

**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

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Выявлены 22 биомишени, релевантные анксиолитической активности химических соединений. Проведен множественный докинг известных анксиолитических веществ в 22 валидных 3D-моделях релевантных биомишеней. Рассчитаны спектры энергий множественного докинга этих соединений по всему объему релевантных белков-мишеней. Выполнена корреляционная свертка спектров энергий мультитаргетного множественного докинга в 22 сверточных переменных. Методом однофакторного дисперсионного анализа показана высокая статистическая достоверность использования полученных сверточных переменных для оценки интегральной мультитаргетной аффинности лигандов к совокупности релевантных биомишеней. Сформированы нейросетевые модели зависимости уровня анксиолитической активности химических соединений от указанных сверточных переменных. Показана очень высокая статистическая достоверность построенных нейросетевых моделей. Как итог, разработан новый метод искусственного интеллекта для поиска *in silico* фармакологически активных веществ на основе сверточной корреляционной нейронной сети и спектров энергий мультитаргетного множественного докинга.

Ключевые слова: искусственные нейронные сети, анксиолитическая активность, релевантные биомишени, мультитаргетный множественный докинг, спектры энергий докинга, корреляционная свертка, искусственный интеллект

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 23022400009-9 «Разработка методологии компьютерного поиска мультитаргетных фармакологически активных соединений на основе множественного докинга и технологии сверточных нейронных сетей различной архитектуры».

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-136-142>

**Neural network based on correlation convolution of multi-target energy spectra
of multiple docking: a new method of artificial intelligence
in the search for pharmacologically active substances**

P.M. Vasiliev , M.A. Perfiliev, A.V. Golubeva, A.N. Kochetkov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. 22 biotargets relevant to the anxiolytic activity of chemical compounds have been identified. Multiple docking of known anxiolytic substances in 22 valid 3D models of relevant biotargets has been performed. The energy spectra of multiple docking of these compounds have been calculated for the entire volume of relevant target proteins. Correlation convolution of the energy spectra of multitarget multiple docking in 22 convolution variables has been performed. The one-way ANOVA method has shown high statistical significance of using the obtained convolution variables to estimate the integral multitarget affinity of ligands to a set of relevant biotargets. Neural network models of the dependence of the anxiolytic activity level of chemical compounds on the specified convolution variables have been formed. Very high statistical significance of the constructed neural network models has been shown. As a result, a new artificial intelligence method was developed for *in silico* search for pharmacologically active substances based on a convolution correlation neural network and energy spectra of multitarget multiple docking.

Keywords: artificial neural networks, anxiolytic activity, relevant biotargets, multitarget multiple docking, docking energy spectra, correlation convolution, artificial intelligence

Funding. The work was performed within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 23022400009-9 “Development of a methodology for computer search for multi-target pharmacologically active compounds based on multiple docking and convolutional neural network technology of various architectures”.

В настоящее время методы машинного обучения и искусственного интеллекта широко применяются в поиске фармакологически активных веществ [1]. Термин

«искусственный интеллект» общепринято определяется как использование для решения поставленных человеком задач искусственных нейронных сетей

различной архитектуры, в частности, сверточных нейронных сетей [2]. Методология сверточных нейронных сетей была разработана для распознавания зрительных образов и применяемые в ней способы свертки ориентированы на успешное решение именно этой задачи [2]. Между тем для случая фармакологически активных веществ характер и внутренняя структура химико-биологической информации существенно отличаются от таковых для пикселизированных изображений. Поэтому разработка новых архитектур и методов построения искусственных нейронных сетей, учитывающих особый характер химико-биологических данных и ориентированных на анализ зависимостей между фармакологической активностью и структурой химических соединений, является актуальной и научно востребованной задачей.

В наших предыдущих исследованиях [3, 4, 5] было показано, что использование метода множественного докинга для построения нейросетевых моделей зависимостей между фармакологической активностью и спектром энергий множественного докинга химических соединений позволяет достигать значительно более высокой точности прогноза уровня активности, чем простой докинг единичной молекулы лиганда в отдельно взятый сайт связывания.

Метод множественного докинга [3] моделирует взаимодействие множества молекул лиганда со всей поверхностью биомишени. В рамках этого подхода весь белок разделяется на некоторое фиксированное число пространств и в каждое такое пространство осуществляется ансамблевый докинг. Полученный вектор энергий множественного докинга отражает интегральную аффинность лиганда к данной биомишени в целом. Такой подход не требует определения в белке-мишени местоположения какого-либо сайта связывания.

Предыдущие исследования [4, 5] рассматривали использование множественного докинга только для построения монотаргетных моделей зависимостей фармакологической активности от структуры химических соединений. Между тем хорошо известно, что подавляющее большинство лекарственных веществ действуют одновременно на несколько релевантных биомишеней.

Однако объединение в один массив спектров энергий множественного докинга, вычисленных для множества биомишеней, существенно увеличивает размерность предметной области и для эффективного использования таких данных в нейросетевом моделировании необходимо разработать валидный метод свертки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Доказательство методами многомерной статистики и нейросетевого моделирования валидности использования корреляционной свертки спектров энергий мультитаргетного множественного докинга как

статистически высоко достоверной метрики аффинности химических соединений к совокупности фармакологически релевантных биомишеней.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели исследования необходимо было решить следующие задачи.

1. Сформировать верифицированную выборку по структуре и уровню активности известных соединений, испытанных на модельную фармакологическую активность.

2. Построить и оптимизировать 3D-модели этих соединений.

3. Выявить биомишени, релевантные модельной активности.

4. Найти валидные 3D-модели белков-мишеней, релевантных модельной активности.

5. Сформировать пространства для множественного докинга по всему объему каждой валидной 3D-модели релевантных белков-мишеней.

6. Выполнить для указанных соединений множественный докинг во все сформированные для этого пространства релевантных белков-мишеней, рассчитать спектры энергий мультитаргетного множественного докинга.

7. Провести корреляционную свертку рассчитанных спектров энергий мультитаргетного множественного докинга.

8. Провести однофакторный дисперсионный анализ, устанавливающий статистическую значимость уровня модельной активности известных соединений от параметров корреляционной свертки спектров энергий мультитаргетного множественного докинга.

9. Выполнить обучение нейронных сетей на полученных сверточных переменных и сформировать мультитаргетные нейросетевые модели зависимости модельной фармакологической активности от параметров корреляционной свертки спектров энергий мультитаргетного множественного докинга химических соединений.

Выборка по структуре и активности известных соединений. В качестве модельной фармакологической активности была выбрана анксиолитическая активность, системный характер которой обусловлен мультитаргетным воздействием соединений на весьма большое число биомишеней. Обучающая выборка по структуре и активности 537 известных веществ, испытанных на анксиолитическую активность, была сформирована с использованием оригинальной верифицированной базы данных [6] и включала 92, 181, 184 и 80 соединений с высокой, умеренной, низкой активностью и неактивных соответственно. Для последующей обработки были сформированы объединенные классы активности *high*, *high or moderate* и *active*, включающие 92, 273 и 457 соединений соответственно.

Оптимизированные 3D-модели соединений. Оптимизированные 3D-модели всех 537 соединений были построены в соответствии с методикой [3]. Методами молекулярной механики с помощью программы MarvinSketch 17.1.23 (URL: <https://chemaxon.com/products/marvin>), отдельно для каждого соединения, были построены по 10 конформеров с наименьшей энергией. Построенные конформеры были оптимизированы с помощью программы MOPAC 2012 (URL: <http://openmopac.net>) с использованием полуэмпирического квантово-химического метода PM7. Среди оптимизированных конформеров были отобраны для каждого соединения по одному конформеру с наименьшей общей энергией.

Релевантные биомешени. Биомешени, релевантные анксиолитической активности, были определены в соответствии с методикой [7]. Пересечением списка из системы Open Targets [8] 2057 биомешеней, ассоциированных с тревожными расстройствами, и списка из оригинальной QSAR-базы системы Microcosm BioS 20.6.6 [9] 2697 биомешеней человека с экспериментальными данными по различным видам таргетной активности был получен список из 92 биомешеней человека, предположительно релевантных анксиолитической активности и имеющих достоверное экспериментальное подтверждение. Для этих 92 биомешеней по 273 соединения с выраженной анксиолитической активностью из оригинальной базы данных [6] с использованием оригинальных систем IT Microcosm 7.3 [10] и Microcosm BioS 20.6.6 [9] методом структурного сходства были вычислены 92 средних показателя уровня таргетной активности Ind – диапазон от $Ind = +5$ очень высокая до $Ind = 5$ неактивно; $Ind = 0$ соответствует средней активности. В качестве релевантных анксиолитической активности отобраны 22 биомешени, имеющие значения $Ind \geq 1$.

Валидные 3D-модели релевантных биомешеней. По методике, описанной в работе [7], для 22 релевантных анксиолитической активности биомешеней в базах данных PDBe (URL: <https://www.ebi.ac.uk/pdbe>) и RCSB PDB (URL: <https://www.rcsb.org>) были выявлены 22 валидных экспериментальных 3D-модели, по одной для каждой биомешени. Критериями качества служили: 1) максимальная длина смоделированной аминокислотной последовательности; 2) высокое разрешение; 3) минимальное число фрагментов.

Пространства для множественного докинга. На каждой валидной 3D-модели релевантной биомешени с помощью оригинальной программы MSite 21.04.22 с использованием алгоритма, описанного в работе [3], было построено по 27 пространств для множественного докинга, охватывающих весь объем данного белка-мишени.

Множественный докинг. Множественный ансамблевый докинг проводили с помощью программы

AutoDock Vina 1.1.1 [11], каждое соединение в 10 конформерах в каждое пространство докинга каждой валидной 3D-модели каждой релевантной биомешени, с вычислением по 50 полученным значениям минимальных энергий связывания ΔE , как это описано в исследовании [3]. Указанную процедуру повторяли по 5 раз для каждого пространства докинга. В итоге для каждого соединения был получен спектр из $27 \times 5 = 135$ значений ΔE для одной релевантной биомешени и спектр из $135 \times 22 = 2970$ значений ΔE , характеризующий интегральный мультитаргетный аффинитет соединений в отношении всех 22 релевантных биомешеней.

Корреляционная свертка спектров энергий множественного докинга. Для одной биомешени рассчитанные в результате множественного докинга 135 значений ΔE можно рассматривать как нейроны полносвязной нейронной сети с симметричной матрицей связей. Они взаимозависимы, поскольку определены для одного и того же белка. В полносвязной нейросети веса межнейронных связей являются линейными, поэтому их значения могут быть вычислены как коэффициенты парных корреляций. Следовательно, для одной биомешени **показатель свертки** спектра энергий множественного докинга может быть определен как энергия W нейронной полносвязной корреляционной сети

$$W_l = \frac{1}{2} \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^M R_{ij} \cdot \Delta E_{il} \cdot \Delta E_{jl}, \quad l = 1 \dots N \quad (1)$$

где R_{ij} – коэффициент корреляции Пирсона между энергиями ΔE_i и ΔE_j , $i \neq j$; ΔE_{il} – значение энергии i для соединения l , $l = 1 \dots N$; ΔE_{jl} – значение энергии j для соединения l , $l = 1 \dots N$; M – число сворачиваемых значений энергии, равно 135; N – число соединений. В результате свертки мультитаргетный множественный аффинитет каждого соединения в отношении релевантных биомешеней был представлен 22 сверточными переменными.

Однофакторный дисперсионный анализ. Для показателей уровня активности *high*, *high or moderate* и *active* с помощью программы Statistica 7 [12] был выполнен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) [17] зависимостей указанных факторов от многомерной матрицы значений сверточных переменных спектров энергий мультитаргетного множественного докинга. Для каждого сравнения рассчитаны величины критерия лямбда Уилкса Λ , соответствующего ему критерия Фишера F и определена статистическая достоверность p .

Обучение нейронных сетей. Выполняли с помощью программы Statistica 8 [12]. В настоящем исследовании использовалась архитектура нейронной сети

в виде двухслойного перцептрона MLP k-m-2 с узким горлом. Здесь k – число входных нейронов, в данном случае 22; m – число скрытых нейронов, устанавливается программой от 3 до 21, поскольку $2 < m < k$. При обучении сетей для скрытого слоя использовались четыре наиболее распространенных активационных функций (Identity, Logistic, Tanh, Exponential), попарный перебор которых осуществляется программой. Для выходных нейронов использовалась активационная функция Softmax, которая является наиболее эффективной при обучении классификационных нейронных сетей [13]. При формировании обучающих и тестовых подвыборок использовался метод Монте-Карло. С целью достижения наилучшего результата обучения, число сетей в каждом цикле обучения было установлено в 2000, из которых программой автоматически отбирались 200. После окончания обучения для заданного уровня активности из 100 лучших отобранных программой нейросетей по совокупности характе-

ристик точности вручную отбирали одну наилучшую. Для всех трех найденных нейросетей были рассчитаны общая точность прогноза Acc, чувствительность Sens и специфичность Spec. С помощью биномиального критерия [14] оценена статистическая достоверность p показателей точности прогноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведен перечень 22 биоминералов, релевантных анксиолитической активности, и их валидные экспериментальные 3D-модели.

В табл. 2 приведены данные дисперсионного анализа, которые доказывают высокую статистическую достоверность использования сверточных переменных, полученных в результате корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга, для оценки интегральной мультитаргетной аффинности лигандов к совокупности фармакологически релевантных биоминералов.

Таблица 1

Релевантные анксиолитической активности биоминералы и их валидные 3D-модели

Шифр ¹	Название ²	PDB код 3D-модели
ADRA1A	Alpha-1A adrenergic receptor	3p0g
ADRA1B	Alpha-1B adrenergic receptor	4amj
ADRA2A	Alpha-2A adrenergic receptor	6kuy
ADRA2B	Alpha-2B adrenergic receptor	3pbl
AGTR1	Type-1 angiotensin II receptor	6os1
CA2	Carbonic anhydrase 2	2weg
CA4	Carbonic anhydrase 4	5jn9
CNR1	Cannabinoid receptor 1	7v3z
GABAR	Gamma-aminobutyric acid A receptor	6x3x
HTR1A	5-hydroxytryptamine receptor 1A	7e2x
HTR1B	5-hydroxytryptamine receptor 1B	4iar
HTR1D	5-hydroxytryptamine receptor 1D	5d5a
HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A	4amj
HTR2B	5-hydroxytryptamine receptor 2B	6j20
HTR2C	5-hydroxytryptamine receptor 2C	4amj
HTR4	5-hydroxytryptamine receptor 4	2rh1
HTR7	5-hydroxytryptamine receptor 5	7e2z
MTNR1A	Melatonin receptor type 1A	7vgz
MTNR1B	Melatonin receptor type 1B	7vh0
NMDAR	N-methyl-D-aspartate receptor	6irh
SCN11A	Sodium channel protein type 11 subunit alpha	6a90
SLC18A2	Synaptic vesicular amine transporter	3o7q

¹ Принятые сокращенные обозначения белков по данным UniProt (URL: <https://www.uniprot.org>);

² номенклатурное название, рекомендуемое UniProt (URL: <https://www.uniprot.org>).

Таблица 2

Результаты однофакторного дисперсионного анализа зависимостей уровня анксиолитической активности от переменных, полученных в результате корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга в совокупность пространств релевантных белков-мишеней

Показатель достоверности	Значение для уровня активности		
	High	High or Moderate	Active
Λ Уилкса	0,909	0,848	0,865
F Фишера	2,34	4,18	3,65
<i>p</i>	$5,79 \times 10^{-4}$	$1,54 \times 10^{-9}$	$6,07 \times 10^{-8}$

В табл. 3 приведены результаты нейросетевого моделирования зависимостей трех уровней анксиолитической активности от параметров корреляционной свертки мультитаргетных спектров энергий множественного докинга химических соединений в релевантные биомишени.

Точность всех найденных нейросетевых моделей статистически очень высоко достоверна. Таким образом, на примере анксиолитической активности показано, что нейросетевое моделирование на основе корреляционной свертки спектров мультитаргетных энергий докинга химических соединений в множество пространств совокупности релевантных биомишеней является весьма точным вычислительным методом, который может быть рекомендован как новый метод искусственного интеллекта для поиска *in silico* фармакологически активных веществ.

Таблица 3

Точность прогноза уровня анксиолитической активности с использованием нейросетевых моделей на основе параметров корреляционной мультитаргетной свертки спектров энергий множественного докинга химических соединений в релевантные биомишени

Показатель	Значение для уровня активности		
	High	High or moderate	Active
Архитектура ¹	MLP 22162 (Tanh)	MLP 22142 (Logistic)	MLP 22152 (Logistic)
Acc, % ²	95,2	88,1	98,1
Sens, % ³	83,7	91,9	99,1
Spec, % ⁴	97,5	84,1	92,5
AUCROC, % ⁵	94,9	92,1	99,1
<i>p</i> ⁶	$2,89 \times 10^{-6}$	$2,78 \times 10^{-15}$	$4,74 \times 10^{-8}$

¹ MLP – многослойный перцептрон; указано число входных, скрытых и выходных нейронов; в скобках указана функция активации для скрытого слоя нейронов; Tanh – гиперболический тангенс; Logistic – логистическая функция. Для выходных нейронов функция активации Softmax;

² Acc – общая точность прогноза;

³ Sens – чувствительность: точность прогноза активных соединений;

⁴ Spec – специфичность: точность прогноза неактивных соединений;

⁵ AUCROC – площадь под кривой в ROC-анализе;

⁶ *p* – минимальная значимость нейросетевой модели по биномиальному критерию [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый способ свертки спектра энергий множественного докинга в виде энергии полносвязной корреляционной нейронной сети с симметричной матрицей связей.

Методами многомерной статистики и нейросетевого моделирования на примере анксиолитической активности доказана высокая валидность использования параметров корреляционной свертки спектров энергий мультитаргетного множественного докинга как статистически высокодостоверной метрики интегральной аффинности химических соединений к совокупности фармакологически релевантных биомишеней, определяющих системные виды фармакологической активности.

Создана новая архитектура сверточной искусственной нейронной сети для поиска *in silico* фармако-

логически активных веществ на основе корреляционной свертки спектров энергий мультитаргетного множественного докинга и многослойного перцептрона прямого распространения с узким горлом.

Новый метод искусственного интеллекта может быть рекомендован для создания моделей зависимостей различных видов системной мультитаргетной фармакологической активности от показателей интегральной аффинности химических соединений и поиска с применением этих моделей новых соединений с высокой активностью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sarkar C., Das B., Rawat V.S. et al. Artificial Intelligence and Machine Learning Technology Driven Modern Drug Discovery and Development. *International Journal Molecular Sciences*. 2023;24(3):2026.

2. Leijnen S., Van Veen F. The Neural Network Zoo. *Proceedings*. 2020;47(4):9.

3. Васильев П.М., Кочетков А.Н., Спасов А.А., Перфильев М.А. Спектр энергий множественного докинга как многомерная метрика аффинности химических соединений к фармакологически релевантным биомишеням. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2021;3:57–61.

4. Васильев П.М., Кочетков А.Н., Перфильев М.А. Нейросетевое моделирование зависимости ГАМКА-агонистической активности химических соединений от спектра энергий множественного докинга. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(4):88–93. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-88-93.

5. Васильев П.М., Перфильев М.А., Кочетков А.Н. Нейросетевое моделирование зависимости RAGE-ингибирующей активности химических соединений от спектра энергий множественного докинга. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(4):157–161. doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-157-161>.

6. Васильев П.М., Мальцев Д.В., Перфильев М.А. и др. Соединения с анксиолитической активностью. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621744. Заявл. 13.07.2022. Зарег. 15.07.2022. Опубл. 15.07.2022. *Официальный бюллетень «Программы для ЭВМ. БД. ТИМС»*. 2022;7. URL: <https://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWDB/000/002/022/621/744/2022621744-00001/DOCUMENT.PDF>.

7. Vassiliev P.M., Maltsev D.V., Spasov A.A. et al. consensus ensemble multitarget neural network model of anxiolytic activity of chemical compounds and its use for multitarget pharmacophore design. *Pharmaceuticals*. 2023;16(5):731.

8. Ochoa D., Hercules A., Carmona M. et al. The next-generation Open Targets Platform: reimaged, redesigned. *Nucleic Acids Research*. 2023;51(D1): D1353-D1359.

9. Vasilyev P.M., Luzina O.A., Babkov D.A. et al. Studying dependences between the chemotype structure of some natural compounds and the spectrum of their targeted activities correlated with the hypoglycemic effect. *Journal of Structural Chemistry*. 2019;60(11):1827–1832.

10. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A. et al. Consensus drug design using IT microcosm. *Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine*. Eds. L. Gorb, V. Kuz'min, E. Muratov. Vol. 17. Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media, 2014. P. 369–431.

11. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010;31(2):455–461.

12. Hilbe J.M. Statistica 7: an overview. *The American Statistician*. 2007;61(1):91–94.

13. Dubin U. Cross-Entropy Method: Theory with Applications. Chisinau (Moldova): LAMBERT Academic Publishing, 2013. 148 p.

14. Глотов Н.В., Животовский Л.А., Хованов Н.В., Хромов-Борисов Н.Н. Биометрия. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. 264 с.

REFERENCES

1. Sarkar C., Das B., Rawat V.S. et al. Artificial Intelligence and Machine Learning Technology Driven Modern Drug Discovery and Development. *International Journal Molecular Sciences*. 2023;24(3):2026.

2. Leijnen S., Van Veen F. The Neural Network Zoo. *Proceedings*. 2020;47(4):9.

3. Vassiliev P.M., Kochetkov A.N., Spasov A.A., Perfiliev M.A. The energy spectrum of multiple docking as a multidimensional metric of the affinity of chemical compounds to pharmacologically relevant biotargets. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal = Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2021;3:5–61. (In Russ.).

4. Vassiliev P.M., Kochetkov A.N., Perfiliev M.A. Neural network modeling of the dependence of GABA-agonistic activity of chemical compounds on the energy spectrum of multiple docking. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(4):88–93. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-88-93.

5. Vassiliev P.M., Perfiliev M.A., Kochetkov A.N. Neural network modeling of the dependence of RAGE inhibitory activity of chemical compounds on the energy spectrum of multiple docking. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(4):157–161. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-157-161>.

6. Vasiliev P.M., Maltsev D.V., Perfiliev M.A. et al. Compounds with anxiolytic activity. Certificate of state registration of database No. 2022621744. Declared 13.07.2022. Registered 15.07.2022. Published 15.07.2022. *Ofitsial'nyi byulleten' "Programmy dlya EVM. BD. TIMS" = Official Bulletin "Computer Programs. DB. TIMS"*. 2022;7. (In Russ.) URL: <https://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWDB/000/002/022/621/744/2022621744-00001/DOCUMENT.PDF>.

7. Vassiliev P.M., Maltsev D.V., Spasov A.A. et al. consensus ensemble multitarget neural network model of anxiolytic activity of chemical compounds and its use for multitarget pharmacophore design. *Pharmaceuticals*. 2023;16(5):731.

8. Ochoa D., Hercules A., Carmona M. et al. The next-generation Open Targets Platform: reimaged, redesigned. *Nucleic Acids Research*. 2023;51(D1): D1353-D1359.

9. Vasilyev P.M., Luzina O.A., Babkov D.A. et al. Studying dependences between the chemotype structure of some natural compounds and the spectrum of their targeted activities correlated with the hypoglycemic effect. *Journal of Structural Chemistry*. 2019;60(11):1827–1832.

10. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A. et al. Consensus drug design using IT microcosm. *Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine*. Eds. L. Gorb, V. Kuz'min, E. Muratov. Vol. 17. Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media, 2014:369–431.

11. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010;31(2):455–461.

12. Hilbe J.M. Statistica 7: an overview. *The American Statistician*. 2007;61(1):91–94.

13. Dubin U. Cross-Entropy Method: Theory with Applications. Chisinau (Moldova): LAMBERT Academic Publishing, 2013. 148 p.

14. Glotov N.V., Zhivotovskiy L.A., Khovanov N.V., Khromov-Borisov N.N. Biometrics. Leningrad; Leningrad University Publishing House, 1982. 264 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Павел Михайлович Васильев – доктор биологических наук, старший научный сотрудник Высшей аттестационной комиссии, доцент, заведующий лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; ✉ pvassiliev@mail.ru

Максим Алексеевич Перфильев – младший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; maxim.firu@yandex.com

Арина Владимировна Голубева – младший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; arina_arina_golubeva@mail.ru

Андрей Николаевич Кочетков – системный администратор, инженер-программист лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет; akocha@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.08.2024; одобрена после рецензирования 19.10.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Pavel M. Vasiliev – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs SCIM, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; ✉ pvassiliev@mail.ru

Maxim A. Perfiliev – is a junior researcher at the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs SCIM, Assistant at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; maxim.firu@yandex.com

Arina V. Golubeva – Junior Researcher at the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs NCILS, Assistant at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; arina_arina_golubeva@mail.ru

Andrey N. Kochetkov – System administrator, Software Engineer at the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs SCIM, Volgograd State Medical University; akocha@mail.ru

The article was submitted 28.08.2024; approved after reviewing 19.10.2024; accepted for publication 18.11.2024.