

УДК 615.015.11: 544.165: 615.214: 004.622

*П.М. Васильев^{1,2}, А.П. Сарапульцев^{1,3}, М.В. Комелькова^{1,3},
М.А. Перфильев^{1,2}, А.Н. Кочетков², И.А. Утепова¹, А.В. Зурочка¹,
А.А. Мусихина¹, И.С. Крицкий³, Р.В. Ибрагимов^{1,3}*

БАЗА ДАННЫХ ПО СТРУКТУРЕ И ИНГИБИРУЮЩЕЙ СЕРТОНИНОВЫЙ ТРАНСПОРТЕР АКТИВНОСТИ ИЗВЕСТНЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

¹ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»,
г. Волгоград, Российская Федерация;

³ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Цель исследования. Создание верифицированной базы данных по химической структуре и градированному уровню ингибирующей серотониновый транспортер активности известных химических соединений. **Материалы и методы.** В качестве материалов выступали данные по 2D-структуре и SERT ингибирующей активности известных, экспериментально изученных химических соединений. В процессе работы проводилось: получение из международных поисковых систем первичной информации по химической структуре и SERT ингибирующей активности известных соединений; формирование первичной базы данных по химической структуре и SERT ингибирующей активности известных соединений; анализ фармакологической информации первичной базы данных и определение целевого показателя SERT ингибирующей активности; формирование по целевому показателю рабочей базы данных для последующей обработки; кластерный анализ данных по SERT ингибирующей активности известных соединений, формирование классов активности; выявление дублирующих записей, корректировка меток уровня активности соединений; формирование итоговой верифицированной базы данных по химической структуре и градированному уровню SERT ингибирующей активности известных экспериментально изученных химических соединений. **Выводы.** Создана верифицированная база данных по химической структуре и уровню SERT ингибирующей активности 3444 известных соединений. База данных в дальнейшем будет использована для моделирования методами искусственного интеллекта механизмов серотонинергической регуляции клеточного стресса при воспалении и различных функциональных расстройствах.

Ключевые слова: база данных, химическая структура, ингибиторы серотонинового транспортера, клеточный стресс, серотонинергические механизмы регуляции

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Сарапульцев Алексей Петрович

asarapultsev@gmail.com

Дата поступления: 07.12.2023

Образец цитирования:

Васильев П.М., Сарапульцев А.П., Комелькова М.В., Перфильев М.А., Кочетков А.Н., Утепова И.А., Зурочка А.В., Мусихина А.А., Крицкий И.С., Ибрагимов Р.В. База данных по структуре и ингибирующей серотониновый транспортер активности известных химических соединений. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 1, с. 5–21, DOI:10.22138/2500-0918-2024-21-1-5-21

Введение

Транспортер серотонина (SERT) привлекает пристальное внимание в связи с его ключевой ролью в функциональном состоянии серотониновой системы мозга и с тем, что он является молекулярной мишенью для клинически эффективных антидепрессантов. Выявление генетических особенностей SERT и их связи с предрасположенностью к депрессии является одной из наиболее актуальных проблем современной нейрофизиологии и нейрогеномики поведения [1, 2].

Нарушения функционирования серотонинергической системы в совокупности с факторами внешней среды могут приводить к неблагоприятным последствиям: развитию антисоциального, агрессивного поведения, склонности к суициду, депрессии [1, 2].

Транспортер серотонина (SERT) — это внутриклеточный белок, являющийся продуктом гена SLC6A4, играющий ключевую роль в функциональном состоянии серотонинергической системы мозга. SERT осуществляет транспорт серотонина из синаптической щели в цитоплазму серотонинового нейрона или глиальной клетки, тем самым модулируя силу и продолжительность воздействия серотонина на пресинаптические и постсинаптические 5-HT-рецепторы [1, 2]. Данная функция SERT делает его одной из основных мишеней для действующих и разрабатываемых лекарственных препаратов первой линии для лечения депрессивных и тревожных расстройств [1, 2].

Таким образом, разработка теоретических экспериментальных парадигм, которые бы учитывали структуру SERT, его полиморфизмов и их взаимодействий с существующим лекарственными препаратами и новыми химическими веществами является крайне актуальной. Виртуальный скрининг *in silico* является начальным этапом поиска новых лекарственных веществ, основой которого является использование баз данных (БД) по соответствующему виду фармакологической активности. Однако литературные данные об уровне ингибирующей серотониновый транспортер SERT активности химических соединений весьма противоречивы, поэтому создание такой верифицированной БД является актуальной задачей.

Цель работы

Формирование верифицированной базы данных по химической структуре и градированному уровню SERT ингибирующей активности известных химических соединений, экспериментально изученных мировым научным сообществом на указанный вид активности.

Проведенное исследование включало следующие основные этапы.

1. Получение из доступных международных поисковых систем первичной информации по химической структуре и SERT ингибирующей активности известных экспериментально изученных соединений.

2. Обработка первичной информации и формирование первичной базы данных по химической структуре и SERT ингибирующей активности известных соединений

3. Анализ фармакологической информации сформированной первичной базы данных и определение целевого показателя SERT ингибирующей активности.

4. Формирование по целевому показателю рабочей базы данных для последующей обработки.

5. Кластерный анализ данных по SERT ингибирующей активности известных соединений, формирование классов активности.

6. Выявление дублирующих записей, корректировка меток уровня активности соединений.

7. Формирование итоговой верифицированной базы данных по химической структуре и градированному уровню SERT ингибирующей активности известных экспериментально изученных химических соединений.

Материалы и методы исследования

В проведенном исследовании в качестве материалов выступали данные по 2D-структуре и SERT ингибирующей активности известных экспериментально изученных химических соединений.

Для последовательной обработки и анализа данных в настоящем исследовании использовались следующие компьютерные программы:

1) рисование и обработка структурных формул, формирование и ведение химических баз данных – ChemOffice 9.0 [3];

- 2) конвертация различных представлений 2D-структур химических соединений в единый коммуникативный формат – программа OpenVabel 2.3.2 [4];
- 3) объединение структурных и биологических данных в единый набор – оригинальная программа НК4 20.6.20;
- 4) расширение первичной базы данных – QSAR база оригинальной системы Microcosm BioS 20.6.6 [5];
- 5) анализ наборов данных на наличие дубликатов структур – оригинальная программа Duplicate 16.1.23.
- 6) кластерный анализ – программа Statistica 7 [6];
- 7) общая обработка данных – MS Office Excel 2013 [7].

Получение первичной информации по химической структуре и SERT ингибирующей активности известных соединений

Информация о химической структуре и значениях SERT ингибирующей активности была получена из международных поисковых систем по биологически активным соединениям ChEMBL [8] и PubChem [9]. В результате текст-майнинга по различным поисковым запросам было найдено 7624 записи.

В этих записях данные о 2D-структурах найденных химических соединений были представлены в виде линейного кода SMILES [10]. Для части записей сведения о 2D-структуре соединения отсутствовали.

С целью максимального охвата получаемой информации вид организма в поисковом запросе не был специфицирован. Поэтому записи включали данные для 8 организмов. Для многих записей вид организма не был специфицирован.

В различных записях приводятся данные по величине SERT ингибирующей активности, определенной для 12 различных показателей. Для некоторых записей вид показателя не был специфицирован.

Таким образом, полученная информация являлась весьма разнородной и требовала тщательной проверки и корректировки.

Фрагмент файла первичной информации по структуре и SERT ингибирующей активности известных, экспериментально изученных соединений SERT_A.txt представлен на рисунке 1.

COCAINE	4	303.36	0	1.87 1a	COc(=O)[C]i	'e'	310 nM	6.51		UO_00000	21.46	0.4	4.64	11.66
None		315.2	0	3.82 6h (O-111)	COc(=O)C1C5O	'e'	58 nM	7.24		UO_00000	22.96	0.49	3.42	20.37
None		352.3	1	5.02	30 CSc1ccc(O)C5O	'e'	2 nM	8.7		UO_00000	24.69	0.59	3.68	69.76
None		414.34	1	5.78 5f	CN1C2CC(C)O	'e'	100							
None		396.46	0	4.45 5h	CN(C)CCSc1K	'e'	nM			Not Active	UO_0000065			
None		466.57	1	5.03 Ligand 12	Oc1cccc1K	'e'	174 nM	6.76		UO_00000	14.49	0.27	1.73	18.81
COCAINE	4	303.36	0	1.87 cocaine	COc(=O)[C]i	'e'	155 nM	6.81		UO_00000	22.45	0.42	4.94	12.19
None		288.37	0	2.73 5a	COc(=O)[C]i	'e'	1140 nM	5.94		UO_00000	20.97	0.39	3.21	20.12
FLUOXETI	4	345.79	0	4.44 Fluoxetine	CNCC(O)C Selectivity	'e'	240							
FAROXETI	4	365.83	0	3.33 Faroxetine	Cl.Fc1ccc(C) Selectivity	'e'	1200							
None		409.7	0	2.82 2c	CCOC(=O) Selectivity	'e'	25000							
None		444.79	0	4.71 8b	COc1ccc(C) Selectivity	'e'	180							
None		301.48	0	3.38 2d	CCOC1ccc(C)C5O	'e'	70.4 nM	7.15		UO_00000	23.73	0.44	3.77	24.21
None		303.43	0	4.27	8 COc1ccc(C)C5O	'e'	3800							
None		370.47	0	3.05	26 CSc1ccc(O)C5O	'e'	620							
UK-39095	2	352.48	0	2.91	20 CSc1ccc(O)C5O	'e'	220							
None		396.53	0	2.53	24 CNc1ccc(C)C5O	'e'	1100							
None		260.98	0	2.16 3a	CN(C)C(C)C	'e'	2400 nM	5.62		UO_00000	21.58	0.4	3.46	12.13
None		395.55	1	5.21 13f	c1ccc(C)c2C1C5O	'e'	1800 nM	5.75		UO_00000	14.52	0.26	0.53	14.42
None		433.53	0	4.21	11 CN1CC(C2=N	'e'	0.98 nM	9.01		UO_00000	20.78	0.38	4.8	14.89
None		445.49	0	3.82	12 CNCC(C)@	'e'	3118 nM	5.51		UO_00000	13	0.27	1.69	5.85
None		292.21	0	4.79 1a (cis)	CN(C)@H]1K	'e'	38 nM	7.42		UO_00000	25.39	0.53	2.63	61.68
None		343.45	0	4.35	6 CNCC(C)@	'e'	266 nM	6.58		UO_00000	19.14	0.37	2.23	12.96
None		456.41	1	6.34 11g	COc(=O)C: Ratio	'e'	0.16							
None		328.42	0	4.18	16 O=Cc1ccc K	's'	10000 nM			UO_0000065				
None		393.48	0	3.64 21c, trans	CC(=O)N1 Inhibition	'<'	10 %			UO_0000187				
None		255.75	0	1.7 (+/-) 9a	COc(=O)[C]i	's'	10000 nM			UO_0000065				
None		369.47	0	4.88	28 Cl=C(c2c(i)K	'e'	0.23 nM	9.64		UO_00000	26.09	0.47	4.76	23.42
None		288.37	0	3.52 (+)-34	CC(C)CC1(i)K	'e'	0.3981 nM	9.4		UO_00000	32.6	0.61	5.88	20.94
None		299.42	0	3.55	46 CC(C)(C)C(C)K	'e'	0.631 nM	9.2		UO_00000	30.73	0.57	5.65	15.92
None		315.48	0	4.89	47 CC(C)(C)C(C)K	'e'	1 nM	9		UO_00000	28.53	0.56	4.11	30.93
None		430.59	0	4.01	8 O(C)@H]1K	'e'	2160 nM	5.67		UO_00000	13.16	0.24	1.66	15.76
None		417.62	1	6.67	17 C(=C/C1C5O	'e'	290.8 nM	6.54		UO_00000	15.65	0.3	-0.13	52.42
O-863	None	747.78	None	None	O-863,12	IC50	'e'	264 nM	6.58	UO_00000	8.8	None	None	None
None		297.4	0	3.03 8h	COc(=O)C: Ratio	'e'	9.7							
None		421.47	0	3.34 25, diaster	O=C1CC2c K	'e'	1 nM	9		UO_00000	21.35	0.4	5.66	11.94
None		425.5	0	4.39	32 O=C1[nH]c K	'e'	3 nM	8.52		UO_00000	19.57	0.36	4.13	11.48

Рисунок 1. Фрагмент файла первичной информации по структуре и SERT ингибирующей активности известных, экспериментально изученных соединений

Figure 1. Fragment of the file of primary information on the structure and SERT inhibitory activity of known experimentally studied compounds

Обработка первичной информации и формирование первичной базы данных по химической структуре и SERT ингибирующей активности известных соединений была проведена путем обработки файла SERT_A.txt с выполнением следующих процедур.

I. Предварительный анализ с помощью программы MS Office Excel v2013 [7] исходных данных о 2D-структурах найденных химических соединений, представленных как 7624 записи в виде различных кодировок в файле SERT_A.txt: 1) удаление записей по соединениям, не имеющим структурных кодов SMILES [10]; 2) удаление записей по соединениям с MW<50 или MW>1000; 3) удаление записей по неорганическим соединениям, смесям и полимерам.

В составе данных о 2D-структуре найденных химических соединений присутствуют записи о соединениях, не содержащие коды SMILES [10]. Была обнаружена и удалена 121 такая запись по химическим соединениям без кодов SMILES. Кроме того, исходная информация содержала записи по неорганическим соединениям. Были удалены 4 записи по соединениям с молекулярным весом менее 50 дальтон. В исходном массиве информации были найдены записи о высокомолекулярных полимерных структурах. Из выборки удалены 32 записи по химическим соединениям с молекулярным весом более 1000 дальтон. Удаление записей по структурам химических соединений с некорректным молекулярным весом выполнено в соответствии с концепцией drug-likeness. Смесей в первичном наборе данных обнаружено не было.

Фрагмент файла первичного набора данных с удаленными записями по неорганическим соединениям и полимерам приведен на рисунке 2.

CHEMBL3309704	None	336.26	1	5.03	2ae	Cc1ccccc1(Inhibition	'='	25 %
CHEMBL152930	None	336.26	1	5.11	15ag	Clc1ccc(Oc Ki	'='	9.9 nM
CHEMBL206697	None	336.26	0	4.67	28	CN[C@H]: IC50	'='	1 nM
CHEMBL1743767	None	336.3	0	4.03	79b	Br.c1ccc([c Ki	'='	37.9 nM
CHEMBL14 DICUMARI	4	336.3	0	2.9	DICUMARI	O=c1oc2cc Ki		
CHEMBL14 DICUMARI	4	336.3	0	2.9	DICUMARI	O=c1oc2cc IC50		
CHEMBL1743814	None	336.32	0	4.5	67b	Br.c1ccc2c Ki	'='	145 nM
CHEMBL576821	None	336.43	0	2.41	27	Cc1c(CN([IC50	'='	4.6 nM
CHEMBL64 ACEBUTOI	4	336.43	0	2.37	ACEBUTOI	CCCC(=O) IC50		
CHEMBL64 ACEBUTOI	4	336.43	0	2.37	ACEBUTOI	CCCC(=O) Ki		
CHEMBL63024	None	336.46	0	4.45	5h	CN(C)CCS Ki		nM
CHEMBL2112791	None	336.48	0	3.45	8	C[C@H]1C Ki	'='	2100 nM
CHEMBL196751	None	336.48	0	4.61	36-rac	CCC1(CCC Ki	'>'	100 nM
CHEMBL196751	None	336.48	0	4.61	36-rac	CCC1(CCC Activity	'='	11 %
CHEMBL198960	None	336.48	0	4.69	35-rac	CCCC1(CC Ki	'>'	100 nM
CHEMBL198960	None	336.48	0	4.69	35-rac	CCCC1(CC Activity	'='	51 %
CHEMBL301094	None	336.79	0	4.93	12	Cc1cc(-n2c Selectivity	'='	0.2
CHEMBL301094	None	336.79	0	4.93	12	Cc1cc(-n2c Selectivity	'='	4.25
CHEMBL132710	None	336.89	0	3.65	17b	OC(CCN1C Ki	'='	290 nM
CHEMBL135379	None	336.89	0	3.65	13b	OC(CCN1C Ki	'='	200 nM
CHEMBL135753	None	336.89	0	3.65	14b	OC(CCN1C Ki	'>'	5000 nM
CHEMBL290523	None	337.18	0	2.32	10	O=[N+]([C Ki	'='	12.62 nM
CHEMBL167825	None	337.18	0	2.32	9	O=[N+]([C Ki	'='	0.37 nM
CHEMBL479999	None	337.25	0	3.74	32	CN(C)Cc1c IC50	'='	3 nM

Рисунок 2. Фрагмент файла обработанного первичного набора данных

Figure 2. Fragment of the processed primary data set file

Полный файл обработанного первичного набора данных SERT_V.txt содержит 7467 записей.

II. Выделение с помощью программы MS Office Excel 2013 [7] химических структур в виде кодов SMILES для последующей конвертации в коммуникативный формат *.sdf.

С использованием данных о 2D-структуре химических соединений из предварительно обработанного файла SERT_V.txt с помощью программы MS Office Excel 2013 [7] был сформирован файл формата SERT_V.smi, содержащий структурные коды SMILES, пример которого приведен на рисунке 3.

```

C[S+]( [O-])c1ccc(-c2nc(-c3ccc(F)cc3)c(-c3ccncc3)[nH]2)cc1
C[S+]( [O-])c1ccc(-c2nc(-c3ccc(F)cc3)c(-c3ccncc3)[nH]2)cc1
COC(=O)C1=C(C2CCCC2)CC2CCC1C2
NCCCNCCSP(=O)(O)O
NCCCNCCSP(=O)(O)O
CN1C2CCC1C(C1CC(C(C)C)C)no1)C(C1CCC(C1)CC1)C2
CN1C2CCC1C(C1CC(C(C)C)C)no1)C(C1CCC(C1)CC1)C2
COC1CC2C(CC1OC)C1=NO[C@@H](CN3CCN(C/C=C\C)C4CCCC4)CC3)[C@@H]1CO2
N[C@@H](CC1CCC(O)C(O)C1)C(=O)O
N[C@@H](CC1CCC(O)C(O)C1)C(=O)O
COC(=O)C1C2CCC(C2)CC1C1CCC(C1)C(C1)C1
COC(=O)C1C2CCC(C2)CC1C1CCC(C1)C(C1)C1
CCCCC1C(=O)N(C2CCCC2)N(C2CCCC2)C1=O
CCCCC1C(=O)N(C2CCCC2)N(C2CCCC2)C1=O
Nn1nnc2cccc21
Nn1nnc2cccc21
CN1CC[C@H](C2CCC(C1)CC2)C(C(=O)N2CCCC2)C1
CN1CC[C@H](C2CCC(C1)CC2)C(C(=O)N2CCCC2)C1
CN1CC[C@H](C2CCC(C1)CC2)C(C(=O)N2CCCC2)C1
COC1CC2C(CC1OC)C1=NO[C@@H](CN3CCN(C/C=C\C)C4CCCC4)CC3)[C@@H]1CO2
COC1CC2C(CC1OC)C1=NO[C@@H](CN3CCN(C/C=C\C)C4CCCC4)CC3)[C@@H]1CO2
CC(=O)OC[C@H]1CN(C)CC[C@@H]1C1CCC(C1)CC1
CC(=O)OC[C@H]1CN(C)CC[C@@H]1C1CCC(C1)CC1
CC(=O)OC[C@H]1CN(C)CC[C@@H]1C1CCC(C1)CC1
COC1CC2C(CC1OC)C1=NO[C@@H](CN3CCN(C/C(C)=C/C4CCSC4)CC3)[C@@H]1CO2
CCOC1nc2cccc(C(=O)O)C2n1CC1CCC(-c2cccc2-c2nnn[nH]2)cc1
CCOC1nc2cccc(C(=O)O)C2n1CC1CCC(-c2cccc2-c2nnn[nH]2)cc1
CCNC(=O)OC[C@H]1CN(C)CC[C@@H]1C1CCC(C1)CC1
CCNC(=O)OC[C@H]1CN(C)CC[C@@H]1C1CCC(C1)CC1
CCNC(=O)OC[C@H]1CN(C)CC[C@@H]1C1CCC(C1)CC1
COC(=O)C1CCCCC1-C1CCC(C1)CC1
COC(=O)C1CCCCC1-C1CCC(C1)CC1
C1CCC(C(=O)C2CCC(CC(=O)O)N2C)CC1
C1CCC(C(=O)C2CCC(CC(=O)O)N2C)CC1

```

Рисунок 3. Фрагмент файла SERT_B.smi с кодами SMILES

Figure 3. Fragment of the SERT_B.smi file with SMILES codes

III. Конвертация с помощью программы OpenBabel 2.3.2 [4] структур в таблицы связей, объединение их с помощью оригинальной программы НК4 20.6.20 с биологическими данными и создание первичного набора данных.

Формулы соединений в виде SMILES кодов из файла SERT_B.smi были конвертированы с помощью программы OpenBabel 2.3.2 [4] в стандартные таблицы связей и с помощью оригинальной программы НК4 20.6.20 объединены с биологическими данными из файла SERT_B.txt в единый набор формата SERT_B.sdf, пример записи из которого приведен на рисунке 4.

Structure (66)

```

17 18 0 0 0 0 0 0 0 0999 U2000
-3.4641 -0.0000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-2.5981 -0.5000 0.0000 O 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-1.7321 -0.0000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-0.8660 -0.5000 0.0000 O 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-1.7321 1.0000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-2.5981 1.5000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-2.5981 2.5000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-1.7321 3.0000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-0.8660 2.5000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-0.8660 1.5000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-0.0000 1.0000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0.8660 1.5000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1.7321 1.0000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1.7321 0.0000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
2.5981 -0.5000 0.0000 F 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0.8660 -0.5000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0.0000 -0.0000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1 2 1 0 0 0 0
2 3 1 0 0 0 0
3 4 2 0 0 0 0
3 5 1 0 0 0 0
5 10 1 0 0 0 0
5 6 2 0 0 0 0
6 7 1 0 0 0 0
7 8 2 0 0 0 0
8 9 1 0 0 0 0
9 10 2 0 0 0 0
10 11 1 0 0 0 0
11 17 1 0 0 0 0
11 12 2 0 0 0 0
12 13 1 0 0 0 0
13 14 2 0 0 0 0
14 15 1 0 0 0 0
14 16 1 0 0 0 0
16 17 2 0 0 0 0
M END
> <Mol_ID> (66)
66

> <Activity> (66)
IC50 = 33000 nM
Inhibition of [3H]citalopram binding to the serotonin transporter in cynomolgus
(macaca fascicularis) monkey caudate putamen.
Cercopithecidae

$$$$

```

Рисунок 4. Пример записи по химическому соединению в файле SERT_B.sdf
Figure 4. Example of a chemical compound entry in the SERT_B.sdf file

IV. Проверка первичного набора данных, исправление неверных химических структурных формул, первичная проверка биологических данных, приведение данных к стандартному виду.

С помощью пакета ChemOffice 9.0 [3] данные из файла SERT_B.sdf были преобразованы в формат СУБД ChemFinderW 9.0, что позволило визуализировать структурную информацию.

Каждая запись из сформированной в формате СУБД ChemFinderW 9.0 [3] первичной базы данных SERT_B содержала следующую информацию: 1) структурная формула соединения; 2) порядковый номер в первичной базе данных; 3) брутто формула; 4) молекулярный вес; 5) показатель и значение SERT ингибирующей активности соединения; 6) краткое описание методики; 7) вид организма.

Химические формулы были визуально проверены экспертами-химиками и приведены к стандартному виду, проведена валидация структур, проверены связи и валентности и развернуты многоатомные функциональные группы. Проанализирована адекватность всего массива биологической информации. Были исключены структуры, для которых указаны не интерпретируемые значения активности.

V. Формирование первичной базы данных в виде файла стандартного коммуникативного формата SERT_C.sdf и в формате СУБД ChemFinder 9.0 [3].

После визуальной проверки экспертами химической и биологической информации была сформирована первичная база данных SERT_C.sdf, в которую вошли структуры 7467 известных соединений, экспериментально изученных мировым научным сообществом на SERT ингибирующую активность. Созданная первичная база данных SERT_C была представлена также в формате СУБД ChemFinder 9.0, пример записи из которой приведен на рисунке 5.

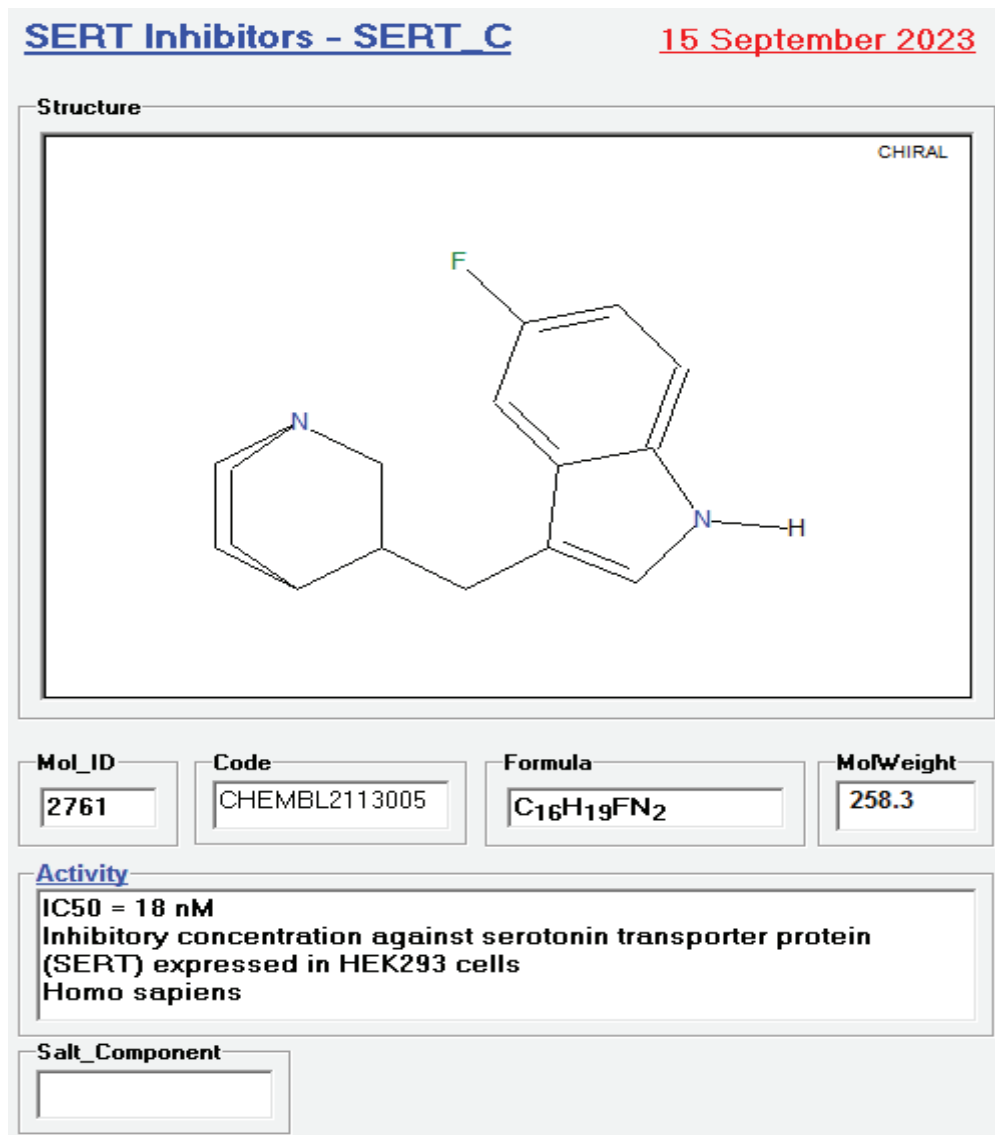


Рисунок 5ю Пример записи из первичной базы данных SERT_C по структуре и SERT ингибирующей активности известных соединений

Figure 5. Example of an entry from the SERT_C primary database on the structure and SERT inhibitory activity of known compounds

Анализ фармакологической информации первичной базы данных и определение целевого показателя SERT ингибирующей активности

Первичная база данных SERT_C с помощью СУБД ChemFinder 9.0 [3] была проанализирована экспертами-фармакологами по характеру содержащейся в ней фармакологической информации, в частности, по виду регистрируемого показателя SERT ингибирующей активности.

Для 12 различных показателей SERT ингибирующей активности получены следующие значения по наполняемости первичной базы данных SERT_C: Activity – 43 записи; IC₅₀ – 2608 записей; Inhibition – 346 записей; Ki – 3368 записей; Log IC₅₀ – 1 запись; Log Ki – 1 запись; Potency ratio – 23 записи; pRatio – 1 запись; Ratio – 1131 запись; Ratio IC₅₀ – 55 записей; Ratio Ki – 6 записей; Selectivity – 285 записей.

Таким образом, наиболее часто регистрируемыми показателями величины SERT ингибирующей активности являются концентрация, вызывающая 50% ингибирование IC50 и константа ингибирования Ki.

Однако анализ методик определения Ki показал, что они весьма многочисленны и сильно различаются по условиям реализации. Это делает затруднительным унифицированный анализ объединенного массива значений Ki.

Поэтому в качестве целевого показателя SERT ингибирующей активности был выбран параметр IC50, определенный для Homo sapiens.

Формирование по целевому показателю рабочей базы данных

Первичная база данных SERT_C содержит 571 запись по значениям IC50 SERT ингибирующей активности, определенным для Homo sapiens. С целью получения более представительной версии рабочей базы данных в нее была добавлена верифицированная информация по SERT ингибирующей активности из оригинальной QSAR базы системы Microcosm BioS 20.6.6 [5]. Эта информация была ранее получена из различных доступных источников по состоянию на 22.12.2017. Химические формулы и фармакологические данные в этой QSAR базе были проверены и приведены к стандартному виду.

При объединении этих двух массивов данных химические структуры были конвертированы с помощью программы OpenBabel 2.3.2 [4] в единый коммуникативный формат *.sdf. Объединение структурных и биологических данных в единый набор SERT1 v02 произведено с использованием оригинальной программы НК4 20.6.20.

Как результат, для последующей обработки была создана итоговая рабочая база данных SERT1 v02. Эта база данных актуализирована на 19.09.2023 и включает 4716 записей по структуре известных соединений, экспериментально изученных мировым научным сообществом на SERT ингибирующую активность Homo sapiens, которая характеризуется показателем IC50. Созданная рабочая база данных была представлена в виде файла стандартного коммуникативного формата SERT1 v02.sdf.

Кластерный анализ данных по SERT ингибирующей активности известных соединений, формирование классов активности

Кластерный анализ значений IC50 SERT ингибирующей активности Homo sapiens соединений итоговой рабочей базы данных SERT1 v02 был выполнен с помощью программы Statistica 7 [6] методом k-средних с разделением на 3 класса активности: high, moderate, low.

Пример снимка результатов кластеризации приведен на рисунке 6.

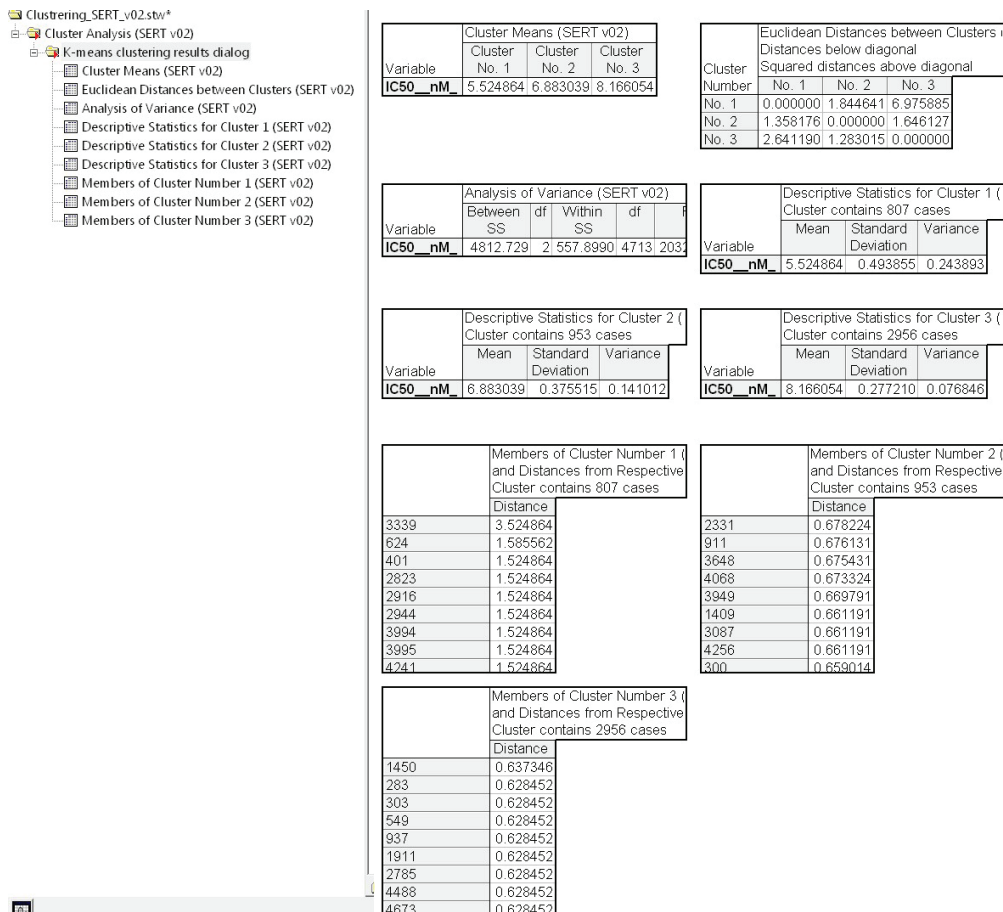


Рисунок 6. Снимок результатов кластеризации значений IC50 SERT Homo sapiens ингибирующей активности известных соединений

Figure 6. Snapshot of the results of clustering the IC50 values of SERT Homo sapiens inhibitory activity of known compounds

Границы классов активности, полученные в результате кластерного анализа, соответствуют следующим значениям IC50: high – $IC_{50} < 6.204$ nM; moderate – 6.204 nM $\leq IC_{50} < 7.526$ nM; low – $IC_{50} \geq 7.526$ nM.

Полученные градированные метки уровня активности Levels были занесены в рабочую базу данных, которая затем была отсортирована по грациям активности и представлена в виде файла стандартного коммуникативного формата SERT v03.sdf, а также в формате СУБД ChemFinder 9.0 [3].

Число соединений с различным уровнем активности в этой базе данных составляет: high – 807 структур; moderate – 953 структуры; low – 2956 структур.

Интерфейс базы данных SERT v03 приведен на рисунке 7.

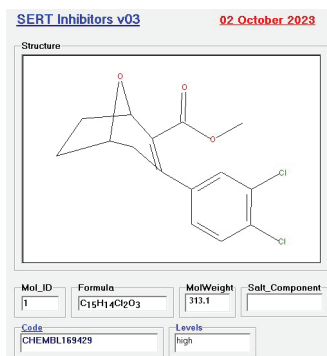


Рисунок 7. Интерфейс базы данных по структуре и градированным уровням SERT ингибирующей активности известных соединений

Figure 7. Database interface for the structure and graded levels of SERT inhibitory activity of known compounds

Выявление дублирующих записей, корректировка меток уровня активности соединений

Созданная рабочая база данных с градированными метками SERT Homo sapiens ингибирующей активности была проверена на наличие дублирующих записей.

Указанная проверка осуществлялась последовательно в три этапа.

На первом этапе были выявлены записи с совпадающими уникальными шифрами.

Для этого из базы данных SERT v03 с помощью СУБД ChemFinder 9.0 [3] были экспортированы в текстовый файл номера записей Mol_ID, шифры Code и уровни активности Levels всех 4716 записей (пример содержимого полей см. на рисунке 7). Полученный текстовый файл был загружен и обработан в программе MS Office Excel 2013 [7]. Для найденных дублей был вычислен средний уровень активности, который вносился с исправлением поля Levels в запись с наименьшим номером Mol_ID. Остальные дублирующие записи из базы данных удалялись. В результате была создана база данных SERT v04, состоящая из 3761 записей с уникальными шифрами Code.

На втором этапе с помощью оригинальной программы Duplicate 16.1.23 в базе данных SERT v04 были выявлены записи с совпадающими структурными формулами. Аналогично процедуре, реализованной на предыдущем этапе, для найденных дублей также был вычислен средний уровень активности, который вносился с исправлением поля Levels в запись с наименьшим номером Mol_ID. Остальные дублирующие записи из базы данных удалялись. В результате была создана база данных SERT v05, состоящая из 3445 записей с уникальными структурными формулами.

На третьем этапе с помощью СУБД ChemFinder 9.0 [3] была проведена повторная проверка базы данных SERT v05, с целью выявить записи с совпадающими структурными формулами, пропущенные на предыдущих этапах верификации. В результате этой проверки записей с совпадающими структурными формулами найдено не было.

Таким образом, в результате проведенной проверки на наличие дублирующих записей, с последующим удалением дубликатов и корректировкой меток уровня активности, была создана проверенная база данных SERT v05, состоящая из 3445 записей с уникальными шифрами и структурными формулами.

Формирование итоговой верифицированной базы данных по химической структуре и градированному уровню SERT ингибирующей активности известных, экспериментально изученных химических соединений

На заключительном этапе проведения настоящего исследования информация, аккумулированная в базе данных SERT v05, была визуально проверена, выполнен ее экспертный анализ и при необходимости произведена корректировка найденных неточностей в данных по химической структуре и градированному уровню SERT ингибирующей активности известных, экспериментально изученных соединений.

В результате заключительной визуальной проверки и экспертного анализа из базы данных SERT v05 была удалена одна запись с некорректным показателем SERT ингибирующей активности.

Результаты и их обсуждение

Как конечный результат проведенного исследования, сформирована верифицированная база данных SERT v06 по химической структуре и градированному уровню SERT Homo sapiens ингибирующей активности 3444 известных химических соединений, экспериментально изученных мировым научным сообществом, информация в которой актуализирована по состоянию на 12 октября 2023 г.

Созданная верифицированная база данных представлена в виде файла стандартного коммуникативного формата SERT v06.sdf, а также в формате СУБД ChemFinder 9.0 [3].

База данных включает 503 соединения с высокой активностью (метка high), 753 соединения с умеренной активностью (метка moderate) и 2188 соединений с низкой активностью (метка low).

Интерфейс сформированной верифицированной базы данных SERT v06 приведен на рисунке 8.

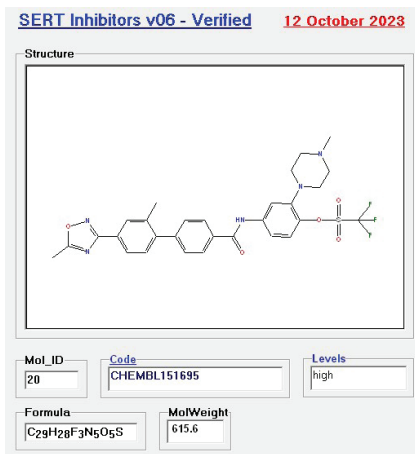


Рисунок 8. Интерфейс верифицированной базы данных SERT v06 по структуре и градированным уровням SERT Homo sapiens ингибирующей активности известных соединений

Figure 8. Interface of the verified SERT v06 database on the structure and graded levels of SERT Homo sapiens inhibitory activity of known compounds

Созданная база данных в дальнейшем будет использована для моделирования методами искусственного интеллекта механизмов серотонинергической регуляции клеточного стресса при воспалении и различных функциональных расстройствах, а также для поиска новых азотсодержащих гетероциклических соединений с противовоспалительной и антистрессорной активностью.

Выводы

1. Из доступных международных поисковых систем получена первичная информации по химической структуре и SERT ингибирующей активности известных экспериментально изученных соединений в виде 7624 записей.

2. Сформирована актуализированная на 19.09.2023 объединенная рабочая база данных, включающая 4716 записей по химической структуре и SERT Homo sapiens ингибирующей активности в виде значений IC₅₀ известных, экспериментально изученных соединений.

3. Выполнен кластерный анализ значений IC₅₀ SERT Homo sapiens ингибирующей активности известных соединений, сформированы три класса активности, в рабочую базу данных занесены градированные метки уровня активности.

4. Проведена проверка на наличие в рабочей базе данных дублирующих записей, выполнено удаление дубликатов и корректировка меток уровня активности, создана проверенная база данных, состоящая из 3445 записей с уникальными шифрами и структурными формулами известных соединений, испытанных на SERT ингибирующую активность.

5. Таким образом, в результате проведенной проверки на наличие дублирующих записей, с последующим удалением дубликатов и корректировкой меток уровня активности, была создана проверенная база данных, состоящая из 3445 записей с уникальными шифрами и структурными формулами.

6. Выполнен экспертный анализ и создана актуализированная на 12.10.2023 верифицированная база данных по химической структуре и градированному уровню SERT Homo sapiens ингибирующей активности 3444 известных химических соединений, экспериментально изученных мировым научным сообществом на указанную активность.

7. Созданная база данных будет использована для моделирования методами искусственного интеллекта механизмов серотонинергической регуляции клеточного стресса при воспалении и различных функциональных расстройствах, а также для поиска новых азотсодержащих гетероциклических соединений с противовоспалительной и антистрессорной активностью.

Государственная регистрация. На созданную базу данных подана заявка на государственную регистрацию.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации № FENU-2023-0014 (2023014ГЗ) «Исследование новых серотонинергических механизмов клеточного стресса при воспалении и функциональных расстройствах различного генеза».

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. А. Прошина, А. В. Бочаров, А. Н. Савостьянов, Г. Г. Князев Исследование полиморфизма 5-HTTLPR гена транспортера серотонина (обзор литературы) // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2021. – Т. 71, № 6. – С. 803-819. – DOI 10.31857/S0044467721060071. – EDN ZUPFKN.
2. М. А. Тихонова, Е. Л. Альперина, Т. Г. Толстикова [и др.] Влияние хронического введения флуоксетина на каталепсию и иммунный ответ мышей с генетической предрасположенностью к реакции замирания: роль серотониновых рецепторов 1A и 2A типов и генов tph2 и SERT // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2009. – Т. 59, № 2. – С. 237-244. – EDN JXOWUV.
3. PerkinElmer/Chemistry: Официальный сайт компании PerkinElmer, Inc. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cambridgesoft.com/> (дата обращения 14.02.2023).
4. O'Boyle N.M., Banck M., James C.A., Morley C., Vandermeersch T., Hutchison G.R. Open Babel: An open chemical toolbox // J. Cheminform. – 2011. – Vol. 3. – No. 1. – Art. 33. – 14 p.
5. Vasilyev P.M., Luzina O.A., Babkov D.A., Appazova D.T., Salakhutdinov N.F., Spasov A.A. 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. – Vol. 60. – Iss. 11. – P. 1827-1832.
6. Hilbe J.M. Statistica 7: an overview // The American Statistician. – 2007. – Vol. 61. – No. 1. – P. 91-94.
7. Microsoft Office: Официальный сайт компании Microsoft, Inc. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.office.com/> (дата обращения 14.02.2023).
8. ChEMBL: Database of Bioactive Drug-like Small Molecules: Официальный сайт European Bioinformatics Institute (UK) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/> (дата обращения 19.05.2023).
9. PubChem: Официальный сайт The National Center for Biotechnology Information of the National Library of Medicine of the National Institutes of Health (USA). URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (дата обращения 19.05.2023).
10. Weininger D. SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules // J. Chem. Inf. Comp. Sci. – 1988. – Vol. 28. – No. 1. – P. 31-36.

Авторы

Васильев Павел Михайлович
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор биологических наук, старший научный сотрудник ВАК (доцент)
Заведующий лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством.

pvassilev@mail.ru

Волгоград, Российская Федерация

Сарапульцев Алексей Петрович

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук

Доктор биологических наук

Заведующий лабораторией иммунопатофизиологии ИИФ УрО РАН

a.sarapultsev@gmail.com

Екатеринбург, Российская Федерация

Комелькова Мария Владимировна
ФГАОК ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»
Доктор биологических наук
Старший научный сотрудник научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии ЮУрГУ
mkomelkova@mail.ru
Челябинск, Российская Федерация

Перфильев Максим Алексеевич
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Младший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством.
maxim.firu@yandex.com
Волгоград, Российская Федерация

Кочетков Андрей Николаевич
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Системный администратор лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством
akocha@mail.ru
Волгоград, Российская Федерация

Утепова Ирина Александровна
ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»
Доктор химических наук, доцент
Старший научный сотрудник научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии ЮУрГУ.
irina-utepova@yandex.ru
Челябинск, Российская Федерация

Зурочка Александр Владимирович
ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»
Доктор медицинских наук, профессор
Заведующий лабораторией иммунобиотехнологии научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии
av_zurochka@mail.ru
Челябинск, Российская Федерация

Мусихина Александра Александровна
ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»
Кандидат химических наук
Старший научный сотрудник научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии ЮУрГУ.
alexa5330@yandex.ru
Челябинск, Российская Федерация

Крицкий Игорь Сергеевич

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук

Аспирант ИИФ УрО РАН

igor81218@gmail.com

Екатеринбург, Российская Федерация

Ибрагимов Роман Владимирович

ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»

Лаборант-исследователь ЮУрГУ

ibragimovroman98@yandex.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

*P.M. Vassiliev^{1,2}, A.P. Sarapultsev^{1,3}, M.V. Komelkova^{1,3}, M.A. Perfilev^{1,2},
A.N. Kochetkov², I.A. Uteпова¹, A.V. Zurochka¹, A.A. Musikhina¹,
I.S. Kritskiy³, R.V. Ibragimov^{1,3}*

DATABASE ON THE STRUCTURE AND SEROTONIN TRANSPORTER INHIBITORY ACTIVITY OF KNOWN CHEMICAL COMPOUNDS

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
«South Ural State University (national research university)», Chelyabinsk, Russian Federation;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Volgograd, Russian Federation;

³Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy
of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Aim: The study's objective was the establishment of a meticulously curated database containing comprehensive information on the chemical structures and graded serotonin transporter inhibitory activity of well-documented chemical compounds.

Materials and Methods: The research utilized data pertaining to the 2D structural attributes and serotonin transporter (SERT) inhibitory activities of chemically tested compounds. The methodology encompassed the following steps: retrieval of initial data on the chemical structures and SERT inhibitory properties of known compounds from internationally recognized search engines, initial database construction involving the chemical structures and SERT inhibitory activity data, pharmacological scrutiny of the primary database to ascertain the desired SERT inhibitory activity, creation of a functional database based on the targeted criteria for subsequent analysis, cluster analysis to categorize known compounds according to their SERT inhibitory activity, identification and rectification of duplicate records, and the ultimate compilation of a thoroughly verified database comprising the chemical structure and graded SERT inhibitory activity of experimentally studied chemical compounds.

Conclusions: A meticulously verified database encompassing information on the chemical structure and SERT inhibitory activity of 3444 established compounds has been successfully developed. This database holds immense potential for future applications, particularly in the modeling of serotonergic regulatory mechanisms during cellular stress associated with inflammation and various functional disorders, utilizing advanced artificial intelligence methodologies.

Keywords: database, chemical structure, serotonin transporter inhibitors, cellular stress, serotonergic regulatory mechanisms

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Alexey P. Sarapultsev

a.sarapultsev@gmail.com

Received 07.12.2023

For citation:

Vassiliev P.M., Sarapultsev A.P., Komelkova M.V., Perfilev M.A., Kochetkov A.N., Utepova I.A., Zurochka A.V., Musikhina A.A., Kritskiy I.S., Ibragimov R.V. Database on the structure and serotonin transporter inhibitory activity of known chemical compounds. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 1, pp. 5–21. DOI:10.22138/2500-0918-2024-21-1-5-21 (In Russ)

REFERENCES

1. E. A. Proshina, A. V. Bocharov, A. N. Savost'janov, G. G. Knjazev Issledovanie polimorfizma 5-HTTLPR gena transportera serotoninina (obzor literatury) // Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova. – 2021. – T. 71, № 6. – S. 803-819. – DOI 10.31857/S0044467721060071. – EDN ZUPFKN.
2. M. A. Tihonova, E. L. Al'perina, T. G. Tolstikova [i dr.] Vlijanie hronicheskogo vvedenija fluoksetina na katalepsiju i immunnyj otvet myshej s geneticheskoy predispozitsionnost'ju k reakcii zamiraniya: rol' serotoninovyh receptorov 1A i 2A tipov i genov tph2 i SERT // Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova. – 2009. – T. 59, № 2. – S. 237-244. – EDN JXOWUV.
3. PerkinElmer/Chemistry: Oficial'nyj sajt kompanii PerkinElmer, Inc. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cambridgesoft.com/> (дата обращения 14.02.2023).
4. O'Boyle N.M., Banck M., James C.A., Morley C., Vandermeersch T., Hutchison G.R. Open Babel: An open chemical toolbox // J. Cheminform. – 2011. – Vol. 3. – No. 1. – Art. 33. – 14 p.
5. Vasilyev P.M., Luzina O.A., Babkov D.A., Appazova D.T., Salakhutdinov N.F., Spasov A.A. 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. – Vol. 60. – Iss. 11. – P. 1827-1832.
6. Hilbe J.M. Statistica 7: an overview // The American Statistician. – 2007. – Vol. 61. – No. 1. – P. 91-94.
7. Microsoft Office: Oficial'nyj sajt kompanii Microsoft, Inc. [Jelektronnyj resurs]. URL: <https://www.office.com/> (data obrashhenija 14.02.2023).
8. ChEMBL: Database of Bioactive Drug-like Small Molecules: Oficial'nyj sajt European Bioinformatics Institute (UK) [Jelektronnyj resurs]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/> (data obrashhenija 19.05.2023).
9. PubChem: Официальный сайт The National Center for Biotechnology Information of the National Library of Medicine of the National Institutes of Health (USA). URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (data obrashhenija 19.05.2023).
10. Weininger D. SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules // J. Chem. Inf. Comp. Sci. – 1988. – Vol. 28. – No. 1. – P. 31-36.

Authors

Pavel M. Vassiliev

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Doctor of Biological Sciences, senior researcher at the Higher Attestation Commission (Associate Professor)

Head of Laboratory for Information Technology in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs for Research Center of Innovative Medicines with Pilot Industrial Production

pvasilev@mail.ru

Volgograd, Russian Federation

Alexey P. Sarapultsev

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Doctor of Biological Sciences
Head of Laboratory of Immunopathophysiology of IIP UB RAS
a.sarapultsev@gmail.com
Yekaterinburg, Russian Federation

Mariia V. Komelkova
Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University
(national research university) »
Doctor of Biological Sciences
Senior Researcher of Russian-Chinese Education and Research Center of System Pathology.
mkomelkova@mail.ru
Chelyabinsk, Russian Federation

Maksim A. Perfilov
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical
University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
Junior researcher of Laboratory for Information Technology in Pharmacology and Computer Modeling
of Drugs for Research Center of Innovative Medicines with Pilot Industrial Production
maxim.firu@yandex.com
Volgograd, Russian Federation

Andrey N. Kochetkov
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical
University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
System administrator of Laboratory for Information Technology in Pharmacology and Computer
Modeling of Drugs for Research Center of Innovative Medicines with Pilot Industrial Production
akocha@mail.ru
Volgograd, Russian Federation

Irina A. Utepova
Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University
(national research university) »
Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor
Senior Researcher of Russian-Chinese Education and Research Center of System Pathology.
irina-utepova@yandex.ru
Chelyabinsk, Russian Federation

Aleksandr V. Zurochka
Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University
(national research university) »
Doctor of Medical Sciences, Professor
Head of Laboratory of Immunobiotechnology of Russian-Chinese Education and Research Center of
System Pathology
av_zurochka@mail.ru
Chelyabinsk, Russian Federation

Alexandra A. Musikhina
Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University
(national research university)»
PhD in Chemistry
Senior Researcher of Russian-Chinese Education and Research Center of System Pathology.
alexa5330@yandex.ru
Chelyabinsk, Russian Federation

Igor S. Kritsky
Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
Graduate student
igor81218@gmail.com
Yekaterinburg, Russian Federation

Roman V. Ibragimov
Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University
(national research university) »
Research Assistant SUSU
ibragimovroman98@yandex.ru
Yekaterinburg, Russian Federation