

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора РАН, заведующего кафедрой биоинформатики Института биомедицины (МБФ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) Лагунина Алексея Александровича 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

Согласно данным ВОЗ около 300 миллионов человек страдает от тревожных расстройств. При этом реальное число заболевших может быть значительно больше из-за пандемии COVID-19, сложностей при диагностике, стигматизации ментальных заболеваний, а также недостаточной доступности психотерапевтической и психиатрической помощи. Из-за этого разработка лекарств для лечения психических заболеваний, в том числе с помощью компьютерного моделирования на основе методов машинного обучения, является актуальной задачей. Стоит отметить, что проблема поиска психотропных соединений существенна из-за дорогостоящих и долгих доклинических исследований. Несмотря на развитие вычислительных методов, их применение для поиска высокоактивных соединений все еще ограничено и не дает достаточной точности, особенно при выявлении противотревожных и антидепрессивных соединений.

Диссертация Перфильева М.А. посвящена разработке универсальной методологии направленного поиска анксиолитических соединений с использованием технологии искусственных нейронных сетей, различного описания структур химических соединений, а также экспериментального

испытания тех веществ, которые были отобраны на предварительных этапах исследования *in silico*.

Новизна исследования, значимость для науки и практики полученных результатов диссертации

Исследование носит фундаментальный и прикладной характер. Впервые была собрана информация о структуре и анксиолитической активности известных химических соединений, в результате создана база данных, на которую было получено свидетельство о государственной регистрации.

В работе были совместно применены подходы конструирования лекарств на основе структуры мишени (Ligand-Based Drug Design) и структуры мишени (Structure-Based Drug Design), в основе построенных нейросетевых моделей лежит метод молекулярного докинга. Важно подчеркнуть, что помимо классического докинга в формате «одно соединение – одна биомишень», в исследовании тщательно описан и применен оригинальный подход множественного докинга. Значения энергий докинга вместе с энергетическими дескрипторами, полученными с помощью квантово-химического моделирования, легли в основу самой точной из представленных нейросетевых моделей анксиолитической активности. Всего в работе было построено 15 моделей и обучено свыше 300 000 искусственных нейронных сетей. С помощью метода ограниченного бэггинга были отобраны лучшие нейросети и выполнен консенсусный прогноз анксиолитической активности для новых синтезированных соединений различных химических классов.

Были проведены эксперименты с 25 отобранными по прогнозу веществами, и установлено, что 5 соединений проявляют эффект на уровне препарата сравнения диазепама. Установлен соединение-лидер с шифром ВМ-418. Важно подчеркнуть, что методами *in silico* также выполнен анализ вероятного механизма действия соединения-лидера. Полученные результаты

могут быть использованы для дальнейшего исследования выявленного перспективного химического ряда. Достоверность и статистическая значимость работы не вызывает сомнений. Благодаря своей актуальности, объему работы и полученным результатам, диссертация Перфильева М.А. имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Работа отличается четко сформулированной целью, подробным изложением задач и грамотным подбором необходимых методов. Исследование можно охарактеризовать как достаточное по объему полученных материалов. Математическая обработка и анализ результатов дают основание считать диссертационную работу Перфильева М.А. как достоверное исследование. Выносимые на защиту положения, выводы и рекомендации следует считать обоснованными и имеющими важное теоретические и практическое значение.

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

Диссертация оформлена в классическом стиле, изложена на 217 страницах, содержит 29 таблиц и 50 рисунков. Работа состоит из Введения, главы 1 «Обзор литературы», главы 2 «Материалы и методы», главы 3 «Результаты исследований», Обсуждения результатов, Заключение, Выводов, раздела о Поддержке работы, Благодарностях, Использованных сокращений и условных обозначений, а также Списка литературы. Литературный список включает 240 ссылок, в том числе 34 отечественных и 206 зарубежных источников.

Раздел **Введение** содержит краткий обзор по распространенности тревожных расстройств среди населения Земли и отдельно Российской Федерации. Приводится степень разработанности изучаемой проблемы,

подчеркивается опыт ученых ВолгГМУ в разработке и проведении схем доклинических исследований. В разделе формулируется логичная цель исследования и приводится список задач. Во введении описывается научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость. Приведен полный список программного обеспечения, используемого в работе. Включены подразделы по личному вкладу автора, степени достоверности и апробации результатов, внедрению результатов исследования. В конце раздела даны основные положения, выносимые на защиту, перечислены характеристики структуры и объема диссертации.

Первая глава **«Обзор литературы»** содержит анализ нейробиологических механизмов, лежащих в основе тревожных расстройств. В ней выделены ключевые биологические мишени, которые оказывают влияние на патогенез психических заболеваний. Отдельное внимание уделено различным классам химических соединений, обладающих потенциалом для разработки новых анксиолитических препаратов. Кроме того, рассмотрены существующие методы *in silico*, применяемые для поиска и идентификации биологически активных веществ с психотропным действием. Отмечается, что, несмотря на широкое разнообразие существующих компьютерных методов, прогнозирование анксиолитической активности соединений остается сложной задачей. Это обусловлено множеством нелинейных и трудно предсказуемых взаимодействий между биомишенями в сигнальных путях, что делает искусственные нейронные сети наиболее подходящим инструментом для моделирования таких сложных зависимостей.

Вторая глава **«Материалы и методы исследования»** посвящена подробному описанию применяемых материалов и методов. Здесь раскрываются детали дизайна исследования, указываются используемые вещества, перечисляются программные средства и методы компьютерного моделирования, в том числе нейросетевые подходы, задействованные для оценки анксиолитической активности химических соединений. Также

изложена общая стратегия направленного поиска соединений с потенциальной фармакологической активностью. Описываются модельные животные и поведенческие тесты, использованные в экспериментальной части исследования.

В третьей главе **«Результаты исследований»** приведены все результаты, полученные как в ходе нейросетевого моделирования, а также на предшествующих ему этапах, так и в ходе выполнения экспериментов на животных. На основании полученных данных делается вывод, что введение мышам соединений, отобранных с использованием *in silico* модели, вызывает внешние фармакологические эффекты, соответствующие прогнозу. Это подтверждает эффективность предложенной соискателем стратегии направленного поиска, демонстрируя её научную обоснованность и практическую значимость.

Диссертационная работа включает отдельные разделы: **Обсуждение результатов**, где анализируются полученные данные, приводится описание обнаруженных в ходе *in silico* моделирования и *in vivo* экспериментов зависимостей структура-активность, а также на основании изучения чувствительности нейронов лучшей полученной модели делается предположение о возможном механизме действия ВМ-418 на ГАМК_A-рецептор; **Заключение**, где дается краткое изложение всей проделанной работы; **Выводы**; **Поддержка работы**, где приводятся государственные задания и гранты, в рамках которых была выполнена диссертация; **Благодарности**; **Использованные сокращения и условные обозначения**; **Список литературы**.

Принципиальных замечаний и возражений к диссертационной работе нет. Несмотря на это, при ознакомлении и рецензировании возникли частные вопросы и замечания:

1. Двенадцать задач довольно много для кандидатской диссертации. Некоторые задачи (например, 7 и 8, 11 и 12) можно было бы объединить.

Было бы лучше, чтобы количество задач соответствовало количеству выводов, и они были бы комплементарны друг другу.

2. Размер кандидатской диссертации довольно большой, более 200 страниц при этом часть рисунков не несут какой-то смысловой нагрузки и можно было бы вполне обойтись без них (например, интерфейсы программ на рисунках 2.2 и 2.3, 2.5, 2.7, 2.8, 2.9). В тоже время такие важные для работы детали, как подробное описание алгоритма генерации QL-дескрипторов, а также описания дескрипторов длинны и связи, используемых для представления структурных формул соединений при создании QSAR моделей не приведено.

3. В литературном обзоре при описании исследований новых психотропных веществ не хватает информации о количестве соединений в обучающих и тестовых выборках.

4. В тексте Материалы и методы нет четкого написания, как определялись дубли соединений в выборках. Они определялись по совпадению идентификаторов ChEMBL_ID?

5. На странице 80 написано про прогноз таргетной активности на основе структурного сходства биомишеней и структур соединений. Не понятно, как это делалось. В каком виде представлялась структура биомишеней? Как проводилось сравнение структур биомишеней со структурами лигандов?

6. Не очень понятен переход от данных ChEMBL, связанных с взаимодействием соединений с белками-мишенями, к анксиолитической активности при создании выборок. На сколько правомерно на основании данных о величине ED50 делать вывод о присутствии или отсутствии анксиолитического эффекта? Также не понятно для каких мишеней ChEMBL была извлечена информация о значениях ED50.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме работы опубликовано 29 печатных работ, 12 из этих публикаций – в изданиях перечня ВАК Минобрнауки России. При этом пять статей опубликованы в журналах, включенных в международные базы данных Web of Science и Scopus, две из них 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, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*», пункту 4 «Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ», пункту 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)». 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 классической форме, отражает основные положения работы, соответствует структуре и идеям диссертации. Текст автореферата оформлен в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования.

Заключение

Диссертация Перфильева Максима Алексеевича на тему «Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью» является законченной научно-квалификационной работой, в которой дано решение актуальной научной задачи по разработке методологии направленного поиска химических веществ с анксиолитической активностью с помощью искусственных нейронных сетей, молекулярного докинга и квантово-химического моделирования.

Актуальность, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы 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

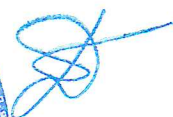
доктор биологических наук (03.01.09
Математическая биология, биоинформатика)
профессор РАН, заведующий кафедрой
биоинформатики Института биомедицины (МБФ)
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)



А.А. Лагунин

Подпись доктора биологических наук, профессора РАН Лагунина А.А.
заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет),
кандидат медицинских наук, доцент



О.М. Демина

« 29 » апреля 2025 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел.: +7 (495) 434-22-66 доб. 11-45, 11-46

E-mail: rsmu@rsmu.ru

Официальный сайт: <https://rsmu.ru/>

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

СВЕДЕНИЯ

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

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Лагунин Алексей Александрович	1975, Российская Федерация	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства	Доктор биологических наук, профессор РАН 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика	1. Иванов, С. М. Репозиционирование лекарств для терапии большого депрессивного расстройства на основе прогноза лекарственно-индуцированных изменений экспрессии генов / С. М. Иванов, А. А. Лагунин, В. В. Поройков // Биомедицинская химия. – 2024. – Т. 70. – №. 6. – С. 403-412. – DOI 10.18097/PBMC20247006403. – EDN GRJAFJ. 2. Поройков, В. В. Оценка безопасности фармакологических веществ in silico с применением методов машинного обучения: обзор / В. В. Поройков, А. В. Дмитриев, Д. С. Дружиловский, С. М. Иванов, А. А. Лагунин [и

		здравоохранения Российской Федерации, кафедра биоинформатики медико- биологического факультета, заведующий	др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2023. – Т. 11. – №. 4. – С. 372-389. – DOI 10.30895/2312-7821-2023-11-4-372-389. – EDN FOVDIU. 3. Borozdenko, D. A. A novel phenylpyrrolidine derivative: synthesis and effect on cognitive functions in rats with experimental ischemic stroke / D. A. Borozdenko, A. A. Ezdoglian, T. A. Shmigol, D. I. Gonchar, D. N. Lyakhmun, D. V. Tarasenko, Y. V. Golubev, A. A. Lagunin [et al.] // Molecules. – 2021. – Т. 26. – №. 20. – С. 6124. – DOI 10.3390/molecules26206124. – EDN IXJNYC. 4. Kositsyn, YU. M. Towards novel potential molecular targets for antidepressant and antipsychotic pharmacotherapies / YU. M. Kositsyn, M. S. de Abreu, T. O. Kolesnikova, A. A. Lagunin [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Т. 24. – №. 11. – С. 9482. – DOI 10.3390/ijms24119482. – EDN KNRZUG. 5. Ilyin, N. P. Chronic Behavioral and Neurochemical Effects of Four Novel N-Benzyl-2-phenylethylamine Derivatives Recently Identified as “Psychoactive” in Adult Zebrafish Screens / N. P. Ilyin, A. D. Nabiullin, A. D. Kozlova, O. V. Kupriyanova, V. A. Shevyrin, T. Glorizova, D. Filimonov, A. Lagunin [et al.] // ACS Chemical Neuroscience. – 2024. – Т. 15. – №. 10. – С. 2006-2017. – DOI 10.1021/acscchemneuro.4c00017. – EDN OQAXTZ.
--	--	---	---

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

Оппонент

Доктор биологических наук (03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика),
профессор РАН, заведующий кафедрой
биоинформатики медико-биологического факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)

А.А. Лагунин

А.А. Лагунин

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Подпись доктора медицинских наук Лагунина Алексея Александровича удостоверяю:
Ученый секретарь Ученого совета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет),
кандидат медицинских наук, доцент



О.М. Демина

« 28 » феврале 2025 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел.: +7 (495) 434-22-66 доб. 11-45, 11-46

E-mail: rsmu@rsmu.ru

Официальный сайт: <https://rsmu.ru/>