

**Заключение диссертационного совета 24.1.172.01, созданного на базе
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени
В. Н. Ореховича», по диссертации на соискание ученой степени
кандидата наук**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 26 октября 2023 г. № 11

О присуждении Столбову Леониду Алексеевичу, гражданину РФ, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка подходов к виртуальному скринингу противовирусных соединений с учетом гетерогенности информации» по специальности 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика» принята к защите 06 июля 2023., протокол № 7, диссертационным советом 24.1.172.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения (ФГБНУ) «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича», 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, созданного Приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г. с внесением изменений Приказом Минобрнауки России № № 561/нк от 03 июня 2021 г. и Приказом Минобрнауки России № 1959/нк от 12 октября 2023 г.

Соискатель Столбов Леонид Алексеевич, 1989 года рождения.

В 2012 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования (ФГБОУ ВПО) «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова». Работает младшим научным сотрудником в лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича».

Диссертация выполнена в лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича».

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН Поройков Владимир Васильевич, научный консультант - кандидат физико-математических наук Филимонов Дмитрий Алексеевич.

Официальные оппоненты:

Васильев Павел Михайлович, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования (ФГБОУ ВО) «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр инновационных лекарственных средств (НЦИЛС), заведующий лабораторией;

Порозов Юрий Борисович, кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Центра био- и хемоинформатики Института биодизайна и моделирования сложных систем.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»), гор. Москва, в своём положительном заключении, подписанном кандидатом химических наук, заведующим лабораторией противовирусных лекарственных средств Осолодкиным Дмитрием Ивановичем, отметила некоторые замечания. Так, в разделе «Материалы и методы» отсутствует детальное описание и схема алгоритма построения моделей и прогноза целевых показателей; в обзоре литературы разделы, посвящённые проблеме компьютерного конструирования лекарств и математической основе

методологии QSAR, имеют слишком общий характер и слабо привязаны к конкретным задачам работы; в работе в работе практически не приводится анализ влияния химико-биологической природы данных на наблюдаемые результаты моделирования. В диссертации имеются технические ошибки, не влияющие на содержание работы, но создающие определенные неудобства при её изучении. Однако указанные замечания не являются критическими и не влияют на научную и практическую значимость диссертационной работы.

Соискатель имеет 22 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 21 работу, опубликованных в рецензируемых научных изданиях - 6.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Stolbov L.A., Filimonov, D.A., Poroikov, V.V. SAR based on Self Consistent Classifier // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2022. Объем статьи – 2.31 условный п.л. Импакт фактор журнала (2022) – 3.7, индексируется базами данных WoS, Scopus. В работе описаны разработка и апробация новых методов классификации – самосогласованного логистического (SCLC) и экстремального (SEEC) классификаторов. Проведено тестирование и валидация методов на сгенерированных данных и данных Tox21. Методы апробированы на данных для ингибиторов ВИЧ-1. Показано, что разработанные методы позволяют создавать модели с высокими характеристиками даже при использовании несбалансированных и гетерогенных данных. Соискатель принимал участие в планировании, разработке и программной реализации новых методов, сборе данных для тестирования и валидации новых методов, готовил текст публикации, а также работал с текстом на всех этапах рецензирования.
2. Stolbov L.A., Druzhilovskiy D.S., Filimonov D.A., Nicklaus M., Poroikov V.V. (Q)SAR models of HIV-1 proteins inhibition by drug-like compounds // Molecules. – 2020. – V. 25(1). – P. 87. Объем статьи – 1.386 условный п.л. Импакт фактор журнала (2022) – 4.7, индексируется базами данных WoS, Scopus.

В работе проведен сбор данных об ингибиторах ВИЧ-1 из различных доступных источников. Данные проанализированы, исследована возможность формирования на их основе обучающих и тестовых выборок для создания и валидации количественных и классификационных моделей зависимостей «структура-активность». Соискатель принимал непосредственное участие в поиске и сборе данных, их подготовке для создания классификационных и количественных моделей, проводил валидацию получаемых моделей, готовил текст публикации, а также работал с текстом на всех этапах рецензирования.

3. Stolbov L.A., Rudik A.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V., Nicklaus M. AntiHIV-Pred: Web-resource for in silico prediction of anti-HIV/AIDS activity // Bioinformatics. – 2020. – V. 36(3). – P. 978–979. Объем статьи – 0.231 условный п.л. Импакт фактор журнала (2022) – 6.9, журнал индексируется базами данных WoS, Scopus.

В работе проведен анализ зависимостей «структура-активность» для основных молекулярных мишеней ВИЧ-1. В результате создан свободно доступный в Интернете веб-сервис AntiHIV Pred, который позволяет получить прогноз биологической активности на основе структурной формулы лекарственно-подобного соединения. Соискатель принимал участие в планировании эксперимента, осуществлял сбор данных, проводил построение моделей зависимостей «структура-активность», программировал работу веб-сервиса, готовил текст публикации, а также работал с текстом на всех этапах рецензирования.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

официального оппонента Васильева Павла Михайловича, доктора биологических наук, заведующего лабораторией Научного центра инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, в котором нет принципиальных замечаний и возражений по работе, однако имеются вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие сути

работы. В частности, какие статистически обоснованные преимущества даёт использование метрики сбалансированной точности ВА в качестве оценки точности прогноза; какую дополнительную информацию при оценке валидности решающих правил даёт использование метрики RMSD; насколько асимметричны были полученные оценки Sensitivity и Specificity в случае не очень высоких значений ВА (табл. 5-13), рассчитанных на сильно не симметричных обучающих выборках; каковы архитектуры нейросетевых классификационных моделей, построенных для прогноза изучаемых видов активности.

официального оппонента Порозова Юрия Борисовича, кандидата медицинских наук, доцента Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (ФГАОУ ВО) Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России; руководителя Центра био- и хемоинформатики Института биодизайна и моделирования сложных систем, имеются некоторые замечания и вопросы. Так, отмечается недостаточно подробное описание раздела Главы 2, в котором используется программное обеспечение; отсутствие подробной информации об архитектуре, реализации, параметрах искусственных нейросетей, используемых в качестве конкурирующих методов; наличие ряда технических ошибок. В отзыве также ставится вопрос к заключению автора на стр. 25 о возможности классифицирования количественных значений, невзирая на различные экспериментальные условия и наличие ошибок измерения. Однако указанные замечания и вопросы относятся лишь к тексту диссертации и не затрагивают принципиальных выводов и результатов работы.

В положительном отзыве на автореферат Покровского Андрея Георгиевича, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, директора Института медицины и психологии ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» отмечено, что некоторым недостатком работы является

отсутствие анализа применимости разработанных автором методов к другим вирусам, помимо ВИЧ-1 и SARS-CoV-2. Однако это замечание следует рассматривать, скорее, как пожелание на будущее.

В положительном отзыве на автореферат Карягиной-Жулиной Анны Станиславовны, доктора биологических наук, профессора ФГБУ «Национальный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главного научного сотрудника лаборатории биологически активных наноструктур имеются вопросы: 1) проводилась ли обработка данных по различным субъединицам рассматриваемых молекулярных мишеней; 2) какие условия должны быть выполнены для объединения количественных данных при подготовке обучающих выборок для построения классификационных моделей? Однако эти вопросы не затрагивают основного содержания работы и носят дискуссионный характер.

В положительном отзыве на автореферат Петухова Михаила Геннадьевича, доктора физико-математических наук, доцента, ведущего научного сотрудника ФГБУ «Петербургский научный институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», в качестве недостатков отмечено широкое использование без необходимости англоязычной терминологии, а также неудачные формулировки некоторых выводов, удаление которых никак не уменьшило бы достоинств этой работы.

В положительном отзыве на автореферат Пескова Кирилла Витальевича, кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника ООО «Эм энд Эс десижанс», руководителя центра математического моделирования в разработке лекарств ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, доцента НТУ «Сириус», отмечено отсутствие в работе анализа применимости разработанных методов к таким терапевтическим областям как исследование

токсичности и прогноз фармакокинетических свойств. Однако это замечание не является принципиальным, а носит рекомендательный характер.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован тем, что доктор биологических наук Васильев Павел Михайлович является крупным специалистом в области математической биологии и фармакологии, а кандидат медицинских наук Порозов Юрий Борисович является ведущим специалистом в области компьютерного молекулярного моделирования фармакологических веществ; ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) - один из ведущих научных центров, занимающийся фундаментальными и прикладными разработками в области медицинской вирусологии, в том числе в области виртуального скрининга и экспериментального изучения антивирусных соединений.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- впервые на основе теории самосогласованной регрессии созданы методы логистической SCLC и экстремальной SCEC классификации: разработан математический аппарат и реализующие его алгоритмы и компьютерные программы;
- впервые с использованием методов SCLC и SCEC построены *in silico* классификационные модели ингибиторной активности по отношению к ферментам ВИЧ-1 и SARS-CoV-2, обладающие достаточной точностью и предсказательной способностью;
- предложен и обоснован оригинальный подход к виртуальному скринингу антивирусных соединений, применимый к гетерогенным выборкам соединений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что автором предложены и обоснованы методы и алгоритмы, позволяющие использовать исходные гетерогенные данные в задачах классификации и анализа зависимостей «структура-активность», разработана процедура извлечения и

обработки информации о биологически активных веществах, необходимая для формирования выборки гетерогенных данных об антиретровирусных и антикоронавирусных соединениях. Показаны преимущества моделей на основе самосогласованной логистической и экстремальной классификации - высокая прогностическая способность, эффективный отбор переменных, необходимый для статистически устойчивых результатов прогноза, возможность с применением классификационных моделей эффективно отбирать соединения для экспериментальных исследований на основе ранжирования величины активности, повышение качества зависимостей при использовании для обучения данных, полученных при различных экспериментальных условиях.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики состоит в том, что разработанные новые методы анализа зависимостей «химическая структура-биологическая активность» могут быть применимы для направленного поиска новых противовирусных соединений, активных в отношении ВИЧ-1 и SARS-CoV-2. Свободно доступный веб-сервис AntiHIV Pred, созданный на основе прогностических моделей, полученных с применением разработанных методов, открывает возможность широкому кругу пользователей осуществлять выбор наиболее перспективных молекул с требуемой активностью на основе виртуального скрининга.

Оценка достоверности результатов исследования подтверждается применением современных методов математической биологии, соответствием полученных моделей доступным экспериментальным данным, а также публикациями материалов диссертации в профильных рецензируемых научных журналах.

Личный вклад соискателя состоит в том, что им проведены сбор и анализ научной литературы по проблеме, обработка данных для составления обучающих выборок и создание классификационных и регрессионных моделей «структура-активность». Соискатель принимал непосредственное

участие в разработке и валидации методов классификации, реализующих их программ и создании веб-сервиса.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

На заседании 26 октября 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Столбову Леониду Алексеевичу учёную степень кандидата биологических наук за создание новых методов построения моделей зависимостей «структура-активность», применимых к виртуальному скринингу новых противовирусных соединений, а также фармакологических веществ других классов, поиск которых требует использования гетерогенных данных.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.8. – «математическая биология, биоинформатика», участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Зам. председателя Диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Медведев А.Е.

Ученый секретарь Диссертационного совета
кандидат химических наук

Карпова Е.А.

26 октября 2023 года

