

**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 05 декабря 2024 г. № 11

О присуждении Ионову Никите Сергеевичу, гражданину РФ, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка информационно-вычислительной платформы для оценки фармакологического потенциала фитокомпонентов лекарственных растений» по специальности 1.5.8. - «Математическая биология, биоинформатика» принята к защите 26 сентября 2024, 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 Ионов Никита Сергеевич, 1996 года рождения.

В 2019 году соискатель окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования (ФГАОУ ВО) «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2023 году окончил очную аспирантуру по направлению подготовки 06.06.01 – Биологические науки при ФГБНУ «Научно-

исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича». 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, заведующий лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича».

Официальные оппоненты:

Карягина-Жулина Анна Станиславовна, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение (ФГБУ) «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории биологически активных наноструктур;

Васильев Павел Михайлович, доктор биологических наук, доцент, 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 информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств;

ведущая организация – Федеральное государственное учреждение (ФГУ) «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», гор. Москва, в своём

положительном заключении, подписанном доктором фармацевтических наук, заведующим лабораторией биомедицинской химии Макаровым Вадимом Альбертовичем, указала на чересчур лаконичное текстовое описание алгоритмов UMAR и DBSCAN в разделах 2.7.2 и 2.7.3 без приведения математических формул, и на слишком мелкий шрифт на рисунках 37 и 38. Также был поставлен вопрос относительно выбора группы фармакопейных растений как объектов рассмотрения в данной работе: с чем он связан и будет ли в дальнейшем расширение набора растений, произрастающих на территории России. Однако эти замечания не снижают научной ценности работы и носят рекомендательный характер.

Соискатель имеет 28 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 11 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 6, свидетельство о регистрации базы данных - 1.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Ionov N., Druzhilovskiy, D., Filimonov, D., Poroikov, V. Phyto4Health: Database of Phytocomponents from Russian Pharmacopoeia Plants. // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2023. – Т. 63. – №. 7. – С. 1847-1851. Объем статьи – 0,58 условных печатных листов. Импакт фактор журнала (2024) – 5,9.

В работе описывается процесс разработки базы данных химических соединений, представленных в фитохимическом составе фармакопейных растений России. Соискателем разработана логическая схема хранения данных и осуществлена реализация базы данных, ее наполнение информацией и разработка веб-сервиса, включающего информационные и вычислительные компоненты (<https://www.way2drug.com/phyto4health/>). Соискатель подготовил текст рукописи, и участвовал в подготовке ответов на замечания рецензентов.

2. Bocharova O.A., Ionov N.S., Kazeev I.V., Shevchenko V.E., Bocharov E.V., Karpova R.V., Sheychenko O.P., Aksenov A.A., Chulkova S.V., Kucheryanu V.G., Revishchin A.V., Pavlova G.V., Kosorukov V.S., Filimonov D.A., Lagunin A.A.,

Matveev V.B., Pyatigorskaya N.V., Stilidi I.S., Poroikov V.V. // *Molecular Informatics*. – 2023. – Т. 42. – №. 1. – С. 2200176. Объем статьи – 1,27 условных печатных листов. Импакт фактор журнала (2024) – 3,3.

В работе представлен профиль прогнозируемых и установленных в результате лабораторных и клинических испытаний фармакологических эффектов препарата «Мультифитоадаптоген». Продемонстрирован широкий спектр его фармакологического действия. Показано, что результаты компьютерного прогноза согласуются с результатами лабораторных экспериментов. На основе анализа результатов компьютерного прогноза выявлены направления для репозиционирования препарата «Мультифитоадаптоген» для терапии других патологий. Соискатель выполнил компьютерный прогноз спектров биологической активности для 70 химических соединений, обнаруженных в фитохимическом составе препарата «Мультифитоадаптоген», и провел анализ результатов компьютерного прогноза. Соискатель принимал участие в написании и редактировании текста, а также подготовке ответов на замечания рецензентов.

3. Costa R., Lucena L., Silva L., Zocolo G., Herrera-Acevedo C., Scotti L., Da Costa F., Ionov N., Poroikov V., Muratov E., Scotti M. Sistemax: Web portal of natural products // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2021. – Т. 61. – №. 6. – С. 2516-2522. Объем статьи – 0,76 условных печатных листов. Импакт фактор журнала (2024) – 5,9.

В работе приведен процесс разработки базы данных, содержащей сведения о фитохимическом составе растений Бразилии. Результаты работы представлены в виде веб-ресурса (URL: <https://sistemax.ufpb.br/>). В рамках работы соискателем проведен компьютерный прогноз спектров биологической активности для фитокомпонентов растений Бразилии, выполнена интерпретация результатов компьютерного прогноза и приведение данных к формату, необходимому для публикации на веб-ресурсе. Соискатель участвовал в подготовке текста, а также вносил исправления с учётом замечаний рецензентов.

4. Ионов Н.С., Барышникова М.А., Бочаров Е.В., Погодин П.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Карпова Р.В., Косоруков В.С., Стилиди И.С., Матвеев В.Б., Бочарова О.А., Поройков В.В. Возможности оценок *in silico* для разработки фармкомпозиции фитоладаптоген, цитотоксичной для клеток рака мочевого пузыря // Биомедицинская химия. – 2021. – Т. 67. – №. 3. – С. 278-288. Объем статьи – 0,84 условных печатных листа. Импакт фактор журнала (2024) – 0,6.

В работе приведены результаты *in silico* и экспериментальной оценки противоопухолевой активности в отношении клеток рака мочевого пузыря двух вариантов фармацевтической композиции «Фитоладаптоген». В результате компьютерного прогноза установлено, что наиболее вероятными фармакологическими эффектами двух вариантов фармацевтической композиции «Фитоладаптоген» являются противоопухолевые эффекты в отношении рака мочевого пузыря, желудка, яичников, толстой кишки и шейки матки. Наиболее вероятными механизмами действия являются: агонист апоптоза, ингибитор транскрипционного фактора NF-κB и стимулятор каспазы-3. Результаты компьютерного прогноза были подтверждены результатами лабораторного исследования цитотоксичности на клеточной линии RT112. Соискатель выполнил компьютерный прогноз спектров биологической активности для 22 химических соединений, представленных в фитохимическом составе фармацевтической композиции «Фитоладаптоген», а также провел анализ результатов прогноза. Соискатель принимал участие в написании и редактировании текста и подготовке ответов на замечания рецензентов.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

официального оппонента Карягиной-Жулиной Анны Станиславовны, доктора биологических наук, профессора ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской

Федерации, главного научного сотрудника лаборатории биологически активных наноструктур, в котором отмечены некоторые замечания, в частности, неверная размерность PSA на стр. 25 в таблице 2, ряд опечаток, которые, однако, не сильно нарушают восприятие изложенного материала, а также спрашивается, к каким классам химических соединений относятся соединения, входящие в базу данных Phyto4Health и в чём заключаются характеристические особенности структур соединений хотя бы для наиболее представленных четырех классов;

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 диссертационной работе, однако есть вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы: в частности, можно ли использовать обучающие выборки из синтетических соединений для прогноза биологической активности природных соединений; почему для определения оптимального числа кластеров и их компактности не используется оценка по F-критерию Фишера, традиционно применяемая в методике k-средних; какое было найдено оптимальное число кластеров – 23, 28 или 29; какова статистическая достоверность p выбранного оптимального числа кластеров; какой статистический показатель использовался для определения оптимального числа кластеров.

В положительном отзыве на автореферат доктора биологических наук, профессора РАН, профессора кафедры информационных технологий и обработки медицинских данных Центра цифровой медицины Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) Орлова Юрия Львовича высказан ряд замечаний.

Так, указано на большое число цитирований литературы без приведения полных данных источника, избыточное число сокращений, некоторые из которых не расшифрованы, а также на некорректное использование аббревиатур названий ряда организаций. Отмечается недостаточно подробное описание процедуры извлечения гетерогенных данных о взаимодействии с молекулярными мишенями, некоторые различия в списках регионов для данных о фитокомпонентах, а также некоторые стилистические неточности. Однако в целом сделанные замечания не снижают научную значимость выполненной работы.

В положительном отзыве на автореферат, доктора биологических наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории биофизики синаптических процессов ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН Жорова Бориса Соломоновича замечаний нет.

В положительном отзыве на автореферат кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова Штратниковой Виктории Юрьевны замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован тем, что доктор биологических наук, профессор Карягина-Жулина Анна Станиславовна - ведущий специалист в области биоинформатики, доктор биологических наук Васильев Павел Михайлович - крупный специалист в области математической биологии и фармакологии;

ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» - один из ведущих научных центров, занимающийся фундаментальными и прикладными разработками в области поиска и создания биологически активных веществ природного и синтетического происхождения с использованием широкого спектра компьютерных и экспериментальных методов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- впервые проведено обобщение известных данных о структуре и биологической активности фитокомпонентов официальных лекарственных растений России;
- впервые создана реляционная база данных, включающая информацию о 3128 уникальных соединений, входящих в состав 233 лекарственных растений РФ, 9484 значения о содержании этих соединений в отдельных частях растений и сведения о 13688 взаимодействиях с 802 молекулярными мишенями человека;
- впервые создана информационно-вычислительная платформа Phyto4Health, позволяющая получать сведения о свойствах, биологической и фармакологической активности соединений лекарственных растений России и проводить поиск их структурных аналогов;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что разработанная новая методология обработки информации о соединениях растительного природного происхождения, расширяет исходные первичные данные и предусматривает их интеллектуальную структуризацию

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики состоит в том, что разработанная информационно-вычислительная платформа, в которую интегрированы инструменты для компьютерной оценки вероятных видов биологической активности, представляет собой свободно доступный Интернет-ресурс, представляющий пользователям возможность получить доступ к данным о фитохимическом составе фармакопейных растений России, провести поиск структурных аналогов и получить компьютерные оценки спектров биологической активности анализируемых фитокомпонентов. С помощью этой платформы были предсказаны эффекты «Фитоладаптоген», фитокомпонентов из листьев морошки, механизмы гепатопротекторного действия фитокомпонентов цикория обыкновенного.

Оценка достоверности результатов исследования подтверждается тем, что диссертантом были использованы современные источники данных о составе официальных лекарственных растений России, использовались современные программные продукты. Ряд выводов был подтвержден экспериментально. Результаты работы опубликованы в рецензируемых журналах и докладывались на конференциях.

Личный вклад соискателя состоит в том, что им был осуществлен сбор сведений о фитохимическом составе, молекулярных свойствах и результатах тестирования фитокомпонентов официальных лекарственных растений России; разработана логическая структура информационно-вычислительной платформы, проведено наполнение базы данных, реализован специализированный веб-интерфейс платформы Phyto4Health, проведен анализ компьютерного прогноза ряда фитокомпонентов.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

На заседании 05 декабря 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Ионову Никите Сергеевичу учёную степень кандидата биологических наук за решение актуальной задачи биоинформатики по созданию нового уникального информационно-вычислительного веб-ресурса на основе разработанной методологии обработки информации о природных соединениях фармакопейных лекарственных растений России, позволяющего проводить комплексные исследования по поиску *in silico* природных соединений и их производных с высокой биологической активностью, что имеет большое значение для поиска и разработки новых оригинальных лекарственных средств.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.8. - «Математическая биология, биоинформатика», участвовавших в заседании, из

23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против - 0, недействительных бюллетеней – 1.

Зам. председателя Диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Медведев А.Е.

Ученый секретарь Диссертационного совета
кандидат химических наук

Карпова Е.А.

05 декабря 2024 года

