

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Дуевой Евгении Владимировны «Разработка низкомолекулярных
ингибиторов репродукции переносимых клещами флавивирусов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.16 – медицинская химия

Диссертационная работа Дуевой Е. В. посвящена разработке низкомолекулярных соединений, способных ингибировать репродукцию переносимых клещами флавивирусов. Актуальность темы диссертационного исследования Дуевой Е. В. не вызывает сомнений, так как в настоящее время дизайн новых лекарственных средств и особенно противовирусных соединений имеет огромное значение. В частности, серьезную проблему представляют флавивирусы, широко распространенные по всему миру. Объектом исследования Дуевой Е. В. были выбраны переносимые клещами флавивирусы – вирус клещевого энцефалита, представляющий угрозу для здоровья людей, населяющих значительную часть территории России, и родственный ему вирус Повассан. Привлекательную мишень для разработки противовирусных препаратов представляют собой белки оболочки Е флавивирусов, так как они являются участниками процесса связывания с клеточными рецепторами и медиаторами слияния клеточной и вирусной мембран, а также являются мишенью большинства антител, нейтрализующих вирус. В диссертационной работе проводился поиск низкомолекулярных соединений, связывающихся в карманах этих белков, и, предположительно, препятствующих слиянию мембран. Такие соединения могли бы иметь терапевтический эффект за счет снижения вирусной нагрузки на начальных этапах инфекции.

Диссертация изложена на 130 страницах и состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 5 глав, в которых излагаются результаты работы, выводов, списка литературы

и приложения. Материал проиллюстрирован 23 таблицами и 48 рисунками. Библиографический указатель содержит 266 источников.

Обзор литературы содержит 4 главы, которые затрагивают следующие основные аспекты: устройство вириона флавивирусов и строение белка оболочки E; процесс слияния мембран и роль белка E в нем. Последняя глава посвящена обзору существующих на данный момент ингибиторов репродукции вируса клещевого энцефалита и вируса Повассан, также приведен систематический обзор ингибиторов репродукции других флавивирусов, предположительно действующих на стадию слияния и белок E. Таким образом, обзор литературы, представленный Дугевой Е. В., вводит все понятия, необходимые для обсуждения результатов работы и отражает современный уровень исследований в данной области.

В разделе «Результаты и обсуждение» представлен логически структурированный цикл теоретических и экспериментальных исследований, начинающийся с моделирования структур белков E вируса клещевого энцефалита и Повассан в форме с открытым карманом связывания низкомолекулярных веществ (глава 1). Далее в эти карманы проводился докинг библиотек низкомолекулярных соединений (глава 2). Подобный этап компьютерного моделирования чрезвычайно важен, поскольку позволяет существенно сэкономить время и материальные ресурсы и более прицельно отбирать лиганды для дальнейшей экспериментальной оценки противовирусной активности. В результате тестирования *in vitro* из 89 отобранных соединений 7 соединений из класса 1,4-дигидропиридина и 1,3,5-тиадиазина оказались способны ингибировать репродукцию вирусов клещевого энцефалита и Повассан. Стоит отметить, что терапевтический индекс для некоторых из них имеет значение около 600. Для наиболее активного соединения значение EC_{50} достигает 0,07 мкМ. Автор провел серию экспериментов, по результатам которых можно предположить, что найденные соединения действуют на стадию проникновения вируса в клетку.

Описанное в главе 3 сравнительное моделирование молекулярной динамики разных форм димеров белков E позволило предположить, что конформационная подвижность димеров увеличивается при связывании с молекулами ингибитора.

В четвертой главе описаны предпосылки к разработке производных 4-аминотетрагидрохиназолин-N-оксида в качестве ингибиторов репродукции флавивирусов. Описан дизайн библиотеки из 27 соединений, из них автором идентифицировано 9 соединений, ингибирующих репродукцию вируса клещевого энцефалита со значениями EC_{50} в микромолярном диапазоне. В работе приведен подробный анализ соотношений структура — активность, на основании которого возможен дальнейший дизайн соединений-лидеров.

В пятой главе экспериментально продемонстрирована способность производных 4-аминотетрагидрохиназолин-N-оксида ингибировать репродукцию разных штаммов вируса клещевого энцефалита, что безусловно важно при разработке противовирусных средств.

В ходе работы автором было показано, что на оценку величин активности соединений, действующих на белки оболочки, может оказывать влияние количество неинфекционных вирусных частиц. Полученный результат имеет чрезвычайную практическую значимость не только для разработки соединений, действующих на флавивирусы, но и на другие вирусы, обладающие белковой оболочкой.

Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне. Она отличается научной новизной, актуальностью и несомненно имеет высокую практическую значимость.

Вместе с тем, при чтении работы возникают некоторые вопросы и замечания:

- 1) Представленные в работе соединения-ингибиторы репродукции флавивирусов не были запатентованы как противовирусные

соединения, что затрудняет создание на их основе лекарственных препаратов.

2) В работе имеется ряд опечаток и неточностей, которые не отражаются на смысловом содержании текста.

Тем не менее, приведенные замечания не влияют на общий высокий уровень исследования, которое, без сомнения, является значимым и вносит существенный вклад в разработку в будущем лекарств против вируса клещевого энцефалита и других родственных вирусов.

Считаю, что цель и задачи, сформулированные в работе, достигнуты в ходе ее выполнения. Автором получены и описаны оригинальные результаты, которые были доложены на международных и российских специализированных научных конференциях. Выводы и заключения, представленные в работе Дугевой Е. В., логически обоснованы и убедительно показывают новизну и применимость полученных результатов.

Таким образом, диссертационная работа Дугевой Е. В. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне удовлетворяет требованиям пунктов 9 – 14 Положения о присуждении научных степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 года в редакции от 21.04.2016 года, и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке низкомолекулярных ингибиторов репродукции вируса клещевого энцефалита и вируса Повассан. Работа соответствует паспорту специальности «Медицинская химия».


Автор диссертации – Дугева Е. В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.16 – медицинская химия.

Член-корр. РАН, к.х.н., д.б.н.,
профессор, зав. отделом химии
лекарственных средств ФГБНУ
Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова

Гудашева Т. А.



*Подписавшая член-корр. РАН и профессор
Гудашева Т. А. заверяю*

По результатам рецензора по научной работе 

Химический факультет ФГБОУ ВО
Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова
Ленинские горы д. 1, стр. 3, г. Москва 119991
Ученому секретарю диссертационного совета
Д 501.001.69 проф., д.х.н. Магдесиевой Т. В.
от Гудашевой Татьяны Александровны

Настоящим даю согласие выступить официальным оппонентом на защите диссертации Дудевой Евгении Владимировны на тему "Разработка низкомолекулярных ингибиторов репродукции переносимых клещами флавивирусов", представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.16 - медицинская химия. О себе сообщаю следующие сведения:

- 1) Гудашева Татьяна Александровна, член-корр. РАН, кандидат химических наук, доктор биологических наук, профессор, зав. отделом химии лекарственных средств.
- 2) Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».
- 3) Адрес места работы: 125315, Москва, ул. Балтийская, д.8, тел: +7 (495) 601-22-46.
- 4) e-mail: gudasheva@academpharm.ru.
- 5) Основные работы по профилю оппонируемой диссертации:
 1. T.A. Gudasheva, P.Yu. Povarnina, T.A. Antipova, Yu.N. Firsova, M.A. Konstantinopolsky, S.B. Seredenin. Dimeric dipeptide mimetics of the nerve growth factor loop 4 and loop 1 activate TRKA with different patterns of intracellular signal transduction. // Journal of Biomedical Science. 2015. V. 22. P. 106. doi: 10.1186/s12929-015-0198-z

2. G.V. Mokrov, O.A. Deeva, T.A. Gudasheva, S.A. Yarkov, M.A. Yarkova, S.B. Seredenin. Design, synthesis and anxiolytic-like activity of 1-arylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamides // Bioorg Med Chem. 2015 V. 23, №13, P. 3368-3378.
3. А.В. Тарасюк, Т.А. Гудашева, Н.М. Сазонова, П.И. Антипов, Д.В. Курилов, П.Ю. Поварнина, И.О. Логвинов, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин. Анализ зависимости структура-активность в ряду аналогов ГСБ-106 - дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора. // Биоорганическая химия. 2014. Т. 40. №2. С. 142-156.
4. С.А. Крыжановский, А.М. Лихошерстов, В.Н. Столярук, Г.В. Мокров, М.Б. Вититнова, И.Б. Цорин, Т.А. Гудашева, А.В. Сорокина, А.Д. Дурнев «Изучение связи между структурой и антиаритмической активностью в ряду N-[2-(1-адамантиламино)-2- оксоэтил]-п-(ω-аминоалкил)-амидов нитробензойных кислот» // Молекулярная медицина. 2013. № 5. С. 54-60.
5. Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, С.В. Помогайбо, И.О. Логвинов, П.Ю. Поварнина, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // Биоорганическая химия. 2012. Т. 38, № 3. С. 280-290.
6. С.Б. Середенин, Т.А. Гудашева. Создание фармакологически активной малой молекулы, обладающей свойствами NGF. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 6. С. 63-70.
7. Т.А. Гудашева Теоретические основы и технологии создания дипептидных лекарств. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2015. № 9. С. 2012-2021.
8. Т.А. Гудашева, О.А. Деева, Г.В. Мокров, С.А. Ярков, М.А. Яркова, С.Б. Середенин. Первый дипептидный лиганд транслокаторного

протеина: дизайн и анксиолитическая активность. // Доклады академии наук. 2015. Т. 464, № 3, С. 290-293.

9. Ю.В. Вахитова, С.В. Садовников, С.С. Борисевич, Р.У. Островская, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин. Молекулярный механизм действия ноопепта - замещенного Pro-Gly-дипептида // Acta Naturae. 2016. Т. 8. № 1 (28). С. 90-98.

Член-корр. РАН, к.х.н., д.б.н.,
профессор, зав. отделом химии
лекарственных средств ФГБНУ

Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова

Гудашева Т. А.



*Подписано
Заведующий*

*Подписано членом-корр. РАН, д.б.н., и профессором Гудашевой Т.А.
Исполнитель директор по научной работе профессор*

*3
Барышев В.Г.*