов метилтрансферазы вируса денге.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью исследовательских тематик.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных исследований:

**проведён** анализ химического пространства противофлавивирусных соединений с использованием информации из общедоступной базы данных ChEMBL;

**разработан** подход к виртуальному скринингу коммерческих низкомолекулярных органических соединений с использованием метода генеративного топографического картирования и информации о противофлавивирусной активности соединений из общедоступной базы данных ChEMBL;

**показано**, что соединения из серий  $N^6$ -замещённых аденозинов, производных 5-(перилен-3-илэтинил)уридина, а также некоторых классов нуклеозидных низкомолекулярных органических соединений проявляют активность по отношению к ингибированию репродукции вируса клещевого энцефалита;

**получены** данные о цитотоксичности соединений на культуре клеток почки эмбриона свиньи.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**определены** структурные особенности противофлавивирусных соединений на основе информации из базы данных ChEMBL;

**предложены** подходы к прогнозированию механизма действия соединений и виртуальному скринингу низкомолекулярных органических соединений для поиска новых ингибиторов репродукции вируса клещевого энцефалита.

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

**создана** аннотированная библиотека низкомолекулярных органических соединений, активность которых определялась по отношению к флавивирусам, на основе общедоступной информации из базы данных ChEMBL. Эта библиотека может быть использована для исследований механизма действия соединений, изучения

соотношений “структура-активность”, а также для поиска новых противофлавивирусных соединений с использованием виртуального скрининга;

**получены** данные о структурных особенностях соединений, проявляющих ингибиторную активность по отношению к вирусу клещевого энцефалита, которые могут быть использованы для разработки специфических противовирусных лекарственных средств.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

**экспериментальные данные** получены на сертифицированном оборудовании, в контролируемых условиях и с использованием достаточного числа повторностей; показаны сходимость и воспроизводимость результатов;

**расчёты** проведены с использованием стандартных алгоритмов и широко используемого программного обеспечения;

**идеи** базируются на анализе научных работ по методам исследования химического пространства и подходам к разработке противовирусных соединений.

Личный вклад автора состоял в подборе и анализе литературных данных, экспериментальном определении противовирусной активности и цитотоксичности *in vitro*, проведении расчётов методами вычислительной химии, в интерпретации и обобщении полученных результатов, формулировании выводов, в подготовке материалов к публикациям и представлении их на конференциях. Участие соавторов и организаций, в которых они работают, отражено в тексте диссертации.

На заседании 24 сентября 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Орлову Алексею Александровичу ученую степень кандидата химических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности 02.00.16 медицинская химия, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за 13, против 0, недействительных бюллетеней 1.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета

25.09.2019 г.

Подписи С.О. Бачурина и С.В. Афанасьевой заверяю.



Бачурин Сергей Олегович

Афанасьева Светлана Васильевна

