«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГУП «ВНИИА»
доктор экономических наук
_____ Лопарев С.Ю.
_____ 2026 г.

З А К Л Ю Ч Е Н И Е

федерального государственного унитарного предприятия
«Всероссийский научно-исследовательский институт автоматики им. Н.Л. Духова»
(ФГУП «ВНИИА»)

Диссертация «Разработка новых ингибиторов протеинкиназ TTK, ATM и CAMKK2 с помощью современных компьютерных подходов» Евтеева Сергея Антоновича на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4 Биохимия и 1.4.16 Медицинская химия выполнена в лаборатории медицинской химии и хемоинформатики федерального государственного унитарного предприятия «Всероссийский научно-исследовательский институт автоматики им. Н.Л. Духова» (ФГУП «ВНИИА»).

В период подготовки диссертации соискатель Евтеев Сергей Антонович работал в должности ведущего научного сотрудника лаборатории медицинской химии и хемоинформатики ФГУП «ВНИИА».

В 2019 году окончил с отличием федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова по специальности 33.05.01 «Фармация».

Тема диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4 Биохимия и 1.4.16 Медицинская химия утверждена на заседании научно-технического совета ФГУП «ВНИИА» в 2022 году, протокол № 34.

В 2025 году и в 2026 году был прикреплен для сдачи кандидатского минимума в Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Экзамены кандидатского минимума сданы по следующим дисциплинам: иностранный язык (английский), история и философия науки в 2025 году, биохимия, медицинская химия в 2026 году в РНИМУ имени Н.И. Пирогова.

В период подготовки и в настоящее время работает в должности ведущего научного сотрудника лаборатории медицинской химии и хемоинформатики федерального государственного унитарного предприятия «Всероссийский научно-исследовательский

институт автоматики им. Н.Л. Духова».

Научный руководитель

Иваненков Ян Андреевич, кандидат биологических наук, доцент, начальник лаборатории медицинской химии и хемоинформатики федерального государственного унитарного предприятия «Всероссийский научно-исследовательский институт автоматики им. Н.Л. Духова».

Текст диссертации был проверен в Программной системе для поддержки экспертной деятельности по выявлению текстовых заимствований «Антиплагиат. Эксперт» версия 3.3» и не содержит заимствованного материала без ссылок на авторов.

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Диссертация посвящена актуальной проблеме разработки и обоснования новых методов компьютерного моделирования и их дальнейшему применению для поиска новых биологически активных соединений.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в планировании принципа работы алгоритмов, написании программного кода и его тестировании, в выборе фармакологических мишеней и планировании дизайна экспериментов по поиску новых биологически активных соединений с использованием разработанных вычислительных инструментов. Автор лично осуществлял анализ химических структур, являющихся результатом работы алгоритмов, и выполнял отбор для синтеза и тестирования. Также им выполнялись планирование и пилотирование процедур органического синтеза и биологического тестирования образцов, а также последующая обработка полученных результатов.

Достоверность и обоснованность полученных результатов обусловлена всесторонней теоретико-экспериментальной проработкой проблемы, обеспечивается корректностью научно обоснованных методов исследования и подтверждается сопоставлением полученных результатов с известными аналитическими решениями и экспериментальными данными, а также результатами, полученными ранее другими авторами.

Основные результаты работы докладывались и обсуждались на следующих научно-технических конференциях и семинарах: HTSDD-2020, MCCMB 2023, Foresight Session 2023, AMTEXPO 2023, DataFusion 2024, Digital Innopolis Days 2024, Biomembranes 2024, Fall into ML 2024, Digital Innopolis Days 2025, Сириус-Биотех 2026.

Новизна результатов проведенных исследований заключается в следующем:

- автором разработаны новые вычислительные методы для оптимизации трехмерных моделей белков, поиска сайтов связывания, генерации псевдолигандов, классификации сайтов связывания, прогнозирования лиганд-белковой аффинности, автоматического фрагментно-обоснованного конструирования структур малых молекул; проведена *in silico* валидация

предложенных методов на широкой выборке тестовых данных, показавшая высокую точность работы в сравнении с известными алгоритмами;

- с использованием описанных технологий автором разработаны, синтезированы и протестированы новые ингибиторы ключевых фармакологических мишеней - протеинкиназ ATM, CAMKK2 и TTK, которые проявили подтвержденную биологическую активность *in vitro*.

Автором получен патент РФ № RU 2838984C1 от 24.04.2025 «Способ разметки лиганд-белковых сайтов связывания».

Практическая значимость проведенных исследований заключается в успешном применении разработанных методов для обнаружения новых ингибиторов киназ ATM, CAMKK2 и TTK, которые играют ключевую роль в реализации терапевтических стратегий при онкологических, воспалительных и других заболеваниях. Результаты биологических тестов *in vitro* продемонстрировали активность полученных соединений, что свидетельствует о возможности дальнейшего развития и внедрения предложенных вычислительных решений в практику фармацевтических исследований и разработки новых лекарственных препаратов.

Ценность научных работ соискателя заключается в предложении и апробации нового подхода к поиску новых биологически активных соединений. Предложена новая компьютерная методология, выполнено ее применение для дизайна новых лигандов актуальных фармакологических мишеней, подтверждена эффективность предлагаемого подхода. Найдены новые низкомолекулярные ингибиторы протеинкиназ ATM, CAMKK2 и TTK.

Специальность, которой соответствует диссертация. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.5.4 «Биохимия» (биологические науки), а именно пунктам 2 - Биохимия белков. Протеомика. Белковая инженерия. Структурная биология; 3 - Энзимология. Механизмы катализа. Регуляция ферментативной активности. Моделирование ферментативных процессов. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.16 «Медицинская химия» (биологические науки), а именно пунктам 1 - Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомишени или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений; 2 - Использование фундаментальных методов математической химии (компьютерного молекулярного моделирования и QSAR) с целью прогнозирования возможности взаимодействия определенных химических соединений с предполагаемой биологической мишенью, а также для выявления взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью; 8 - Физико-химические исследования лиганд-рецепторных взаимодействий с целью фармакологической пригодности соединений. Использование методов докинга, рентгеноструктурного анализа, ЯМР спектроскопии, микрокалориметрии,

поверхностного плазмонного резонанса для установления структурно-функциональных взаимоотношений потенциальных лекарственных средств.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.

Евтеев Сергей Антонович – автор 22 публикаций. По теме диссертации автором опубликовано 7 научных работ, в том числе 6 статей в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus и Web of Science, 1 статья в рецензируемом издании, рекомендованном перечнем ВАК при Минобрнауки России. В опубликованных работах в полной мере раскрываются результаты исследований и обосновываются разработанные автором решения, направленные на поиск новых биологически активных соединений с использованием современных компьютерных подходов.

Список публикаций по теме диссертации:

1. Evteev, S.A. SiteRadar: utilizing graph machine learning for precise mapping of protein–ligand-binding sites / S.A. Evteev, A.V. Ereshchenko, Y.A. Ivanenkov, et al. // J Chem Inf Model. – 2023. – V. 63, № 4. – P. 1124–1132.

2. Ivanenkov, Y. The hitchhiker's guide to deep learning driven generative chemistry / Y. Ivanenkov, B. Zagribelnyy, A. Malyshev, S. Evteev, et al. // ACS Med Chem Lett. – 2023. – V. 14, № 7. – P. 901–915. DOI: 10.1021/acsmedchemlett.3c00041.

3. Evteev, S. Quantum-assisted fragment-based automated structure generator (QFASG) for small molecule design: an *in vitro* study / S. Evteev, Y. Ivanenkov, I. Semenov, et al. // Front Chem. – 2024. – V. 12. – 1382512. DOI: 10.3389/fchem.2024.1382512.

4. Ivanenkov, Y.A. AlphaFold for a medicinal chemist: tool or toy? / Y.A. Ivanenkov, S.A. Evteev, A.S. Malyshev, et al. // Uspekhi Khimii. – 2024. – V. 93, № 3. – P. 297–310.

5. Evteev, S. Skittles: GNN-assisted pseudo-ligands generation and its application for binding sites classification and affinity prediction / S. Evteev, A. Ereshchenko, D. Adjugim, et al. // Proteins. – 2025. – V. 93, № 7. – P. 1269–1280. DOI: 10.1002/prot.26816.

6. Evteev, S. AlphaFold Kinase Optimizer: enhancing virtual screening performance through automated refinement of AlphaFold-based kinase structures / S. Evteev, Y. Ivanenkov, A. Aiginin, et al. // Proteins. – 2025. – Online ahead of print. – DOI: 10.1002/prot.70056.

7. Ivanenkov, Y.A. Small molecule ATM inhibitors as potential cancer therapy: a patent review (2003–present) / Y.A. Ivanenkov, A.S. Malyshev, V.A. Terentiev, et al. // Expert Opin Ther Pat. – 2025. – V. 35, № 2. – P. 111–136. DOI: 10.1080/13543776.2024.2446228.

Диссертационная работа Евтеева Сергея Антоновича рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4 Биохимия и 1.4.16 Медицинская химия.

Заключение. Диссертация «Разработка новых ингибиторов протеинкиназ TTK, ATM и CAMKK2 с помощью современных компьютерных подходов» Евтеева Сергея Антоновича

является самостоятельно выполненной завершенной научно-квалификационной работой, соответствует заявленным специальностям 1.5.4 Биохимия и 1.4.16 Медицинская химия (биологические науки) и удовлетворяет критериям п. 2.2 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН (протокол № УС-1 от 22.01.2024), введенного в действие приказом РУДН от 29.02.2024 №133.

Диссертацию рекомендуется представить к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4 и 1.4.16.

Заключение принято на заседании НТС ФГУП «ВНИИА» от 22.06.2026 г., протокол № 4/2026. Присутствовало на заседании 21 чел. Результаты голосования: «за» - 21 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Научный руководитель ФГУП «ВНИИА»,
председатель НТС ФГУП «ВНИИА»
член-корреспондент РАН, д.ф.-м.н. Андрияш
Александр Викторович

Начальник научно-теоретического отделения
«Центр фундаментальных и прикладных
исследований» ФГУП «ВНИИА»
д.ф.-м.н. Куратов
Сергей Евгеньевич