

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

д.б.н., профессора Карягиной-Жулиной Анны Станиславовны на диссертационную работу Ионова Никиты Сергеевича на тему: «Разработка информационно-вычислительной платформы для оценки фармакологического потенциала фитокомпонентов лекарственных растений», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – Математическая биология, биоинформатика

Актуальность исследования

Для Российской Федерации характерно высокое биоразнообразие эндемичных растений, поскольку её территория охватывает большое количество разнообразных климатических зон. С этим связано высокое разнообразие химических структур синтезируемых растениями РФ вторичных метаболитов и их привлекательность в качестве исходных соединений для поиска и разработки новых фармакологических веществ. При этом особый интерес представляют растения, используемые в традиционной медицине, для которых разработаны и апробированы методы анализа и стандартизации фитокомпонентов. Их перечень приведен в Государственной Фармакопее Российской Федерации. Также в 2001 году издана трёхтомная монография Б.Н. Головкина, в которой приведён перечень биологически активных веществ растительного происхождения, среди которых, в том числе, есть соединения из растений, произрастающих в России. Однако, компьютерный анализ такого рода данных затруднён в силу того, что они представлены в печатных изданиях, и, кроме того, обновление этих данных (в случае монографии) не происходит, либо происходит с задержкой.

Широко используемыми методами оценки потенциальной биологической активности природных соединений являются методы виртуального скрининга, часто предшествующие экспериментальной оценке с целью снижения её стоимости и трудоёмкости. При этом для проведения оценки необходимо, чтобы структуры анализируемых соединений были представлены в подходящем для *in silico* анализа виде. В настоящее время имеется достаточно большое количество зарубежных баз данных, в которых

представлена информация о структурах и свойствах соединений природного происхождения, однако, все они не лишены недостатков. Так, не во всех БД указано природное происхождение соединений и приведены ссылки на литературные источники, в базах как правило отсутствует информация о соединениях, содержащихся в растениях, уникальных для флоры РФ, в большинстве случаев не указаны части растений, из которых выделено конкретное соединение, кроме того, базы содержат много ошибок и неточностей, и их данные требуют перепроверки.

В связи с вышеизложенным, актуальность разработки новой, лишённой перечисленных недостатков, базы данных, содержащей структурную информацию о фитокомпонентах лекарственных растений России, а также известную на настоящий момент информацию об их биологической активности и предоставляющей на той же платформе возможность поиска соединений по сходству и дополнительные вычислительные ресурсы, не вызывает сомнений.

Структура и содержание

Диссертация Ионова Н.С. имеет классическую структуру, текст изложен на 141 странице, содержит 35 рисунков и 18 таблиц. Текст включает следующие разделы: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Заключение, Выводы, и Список литературы (181 литературный источник).

Во «Введении» автор описывает актуальность задачи и формулирует цель и задачи работы. В данном разделе автор приводит основные положения, выносимые на защиту, характеризующие актуальность и практическую значимость работы, сведения об апробации работы и личном вкладе автора.

Литературный обзор по теме исследования включает в себя детальное описание современных подходов к поиску новых фармацевтических субстанций, а также раскрывает важность применения методов виртуального скрининга для структур химических соединений природного происхождения. Существенная часть литературного обзора посвящена имеющимся в настоящее время базам данных, содержащих сведения о структуре природных соединений. Описаны их преимущества и недостатки. Данная часть

литературного обзора обосновывает необходимость создания базы данных, содержащей сведения о фитохимическом составе растений России.

В главе «Материалы и методы» соискатель описывает используемые инструменты, а также методику сбора данных. Кроме в данном разделе описаны подходы к проведению валидации информационно-вычислительной платформы. Раздел написан очень подробно и доступно, позволяя детально разобраться в методологии работы.

В главе «Результаты и обсуждение» соискателем представлена разработанная структура хранения данных и приведены весомые доводы в пользу таковой структуры, а также сведения об информационном наполнении отдельных таблиц. Далее автором рассмотрены процедуры сбора и агрегации данных из различных источников, а также количественные характеристики собранных данных.

Следующая часть главы «Результаты и обсуждение» посвящена веб-интерфейсу разработанной информационно-вычислительной платформы, а также приведены различные возможности её использования.

Далее в тексте диссертационной работы рассматриваются результаты сопоставления собранного набора химических соединений с соединениями из баз данных растений других стран. Автором установлено, что фитокомпоненты растений России охватывают отдельную область химического пространства, что делает их перспективным источником для поиска новых фармацевтических субстанций. В разделах текста, посвященных валидации информационной вычислительной платформы, показана эффективность используемого инструментария для прогноза биологической активности химических соединений природного происхождения из лекарственных растений.

В конце раздела «Результаты и обсуждения» автором проводится процедура сопоставления результатов компьютерного прогноза с данными из научной литературы. В ходе такого сопоставления уставлены новые направления исследований экстрактов лекарственных растений и содержащихся в них индивидуальных химических соединений.

Научная новизна

В настоящее время в научных публикациях и сети интернет имеется множество веб-ресурсов, предоставляющих сведения о различных особенностях природных соединений. Однако, они мало пригодны для характеристики фитохимического состава растений России. Для этой решения этой задачи важно создание отдельного электронного ресурса, которым является созданная впервые база данных Phyto4Health. Разработанная Н.С. Ионовым новая информационно-вычислительная платформа предоставляет возможность компьютерного прогноза различных видов биологической активности и поиск по сходству химических структур. Проведенная диссертантом валидация используемых оригинальных вычислительных инструментов продемонстрировала адекватность и целесообразность их применения.

Теоретическая и практическая значимость

Растения, произрастающие на территории РФ, характеризуются высоким видовым разнообразием, что, в свою очередь, обуславливает широкое химическое разнообразие структур их фитокомпонентов. Создание охарактеризованных наборов данных таких структур окажет значительную помощь широкому кругу исследователей, работающих в различных отраслях области, связанной с разработкой лекарственных средств на основе природных соединений.

Функциональные возможности информационной вычислительной платформы позволяют выполнить поиск сведений о представленности отдельных соединений в фитохимическом составе растений или провести поиск близких структурных аналогов (например, для вновь открытых перспективных фармакологических веществ).

Полнота освещение результатов диссертации в печати

Основное содержание автореферата и диссертационной работы освещено в 11 опубликованных работах (6 статей в рецензируемых научных журналах, 5 публикаций в сборниках трудов научных конференций), представлено и обсуждено на российских и международных конференциях. Соискателем получено свидетельство Роспатента о государственной регистрации базы данных Phyto4Health № 2023622658 от 14.07.2023.

Вопросы и замечания

В целом, диссертация производит очень хорошее впечатление, написана хорошим языком, полнота и логика изложения свидетельствуют о том, что автор хорошо разбирается в современном положении дел в изучаемой области и способен самостоятельно и всесторонне проводить на хорошем уровне анализ полученных результатов.

Однако, автору не удалось избежать некоторого количества ошибок и опечаток в тексте рукописи. Например:

стр. 8 – «...анализ структурного разнообразия фитокомпонентов официальных лекарственных растений России и сопоставление их с соответствующими данными о фитокомпонентах растений других регионов...»;

стр. 11 – «...содержащаяся в БД информация во многих случаях является уникальной и отражает широкое химическое разнообразие фитокомпонентов официальных лекарственных растений России.»;

стр. 21 – «ПС охватывают большую область исследуемого химического пространства и демонстрируют большее разнообразие химических структур, по сравнению с одобренными FDA лекарствами [34]»;

стр. 37 – «Процесс распознавания и исключения из набора анализируемых экстрактов те экстракты, которые содержат известные биологически активные соединения.»;

стр. 113 – «Как видно на рисунке 36, среди 25 видов фармакопейных растений России наибольшим количеством известных фармакологических эффектов характеризуются...»;

и др.

На стр. 25 в таблице 2 указано: $PSA < 140 \text{ \AA}$. Поскольку PSA – это площадь полярных областей поверхности, то размерность должна быть в квадрате.

Вместе с тем, ошибки и опечатки достаточно немногочисленны, и не особо нарушают восприятие изложенного материала.

Несомненным достоинством диссертации является то, что созданная платформа свободно доступна для академических исследователей в сети Интернет (<http://www.way2drug.com/phyto4health/>). Я ознакомилась с

реализацией БД – она имеет удобную структуру и интуитивно-понятный интерфейс.

Ещё одним достоинством диссертации является верификация предсказаний активности соединений, которые можно сделать на основе разработанной БД и сопутствующих вычислительных ресурсов. Причём верификация проведена не только на ранее полученных данных, но и в новых *in vitro* экспериментах коллабораторами диссертанта из других научных организаций.

При прочтении диссертации возникает ряд вопросов.

Например, на стр. 19 в Литобзоре утверждается, что «развитие биотехнологии, в частности, методов генной инженерии, позволяет повысить выход изучаемого химического соединения из исходного сырья». Каким образом, автор предполагает, это происходит? Можно ли проиллюстрировать это утверждение конкретными примерами?

На основе анализа кластеров, образуемых всеми химическими соединениями из нескольких баз данных природных соединений, включая свою БД, автор делает вывод о том, что, поскольку соединения в БД Phyto4Health представлены только в восьми из 29 кластеров, они характеризуются меньшим разнообразием химических структур, но охватывают отдельную область химического пространства. Возникает закономерный вопрос – к каким именно классам химических соединений относятся соединения, входящие в БД Phyto4Health? Было бы интересно понять, в чём заключаются характеристические (консервативные) особенности структур соединений хотя бы для наиболее представленных четырёх классов. Каким образом автор может объяснить такую особенность полученной БД?

Заключение

Диссертация Ионова Никиты Сергеевича на тему: «Разработка информационно-вычислительной платформы для оценки фармакологического потенциала фитокомпонентов лекарственных растений» является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное научное и практическое значение для разработки новых фармацевтических препаратов на основе фитокомпонентов лекарственных растений Российской Федерации.

Таким образом, можно заключить, что работа Ионов Никиты Сергеевича по своей актуальности и новизне соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 28.08.2017 г. № 1024 и от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание степени кандидата наук. Соискатель Ионов Н. С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика»

Официальный оппонент

Главный научный сотрудник
лаборатории биологически активных наноструктур
федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный исследовательский центр эпидемиологии и
микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор биологических наук,
профессор

 /Карягина-Жулина Анна Станиславовна/
07.11.2024 г.

Специальность: 03.01.03 – «Молекулярная биология»,
Почтовый адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.18
Телефон: +7(499) 193-30-01
Адрес электронной почты: akaryagina@gmail.com

Ученый Секретарь

федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный исследовательский центр эпидемиологии
и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кандидат биологических наук



_____/Сысолятина Е.В./