

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Перфильева Максима Алексеевича «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Психические расстройства затрагивают каждого восьмого человека во всем мире и тяжелым бременем ложатся на общественное здравоохранение. Они характеризуются нарушениями когнитивных функций, эмоциональной регуляции и поведения. Всего в мире психическими заболеваниями страдают 970 млн человек, из которых около 300 млн — тревожными расстройствами, ещё 280 млн — депрессивными расстройствами.

По данным Федеральной службы государственной статистики, за последние пять лет в России зарегистрировано более 300 тысяч пациентов с диагностированным психическим расстройством. Всего число лиц, находящихся под диспансерным наблюдением и получающих консультативно-лечебную помощь, превышает 3,5 миллиона человек. Из них свыше миллиона человек страдает тревожными расстройствами, но в эту статистику ещё не входят люди, у которых появились психические расстройства из-за перенесённого коронавируса.

В настоящее время несмотря на большой арсенал психотропных средств, остается проблема разработки новых низкотоксичных и эффективных анксиолитических средств. Внимание разработчиков лекарственных препаратов все больше обращено к растительным метаболитам и их производным, в виду их низкой токсичности, доступности сырья и широкой фармакологической активности. Однако, традиционные методы создания лекарственных препаратов требуют значительных временных и финансовых затрат, которые не всегда оправдывают желаемый терапевтический эффект у всех пациентов.

Внедрение современных методов машинного обучения (ML), включая технологии искусственные нейронные сети (ИНС), позволяющие улучшить эффективность процесса поиска анксиолитических препаратов является одним из актуальным и перспективным направлением для фундаментальной медицины, фармакологии. Методы ML представляют собой мощный инструмент, который позволяет более быстро и эффективно идентифицировать перспективные соединения-кандидаты, сокращая время и затраты на их разработку.

Потому существует необходимость в разработке новых подходов на основе искусственного интеллекта (ИИ) для прогноза психотропных средств на основе химических соединений разнообразной структуры, в большей части природного происхождения. проявляющие анксиолитическую активность.

В диссертационной работе Перфильева М.А. была разработана и испытана качественно новая методология создания компьютерных моделей прогноза анксиолитической активности на основе технологий ИНС и различного описания химических структур несколькими видами дескрипторов. Разработанная методология консенсусного прогноза была использована для поиска активных соединений среди новых

синтезированных химических соединений разных структурных рядов. В частности, был применен новый оригинальный подход по использованию множественного докинга, в котором анализируется спектр показателей аффинитета лигандов по всему объему релевантного белка. Диссертант провел обучение около 300 тыс. ИНС и построил 15 высокоточных нейросетевых моделей для компьютерного прогноза анксиолитической активности соединений, в том числе, с использованием суперкомпьютерных вычислений, провел виртуальный скрининг анксиолитической активности 107 новых химических 8 соединений 16 химических классов, включающих 26 рядов структурно-разнородных веществ.

В результате исследований нейросетевая модель на основе множественного докинга в ГАМК А-рецептор показала наибольшую точность прогноза на внешних независимых тестовых выборках из референсных препаратов и известных опубликованных соединений. Было продемонстрировано, что достаточно высокую точность прогноза имеют нейросетевые модели, которые содержат энергетические дескрипторы.

В последствии, на поведенческих тестах для 25 найденных *in silico* перспективных соединений, было выявлено вещество-лидер с высокой анксиолитической активностью, был выполнен фармакологический анализ возможного механизма действия, а также рассчитаны некоторые основные ADMET-характеристики и подтверждена возможность использования разработанной методологии для выявления веществ с выраженной анксиолитической активностью.

По теме исследования опубликовано 29 работ, из них 12 в рекомендованных ВАК рецензируемых научных журналах, в том числе пять статей в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, из которых две в журналах первой четверти Q1. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Соединения с анксиолитической активностью» №2022621744 от 15.07.2022. Результаты работы были доложены на многочисленных достойных конференциях.

В представленном исследовании корректно сформулированы и решены поставленные цель и задачи. Выводы аргументированы.

Разработанная методология для выявления веществ с выраженной анксиолитической активностью имеет большую научно-практическую значимость для фундаментальной медицины, фармакологии, медицинской химии, оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Работа носит междисциплинарный характер.

Таким образом, на основании знакомства с авторефератом и публикациями можно заключить, что диссертационная работа **Перфильева Максима Алексеевича** «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью» по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

По диссертационной работе имеется замечание - количество задач (12) не соответствует количеству выводов (6).

Вопрос практического значения: В перспективе возможно создать универсальную нейросетевую модель для разработки любой фармакологической группы препаратов?

Доктор биологических наук (14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология)
профессор, заведующая лабораторией
фармакологических исследований
НИОХ СО РАН


Т.Г. Толстикова

Подпись доктора биологических наук, профессора Толстиковой Т.Г. заверяю:

Зам директора НИОХ СО РАН,
кандидат химических наук


Д.А. Морозов

« 28 » апреля 2025 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук
Адрес организации: 630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9

Тел.: +7 (383) 330-88-50

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru

Официальный сайт: <https://web3.nioch.nsc.ru/nioch>