

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.192.02
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ НОВОСИБИРСКОГО ИНСТИТУТА
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н. Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 7 июня 2024 № 17

О присуждении Борисевич Софии Станиславовны, гражданке РФ, ученой степени доктора химических наук. Диссертация «Алгоритм описания механизма противовирусной активности ингибиторов мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования», по специальности 1.4.16 – Медицинская химия. Диссертация принята к защите 1 марта 2024 года (протокол заседания №8) диссертационным советом 24.1.192.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НАОХ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9, Приказ № 2128 от 27 ноября 2023 года.

Соискатель Борисевич София Станиславовна работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории химической физики в Уфимском институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. В 2003 году соискатель окончила химический факультет Башкирского государственного

университета по специальности «Химия» и получила квалификацию «Химик. Преподаватель химии». Защитила кандидатскую диссертацию 19 октября 2006 года по специальности 02.00.17 – Математическая и квантовая химия на тему: «Квантово-химическое исследование механизма реакций, протекающих при термическом дегидрохлорировании поливинилхлорида в массе»

Настоящая диссертация выполнена в Уфимском институте химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научные консультанты:

д.х.н. О. И. Яровая ведущий научный сотрудник ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск.

д.б.н. В. В. Зарубаев заведующий лабораторией экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург.

Официальные оппоненты:

1. Поройков Владимир Васильевич – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств ФГБНУ «Научно-исследовательского института биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича» г. Москва
2. Хлебников Андрей Иванович – доктор химических наук, профессор, профессор Научно-образовательного центра Н. М. Кижнера, Инженерной школы новых производственных технологий Томского политехнического университета, г. Томск

3. Макаров Вадим Альбертович – доктор фармацевтических наук, заведующей лабораторией биомедицинской химии ФИЦ Биотехнологии РАН, г. Москва

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва [заключение составлено в.н.с., заведующим лабораторией медицинской химии, к.х.н. Палюлиным Владимиром Александровичем и заведующей кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета д.х.н., профессором Милаевой Еленой Рудольфовной], в своем **положительном заключении** указала, что диссертационная работа Борисевич С. С. является научно-квалификационной работой и соответствует паспорту научной специальности 1.4.16 – Медицинская химия, отрасль науки – химические, а именно пунктам: 2. Использование фундаментальных методов математической химии (компьютерного молекулярного моделирования и QSAR) с целью прогнозирования возможности взаимодействия определенных химических соединений с предполагаемой биологической мишенью, а также для выявления взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью, установление молекулярных мишеней и исследовании химических аспектов молекулярного механизма действия лекарственных препаратов. 5. Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени (в т. ч. двойных, двояко-действующих, гибридных, мультитаргетных лекарств). 8. Физико-химические исследования лиганд-рецепторных взаимодействий с целью выявления фармакологической пригодности соединений. Использование методов докинга,

рентгеноструктурного анализа, ЯМР спектроскопии, микрокалориметрии, поверхностного плазмонного резонанса для установления структурно-функциональных взаимоотношений потенциальных лекарственных средств.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основывался на следующем. Официальный оппонент чл.корр. РАН, д.б.н., проф. Поройков В. В. является специалистом в области медицинской биоинформатики, молекулярного моделирования и компьютерного конструирования лекарств. Официальный оппонент д.х.н., проф. Хлебников А. И. – специалист в области вычислительной химии. Официальный оппонент д. фарм.н. Макаров В. А. – специалист в области фармакологии и медицинской химии. В ведущей организации проводятся обширные исследования в области медицинской химии и компьютерного конструирования лекарств.

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 26 печатных работах, которые включены в перечень международных рецензируемых научных журналов и изданий, входящих в международные базы цитирования WOS и Scopus, а также в перечень журналов рекомендованных ВАК.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **Борисевич С. С.**, Волчо К. П., Салахутдинов Н. Ф. Могут ли методы молекулярной динамики объяснить различную активность стереоизомеров в отношении респираторно-синцитиального вируса? // Журнал структурной химии – **2024**. – Т. 65, No 4. – С. 120491.
2. **Борисевич С. С.**, Горохов Я. В., Архипов С. Г. Место связывания тековиримата – ингибитора мембранного белка р37 ортопоксвирусов // Журнал структурной химии – **2024**. – Т. 65, No 1. – С. 125428.
3. Shtro A. A., Klabukov A. M., Garshinina A. V., Galochkina A. V., Nikolaeva Yu. V., Khomenko T. M., Bobkov D. E., Lozhkov A. A., Sivak K. V., Yakovlev K.

- S., Komissarov A. B., **Borisevich S. S.**, Volcho K. P., Salakhutdinov N. F. Identification and Study of the Action Mechanism of Small Compound That Inhibits Replication of Respiratory Syncytial Virus // *Int. J. Mol. Sci.* – **2023**. – Vol.24. – P. 12933 (**Q1**).
4. Yarovaya O. I., Filimonov A. S., Baev D. S., **Borisevich S. S.**, Chirkova V. Yu, Zaykovskaya A. V., Mordvinova E. D., Belenkaya S. V., Shcherbakov D. N., Luzina O. A., Pyankov O. V., Salakhutdinov N. F. Usnic acid-based thiazole-hydrazones as multi-targeting inhibitors of a wide spectrum of SARS-CoV-2 viruses // *New J. Chem.* – **2023**. – Vol. 47. – P.19865-19879 (**Q2**).
5. Khomenko T. M., Shtro A. A., Galochkina A. V., Nikolaeva Yu. V., Garshinina A. V., **Borisevich S. S.**, Korchagina D. V., Volcho K. V., Salakhutdinov N. F. New Inhibitors of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Replication Based on Monoterpene-Substituted Arylcoumarins // *Molecules* – **2023**. – Vol. 28. – P. 2673 (**Q2**).
6. **Borisevich S. S.**, Zarubaev V. V., Shcherbakov D. N., Yarovaya O. I., Salakhutdinov N. F. Molecular Modeling of Viral Type I Fusion Proteins: Inhibitors of Influenza Virus Hemagglutinin and the Spike Protein of Coronavirus (review) // *Viruses* – **2023**. – Vol. 15. P. 902 (**Q1**).
7. **Борисевич С. С.**, Гуреев М. А. Камфецин и гинсамид: динамика потенциальных взаимодействий с каналом М2 вируса гриппа // *Известия АН. Серия химическая* – **2023**. – Т. 72, No 10. – С. 2548–2558.
8. Mozhaitsev E. S., Suslov E. V., Rastrepava D. A., Yarovaya O. I., **Borisevich S. S.**, Khamitov E.M., Kolybalov D. S., Arkhipov S. G., Bormotov N. I., Shishkina L. N., Serova O. A., Brunilin R. V., Vernigora A. V., Nawrozkij M. B., Agafonov A. P., Maksyutov R. A., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F. Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of the Cage–Amide Derived

Orthopox Virus Replication Inhibitors // Viruses – **2023**. – Vol. 15, No. 1. – P. 29 (Q1).

9. Sokolova A. S., Yarovaya O. I., Kuzminykh L. V., Shtro A. A., Klabukov A. M., Galochkina A. V., Nikolaeva Y. V., Petukhova G. D., **Borisevich S. S.**, Khamitov E. M., Salakhutdinov N. F. Discovery of N-Containing (–)-Borneol Esters as Respiratory Syncytial Virus Fusion Inhibitors // Pharmaceuticals – **2022**. – Vol.15. No.11. – P.1390 (Q1).

10. Filimonov A.S., Yarovaya O. I., Zaykovskaya A. V., Rudometova N. B., Shcherbakov D. N., Chirkova V. Yu., **Borisevich S. S.**, Luzina O. A., Pyankov O. V., Maksyutov R. A., Salakhutdinov N. F. (+)-Usnic Acid and Its Derivatives as Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses // Viruses – **2022**. – Vol.14. No.10. – P.2154 (Q1).

11. Yarovaya O. I., Shcherbakov D. N., **Borisevich S. S.**, Sokolova A. S., Gureev M. A., Khamitov E. M., Rudometova N. B., Zybkina A. V., Mordvinova E. D., Zaykovskaya A. V., Rogachev A. D., Pyankov O. V., Maksyutov R. A., Salakhutdinov N. F. Borneol Ester Derivatives as Entry Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses // Viruses – **2022**. – Vol.14. No.6. – P.1295 (Q1).

12. **Borisevich S. S.**, Khamitov E. M., Gureev M. A., Yarovaya O. I., Rudometova N. B., Zybkina A. V., Mordvinova E. D., Shcherbakov D. N., Maksyutov R. A., Salakhutdinov N. F. Simulation of Molecular Dynamics of SARS-CoV-2 S-Protein in the Presence of Multiple Arbidol Molecules: Interactions and Binding Mode Insights // Viruses – **2022**. – Vol.14. No.1. – P.119 (Q1).

13. **Borisevich S. S.**, Gureev M. A., Yarovaya O. I., Zarubaev V. V., Kostin G. A., Salakhutdinov N. F.: Can molecular dynamics explain decreased pathogenicity in mutant camphene-resistant influenza virus? // J. Biomol. Struct. Dyn. – **2022**. – Vol. 40. No.12. – P. 5481-5492 (Q1).

14. Chernyshov V. V., Yarovaya O. I., Esaulkova I. L., Sinegubova E., **Borisevich S. S.**, Popadyuk I. I., Zarubaev V. V., Salakhutdinov N. F. Novel O-acylated amidoximes and substituted 1,2,4-oxadiazoles synthesised from (+)-ketopinic acid possessing potent virus-inhibiting activity against phylogenetically distinct influenza A viruses // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2022.** – Vol. 55. No.1. – P. 128565 (**Q2**).
15. Yarovaya O. I., Kovaleva K. S., **Borisevich S. S.**, Rybalova T. V., Gatilov Yu.V., Sinegubova E. O., Volobueva A. S., Zarubaev V. V., Salakhutdinov N. F. Synthesis, and antiviral properties of tricyclic amides derived from α -humulene and β -caryophyllene // *Mendeleev Commun.* – **2022.** – Vol.32. No.5. – P. 609–611.
16. Sokolova A.S., Kovaleva K. S., Kuranov S. O., Bormotov N. I., **Borisevich S. S.**, Zhukovets A. A. , Yarovaya O. I., Serova O. A., Nawrozkij M. B., Vernigora A. A., Davidenko A. V., Khamitov E. M., Peshkov R. Y., Shishkina L. N., Maksuytov R. A., Salakhutdinov N. F. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of (+)-Camphor- and (-)- Fenchone-Based Derivatives as Potent Orthopoxvirus Inhibitors // *ChemMedChem* – **2022.** – Vol. 17. No.12. – e202100771 (**Q2**).
17. Yarovaya O. I., Kovaleva K. S., Zaykovskaya A. A., Yashina L. N., Scherbakova N. S., Scherbakov D. N., **Borisevich S. S.**, Zubkov F. I., Antonova A. S., Peshkov R. Yu., Eltsov I. V., Pyankov O. V., Maksuytov R. A., Salakhutdinov N. F. New class of hantaan virus inhibitors based on conjugation of the isoindole fragment to (+)-camphor or (-)- fenchone hydrazone // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2021.** – Vol. 40. No.15. – P. 127926 (**Q2**).
18. Khomenko T. M., Shtro A. A., Galochkina A. V., Nikolaeva Y. V., Petukhova G. D., **Borisevich S. S.**, Korchagina D. V., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F. Monoterpene- Containing Substituted Coumarins as Inhibitors of Respiratory

Syncytial Virus (RSV) Replication // *Molecules* – **2021**. – Vol. 26, No. 24. – P. 7493 (Q2).

19. Volobueva A.S., Yarovaya O. I., Kireeva M. V., **Borisevich S. S.**, Kovaleva K. S., Mainagashev I. Ya., Gatilov Yu. V., Ilyina M. G., Zarubaev V. V., Salakhutdinov N. F. Discovery of New Ginsenol-Like Compounds with High Antiviral Activity // *Molecules* – **2021**. – Vol. 26, No. 22. – P. 6794 (Q2).

20. Sokolova A. S., Putilova V. P., Yarovaya O. I., Zybkina A. V., Mordvinova E. D., Zaykovskaya A. V., Shcherbakov D. N., Orshanskaya I. R., Sinegubova E. O., Esaulkova I. L., **Borisevich S. S.**, Bormotov N. I., Shishkina L. N., Zarubaev V. V., Pyankov O. V., Maksyutov R. A., Salakhutdinov N. F.: Synthesis and Antiviral Activity of Camphene Derivatives against Different Types of Viruses // *Molecules* – **2021**. – Vol. 26, No. 8. – P. 2235 (Q2).

21. Ilyina I. V., Patrusheva O. S., Zarubaev V. V., Misiurina M. A., Slita A. V., Esaulkova I. L., Korchagina D. V., Gatilov Yu. V., **Borisevich S. S.**, Volcho K. P., Salakhutdinov N. F. Influenza antiviral activity of F- and OH-containing isopulegol-derived octahydro-2H-chromenes // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2021**. – Vol. 31. – P. 127677 (Q2).

22. Sokolova A. S., Yarovaya O. I., Baranova D. V., Galochkina A. V., Shtro A. A., Kireeva M. V., **Borisevich S. S.**, Gatilov Yu. V., Zarubaev V. V., Salakhutdinov N. F.: Quaternary ammonium salts based on (-)-borneol as effective inhibitors of influenza virus. // *Arch. Virol.* – **2021**. – Vol. 166. – P. 1965-1976.

23. Khomenko T. M., Zarubaev V. V., Kireeva M. V., Volobueva A. S., Slita A. V., **Borisevich S. S.**, Korchagina D. V., Komarova N. I., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F. New type of anti-influenza agents based on benzo[d][1,3]dithiol core // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2020**. – Vol. 30. No. 24. – P. 127653. (Q2)

24. Artyushin O. I., Moiseeva A. A., Zarubaev V. V., Slita A. V., Galochkina A. V., Muryleva A. A., **Borisevich S. S.**, Yarovaya O. I., Salakhutdinov N. F., Brel V. K. Synthesis of Camphene and Cytisine Conjugates Using Click Chemistry Methodology and Study of Their Antiviral Activity // Chemistry & Biodiversity – **2019**. – Vol.16. No.11. – P.e1900340.
25. Ilyina I. V., Zarubaev V. V., Lavrentieva I. N., Shtro A. A., Esaulkova I. L., Korchagina D. V., **Borisevich S. S.**, Volcho K. P., Salakhutdinov N. F. Highly potent activity of isopulegol-derived substituted octahydro-2H-chromen-4-ols against influenza A and B viruses // Bioorg. Med. Chem. Lett. – **2018**. – Vol. 28. No.11. – P. 2061-2067. (Q2)
26. Zarubaev V. V., Pushkina E. A., **Borisevich S. S.**, Galochkina A. V., Garshinina A. V., Shtro A. A., Egorova A. A., Sokolova A. S., Khursan S. L., Yarovaya O. I., Salakhutdinov N. F. Selection of influenza virus resistant to the novel camphor-based antiviral camphene results in loss of pathogenicity // Virology – **2018**. – Vol. 524. – P. 69-77. (Q2)

На автореферат диссертации поступило **13 положительных** отзывов с **высокой** оценкой работы:

1. Отзыв директора Института фармации и медицинской химии, заведующего кафедрой химии ИФМХ ФГАОУ РНИМУ им. И. И. Пирогова Минздрава России г. Москва, д.х.н., проф. РАН Негребецкого Вадима Витальевича.
2. Отзыв заведующего лабораторией химии гетероциклических соединений Института физико-органической химии НАН Беларуси г. Минск, академика НАН Беларуси, д.х.н., проф. Поткина Владимира Ивановича.
3. Отзыв главного научного сотрудника, заведующего лабораторией асимметричного синтеза Института органического синтеза им. И. Я.

Постовского Уральского отделения РАН, д.х.н., проф. Краснова Виктора Павловича.

4. Отзыв заведующего лабораторией супрамолекулярной химии (№2) ФГБУН Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, д.х.н., проф. РАН Вацадзе Сергея Зурабовича.

5. Отзыв заведующей лабораторией экспериментальной вирусологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», д.б.н. Леновой Ирины Анатольевны.

6. Отзыв заведующей иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии им. А. А. Смородинцева, чл.-корр. РАН, д.б.н., Исаковой-Сивак Ирины Николаевны.

7. Отзыв заведующей лабораторией медицинской бактериологии «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», д.м.н. Краевой Людмилы Александровны.

8. Отзыв ведущего научного сотрудника лаборатории межмолекулярной диагностики ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи», к.б.н. Гараева Тимура Мансуровича.

9. Отзыв главного научного сотрудника, заведующего лабораторией фторорганических соединений Института органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения РАН, чл.-корр. РАН, д.х.н., проф. Салоутина Виктора Ивановича.

10. Отзыв ведущего научного сотрудника лаборатории медицинского оборудования в области ин витро диагностики, д.х.н., доц. Балакина Константина Валерьевича.

11. Отзыв ведущего научного сотрудника отдела опасных вирусных инфекций ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, д.б.н. Логиновой Светланы Яковлевной.

12. Отзыв ведущего научного сотрудника лаборатории элементоорганического синтеза им. А. Н. Пудовика Института органической химии им. А. Е. Арбузова, д.х.н. Газизова Альмира Сабировича.

13. Отзыв профессора, заведующего лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств НЦИЛС ВолгГМУ, д.б.н. Васильева Павла Михайловича.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан новый комбинированный подход к оценке противовирусной активности *in silico*, основанный на сочетании методов квантовой химии, молекулярно-механического моделирования и параметризации моделей 3D-структур белка-мишени (мембранных вирусных белков: гемагглютинина вируса гриппа, S-белка коронавируса SARS-CoV-2, F-белка респираторно-синцитиального вируса, гликопротеина вируса Эбола, M2 протонного канала вируса гриппа, мембранного белка p37 ортопоксвирусов).

Построены и верифицированы модели взаимодействия специфических антивирусных малых молекул (камфецина, гинсамида, Умифеновира, производных (+)-камфоры, (-)-фенхона, адамантанов, усниновой кислоты и эфиров борнеола) с различными сайтами мембранных вирусных белков: альтернативного сайта связывания гемагглютинина вируса гриппа; сайта связывания в стеблевой части домена протонного M2 канала вируса гриппа; сайта связывания ингибиторов фузогенной активности S-белка SARS-CoV-2; фармакофорный профиль сайта связывания в N-терминальном домене S-белка SARS-CoV-2; фармакофорный профиль сайта связывания ингибиторов F-белка респираторно-синцитиального вируса; сайта связывания в гликопротеине вируса Эбола; сайта связывания в области фосфолипазного домена мембранного белка p37 ортопоксвирусов.

