

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора  
по научной работе  
ФИЦ ПХФ и МХ РАН  
д-р хим. наук Е.В. Золотухина



«18» сентября 2025 года

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Федерального исследовательского центра проблем химической физики и  
медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН)  
на диссертационную работу Перфильева Максима Алексеевича

на тему «Искусственные нейронные сети в поиске веществ  
с анксиолитической активностью»,

представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по  
специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 1.5.8.  
Математическая биология, биоинформатика

### Актуальность темы работы

Тревожные состояния, как и психические расстройства в целом, становятся все более распространенными среди населения, что связано с высоким темпом современной жизни. Исследования показывают, что в 2019 году около одного миллиарда человек по всему миру страдали ментальными расстройствами. При этом по данным ВОЗ (по состоянию на 14 мая 2022 г.) каждый третий больной психической патологией страдает именно от тревожного расстройства. Традиционные подходы к разработке новых препаратов для лечения психических расстройств требуют проведения сложных экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Для оптимизации доклинических исследований перспективных молекул все чаще используются методы машинного обучения и искусственного интеллекта. Одними из наиболее востребованных и перспективных среди компьютерных методов в фармакологии являются технологии искусственных нейронных сетей. Создание оптимальных архитектур и обучение высокоточных нейросетевых моделей может значительно повысить эффективность поиска новых психотропных соединений. Учитывая все вышеизложенное, работа Перфильева М.А., направленная на разработку методологии направленного поиска химических соединений с анксиолитической активностью на основе технологий искусственных нейронных сетей и консенсусного подхода, является актуальной.

## Основные новые результаты и их значимость для развития медицинской науки

На данный момент имеется недостаточно информации о применении искусственных нейронных сетей для поиска веществ с анксиолитической активностью. В последние годы методы машинного обучения, включая технологии искусственных нейронных сетей, активно развиваются и применяются для прогноза биологической активности химических соединений. Эти технологии позволяют значительно ускорить отбор потенциальных фармакологически активных соединений, сокращая затраты и время на разработку новых лекарств. Однако, несмотря на достигнутые успехи, этот вопрос остается малоизученным. В доступной литературе найдено ограниченное число исследований, посвященных использованию нейросетей для прогноза психотропной активности соединений, а публикации, касающиеся поиска веществ с анксиолитическими свойствами с помощью этих методов, вовсе отсутствуют. Необходима дальнейшая работа по совершенствованию алгоритмов машинного обучения, а также разработка методов интерпретации их результатов. Это поможет лучше понять взаимосвязь между химической структурой молекул и их фармакологической активностью.

Диссертантом впервые обучены более 300 тысяч нейронных сетей, найдены и протестированы 15 консенсусных мультитаргетных нейросетевых моделей зависимости анксиолитической активности от энергий докинга в релевантные биомишени и других структурных параметров химических соединений. С помощью разработанной методологии *in silico* впервые проведен направленный поиск веществ с анксиолитической активностью среди 107 новых синтезированных веществ 26 структурно разнообразных химических рядов.

Установлены новые перспективные химические классы для дальнейшего изучения их анксиолитических и других психотропных свойств: ацетамидные производные 1-метилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, производные амидов и имидов адамантан-1-карбоновой кислоты, производные берберина и производные бензо[*f*][1,2,3,4,5]пентатиепина.

Доказана анксиолитическая активность соединения-лидера производного дигидро-бетулоновой кислоты ВМ-418.

Впервые разработана универсальная методология направленного поиска соединений с анксиолитической активностью в самых разнообразных по структуре химических рядах с использованием нейросетевых моделей и консенсусного подхода к прогнозу.

**Теоретическая значимость** представленного исследования заключается в разработке новой технологии выявления веществ с анксиолитической активностью, что в традиционных фармакологических исследованиях представляет собой сложную и дорогостоящую задачу. Применяемый подход может быть расширен и



применен для изучения других сложных видов системной фармакологической активности.

**Практическая значимость** представленной научно-квалификационной работы заключается в том, что разработанные в ее рамках модели способствуют ускорению процесса создания новых противотревожных лекарственных препаратов, снижению затрат и рисков, а также расширению спектра поиска перспективных соединений.

Разработанная Перфильевым М.А. методология направленного поиска на основе технологий молекулярного докинга, искусственных нейронных сетей, а также выполнения экспериментов в базовых поведенческих тестах с веществами, отобранными на этапе виртуального скрининга, может быть рекомендована для использования в научно-исследовательских учреждениях, коммерческих организациях, медицинских и фармацевтических университетах, занимающихся поисками химических соединений с психотропными видами фармакологической активности, таких как Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Факультет фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова.

#### **Степень достоверности полученных результатов и обоснованности выводов и заключений**

Научно-квалификационная работа «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью» является в целом законченным исследованием, направленным на решение актуальной научной проблемы и полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология п. 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*», п. 4 «Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ», п. 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, алергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность)» и паспорту научной специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика п. 4 «Математическое и компьютерное моделирование биологического действия ксенобиотиков. Компьютерное конструирование лекарств. Анализ взаимосвязей «структура–активность».



Компьютерная фармакология и токсикология», п. 12 «Разработка и применение новых вычислительных алгоритмов для анализа экспериментальных данных в биологии и медицине», п.14 «Математические модели, численные методы, алгоритмы и программные средства применительно к процессам получения, накопления, обработки и систематизации биологических и медицинских данных и знаний».

Достоверность результатов, научных положений, выводов и заключений исследования может быть определена как высокая, что вытекает из достаточного объема полученных материалов с использованием современных методов и подходов. По теме научно-квалификационной работы опубликовано 29 работ, в том числе 12 – в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, в том числе пять статей в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, из которых две в журналах первой четверти Q1. Соискатель участвовал в работе шести международных и двух всероссийских научных конференций. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Соединения с анксиолитической активностью» № 2022621744 от 15.07.2022.

### **Общая характеристика работы**

Представленная научно-квалификационная работа Перфильева М.А. «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 (240 ссылок). Текст работы изложен на 217 страницах, содержит 29 таблиц и 50 рисунков.

Раздел введения содержит обоснование актуальности темы исследования, степень разработанности, цели и задачи работы. Приведены обоснования научной новизны исследования, теоретической и практической значимости работы. Кратко описаны методология и методы исследования. Приведена информация по личному вкладу автора, степени достоверности и апробации результатов, внедрению результатов исследования, а также определены основные положения, выносимые на защиту. В разделе приведены публикации по теме исследования и дана структура и объем диссертации.

В первой главе «Обзор литературы» описаны нейробиологические основы возникновения тревожных расстройств, приведены основные биологические мишени для воздействия на патогенез тревоги. Показаны известные химические классы, обладающие фармакологическим потенциалом для поиска и создания анксиолитических лекарственных средств. Большое внимание автор уделяет *in silico* методам поиска соединений с фармакологической активностью. Диссертант приводит данные по использованию различных компьютерных методов в поиске соединений с психотропной активностью. Однако Перфильев М.А. подчеркивает, что такие методы ограниченно применяются в контексте изучения анксиолитической активности. Автор отмечает, что работы, посвященные

использованию технологии искусственных нейронных сетей для изучения противотревожных соединений, представляют собой буквально единичные случаи.

Вторая глава включает подробное описание материалов и методов исследования, приведен детальный дизайн исследования, описаны используемые химические соединения, компьютерные программы, методы нейросетевого моделирования анксиолитической активности и общая схема направленного поиска химических соединений с изучаемой активностью. Указаны экспериментальные животные и проведенные поведенческие тесты.

В третьей главе приведены основные результаты проделанной диссертантом работы согласно разработанной схемы направленного поиска. Автор демонстрирует широкий набор различных способов описания структуры химических соединений и результаты нейросетевого моделирования целевой активности на основе полученных дескрипторов.

В работе содержатся отдельные разделы по обсуждению результатов, заключению и сформулированным выводам.

Работа представляет собой комплексное исследование по моделированию анксиолитической активности, начиная от создания базы данных до экспериментального подтверждения компьютерного прогноза в методиках *in vivo*. Материалы диссертационного исследования Перфильева М.А. в равных объемах посвящены исследованиям в области экспериментальной фармакологии и биоинформатическим исследованиям: 1) моделированию с использованием технологии искусственных нейронных сетей и методов молекулярного докинга зависимостей анксиолитической активности от структуры химических соединений; 2) экспериментальному изучению в различных методиках *in vivo* анксиолитической активности соединений, наиболее перспективных по результатам нейросетевого прогноза *in silico*.

В ходе изучения работы Перфильева М.А. возникло несколько **вопросов и замечаний**:

1) гомологичны ли рецепторы-мишени у человека и грызунов, чтобы делать выводы о релевантности используемой модели?

2) недостаточно обоснован выбор среди различных алгоритмов машинного обучения только искусственных нейронных сетей в качестве основного метода исследования;

3) материал из главы 2 (Материалы и методы исследования) частично повторяется в главе 3 (Результаты исследований);

4) наблюдается излишнее использование англицизмов (например, релевантные биомишени можно заменить на соответствующие биомишени; дизайн исследования можно заменить на схему(план) исследования).



Сделанные замечания не являются принципиальными, не снижают высокой научной ценности проведенного исследования и не влияют на положительную оценку работы Перфильева М. А.

### Заключение

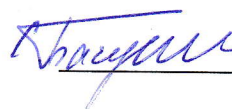
Диссертационная работа Перфильева Максима Алексеевича на тему «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача современной фармакологии и биоинформатики – разработка методологии направленного поиска химических веществ с анксиолитической активностью.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных, научной и практической значимости диссертация Перфильева М. А. на тему «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью» соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология в пунктах 3, 4, 7, паспорту специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика в пунктах 2, 12, 14, а ее автор Перфильев М. А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Отзыв подготовили доктор биологических наук (специальность 14.00.25 – Фармакология, клиническая фармакология) Григорьев Владимир Викторович, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией нейрорецепции ИФАВ РАН и доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия) Григорьев Вениамин Юрьевич, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией количественной связи структура-активность ИФАВ РАН.

Диссертационная работа и отзыв были обсуждены на расширенном семинаре Отдела медицинской и биологической химии обособленного структурного подразделения Института физиологически активных веществ ФГБУН ФИЦ ПХФ и МХ РАН, протокол №27 от 18.04.2025.

Председатель семинара Отдела  
медицинской и биологической  
химии ИФАВ РАН  
научный руководитель ИФАВ РАН,  
доктор химических наук  
(специальность 03.01.04 – Биохимия),  
профессор, академик РАН

 Бачурин Сергей Олегович

142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1,

Обособленное структурное подразделение Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН),

<https://icp-ras.ru/>

тел: 8(496)5242650, e-mail: [bachurin@ipac.ac.ru](mailto:bachurin@ipac.ac.ru)

18 апреля 2025 г.



### Сведения о ведущей организации

по диссертации Перфильева Максима Алексеевича на тему  
«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

|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Полное название организации в соответствии с Уставом                                                                                               | Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом                                                                                      | ФИЦ ПХФ и МХ РАН                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Организационно-правовая форма организации в соответствии с Уставом                                                                                 | Федеральное государственное бюджетное учреждение (Институты Минобрнауки РФ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ведомственная принадлежность организации в соответствии с Уставом                                                                                  | Министерство науки и высшего образования РФ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Место нахождения                                                                                                                                   | г. Черноголовка, Московская область                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Почтовый адрес организации                                                                                                                         | 142432, г. Черноголовка, проспект Академика Семенова, д.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Адрес официального сайта                                                                                                                           | <a href="http://www.icp-ras.ru">www.icp-ras.ru</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Телефон организации                                                                                                                                | +7 (496)5224474                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Адрес электронной почты                                                                                                                            | <a href="mailto:director@icp.ac.ru">director@icp.ac.ru</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Наименование профильного структурного подразделения, занимающего проблематикой диссертации                                                         | Обособленное структурное подразделение Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН (ИФАВ РАН)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Сведения о составителе отзыва из ведущей организации                                                                                               | Бачурин Сергей Олегович<br>Заведующий отделом, научный руководитель ИФАВ РАН, доктор химических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия, профессор, академик РАН                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Сведения о лице, утверждающем отзыв ведущей организации                                                                                            | Золотухина Екатерина Викторовна<br>заместитель директора по научной работе<br>доктор химических наук                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, патенты за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 1.                                                                                                                                                 | Makhaeva G.F., Kovaleva N.V., Rudakova E.V., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Astakhova T.Yu., Timokhina E.N., Serkov I.V., Proshin A.N., Soldatova Y.V., Poletaeva D.A., Faingold I.I., Mumyatova V.A., Terentiev A.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Bachurin S.O., Richardson R.J. Combining Experimental and Computational Methods to Produce Conjugates of Anticholinesterase and Antioxidant Pharmacophores with Linker Chemistries Affecting Biological Activities Related to |



|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | Treatment of Alzheimer's Disease // Molecules. – 2024. – Vol. 29, № 2. – P. 321.DOI: 10.3390/molecules29020321                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2.  | Aleksandrova Yu., Semakov A., Tsypyshev D., Chaprov K., Klochkov S., Neganova M. Neuroprotective Effects and Cognitive Enhancement of Allomargaritarine in 5xFAD Alzheimer's Disease Mice Model // OBM Neurobiology. – 2024. – Vol. 8, № 1. – P. 207. DOI:10.21926/obm.neurobiol.2401207                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 3.  | Khudina O.G., Grishchenko M.V., Makhaeva G.F., Burgart Y.V., Boltneva N.P., Goryaeva M.V., Kovaleva N.V., Rudakova E.V., Bachurin S.O., Saloutin V.I. Synthesis of conjugates of ipidacrine with oxa/azaheterocycles and their potential as agents for the treatment of Alzheimer's disease // Russ. Chem. Bull. – 2024. – Vol. 73. – P. 1755-1765. DOI: 10.1007/s11172-024-4293-8                                                                                                                                                                                                  |
| 4.  | Махаева Г.Ф. Бачурин С.О. Глава 5.2. Ингибиторы холинэстераз — борьба с болезнью Альцгеймера в обзоре «Биокатализ: современные проблемы и приложения» // Успехи химии. – 2024. – Т. 93, № 12. – RCR5144.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 5.  | Antonenko Y.N., Veselov I.M., Rokitskaya T.I., Vinogradova D.V., Khailova L.S., Kotova E.A., Maltsev A.V., Bachurin S.O., Shevtsova E.F. Neuroprotective thiourea derivative uncouples mitochondria and exerts weak protonophoric action on lipid membranes // Chem Biol Interact, 2024, 402, 111190.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 6.  | Makhaeva G.F., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Rudakova E.V., Lushchekina S.V., Astakhova T.Y., Timokhina E.N., Serebryakova O.G., Shchepochkin A.V., Averkov M.A., Utepova I.A., Demina N.S., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Fisenko V.P., Bachurin S.O., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Richardson R.J. Derivatives of 9-Phosphorylated Acridine as Butyrylcholinesterase Inhibitors with Antioxidant Activity and the Ability to Inhibit $\alpha$ -Amyloid Self-Aggregation: Potential Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease // Frontiers in Pharmacology, 2023, 14, 1219980 |
| 7.  | Bachurin S.O., Shevtsova E.F., Makhaeva G.F., Aksinenko A.Yu., Grigoriev V.V., Goreva T.V., Epishina T.A., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Lushchekina S.V. Conjugates of Methylene Blue with Cycloalkaneindoles as New Multifunctional Agents for Potential Treatment of Neurodegenerative Disease // International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23, 13925                                                                                                                                                                                                                   |
| 8.  | Aksinenko A.Yu., Goreva T V., Epishina T.A., Bachurin S.O. Synthesis of conjugates of 5-methyl-2-phenylpyrazol-3-ones and 1-aminoadamantanes as potential neuroprotective agents // Russian Chemical Bulletin, 2022, 71(8), 1794-1800                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 9.  | Shevtsova E.F., Angelova P.R., Stelmashchuk O.A., Esteras N., Vasil'eva N.A., Maltsev A.V., Shevtsov P.N., Shaposhnikov A.V., Fisenko V.P., Bachurin S.O., Abramov A.Yu. Pharmacological sequestration of mitochondrial calcium uptake protects against dementia and $\beta$ -amyloid neurotoxicity // Sci Rep. 2022;12(1):12766                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 10. | Makhaeva G.F., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Rudakova E.V., Lushchekina S.V., Astakhova T.Yu., Serkov I.V., Proshin A.N., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Korabecny Ja., Soukup O., Bachurin S.O., Richardson R.J. Bis-Amiridines as Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Inhibitors: N-Functionalization Determines the Multitarget Anti-Alzheimer's Activity Profile // Molecules, 2022, 27(3), 1060                                                                                                                                                                     |
| 11. | Kukharsky M.S., Skvortsova V.I., Bachurin S.O., Buchman V.L. In a search for efficient treatment for amyotrophic lateral sclerosis: Old drugs for new approaches // Medicinal Research Reviews, 2021, 41 (5) 2804-2822.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 12. | Ustyugov A.A., Aksinenko A.Yu., Steinberg D.A., Lapshina M.A., Nebogatikov V.O., Bachurin S.O. Fluorinated $\gamma$ -carbolines as a promising class of neuroprotective drugs // Russian Chemical Bulletin, 2021, 70 (5) 982-986                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 13. | Vikhareva E.A., Chicheva M.M., Evgenev M.B., Funikov S.Yu., Deikin A.V., Bachurin S.O., Ustyugov A.A. Effect of heat shock proteins on life span and behavioral functions of animals with FUS proteinopathy // Neurochemical Journal, 2021, 15 (1) 37-41                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|     |                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14. | Shevtsova E.F., Maltsev A.V., Vinogradova D.V., Shevtsov P.N., Bachurin S.O. Mitochondria as a promising target for developing novel agents for treating Alzheimer's disease // Medicinal Research Reviews, 2021, 41 (2) 803-827 |
| 15. | Abramov A.Y., Bachurin S.O. Neurodegenerative disorders-Searching for targets and new ways of diseases treatment // Medicinal Research Reviews, 2021, 41(5), 2603-2605                                                           |

**Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.**

Сведения верны



Е.В. Золотухина

05.03.2022