

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук

Загрибельного Богдана

на тему: **«Платформа генеративной химии в моделировании структур**

потенциальных лекарственных веществ»

по специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия

Представленная работа посвящена созданию подходов к оценке результатов работы платформ генеративной химии. В фокусе внимания автора оказались довольно сложные вопросы, связанные как с определением современных трендов в разработке лекарств, так и с анализом синтезируемости получаемых в генеративных экспериментах структур. Несмотря на базовый характер этих вопросов и довольно долгую историю их изучения на текущий момент не существует простого, эффективного и понятного химику подхода к их решению.

Решение этих вопросов позволит значительно упростить начальные этапы создания лекарств, что, несомненно, свидетельствует об актуальности темы диссертационной работы.

Диссертация изложена на 220 страницах текста и состоит из 6 разделов: введения, обзора литературы, экспериментальной части (раздел «материалы и методы»), обсуждения результатов, заключения, списка литературы на 196 наименований и приложения.

Обзор литературы посвящен современному состоянию автоматизированного химического дизайна и моделированию синтетической доступности потенциальных лекарственных средств. Обе части обзора написаны очень доступно и создают целостное представление как об истории развития этой области химии, так и о современных трендах.

Экспериментальная часть содержит детальное описание метода сбора исходных данных и подробное изложение устройства предложенных методов анализа синтетической доступности.

В обсуждении результатов приведены результаты валидации предложенных подходов и критически рассмотрены их возможные недостатки.

Практическая значимость работы заключается не только в разработке эффективного метода оценки синтетической доступности, пригодного для использования для генеративной химии, но и в создании методологии валидации и бенчмаркинга генеративных платформ. Отдельно стоит отметить, что разработанные модельные эксперименты прекрасно подходят для обучения студентов основам медицинской химии.

Среди научно-значимых результатов работы следует особо отметить дизайн метода ReRSA, позволяющий не только быстро оценить синтезируемость соединения, но и дающий химику набор исходных соединений, максимально приближенных к реальным.

Ключевые результаты исследования, проведенного автором, а также перспективы дальнейшего развития тематики, представлены в Заключение. Сделанные выводы соответствуют содержанию работы и в сжатом виде отражают ее высокую научную и практическую значимость. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнения.

По материалам диссертационной работы опубликовано 6 статей в высокорейтинговых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.4.16 и 1.4.3, а также получены 3 патента. Результаты были доложены на 2 международных конференциях.

Несмотря на однозначно высокое качество представленной работы, в ней присутствует ряд мелких недочетов:

- Основной проблемой «ретросинтетических» методов является очень высокая вычислительная сложность алгоритма, что отмечено автором (стр. 183). Возможно, стоит подумать о преимуществах недавно

предложенного подхода («FragmentRetro: A Quadratic Retrosynthetic Method Based on Fragmentation Algorithms», 10.48550/arXiv.2509.15409), имеющего лишь квадратичную сложность.

- Наполнение базы КДИС с помощью простых преобразований (FGI, стр. 69) вызывает вопросы, связанные с селективностью таких превращений. Особенно это касается «синтеза» α -бромкетонов (FGI18) и α -хлоркетонов (FGI24), которым автор уделил особое внимание. Из текста работы не ясно, можно ли применить последнее превращение к α -бромкетону и не приводит ли это к появлению в базе синтетически недоступных исходных соединений.
- Возможно, стоило бы подумать о кооперации с создателями базы OdanChem, содержащей спектральные данные для большого количества реальных соединений, в качестве дополнительного источника КДИС.
- Не очень понятно, почему при создании фильтра для 5-членных гетероциклов были проигнорированы тетразолы и их аналоги.
- При описании метода ReRSA (п. 2.2.10) стоило бы подробнее описать выбор констант в формулах.
- «предоставление пользователю всех возможных вариантов по конвертации синтоноподобных фрагментов в синтетические эквиваленты» - возможно, не самое удобное для пользователя решение. Стоит попробовать приоритезировать список возможных кандидатов (допустим по увеличению Mw) и выдавать дополнительные варианты по запросу.
- В предложенном дескрипторе MCE-18 дважды учитывается структурная сложность (кол-во циклов и разветвлений) – один раз в явном виде, второй раз в виде нормализованного квадратичного индекса. Неясно, зачем это сделано и почему эти дескрипторы перемножаются. В целом, интересно понять, как структурная сложность лекарств будет меняться с развитием медицинской химии.

- Увеличение нормализованного квадратичного индекса со временем может отражать, в том числе, и увеличение среднего размера молекул. Не стоило ли использовать в качестве критерия структурной сложности бинормализованный квадратичный индекс?
- Утверждение о фокусе фармкомпаний на качество новых молекулярных структур (стр. 188-189) кажется недостаточно обоснованным. Снижение R&D активности может быть связано с мировым финансовым кризисом.

Вместе с тем, все указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования и его высокую теоретическую и практическую значимость.

Диссертация Загрибельного Богдана является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, связанные с проблемой моделирования трендов развития медицинской химии, оценкой синтезируемости соединений, и подходами к валидации результатов работы генеративных платформ, которые были решены в ходе проводимого исследования, несомненно, имеют важное значение для развития медицинской химии и органической химии.

Диссертация «Платформа генеративной химии в моделировании структур потенциальных лекарственных веществ» Загрибельного Богдана отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М. В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М. В. Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Загрибельный Богдан заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,

ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Латышев Геннадий Владимирович

подпись

07.11.2025

Контактные данные:

Тел.: +7 (495) 939-53-10; e-mail: latyshev@org.chem.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 – Органическая химия, 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений.

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Химический факультет. Тел. +7 (495) 939-53-10; e-mail: latyshev@org.chem.msu.ru

Личную подпись Латышев Г.В.

ЗАВЕРЯЮ: *подпись*, *печать*

Зам. Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ

Паланская В.В.