

Заключение диссертационного совета МГУ.014.7
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук
Решение диссертационного совета от «14» ноября 2025 г. № 36

О присуждении **Загрибельному Богдану**, гражданину Республики Казахстан, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация **«Платформа генеративной химии в моделировании структур потенциальных лекарственных веществ»** по специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия (химические науки) принята к защите диссертационным советом 06 октября 2025 г., протокол № 33.

Соискатель **Загрибельный Богдан** 1997 года рождения, в 2024 году окончил очную аспирантуру химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», в которой проходил обучение с 01 октября 2019 г. по 30 сентября 2024 г.

В настоящее время соискатель не трудоустроен.

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научные руководители:

– кандидат химических наук, старший научный сотрудник **Палюлин Владимир Александрович**, ведущий научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»;

– кандидат биологических наук **Иваненков Ян Андреевич**, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией медицинской химии и хемоинформатики Центра фундаментальных и прикладных исследований Федерального государственного унитарного предприятия «Всероссийский научно-исследовательский институт автоматики им. Н.Л. Духова».

Официальные оппоненты:

Свитанько Игорь Валентинович - доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, лаборатория молекулярного моделирования и направленного синтеза (№ 44), заведующий лабораторией;

Лагунин Алексей Александрович - доктор биологических наук, профессор РАН,

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт биомедицины (МБФ), заведующий кафедрой биоинформатики;

Латышев Геннадий Владимирович - кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», химический факультет, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии

дали **положительные** отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области медицинской и вычислительной химии, ретросинтетического анализа, способностью определить научную и практическую значимость исследования, а также наличием публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях по вопросам, близким к проблематике диссертации.

Соискатель имеет **19** опубликованных работ, в том числе по теме диссертации **9** работ, из них **6** статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.4.16. Медицинская химия и 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а также 3 патента, приравненные к таковым:

1) Ivanenkov Y.A., **Zagribelnyy B.**, Aladinskiy V. Are we Opening the Door to a New Era of Medicinal Chemistry or Being Collapsed to a Chemical Singularity? // *Journal of Medicinal Chemistry* — 2019. — V. 62. — No. 22. — pp. 10026-10043. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00004. — EDN DFNVNW. Импакт-фактор **6.8** (JIF), 2.08 п.л., доля вклада 60%;

2) Zhavoronkov A., Ivanenkov Y.A., Aliper A., Veselov M.S., Aladinskiy V.A., Aladinskaya A.V., Terentiev V.A., Polykovskiy D.A., Kuznetsov M.D., Asadulaev A., Volkov Y., Zhulus A., Shayakhmetov R.R., Zhebrak A., Minaeva L.I., **Zagribelnyy B.**, Lee L.H., Soll R., Madge D., Xing L., Guo T., Aspuru-Guzik A. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors // *Nature Biotechnology* — 2019. — V. 37. — No. 9. — pp. 1038-1040, — DOI: 10.1038/s41587-019-0224-x. — EDN YKXOEF. Импакт-фактор **41.7** (JIF), 0.35 п.л., доля вклада 10%;

3) Ivanenkov Y. A., Polykovskiy D., Bezrukov D., **Zagribelnyy B.**, Aladinskiy V., Kamya P., Aliper A., Ren F., Zhavoronkov A. Chemistry42: An AI-Driven Platform for Molecular Design and Optimization // *Journal of Chemical Information and Modeling* — 2023. — V. 63. — No. 3. — pp. 695-701. — DOI 10.1021/acs.jcim.2c01191. — EDN DOVCMI. Импакт-фактор **5.3** (JIF), 0.81 п.л., доля вклада 50%;

4) Ivanenkov Y., **Zagribelnyy B.**, Malyshev A., Evteev S., Terentiev V., Kamya P., Bezrukov

D., Aliper A., Ren F., Zhavoronkov A. The Hitchhiker's Guide to Deep Learning Driven Generative Chemistry // *ACS Medicinal Chemistry Letters* — 2023. — V. 14. — No. 7. — pp. 901-915. — DOI 10.1021/acsmchemlett.3c00041. — EDN VWDMBT. Импа́кт-фактор **4.0** (JIF), 1.73 п.л., доля вклада 50%;

5) Бондарев Н., **Загрибельный Б.**, Федорченко С.А., Иваненков Я.А., Палюлин В.А. Моделирование синтетической доступности потенциальных лекарственных веществ, содержащих пятичленные ароматические гетероциклы // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. — 2025. — Т. 74. — №. 6. — С. 1687-1703. — EDN МОВТКХ. Импа́кт-фактор **1.035** (РИНЦ), 0.98 п.л., доля вклада 60%;

(Переводная версия: Bondarev N., **Zagribelnyy B.**, Fedorchenko S.A., Ivanenkov Y.A., Paliulin V.A. Modeling of synthetic accessibility of potential drug molecules containing five-membered aromatic heterocycles // *Russian Chemical Bulletin*. — 2025. — Vol. 74, No. 6. — P. 1687-1703. — DOI 10.1007/s11172-024-4652-5. — EDN JWIXSA. Импа́кт-фактор **0.305** (SJR), 0.98 п.л., доля вклада 60%)

6) Sun J., Sun D., Yang Q., Wang D., Peng J., Guo H., Ding X., Chen Zh., Yuan B., Ivanenkov Y.A., Yuan J., **Zagribelnyy B.**, He Y., Su J., Wang L., Tang J., Li Zh., Li R., Li T., Hu X., Liang X., Zhu A., Wei P., Fan Y., Liu S., Zheng J., Guan X., Aliper A., Yang M., Bezrukov D.S., Xie Zh., Terentiev V.A., Peng G., Polykovskiy D.A., Malyshev A.S., Malkov M.N., Zhu Q., Aspuru-Guzik A., Ding X., Cai X., Zhang Man, Zhao J., Zhong N., Ren F., Chen X., Zhavoronkov A., Zhao J. A novel, covalent broad-spectrum inhibitor targeting human coronavirus Mpro // *Nature Communications*. — 2025. — V. 16. — No. 1. — P. 4546. — DOI 10.1038/s41467-025-59870-4. — EDN DTDLMX. Импа́кт-фактор **15.7** (JIF), 1.15 п.л., доля вклада 25%;

7) Патент № US20220172802A1. Retrosynthesis systems and methods: опубли. 02.06.2022 / Konstantinov A., Putin E.O., **Zagribelnyy B.**, Ivanenkov Y.A., Zhavoronkovs A., 1.96 п.л., доля вклада 30%;

8) Патент № US20230154572A1. Retrosynthesis Related Synthetic Accessibility: опубли. 18.05.2023 / **Zagribelnyy B.**, Putin E.O., Fedorchenko S.A., Ivanenkov Y.A., Zhavoronkovs A., 1.5 п.л., доля вклада 50%;

9) Патент № US20230174488A1. Sars-cov-2 inhibitors having covalent modifications for treating coronavirus infections: опубли. 08.06.2023 / Zhavoronkovs A., Ivanenkov Y.A., **Zagribelnyy B.**, 9.03 п.л., доля вклада 40%.

На диссертацию и автореферат поступило **2** дополнительных отзыва, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены актуальные задачи, связанные с

проблемами генеративной химии при создании структур веществ при помощи моделей машинного обучения и искусственного интеллекта для поиска потенциальных лекарственных средств, и имеющие значение для развития медицинской и органической химии, а именно:

- **созданы** модельные эксперименты в рамках платформы генеративной химии, позволяющие проводить непрерывную валидацию платформы, обучение работе с ней в рамках стандартных сценариев дизайна малых лекарственных молекул на основе структуры мишени.

- **предложен** новый комбинированный алгоритм ReRSA, позволяющий надежным образом моделировать синтетическую доступность генерируемых на платформе структур потенциальных лекарственных веществ.

- **представлена** концепция и **разработаны** алгоритмы полноподструктурного анализа молекулярных структур в ходе создания метода моделирования синтетической доступности ReRSA, которые были провалидированы на примере пятичленных ароматических гетероциклов и могут быть распространены на любой другой класс подструктур (циклы, линкеры, периферические фрагменты).

- **выявлены** структурные тренды современной медицинской химии, наблюдающиеся среди структур, запатентованных крупнейшими фармацевтическими компаниями, и на их основании **создан** новый дескриптор MCE-18, позволяющий генерировать на платформе молекулярные структуры, соответствующие этим трендам.

- **обнаружен** новый хемотип высокоактивных ковалентных ингибиторов главной протеазы SARS-CoV-2 при помощи платформы генеративной химии. В рамках разработки ингибиторов **получены** PCA-данные, подтверждающие ковалентный характер связывания.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы для генеративного дизайна потенциальных лекарственных веществ и рекомендованы к использованию в научно-исследовательских организациях, занимающихся исследованиями в области разработки лекарственных средств. Благодаря его пан-антикоронавирусной активности разработанный новый хемотип ковалентных ингибиторов главной протеазы коронавирусов может быть использован в арсенале противовирусных средств во время будущих коронавирусных вспышек, эпидемических и пандемических ситуаций.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Модельные эксперименты, созданные в целях иллюстрации функционала разработанной платформы генеративной химии Chemistry42 в рамках базовых сценариев компьютеризированного дизайна малых лекарственных молекул, позволяют проводить обучение на платформе и её валидацию.

2. Разработанный метод моделирования синтетической доступности ReRSA позволяет эффективно генерировать на платформе молекулярные структуры с высокой ожидаемой синтетической осуществимостью.

3. Концепция полноподструктурного анализа молекулярных структур, которая была разработана в ходе создания метода моделирования синтетической доступности ReRSA и провалидирована на примере пятичленных ароматических гетероциклов, обладает большим потенциалом для хемоинформатической области и может быть распространена на любой другой класс подструктур (циклы, линкеры, периферические фрагменты).

4. Разработанный молекулярный дескриптор MCE-18 позволяет создавать на платформе генеративной химии Chemistry42 молекулярные структуры, соответствующие трендам современной медицинской химии, которые задают крупнейшие фармацевтические компании.

На заседании «14» ноября 2025 года диссертационный совет принял решение присудить Загрибельному Богдану ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **19** человек, из них **5** докторов наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия, **3** доктора наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из **27** человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту **3** человека), проголосовали: «за» - **19**, «против» - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель диссертационного совета МГУ.014.7,

д.х.н., профессор

подпись

Караханов Э.А.

Ученый секретарь диссертационного совета МГУ.014.7,

к.х.н.

подпись, печать

Синикова Н.А.

14 ноября 2025 года