

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ» Покровского Михаила Владимировича на диссертацию Перфильева Максима Алексеевича «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Актуальность темы диссертации

В условиях стремительной урбанизации, информационной перегрузки и постоянных стрессов тревожные расстройства, наряду с другими нарушениями психического здоровья, становятся все более актуальной и широко распространённой проблемой. Разработка лекарственных средств для лечения тревожных расстройств традиционно связана с длительными и ресурсоёмкими экспериментами *in vivo*. Современные методы машинного обучения открывают новые возможности для повышения эффективности и скорости доклинического этапа разработки фармакологических веществ. Применение технологий искусственных нейронных сетей позволяет более точно прогнозировать активность и безопасность новых молекул, по сравнению с другими методами машинного обучения, тем самым ускоряя процесс создания эффективных психотропных препаратов и снижая затраты на исследования. В свете этих разработок работа М.А. Перфильева, которая фокусируется на создании методологии идентификации химических соединений с анксиолитическими свойствами с помощью технологии искусственных нейронных сетей и консенсусной стратегии прогноза, имеет особое значение и является актуальной.

Новизна исследования, значимость для науки и практики полученных результатов диссертации

В ходе исследования была создана и зарегистрирована база данных известных анксиолитических соединений. Согласно разработанной схеме направленного поиска анксиолитиков были построены компьютерные модели прогноза наличия изучаемой активности у химических соединений. По результатам виртуального скрининга для экспериментов было отобрано 25 новых веществ и в ходе экспериментов установлена общая точность направленного поиска соединений с выраженной анксиолитической активностью, которая составила 68,0%, что значительно выше, чем при классическом скрининге.

В работе было найдено соединение-лидер с шифром ВМ-418 из класса природных производных дигидробетулоновой кислоты. В трех тестах исследования поведенческой активности «Темная/светлая камера», «Открытое поле» и «Наказуемое взятие воды по Vogel» было доказано, что вещество ВМ-418 обладает анксиолитической активностью в дозе, эквимолярной препарату сравнения, диазепаму (1 мг/кг, в/ж). Полученные результаты дают основание считать разработанную методологию компьютерного прогноза анксиолитической активности химических соединений валидной и значимой.

Исследования проведены в рамках двух государственных заданий, нескольких грантов РФФИ, посвященных созданию и разработке методов поиска фармакологически активных соединений с применением компьютерных методов моделирования, а также гранта Минобрнауки «Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний».

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Валидированные нейросетевые модели, объем экспериментальных исследований, выполненных на достаточном числе животных, математическая обработка данных, анализ результатов позволяет квалифицировать диссертационную работу как достоверное исследование, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованными. Полученные данные являются новыми и имеют важное теоретическое и практическое значение для фармакологии и биоинформатики.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Работа «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью» построена по классической схеме и состоит из введения, трех глав, обсуждения результатов, заключения, выводов и списка литературы, включающего 240 ссылок, в том числе 34 отечественных и 206 зарубежных источников. Текст работы изложен на 217 страницах, содержит 29 таблиц и 50 рисунков.

Во введении дается обоснование темы исследования, объясняется актуальность, текущий уровень разработки и приводятся цель и задачи исследования. Также описывается научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость. Включено краткое описание методологии исследования, даётся индивидуальный вклад автора, достоверность и валидация результатов, а также приводятся основные положения, выносимые на защиту. Во введении рассматриваются соответствующие публикации, описывается структура и объем диссертации.

Первая глава «*Обзор литературы*» содержит описание нейробиологических основ тревожных расстройств и определяются ключевые биологические мишени, которые влияют на патогенез тревоги. Отмечены различные химические классы с фармакологическим потенциалом для разработки анксиолитических препаратов. Освещается несколько

компьютерных подходов *in silico* для идентификации фармакологически активных соединений с психотропными свойствами.

Во второй главе «**Материалы и методы исследования**» представлено всестороннее описание дизайна исследования, используемых химических соединений, компьютерных программ и методов моделирования нейронных сетей, применяемых для оценки анксиолитической активности изучаемых молекул, а также описывается общая стратегия направленного поиска химических соединений, проявляющих желаемую активность. В главе приводятся различные подходы по описанию структуры химических соединений и моделированию целевой активности с использованием нейронных сетей на основе полученных дескрипторов. В этой главе также указаны подопытные животные и описаны проведенные поведенческие тесты.

В третьей главе «**Результаты исследований**» представлены основные результаты, полученные соискателем в рамках разработанной методологии направленного поиска на каждом из этапов моделирования анксиолитической активности, а также последующих экспериментов.

Работа также включает в себя отдельные разделы, посвященные обсуждению результатов, заключению и выводам. Приводятся благодарности, список использованных сокращений, условных обозначений, а также список литературных источников.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В ходе рецензирования кандидатской диссертации возникли вопросы, которые носят научный, дискуссионный характер:

1. Как можно объяснить почему точность виртуального прогноза среди производных бензимидазолов составила 66,7%; в группе производных хиназолинов – 40%; в группе соединений ряда адамантана – 75%; в группе природных производных 100%; а в группе производных бензопентатиепинов – 60%.

2. Как Вы считаете можно ли было бы провести эксперимент с использованием блокатора ГАМКа рецепторов для подтверждения Вашего прогноза по механизму анксиолитического эффекта соединения ВМ-418.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 29 работ, отражающих основные результаты и разработанную методологию, из них 12 публикаций в изданиях рекомендованного перечня ВАК при Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Пять статей опубликованы в журналах, включенных в международные базы данных Web of Science и Scopus. Две статьи опубликованы в журналах первой четверти Q1.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Перфильева Максима Алексеевича, представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология согласно пунктам 3 «Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*», 4 «Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ», 7 «Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию,

аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность)». Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика согласно пункту 4 «Математическое и компьютерное моделирование биологического действия ксенобиотиков. Компьютерное конструирование лекарств. Анализ взаимосвязей «структура-активность». Компьютерная фармакология и токсикология», пункту 12 «Разработка и применение новых вычислительных алгоритмов для анализа экспериментальных данных в биологии и медицине», пункту 14 «Математические модели, численные методы, алгоритмы и программные средства применительно к процессам получения, накопления, обработки и систематизации биологических и медицинских данных и знаний».

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации, оформлен в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Перфильева Максима Алексеевича «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – разработке методологии направленного поиска химических веществ с анксиолитической активностью, основанной на технологии искусственных нейронных сетей.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Перфильева Максима Алексеевича полностью соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Перфильев Максим Алексеевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Оппонент

доктор медицинских наук (3.3.6.

Фармакология, клиническая фармакология)

профессор, заслуженный деятель

науки Российской Федерации

заведующий кафедрой

фармакологии и клинической

фармакологии НИУ «БелГУ»

М.В. Покровский

Подпись доктора медицинских наук, профессора Покровского М.В. заверяю:

« 22 » 04 2025 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес организации: 308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Тел.: (4722) 30-12-11

E-mail: Info@bsuedu.ru

Официальный сайт: <https://bsuedu.ru>

Личную подпись
удостоверяю
Специалист отдела
кадрового обеспечения
Управления
Организационно и
кадрового обеспечения

Покровский М.В.
Батманова Г.А.
22 * август 2025 г.

В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Покровском Михаиле Владимировиче по диссертации Перфильева Максима Алексеевича на тему: «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданств	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Покровский Михаил Владимирович	1960, Российская Федерация	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра фармакологии и клинической	Доктор медицинских наук, профессор 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология	1. Покровский, М. В. Связь EROR/CD131-опосредованной нейротрофекции при хронической экспозиции этанола у крыс с модуляцией экспрессии генов аутофагии, апоптоза, нейровоспаления и нейрональной регенерации / М. В. Покровский, В. О. Солдатов, М. А. Затолокина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84. – №. 2. – С. 91-98. – DOI 10.30906/0869-2092-2021-84-2-91-98. – EDN IPNVGA. 2. Агаркова, А. А. Исследование поведенческой активности и когнитивных нарушений у крыс при моделировании

		фармакологии, заведующий	<p>пневмококкового менингита / А. А. Агаркова, М. В. Покровский, П. Д. Колесниченко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26. – № 6. – С. 80-92. – DOI 10.25207/1608-6228-2019-26-6-80-92. – EDN RSEQUR.</p> <p>3. Череватенко, Р. Ф. Исследование нейропротективных соединений в ряду новых производных этилглиадиазола / Р. Ф. Череватенко, О. В. Анциферов, С. Я. Скачилова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 263-272. – DOI 10.19163/2307-9266-2019-8-4-263-272. – EDN GFASUE.</p> <p>4. Тверской, А. В. Церебропротекторные эффекты карбамиллированного дарбэпоэтина на четырехсосудистой модели ишемии-реперфузии головного мозга крыс / А. В. Тверской, О. В. Щелыкина, П. Д. Колесниченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82. – № 5. – С. 10-13. – DOI 10.30906/0869-2092-2019-82-5-10-13. – EDN LDHNNMA.</p> <p>5. Колесниченко, П. Д. Аддитивное нейропротективное действие производных 3-гидроксипиридина и эритропоэтина человека на модели геморрагического инсульта у крыс / П. Д. Колесниченко, О. В. Щелыкина, Н. И. Нестерова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 3. – С. 169-180. – DOI 10.19163/2307-9266-2020-8-3-169-180. – EDN VIGYKF.</p>
--	--	-----------------------------	---

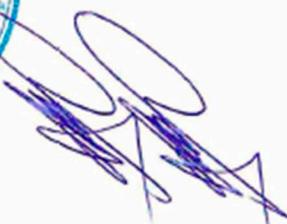
Согласен на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

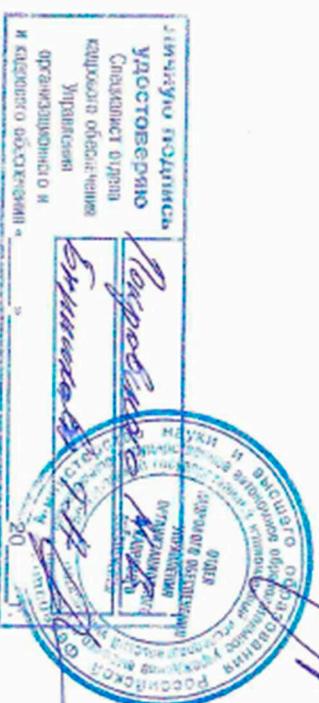
Оппонент

Доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, завдукающий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ»

Дано согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

« 28 » 02 2025 года


М.В. Покровский



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес организации: 308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Тел.: (4722) 30-12-11

E-mail: Info@bsuedu.ru

Официальный сайт: <https://bsuedu.ru>