

Перфильев Максим Алексеевич

Искусственные нейронные сети в поиске веществ с анксиолитической активностью

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор биологических наук, старший научный сотрудник ВАК (доцент)

Васильев Павел Михайлович

Научный руководитель:

доктор биологических наук

Мальцев Дмитрий Васильевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Покровский Михаил Владимирович

доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий кафедрой биоинформатики медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Лагунин Алексей Александрович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, г. Москва

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400066, Волгоград, пл. Павших борцов, зд. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России по адресу: 400066, Волгоград, пл. Павших борцов, зд. 1 и с авторефератом на сайтах: www.volgmed.ru, www.vak2.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.005.02

доктор медицинских наук

Шаталова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Психические расстройства являются серьезной проблемой здравоохранения. Они характеризуются нарушениями когнитивных функций, эмоциональной регуляции и поведения [Salles, 2016]. Исследования показывают, что в 2019 году около 970 миллионов человек по всему миру страдали ментальными расстройствами [Lautman, 2022]. В 2020 году, на фоне пандемии COVID-19, число людей, страдающих тревожными и депрессивными расстройствами, значительно возросло [Santabábara, 2021].

Психические заболевания стали серьезной проблемой в мире, приводя к годовым затратам свыше 1,6 трлн. долларов США. Косвенные издержки могут оцениваться в 5 трлн. долларов за 2019 год [Arias, 2022]. При этом по данным ВОЗ (по состоянию на 14 мая 2022 г.) каждый третий больной психической патологией страдает именно от тревожного расстройства [World Health Organization, 2022].

Тревожные расстройства, такие как генерализованное, паническое и социальное тревожное расстройство, представляют серьезную проблему для общества. Эти расстройства характеризуются сильным чувством страха и беспокойства, вызывающим значительный стресс и функциональные нарушения [Salles, 2016]. Тревожные расстройства часто не получают должного внимания и лечения, что приводит к серьезным последствиям для здоровья и качества жизни пациентов [Lautman, 2022].

Особенно важно обратить внимание на психические заболевания в странах, затронутых вооруженными конфликтами, где распространенность ПТСР особенно высока [Charlson, 2019]. Несмотря на то, что ПТСР не входит в категорию тревожных расстройств, лица с этим состоянием испытывают повторные вспышки травмирующих событий, что приводит к значительному стрессу, коморбидной тревоге и серьезным функциональным нарушениям [Park, 2017].

По данным Федеральной службы государственной статистики [Окладников, 2023], за последние пять лет в России зарегистрировано более 300 тысяч пациентов с диагностированным психическим расстройством. Всего число лиц, находящихся под диспансерным наблюдением и получающих консультативно-лечебную помощь, превышает 3,5 миллиона человек. Из них свыше миллиона человек страдает тревожными расстройствами.

Внедрение современных методов ML, включая технологии ИНС, позволяет улучшить эффективность процесса поиска анксиолитических препаратов, что является актуальной задачей и перспективным направлением для здравоохранения в России.

Традиционные методы создания противотревожных препаратов требуют значительных временных и финансовых затрат, а также не всегда обеспечивают желаемый терапевтический

эффект у всех пациентов [Berdigaliyev, 2020]. В этом контексте методы ML представляют собой мощный инструмент для ускорения и оптимизации процесса поиска новых противотревожных средств [Ju, 2020; Salem, 2023]. С помощью ИНС исследователи способны анализировать большие объемы данных и выявлять сложные скрытые паттерны, которые могут быть связаны с биологической активностью соединений. Это позволяет более быстро и эффективно идентифицировать перспективные соединения-кандидаты для создания новых лекарственных препаратов, сокращая время и затраты на их разработку.

В Волгоградском государственном медицинском университете активно ведутся работы по разработке различных нейросетевых моделей по прогнозу фармакологической активности в зависимости от структуры химических соединений [Васильев, 2021 А; Maltsev, 2022]. Настоящее исследование фокусируется на создании новой методологии поиска фармакологически перспективных химических соединений с психотропными видами активности. Работа посвящена созданию нейросетевой модели анксиолитической активности соединений на основе различных способов описания химической структуры.

Степень разработанности

Подходы *in silico* широко применяются для поиска фармакологически активных соединений [Zavoronkov, 2020; Vatansever, 2021]. Среди компьютерных подходов наибольшее распространение получили методы виртуального скрининга с помощью молекулярного моделирования, такие как, докинг или молекулярная динамика [Abdolmaleki, 2017; Castro, 2022; Dorahy, 2023]. Однако эти методы являются недостаточно точными в связи с тем, что структуры химических соединений при моделировании описываются упрощенно [Chen, 2015 А; Chuang, 2020]. Внедрение современных методов ML, в частности, различных технологий ИНС, позволяет использовать сколь угодно разнообразные дескрипторы химической структуры и значительно нивелировать недостатки отдельных компьютерных методов, таких как молекулярный докинг [Chuang, 2020; Gupta, 2021; Sahu, 2022]. С помощью полученных нейросетевых моделей можно быстро и достаточно точно найти соединения-лидеры из числа новых химических структур. При этом, если исходная обучающая выборка сложна и вариативна по разнообразию химических классов соединений, то и готовая модель будет универсальна и на ее основе возможно прогнозировать наличие активности среди структурно разнообразных химических рядов. Мировым научным сообществом ведутся работы по использованию технологии ИНС для поиска соединений с активностью в отношении ЦНС [Vatansever, 2021; Willems, 2023]. Однако в доступных литературных источниках, посвященных поиску веществ с анксиолитической активностью, данных об использовании для этого ИНС найти не удалось.

Таким образом, существует необходимость разработки новых подходов на основе ИИ для прогноза психотропных видов фармакологической, в том числе анксиолитической активности, химических соединений разнообразной структуры.

Цель исследования: Разработка *in silico* методологии поиска химических соединений с анксиолитической активностью, основанной на сочетании технологии искусственных нейронных сетей различной архитектуры и мультитаргетного подхода на основе простого и множественного докинга, виртуальный скрининг с помощью построенных моделей анксиолитической активности новых химических соединений различной структуры, экспериментальное тестирование перспективных по прогнозу соединений.

Достижение данной цели обеспечивается решением следующих **научных задач**.

1. Сформировать верифицированную базу данных по химической структуре и уровню анксиолитической активности известных соединений.

2. Построить методами молекулярной механики и квантовой химии оптимизированные 3D-модели известных соединений с анксиолитической активностью и новых синтезированных соединений.

3. Определить релевантные анксиолитической активности биомишени, выполнить валидацию их 3D-моделей.

4. Выполнить простой и множественный ансамблевый молекулярный докинг известных и новых химических соединений в релевантные белки-мишени.

5. Провести дополнительное описание изучаемых химических соединений: рассчитать значения энергий граничных молекулярных орбиталей и сформировать описание из фрагментных дескрипторов известных и новых соединений.

6. Сформировать обучающие, тестовые и прогнозные выборки на основе матриц аффинности молекулярного докинга, а также дополнительных дескрипторов изучаемых химических структур.

7. Выполнить обучение нескольких ансамблей искусственных нейронных сетей различной архитектуры.

8. Провести тестирование и оценить прогностическую точность нейросетевых моделей.

9. Выполнить виртуальный скрининг новых структур перспективных химических рядов.

10. Провести экспериментальное *in vivo* тестирование веществ, отобранных по результатам *in silico* прогноза, с выявлением соединения-лидера.

11. Провести анализ *in silico* фармакологического механизма действия соединения-лидера.

12. Определить ADMET-характеристики соединения-лидера методами *in silico*.

Научная новизна исследования

Настоящая работа посвящена созданию универсальной методологии поиска анксиолитических соединений различных классов с использованием технологии ИНС.

Впервые сформирована верифицированная БД по химической структуре и уровню анксиолитической активности известных экспериментально изученных соединений. Впервые построены универсальные ансамблевые нейросетевые модели прогноза анксиолитической активности на основе различных подходов к описанию структур химических соединений. Выполнен консенсусный скрининг 107 новых синтезированных соединений 16 химических классов, включающих 26 рядов структурно-разнородных веществ. С помощью оригинальной системы Microcosm ADMET рассчитаны параметры LD₅₀ изучаемых соединений и, с применением специально построенной нейросетевой модели, установлена их проницаемость через ГЭБ. Результаты расчетов показали соответствие изучаемых соединений классам мало токсичных и безвредных веществ. В скрининговых базовых поведенческих тестах [Миронов, 2012] на самцах белых нелинейных мышей показано, что большинство соединений обладают психотропным потенциалом, при этом установлено, что перспективные вещества присутствуют во всех 12 рядах химических соединений, отобранных по результатам виртуального скрининга.

Определено одно соединение-лидер VM-418 – (S)-(5-(4-(2-(4-(2-карбокси-2-этоксиэтил)фенокси)этил)фенокси)пентил)амид дигидробетулоновой кислоты, сопоставимое по уровню проявляемых эффектов в поведенческих тестах с препаратом сравнения диазепамом.

Впервые создана методология консенсусного прогноза анксиолитической активности химических соединений на основе технологии ИНС, мультитаргетного подхода и множественного докинга. С использованием обученных универсальных нейросетевых моделей показан анксиолитический потенциал соединения VM-418.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые создана методология поиска химических соединений структурно-разнородных рядов с психотропной активностью на примере комплексного исследования по моделированию анксиолитической активности, включая: выбор релевантных биомишеней, валидацию их 3D-моделей; создание верифицированной базы данных известных по химической структуре и уровню анксиолитической активности соединений; разработку нескольких вариантов контекстно ориентированных архитектур нейронных сетей и их обучение. Впервые выполнен прогноз анксиолитической активности нескольких классов химических соединений с помощью технологии ИНС. Выполнены расчеты полулетальных доз соединений и их проницаемости через ГЭБ. Впервые, на основе подхода с использованием методов ИИ, было отобрано соединение-лидер VM-418 и, в ходе экспериментального изучения, доказано наличие у него анксиолитического потенциала.

Методология и методы исследования

Методология исследования соответствовала цели и задачам научно-квалификационной работы и основывалась на технологической базе ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также научного центра инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава РФ. Работа с информацией о структуре и активности химических соединений осуществлялась в программе ChemFinder. Ансамблевый мультитаргетный докинг проводился по оригинальной технологической схеме с помощью ПО MarvinSketch, MOPAC, BestConf, PyRx, LigPlot, MSites, PrepDock, AutoDock Vina, HyperChem. Нейросетевое моделирование выполнено с использованием компьютерной программы Statistica. Отобранные по виртуальному прогнозу соединения разных химических рядов тестировались *in vivo* в базовых поведенческих тестах «Темная/светлая камера» и «Открытое поле» на половозрелых нелинейных белых мышах-самцах (n=310, массой 20-30 г, ФГБУН НЦБМТ ФМБА России), а также было исследовано соединение-лидер на половозрелых нелинейных белых самцах крыс (n=18, массой 200-400 г, ФГБУН НЦБМТ ФМБА России) в тесте наказуемого поведения «Конфликтная ситуация по Vogel». В качестве препарата сравнения использовался диазепам (раствор для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах «Сибазон», 5 мг/мл, АО «Органика», Россия). При работе с животными были соблюдены требования Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1997), и Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств от 3 ноября 2016 года N 81. Статистическая обработка и графическое представление данных проводились в компьютерных программах MS Excel, Statistica, GraphPad Prism с использованием критериев Манна-Уитни в парных сравнениях и Краскела-Уоллеса с постобработкой тестом Данна для анализа в группах по химическим рядам.

Личный вклад автора

Соискатель Перфильев М.А. самостоятельно проводил исследования на всех этапах диссертационной работы. При работе над диссертацией Перфильевым М.А. изучено и проанализировано большое число литературных публикаций, посвящённых изучаемой проблеме. В составе коллектива соавторов соискатель впервые создал верифицированную базу данных соединений, известных по химической структуре и градированному уровню анксиолитической активности. Диссертант провел обучение около 300 тыс. ИНС и построил 15 высокоточных нейросетевых моделей для компьютерного прогноза анксиолитической активности соединений, в том числе, с использованием суперкомпьютерных вычислений, провел виртуальный скрининг анксиолитической активности 107 новых химических

соединений 16 химических классов, включающих 26 рядов структурно-разнородных веществ и самостоятельно провел экспериментальное тестирование *in vivo* 25 найденных *in silico* перспективных соединений, выявил вещество-лидер с высокой анксиолитической активностью.

Перфильев М.А. обобщил полученные данные и разработал концепцию новой методологии поиска анксиолитических соединений с помощью технологии ИНС на основе мультитаргетного подхода и различного дескрипторного описания структуры химических соединений.

Степень достоверности и апробация результатов

Проведен ряд комплексных работ по *in silico* моделированию анксиолитической активности химических соединений. В соавторстве с другими учеными получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Соединения с анксиолитической активностью». Практическая значимость работы подтверждена в серии научных исследований, выполненных совместно с химиками из Южного федерального университета (Ростов-на-Дону), Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоградского государственного технического университета, Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Результаты представлены на 10 международных и всероссийских научных конференциях: XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Сириус, 2024); XXX symposium "Bioinformatics and computer-aided drug discovery" (Moscow, 2024); 6-й Российской конференции по медицинской химии (Нижний Новгород, 2024); 82-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2024); XXIX symposium "Bioinformatics and computer-aided drug discovery" (Moscow, 2023); XXVIII Региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2023 г.); XXVIII symposium "Bioinformatics and computer-aided drug discovery" (Moscow, 2022); 80-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2022); VII Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 50-летию академической науки на Урале «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2022); 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием (Волгоград, 2022).

Методы, применяемые в настоящей диссертационной работе, использовались при выполнении трех грантов и двух государственных заданий: грант РФФИ № 20-015-00164 «Создание с применением методов молекулярного моделирования и искусственных нейронных сетей системной мультитаргетной модели анксиолитической активности азотсодержащих гетероциклических соединений и поиск с ее использованием полифункциональных веществ с

высокой анксиолитической активностью»; грант РФФИ № 18-015-00499 «Разработка системных полифункциональных мультитаргетных ингибиторов рецепторов конечных продуктов гликирования для лечения патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера»; грант Минобрнауки № 075-15-2020-777 «Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний»; государственное задание Минздрава России № 121060700050-2 «Разработка методологии компьютерного поиска фармакологически активных соединений на основе множественного докинга и технологии искусственных нейронных сетей»; государственное задание Минздрава России № 23022400009-9 «Разработка методологии компьютерного поиска мультитаргетных фармакологически активных соединений на основе множественного докинга и технологии сверточных нейронных сетей различной архитектуры».

Внедрение результатов исследования

Построенные модели прогноза анксиолитической активности, основанные на значениях энергии молекулярного докинга и дополнительном дескрипторном описании химических структур, используются для оптимизации поиска активных веществ в Новосибирском институте органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН, Волгоградском государственном техническом университете, Южном федеральном университете (Ростов-на-Дону) и Волгоградском государственном медицинском университете. Разработанная методология *in silico* поиска новых соединений с анксиолитической активностью используется в лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств, а также на кафедре фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета. Результаты исследования были внедрены в учебные программы кафедры фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная методология компьютерного моделирования анксиолитической активности химических соединений с помощью технологии искусственных нейронных сетей является перспективным способом поиска новых высокоэффективных соединений.

2. Полученные в рамках разработки методологии нейросетевые модели являются валидными инструментами для исследования зависимостей «структура–активность» в различных классах психотропных веществ и могут быть использованы в *in silico* скрининге анксиолитических веществ.

3. Соединение ВМ-418 (S)-(5-(4-(2-(4-(2-карбокситетоксиэтил)фенокси)этил)фенокси)пентил)амид дигидробетулоновой кислоты демонстрирует высокую анксиолитическую активность, сопоставимую с препаратом сравнения диазепамом.

4. По результатам ADMET-анализа соединение-лидер ВМ-418 характеризуется отсутствием токсических эффектов и обладает фармакокинетическими параметрами, которые укладываются в диапазоны, характерные для используемых в клинике лекарственных препаратов.

Публикации

По теме исследования опубликовано 29 работ, из них 12 в рекомендованных ВАК рецензируемых научных журналах, в том числе пять статей в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, из которых две в журналах первой четверти Q1.

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Соединения с анксиолитической активностью» №2022621744 от 15.07.2022.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 217 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 29 таблицами и 50 рисунками и содержит следующие разделы: введение; обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты исследования; обсуждение результатов; заключение; выводы; поддержка работы; благодарности; использованные сокращения и условные обозначения; список литературы (включает 240 источников, из которых 206 – зарубежные); дополнительно электронное приложение на CD.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных теме диссертационного исследования. Описаны современные подходы по использованию компьютерных методов ML в поиске веществ с различными видами фармакологической активности, в частности, с анксиолитической активностью. Представлено несколько химических классов с анксиолитическим потенциалом, в том числе среди природных и впервые синтезированных соединений.

Во второй главе содержится описание материалов и методов исследования, применённых в процессе работы над диссертацией. Общий дизайн исследования показан на рисунке 1.

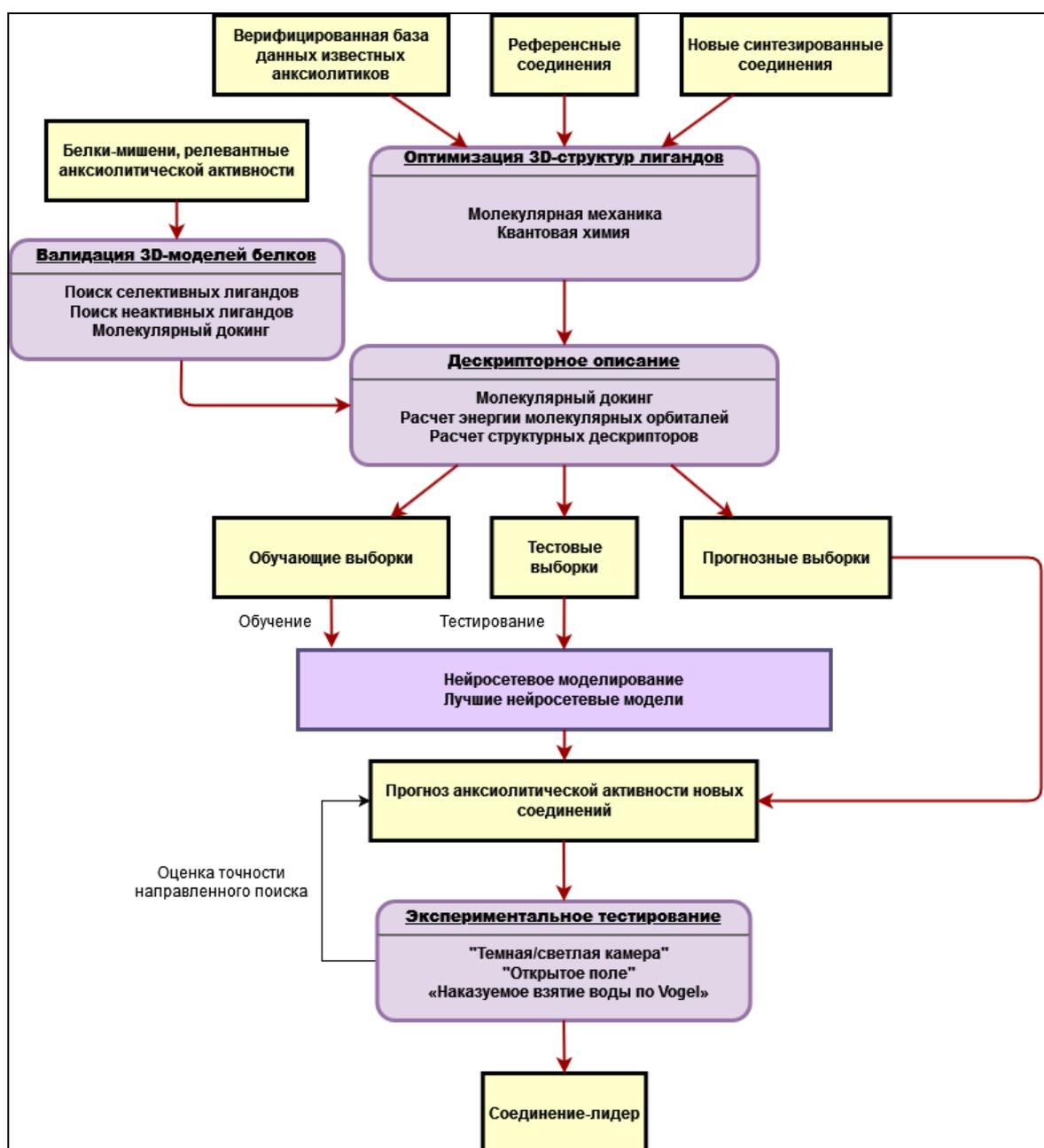
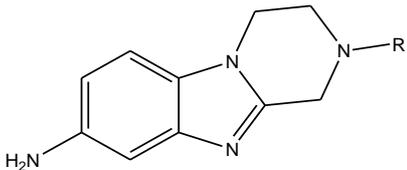
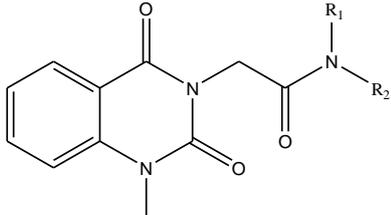
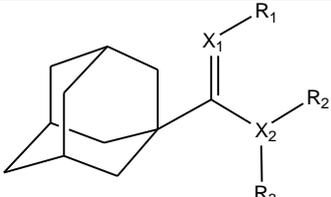
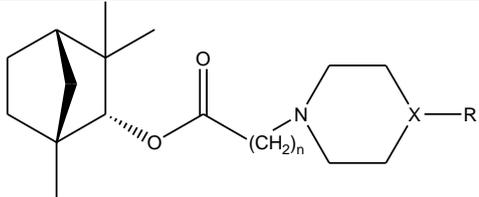
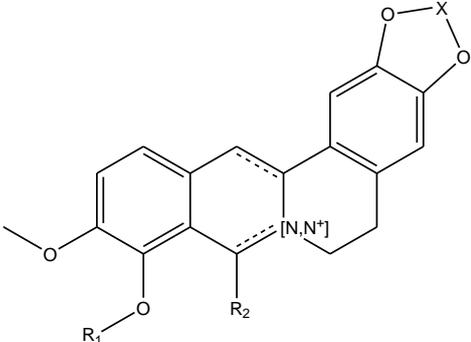
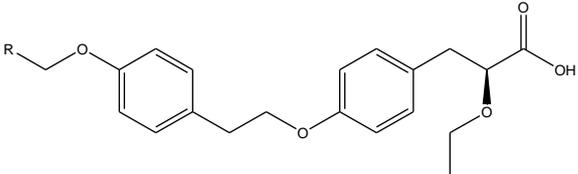
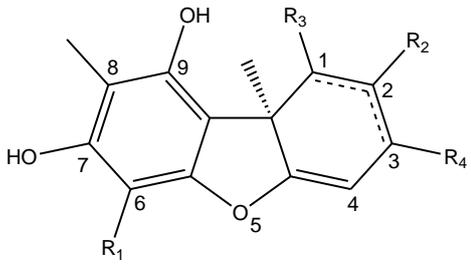
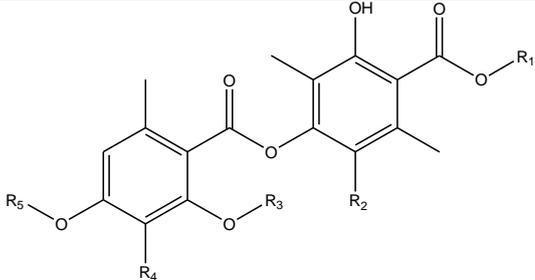


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Представлены программы и компьютерные методы обработки 3D-структур белков и лигандов. Описана методология построения нейросетевых моделей различной архитектуры. Приведены химические структуры 16 новых перспективных структурно разнообразных химических классов (таблица 1).

Таблица 1 – Химические структуры изучаемых соединений

Класс 1. 2-замещенные 8-амино-1,2,3,4-тетрагидро-пиразино[1,2-а]бензимидазолы ¹	Класс 2. Ацетамидные производные 1-метилхиназолин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-диона ²
	
Класс 3. Амиды и имиды адамантан-1-карбоновой кислоты ³	Класс 4. Сложные эфиры борнеола (монотерпеноиды) ⁴
	
Класс 5. Производные берберина (алкалоиды) ⁴	Класс 6.Mono-, ди- и три-терпеноидные производные (<i>S</i>)-2-этокси-3-фенилпропановой кислоты ⁴
	
Класс 7. Производные усниновой кислоты (полифенолы) ⁴	Класс 8. Производные депсидов (полифенолы) ⁴
	
Класс 9. Производные фенхона (монотерпеноиды) ⁴	Класс 10. Производные камфоры (монотерпеноиды) ⁴

<p>Класс 11. Производные дегидроабиетина (дитерпеноиды)⁴</p>	<p>Класс 12. Монотерпеноидсодержащие производные адамантана⁴</p>
<p>Класс 13. Производные желчных кислот (стероиды)⁴</p>	<p>Класс 14. Производные тритерпеновых кислот⁴</p>
<p>Класс 15. Борнил-производные фенилпропановой кислоты (монотерпеноиды)⁴</p>	<p>Класс 16. Производные бензо[f][1,2,3,4,5]пентадиена⁴</p>

Примечание – выражаем благодарность за предоставление веществ сотрудникам следующих организаций:

¹ Южный федеральный университет, НИИ физической и органической химии, Ростов-на-Дону;

² Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, Волгоград;

³ Волгоградский государственный технический университет, Волгоград;

⁴ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН, Новосибирск.

Описаны экспериментальные *in vivo* методы доклинического скрининга, которые были использованы для тестирования соединений, отобранных по прогнозу *in silico*. Продемонстрирована методология оценки *in silico* основных показателей ADMET характеристик для соединения-лидера.

В третьей главе показаны результаты нейросетевого моделирования анксиолитической активности химических соединений. Обучающая выборка была создана с использованием сформированной верифицированной базы данных из 663 соединений с известной анксиолитической активностью. На базу данных получено свидетельство о государственной регистрации [Васильев, 2022]. Для валидации нейросетевых моделей были сформированы две внешние независимые тестовые выборки: по данным о структурах 28 препаратов, применяемых в терапии тревожных расстройств; а также 42 соединений с известной структурой и уровнем анксиолитической активности, информация о которых опубликована в открытой печати. Набор данных для прогноза включал 107 новых соединений. Все 3D-структуры изучаемых соединений были оптимизированы с помощью методов молекулярной механики и квантовой химии. Был сформирован список из 22 целевых белков, имеющих отношение к анксиолитической активности химических соединений. Найдены валидные 3D-модели этих белков. Структуры лигандов были подробно представлены с помощью значений энергии докинга, квантово-химических дескрипторов MO и QL-дескрипторов. Всего было обучено около 300 тыс. ИНС и построено 15 нейросетевых моделей различной архитектуры для прогноза анксиолитической активности химических соединений. Наиболее точной оказалась модель на основе спектра энергий мультитаргетного докинга и энергий MO.

На следующем этапе, на основе лучших моделей ИНС, был проведен виртуальный скрининг 107 веществ, принадлежащих структурно разнородным химическим рядам. Для экспериментального тестирования в базовых поведенческих тестах «Темная/светлая камера» и «Открытое поле» было отобрано 25 веществ. Среди них соединение с шифром BM-418 было выбрано для дальнейших исследований, в которых было доказано наличие анксиолитического эффекта с помощью методик конфликтной и неконфликтной ситуации (рисунки 2-5). Методами *in silico* для соединения-лидера были рассчитаны основные характеристики ADMET. Фармакокинетические и токсикологические характеристики вещества BM-418 по прогнозу сопоставимы с препаратом сравнения диазепамом.

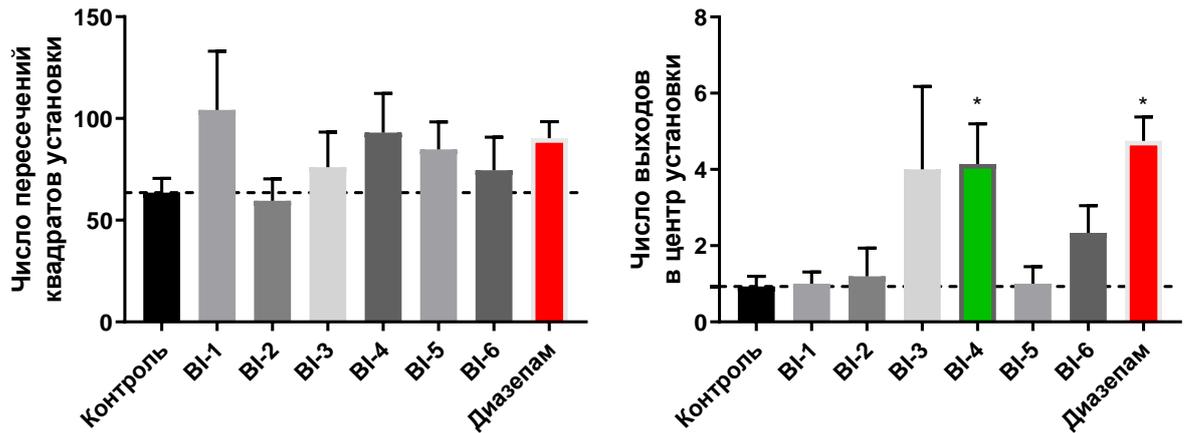


Рисунок 2 – Параметры поведенческой активности изучаемых производных пиразинобензимидазола (класс 1) в дозе, эквивалентной диазепаму (диазепам – 1 мг/кг, в/ж), в тесте «Открытое поле» ($M \pm SEM$)

Примечание – * – отличия статистически значимы по отношению к контролю (критерий Краскела-Уоллиса с посттестом Данна, $p < 0,05$).

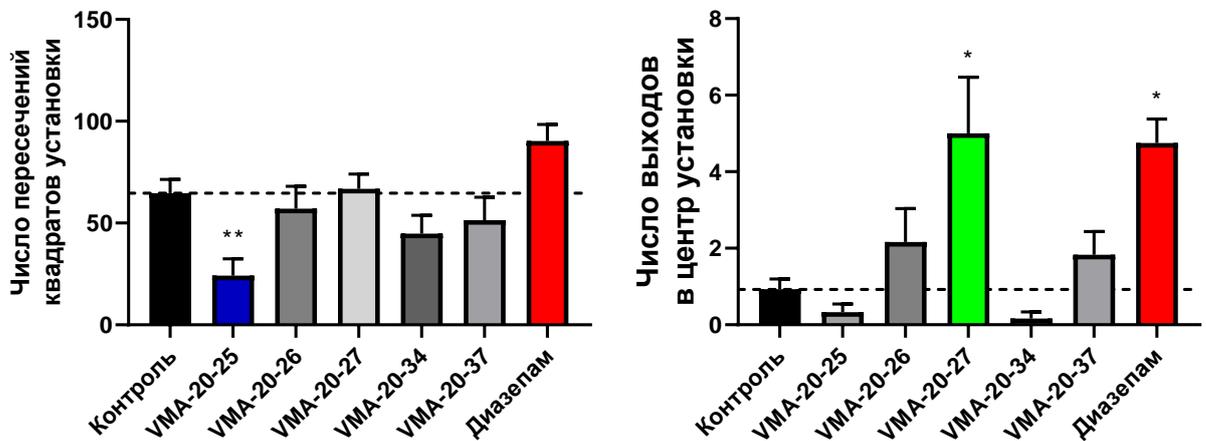


Рисунок 3 – Параметры поведенческой активности изучаемых производных хиназолиндиона (класс 2) в дозе, эквивалентной диазепаму (диазепам – 1 мг/кг, в/ж), в тесте «Открытое поле» ($M \pm SEM$)

Примечание – * – отличия статистически значимы по отношению к контролю (критерий Краскела-Уоллиса с посттестом Данна, $p < 0,05$).

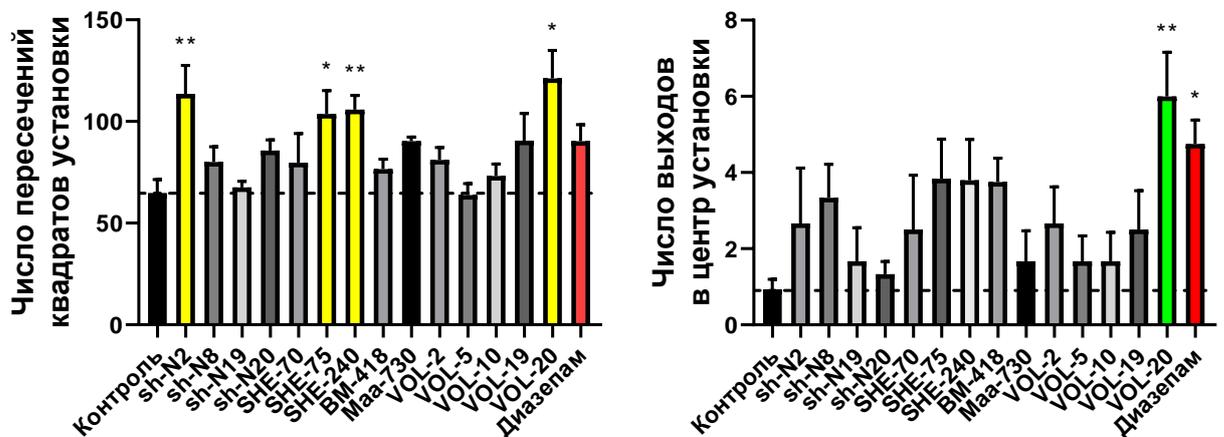


Рисунок 4 – Параметры поведенческой активности изучаемых веществ (классы 3, 5, 6, 12, 16) в дозе, эквивалентной диазепаму (диазепам – 1 мг/кг, в/ж), в тесте «Открытое поле» ($M \pm SEM$)

Примечание – * – отличия статистически значимы по отношению к контролю (критерий Краскела-Уоллиса с посттестом Данна, $p < 0,05$).

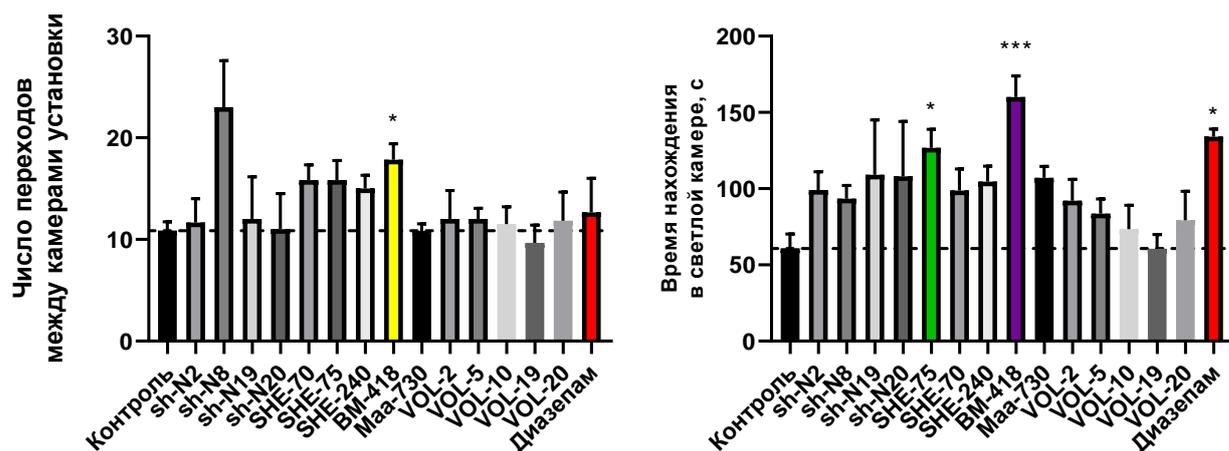


Рисунок 5 – Параметры поведенческой активности изучаемых веществ (классы 3, 5, 6, 12, 16) в дозе, эквивалентной диазепаму (диазепам – 1 мг/кг, в/ж), в тесте «Темная/светлая камера» ($M \pm SEM$)
Примечание – * – отличия статистически значимы по отношению к контролю (критерий Краскела-Уоллиса с посттестом Данна, $p < 0,05$).

В обсуждении результатов приводится подробное описание и анализ полученных данных. Были рассчитаны 3 105 900 значений энергии простого докинга соединений в сайты связывания релевантных биомишеней. В дополнение, по качественно новой оригинальной методологии, был проведен множественный докинг и получено 63 617 400 значений аффинности лигандов по всему объему изучаемых белков-мишеней. В качестве дополнительных способов описания были рассчитаны структурные фрагментные QL-дескрипторы и квантово-химические дескрипторы. Таким образом, получено представительное описание химической структуры изучаемых известных и новых синтезированных соединений. Было создано 15 обучающих, две внешние независимые тестовые и одна прогнозная выборки. Наиболее точной является нейросетевая модель прогноза анксиолитической активности химических соединений, построенная на основе спектра энергий множественного докинга в ГАМК_A-рецептор, ее точность на внешних тестовых выборках составила: 90,9% для референсных препаратов и 57,1% для соединений с опубликованными данными по структуре и активности. Среди моделей, в основе которых лежит простой докинг, самой точной и универсальной является ансамбль ИНС, обученных на значениях энергий докинга и квантово-химических параметров. Распознающая способность этой модели составила 89,9%, прогностическая способность в независимом тестировании достигает 67,0%.

Следующим этапом стало проведение виртуального скрининга, в ходе которого было изучено 107 новых соединений структурно-разнородных химических рядов. Был применен двухуровневый консенсусный подход: на первом уровне были сопоставлены оценки, полученные при использовании семи вариантов сэмпинга; на втором были использованы несколько моделей прогноза анксиолитической активности. Дополнительно к двум лучшим

нейросетевым моделям (GABAR-x27 и Dock-All-Targets+OmoUmo) была применена система IT Microcosm [Vassiliev, 2014] на основе фрагментного описания химической структуры, чтобы отбросить заведомо неактивные соединения. Также при виртуальном скрининге использовался фильтр в виде оценки проницаемости веществ через ГЭБ, построенный с применением ИНС. Всего из 107 соединений для экспериментального изучения были отобраны 25 веществ.

В ходе второго этапа комбинированного *in silico* и *in vivo* направленного поиска были проведены экспериментальные тесты с использованием базовых методик «Открытое поле» и «Темная/светлая камера». При выполнении экспериментов среди класса и ряда 2-замещенных 8-амино-1,2,3,4-тетрагидро-пиразино[1,2-а]бензимидазолов была установлена активность трех соединений. В классе ацетамидных производных 1-метилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона было обнаружено три активных соединения. Полученные данные в целом подтверждают, что класс хиназолинов является перспективным в поиске психотропных соединений, в том числе анксиолитических соединений [Azevedo, 2019]. В классе амидов и имидов адамантан-1-карбоновой кислоты выявлена активность соединений, принадлежащих двум рядам. Указанный класс был предложен для изучения благодаря известным, показанным в работе [Ковалев, 2021] психотропным свойствам производных адамантана, в частности антидепрессивным, анксиолитическим и ноотропным эффектам адамантановых производных ГАМК. Класс производных берберина представлен в настоящей работе тремя соединениями, проявившими активность, что подтверждает известные данные о наличии психотропных, анксиолитических свойств у берберина [Peng, 2004]. Среди класса моно-, ди- и три-терпеноидных производных (*S*)-2-этокси-3-фенилпропановой кислоты найдено вещество (*S*)-(5-(4-(2-(4-(2-карбокситетоксиэтил)фенокси)этил)фенокси)пентил)амид дигидробетулоновой кислоты (BM-418), проявившее наиболее выраженный анксиолитический эффект среди всех отобранных по результатам виртуального скрининга химических соединений. В литературных данных описывается высокий потенциал монотерпеноидных производных в качестве соединений с психотропной, в том числе анксиолитической активностью [de Sousa, 2015; Dragomanova, 2023]. В настоящей работе в классе монотерпеноидсодержащих производных адамантана установлено наличие психотропных эффектов у одного вещества. В классе производных бензо[*f*][1,2,3,4,5]пентатиопина активными оказались три соединения.

В тесте «Темная/светлая камера» были оценены показатели, определяющие, по литературным данным, наличие анксиолитического эффекта у исследуемого соединения: время, проведенное животным в светлой камере, а также число переходов между камерами установки [Шабанов, 2016]. Увеличение времени пребывания в светлой камере и числа переходов дает основание считать исследовательское поведение у животного как превалирующее над тревожно-фобическим паттерном поведения [Hascoet, 1998; Bourgin, 2003].

В тесте «Открытое поле» увеличение числа стоек животных и пересеченных квадратов установки, в сравнении с контрольной группой, свидетельствует об активирующем, стимулирующем действии вещества, а их уменьшение – о седации [Наркевич, 2020]. Основными критериями оценки наличия анксиолитического эффекта были выбраны показатели числа пересечений квадратов установки и времени, проведенного животным в центре установки в ходе эксперимента [Бандура, 2014; Шабанов, 2016].

Соединение **BM-418** – (S)-(5-(4-(2-(4-(2-карбокситоки-2-этоксиэтил)фенокси)этил)фенокси)пентил)амид дигидробетулоновой кислоты – продемонстрировало наибольшую активность в тесте «Темная/светлая камера» по отобранным показателям. В то же время двигательная активность **BM-418** согласно параметру «горизонтальная двигательная активность» не изменялась по сравнению с группой контроля, что может показывать вероятное отсутствие психостимулирующего действия. Благодаря проведенному анализу профиля активности вещества **BM-418**, оно было выбрано как соединение-лидер. Для подтверждения установленной анксиолитической активности согласно [Миронов, 2012], был выполнен конфликтный тест «Наказуемое взятие воды по Vogel», где соединение-лидер продемонстрировало статистически значимо отличный от контроля эффект на уровне препарата сравнения диазепама (рисунок 6).

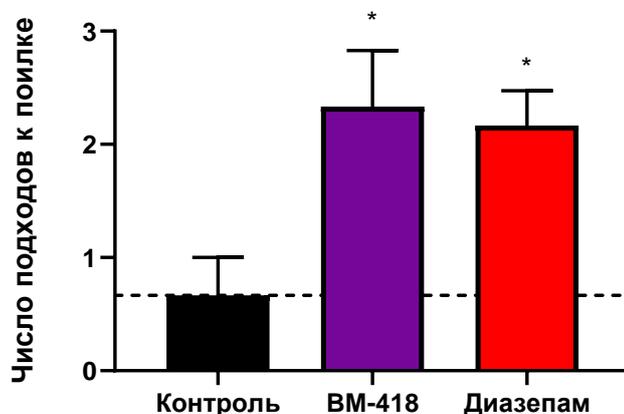


Рисунок 6 – Влияние соединения-лидера (**BM-418**) в дозе, эквивалентной диазепаму (диазепам – 1 мг/кг, в/ж), на число подходов к поилке в конфликтном тесте «Наказуемое взятие воды по Vogel» ($M \pm SEM$)

Примечание – * – отличия статистически значимы по отношению к контролю (критерий Краскела-Уоллиса с посттестом Данна, $p < 0,05$).

Методами *in silico* было установлено, что соединение-лидер возможно обладает действием на несколько мишеней. Преимущественно, **BM-418** действует на ГАМК_A-рецептор (бензодиазепиновый сайт; ионный канал), а также на рецепторы ADRA1B, HTR1D и NMDAR (глутаматный сайт). Для более точного анализа молекулярного механизма действия соединения-лидера необходимы дальнейшие исследования. Для соединения-лидера с помощью

ИНС были рассчитаны основные ADMET-характеристики. На основе полученных данных можно предположить, что у соединения VM-418 вероятно будут отсутствовать токсические эффекты, оно будет обладать умеренной биодоступностью и более высоким периодом полувыведения по сравнению с препаратом сравнения диазепамом.

Полученные результаты дают основание считать разработанную методологию компьютерного прогноза анксиолитической активности химических соединений валидной и высокодостоверной. Подтвержденная в экспериментах общая точность направленного поиска веществ с выраженной анксиолитической активностью составила 68,0%. Всего оценки методами *in silico* и *in vivo* совпали для 17 из 25 соединений, часть из которых была неактивна как по виртуальному прогнозу, так и в эксперименте. На основании результатов проведенных экспериментальных тестов согласно рекомендациям по проведению доклинических исследований лекарственных средств [Миронов, 2012] было найдено соединение-лидер с шифром VM-418. В трех обязательных тестах, два из которых являются общими неконфликтными методами исследования противотревожной активности и один, представляющий собой конфликтную методику, было доказано, что вещество VM-418 обладает анксиолитической активностью в дозе, эквимолярной препарату сравнения, диазепаму (1 мг/кг, в/ж).

Заключение

Поиск химических соединений с психотропными видами фармакологической активности остается весьма актуальной задачей здравоохранения. Применение в поиске новых анксиолитических веществ современных методов ML, в частности технологий ИНС, способствует повышению эффективности и снижению стоимости проводимых фармакологических исследований.

В настоящей диссертационной работе была разработана и испытана качественно новая методология создания компьютерных моделей прогноза анксиолитической активности на основе технологий ИНС и различного описания химических структур несколькими видами дескрипторов. В работе был применен новый оригинальный подход по использованию множественного докинга, в котором анализируется спектр показателей аффинитета лигандов по всему объему релевантного белка. Нейросетевая модель на основе множественного докинга в ГАМК_A-рецептор показала наибольшую точность прогноза на внешних независимых тестовых выборках из референсных препаратов и известных опубликованных соединений. Было продемонстрировано, что достаточно высокую точность прогноза имеют нейросетевые модели, которые содержат энергетические дескрипторы.

Разработанная методология консенсусного прогноза была использована для поиска активных соединений среди новых синтезированных химических соединений структурно-

разнородных рядов. В поведенческих тестах была подтверждена возможность использования разработанной методологии для выявления веществ с выраженной анксиолитической активностью. Для обнаруженного соединения-лидера методами *in silico* был выполнен фармакологический анализ возможного механизма действия, а также рассчитаны некоторые основные ADMET-характеристики.

Выводы

1. Сформирована верифицированная база данных по химической структуре и уровню анксиолитической активности 663 известных экспериментально изученных веществ. Выявлено 22 биомишени, релевантные анксиолитической активности химических соединений. Выполнен докинг в релевантные биомишени 663 соединений из созданной базы данных.

2. Обучено более 300 тыс. нейронных сетей, найдены 15 консенсусных мультитаргетных нейросетевых моделей зависимости анксиолитической активности от энергий докинга в релевантные биомишени и других структурных параметров химических соединений. Распознающая способность лучшей модели на основе энергий докинга и квантово-химических параметров составила 89,9%, прогностическая способность в независимом тестировании достигает 67,0%.

3. С использованием четырех различных моделей проведен консенсусный виртуальный скрининг анксиолитической активности 107 новых синтезированных веществ 26 структурно разнообразных химических рядов. Отобрано 25 веществ, наиболее перспективных по результатам прогноза *in silico*.

4. Выполнено экспериментальное изучение *in vivo* в тестах «Открытое поле» и «Темная/светлая камера» 25 перспективных веществ. Найдено 17 соединений с выраженным психотропным эффектом, из которых пять соединений сопоставимы по активности с диазепамом. Общая точность направленного поиска составила 68,0%.

5. Доказана анксиолитическая активность соединения-лидера производного дигидробетулоновой кислоты ВМ-418 в экспериментальных моделях неконфликтных и конфликтных ситуаций. По результатам ADMET-анализа показано отсутствие у ВМ-418 токсических эффектов, его умеренная всасываемость через желудочно-кишечный тракт, достаточно высокое время полувыведения.

6. Разработана методология компьютерного поиска соединений с анксиолитической активностью в разнообразных по структуре химических рядах с использованием моделей на основе искусственных нейронных сетей, мультитаргетного докинга, различных способов представления структуры соединений и консенсусного подхода к прогнозу.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. **Perfilev, M. A.** New acetamide derivatives of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione: neural network prediction, synthesis, and psychotropic activity / **M. A. Perfilev**, P. M. Vassiliev, A. A. Ozerov, D. V. Maltsev, A. R. Pluzhnikova, D. V. Merezhkina // **Russian Chemical Bulletin**. – 2023. – Vol. 72. – No. 4. – P. 1075-1082. [**Web of Science**].

2. Maltsev, D. V. Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel C2,C3-Quinoxaline Derivatives as Promising Anxiolytic Agents / D. V. Maltsev, M. O. Skripka, A. A. Spasov, P. M. Vassiliev, **M. A. Perfilev**, L. N. Divaeva, A. A. Zubenko, A. S. Morkovnik, A. I. Klimenko, M. V. Miroshnikov, V. G. Klochkov, L. R. Ianalieva // **International Journal of Molecular Sciences**. – 2022. – Vol. 23. – Iss. 22. 14401. [**Web of Science**].

3. Vassiliev, P. M. Consensus ensemble multitarget neural network model of anxiolytic activity of chemical compounds and its use for multi-target pharmacophore design/ P. M. Vassiliev, D. V. Maltsev, A. A. Spasov, **M. A. Perfilev**, M. O. Skripka, A. N. Kochetkov // **Pharmaceuticals**. – 2023. – Vol. 16. – Iss 5. – P. 731. [**Scopus**].

4. Васильев, П. М. Мультитаргетная нейросетевая модель анксиолитической активности химических соединений на основе корреляционной свёртки спектров энергий множественного докинга / П. М. Васильев, **М. А. Перфильев**, А. В. Голубева, А. Н. Кочетков, Д. В. Мальцев // **Биомедицинская химия**. 2024. – Т. 70. – Вып. 6. – С. 428-434. [**Scopus**].

5. Васильев, П. М. Консенсусная ансамблевая нейросетевая мультитаргетная модель RAGE-ингибирующей активности химических соединений / П. М. Васильев, А. А. Спасов, А. Н. Кочетков, **М. А. Перфильев**, А. Р. Королева // **Биомедицинская химия**. – 2021. – Т. 67. – Вып. 3. – С. 268-277. [**Scopus**].

6. Васильев П. М. Нейронная сеть на основе корреляционной свертки мультитаргетных спектров энергий множественного докинга: новый метод искусственного интеллекта в поиске фармакологически активных веществ / П. М. Васильев, **М. А. Перфильев**, А. В. Голубева, А. Н. Кочетков // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета**. – 2024. – Т. 21. – № 4. – С. 136-142.

7. Васильев, П. М. Матричная свертка спектра энергий множественного докинга для нейросетевого моделирования мультитаргетной фармакологической активности химических соединений / П. М. Васильев, А. В. Голубева, **М. А. Перфильев**, А. Н. Кочетков // **Волгоградский Научно-медицинский журнал**. – 2024. – Т. 21. – №. 4. – С. 54-59.

8. Васильев, П. М. База данных по структуре и ингибирующей серотониновый транспортер активности известных химических соединений / П. М. Васильев, А. П. Сарапульцев, М. В. Комелькова, **М. А. Перфильев**, А. Н. Кочетков, И. А. Утепова, А. В. Зурочка, А. А. Мусихина, И. С. Крицкий, Р. В. Ибрагимов // **Вестник уральской медицинской академической науки**. – 2024. – Т. 21. – № 1. – С. 5-21.

9. **Перфильев, М. А.** Способ свертки пространства параметров химической структуры фармакологически активных соединений / **М. А. Перфильев**, П. М. Васильев, А. Н. Кочетков, Д. А.

Бабков // **Вестник Новых Медицинских Технологий. Электронное издание.** – 2023. – Т. 17. – № 2. – С. 139-142.

10. Скрипка, М. О. Фармакологический анализ механизмов действия производного хиноксалина с анксиолитической активностью / М. О. Скрипка, Д. В. Мальцев, А. А. Спасов, **М. А. Перфильев** // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2022. – Т. 19. – № 3(83). – С. 110-115.

11. Васильев, П. М. Нейросетевое моделирование зависимости ГАМКА-агонистической активности химических соединений от спектра энергий множественного докинга / П. М. Васильев, А. Н. Кочетков, **М. А. Перфильев** // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2022. – Т. 19. – № 4. – С. 88-93.

12. Васильев, П. М. Спектр энергий множественного докинга как многомерная метрика аффинности химических соединений к фармакологически релевантным биомишеням / П. М. Васильев, А. Н. Кочетков, А. А. Спасов, **М. А. Перфильев** // **Волгоградский научно-медицинский журнал.** – 2021. – № 3. – С. 57-61.

Статьи в журналах и сборниках материалов конференций

13. **Перфильев, М. А.** Применение сверточной мультитаргетной нейросетевой модели на основе множественного докинга для прогноза анксиолитической активности амидов и амидинов ряда адамантана / **М. А. Перфильев**, П. М. Васильев, Е. В. Шишкин, Ю. Л. Зотов, Г. М. Бутов, Д. В. Мальцев, А. В. Голубева, К. Р. Магомедова, А. Н. Кочетков // Сборник тезисов докладов конференции «XXXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии». – 2024. – С. 219.

14. **Perfilev, M. A.** Virtual and experimental screening of substances with anxiolytic activity using a convolutional neural network model based on multiple docking / **M. A. Perfilev**, P. M. Vassiliev, A. V. Golubeva, A. N. Kochetkov, D. V. Maltsev, A. S. Tarasov, K. R. Magomedova, M. E. Blohin, O. A. Luzina // XXX symposium "Bioinformatics and computer-aided drug discovery": Proceedings book (Moscow, September 16-18, 2024). – 2024. – P. 111.

15. **Перфильев М. А.** Нейросетевая мультитаргетная квантово-химическая модель анксиолитической активности химических соединений / **М. А. Перфильев**, П. М. Васильев, Д. В. Мальцев, К. Р. Магомедова, А. Н. Кочетков // МедХим 2024. 6-я Российская конференция по медицинской химии. Приурочена к празднованию 300-летия Российской академии наук: Сборник тезисов (Нижний Новгород, 01-04 июля, 2024). – 2024. – С. 163.

16. **Перфильев, М. А.** Методика валидации нейросетевой модели зависимости анксиолитической активности от энергии докинга химических соединений / **М. А. Перфильев**, А. В. Голубева, К. Р. Магомедова // Сборник материалов 82-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – 2024. – С. 616.

17. Магомедова, К. Р. Скрининг веществ с психотропной активностью с помощью оценки *in silico* проницаемости через ГЭБ / К. Р. Магомедова, А. В. Голубева, **М. А. Перфильев** // Сборник материалов 82-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – 2024. – С. 859.

18. Vassiliev, P. M. Consensus modeling of anxiolytic activity of chemical compounds by

convolutional neural networks / P. M. Vassiliev, **M. A. Perfilev**, D. A. Maltsev, A. N. Kochetkov // XXIX symposium "Bioinformatics and computer-aided drug discovery": Proceedings book (Moscow, September 18-20, 2023). – 2023. – P. 62.

19. **Perfilev, M. A.** Search for new anxiolytic substances by neural network modeling using multiple docking / **M. A. Perfilev**, P. M. Vassiliev, A. N. Kochetkov // XXIX symposium "Bioinformatics and computer-aided drug discovery": Proceedings book (Moscow, September 18-20, 2023). – 2023. – P. 81.

20. **Перфильев, М. А.** Валидация нейросетевой модели на основе множественного докинга ГАМКА-агонистической активности химических соединений / **М. А. Перфильев** // Сборник материалов 28-й Региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области. – 2023. – С. 349-351.

21. **Перфильев, М. А.** Поиск *in silico* соединений с психотропной активностью с использованием нейросетевого моделирования / **М. А. Перфильев**, П. М. Васильев, Д. В. Мальцев, А. Н. Кочетков, К. Р. Магомедова, Ю. В. Исаева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86. – № 12. – С. 121.

22. **Перфильев, М. А.** Современные технологии фармакологических исследований: искусственные нейронные сети в создании лекарственных средств / **М. А. Перфильев**, П. М. Васильев, Д. В. Мальцев, М. О. Скрипка // Лекарственный вестник. – 2022. – Т. 23. – № 1(85). – С. 22-26.

23. **Перфильев, М. А.** Методология построения нейронных сетей для консенсусной ансамблевой модели зависимости психотропной активности от структуры химических соединений / **М. А. Перфильев** // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Сборник материалов 80-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» – 2022. – С. 257.

24. Васильев, П. М. Консенсусное ансамблевое мультитаргетное нейросетевое моделирование фармакологической активности химических соединений / П. М. Васильев, **М. А. Перфильев**, Д. В. Мальцев, О. А. Лузина, А. А. Спасов, Д. А. Бабков, В. В. Гришко, М. А. Назаров, И. А. Толмачева, А. Н. Кочетков // VII Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 50-летию академической науки на Урале «Техническая химия. От теории к практике»: Сборник тезисов докладов (Пермь, 5-9 сентября, 2022). – 2022. – С. 127.

25. Королева, А. Р. Прогноз *in silico* анксиолитических свойств некоторых хемотипов природных соединений / А. Р. Королева, П. М. Васильев, **М. А. Перфильев**, Д. В. Мальцев, А. В. Голубева, В. В. Гришко, М. А. Назаров, И. А. Толмачева // VII Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 50-летию академической науки на Урале «Техническая химия. От теории к практике»: Сборник тезисов докладов (Пермь, 5-9 сентября, 2022). – 2022. – С. 171.

26. **Перфильев, М. А.** Методология валидации 3D-моделей биомишеней различных видов психотропной активности / **М. А. Перфильев**, П. М. Васильев, Д. В. Мальцев, А. В. Голубева, А. Р. Королева, А. Н. Кочетков // VII Всероссийская конференция с международным участием,

посвященная 50-летию академической науки на Урале «Техническая химия. От теории к практике»: Сборник тезисов докладов (Пермь, 5-9 сентября, 2022). – 2022. – С. 194.

27. Vassiliev, P. M. The consensus ensemble multidescrptor multitarget neural network modeling of pharmacological activity of chemical compounds / P. M. Vassiliev, A. A. Spasov, **M. A. Perfilev**, D. V. Maltsev, D. A. Babkov, O. A. Luzina, A. N. Kochetkov // XXVIII symposium "Bioinformatics and computer-aided drug discovery": Proceedings book (Moscow, May 24-26, 2022). – 2022. – P. 60.

28. **Perfilev, M. A.** The consensus ensemble neural network multitarget model of anxiolytic activity / **M. A. Perfilev**, P. M. Vassiliev, A. A. Spasov, A. N. Kochetkov // XXVIII symposium "Bioinformatics and computer-aided drug discovery": Proceedings book (Moscow, May 24-26, 2022). – 2022. – P. 87.

Свидетельство о государственной регистрации базы данных и программного обеспечения

29. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621744 Российская Федерация. Соединения с анксиолитической активностью: № 2022621682: заявл. 13.07.2022: опубл. 15.07.2022 / Васильев П. М., Мальцев Д. В., **Перфильев М. А.**, Спасов А. А., Скрипка М. О., Кочетков А. Н.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

ИНС – искусственные нейронные сети

ML – машинное обучение (Machine Learning)

ЦНС – центральная нервная система

ИИ – искусственный интеллект

БД – база данных

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ГАМК - γ -аминомасляная кислота

ADMET – абсорбция, распределение, метаболизм, выведение и токсичность химического соединения (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity; обычно – методы оценки ADMET характеристик)

МО – молекулярные орбитали

в/ж – внутрижелудочный путь введения