

МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТИТОКСОПЛАЗМОИДНОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ QSAR

В. В. ВАЖЕВ, доктор химических наук, профессор,
Б. Г. МУНАРБАЕВА, кандидат педагогических наук,
Костанайский социально-технический университет им. З. Алдамжар
(110000, Республика Казахстан, г. Костанай, пр. Кобыланды батыра, д. 27; e-mail: vladimir.vazhev@gmail.com),
Н. В. ВАЖЕВА, кандидат педагогических наук, доцент,
М. А. ГУБЕНКО, магистр, старший преподаватель,
Э. М. ЕРГАЛИЕВА, магистр, старший преподаватель,
Костанайский государственный педагогический институт
(110000, Республика Казахстан, г. Костанай, ул. Тәуелсіздік, д. 118)

Ключевые слова: токсоплазмоз, лекарственные препараты, концентрация полумаксимального ингибирования IC_{50} , QSAR, органические вещества, антитоксоплазмозидная активность, дескрипторы, Dragon, корреляция, PROGROC.

В статье представлены результаты исследования возможности прогнозирования антитоксоплазмозидной активности органических соединений различных классов с использованием дескрипторов, генерируемых программой Dragon и разработанной нами компьютерной программы PROGROC. Отмечается, что современная химиотерапия токсоплазмоза не является вполне удовлетворительной. Для расширения круга действенных лекарственных препаратов в лечении токсоплазмоза необходимо иметь надежные критерии отбора веществ, обладающих антитоксоплазмозидным действием. Перспективным направлением в фармакологическом поиске является методология QSAR, использование которой позволяет установить корреляцию между структурой вещества и его биологической активностью. Значимые результаты описанных в литературе исследований достигались при использовании небольшого числа однородных соединений. В настоящем исследовании представлена возможность прогнозирования антитоксоплазмозидных свойств объемных выборок соединений разных классов. Всего было задействовано 667 дескрипторов, имеющих ненулевые значения для всех соединений. Построены несколько моделей $IgIC_{50}$ при различных делениях набора из 340 разнородных органических соединений на контрольную и тренировочную выборки со следующими статистическими показателями: $R = 0,9625-0,9755$ и $s = 0,25-0,34$. При прогнозировании свойства в режиме leave-one-out (скользящий контроль) достигнуты показатели: $R = 0,9309$ и $s = 0,41$.

MODELING OF ANTI-TOXOPLASMA ACTIVITY OF ORGANIC COMPOUNDS BY QSAR METHOD

V. V. VAZHEV, doctor of chemical sciences, professor,
B. G. MUNARBAEVA, candidate of pedagogical sciences, associate professor,
Kostanay Social Technical University named after Z. Aldamzhar
(27 Koblandy batyr str., 110010, Kazakhstan, Kostanay; e-mail: vladimir.vazhev@gmail.com),
N. V. VAZHEVA, candidate of pedagogical sciences, associate professor,
M. A. GUBENKO, senior lecturer, master's degree of chemistry,
E. M. ERGALIYEVA, senior lecturer, master's degree of chemistry,
Kostanay State Pedagogical Institute
(118 Tauelsizdik str., 110000, Kazakhstan, Kostanay)

Keywords: toxoplasmosis, drugs, half-maximal inhibitory concentration IC_{50} , QSAR, organic substances, anti-toxoplasma activity, descriptors, Dragon, correlation, PROGROC.

The article presents the results of the study of the possibility of predicting the anti-toxoplasma activity of organic compounds of various classes using descriptors generated by the Dragon program and the computer program PROGROC developed by us. It is noted that modern chemotherapy for toxoplasmosis is not completely satisfactory. To expand the range of effective drugs for the treatment of toxoplasmosis, it is necessary to have reliable criteria for the selection of substances that have an antiplasmodial effect. A promising trend in pharmacological research is the QSAR methodology, the use of which allows us to establish a correlation between the structure of a substance and its biological activity. Significant results of studies described in the literature were achieved with the use of a small number of homogeneous compounds. This study presents the possibility of predicting the anti-toxoplasma properties of volumetric samples of compounds of different classes. In total, 667 descriptors with nonzero values for all connections were involved. Several models of $IgIC_{50}$ were constructed for various divisions of a set of 340 different organic compounds for control and training sets with the following statistical indices: $R = 0.9625-0.9755$ and $s = 0.25-0.34$. When predicting a property in the leave-one-out mode (sliding mode control), the following indicators were achieved: $R = 0.9309$ and $s = 0.41$.

Положительная рецензия представлена В. И. Пионтковским, доктором ветеринарных наук, профессором, научным сотрудником Инновационного научно-образовательного центра Костанайского государственного университета им. А. Байтурсынова.

В последние годы исследование токсоплазмоза приобретает все большее значение и на национальном, и на международном уровне. Широкое распространение токсоплазмоза у человека с возрастанием удельного веса этой патологии в различных возрастных группах, а также у сельскохозяйственных животных, в том числе крупного рогатого скота, овец, свиней, кур, обуславливает актуальность изучаемой проблемы [1, 2, 3].

Токсоплазмоз – протозойная болезнь человека, домашних и диких млекопитающих и птиц, вызывается внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii* (токсоплазма) из типа простейших [4]. Основным переносчиком токсоплазм являются животные из семейства кошачьих, в клетках их кишечника паразит проходит полный цикл развития. Заражение происходит при неправильной уборке за животными и несоблюдении правил гигиены, при употреблении в пищу продуктов, содержащих ооцисты [5].

Болезнь характеризуется природной очаговостью и регистрируется во всех странах мира. По оценкам специалистов около 30–50 % населения мира инфицировано паразитом, и это наиболее распространенная инфекция среди людей [6].

Использование ряда лекарственных препаратов направлено на подавление биохимических реакций в организме паразита, в частности на ингибирование ключевого фермента в синтезе пуринов и пиримидинов – дигидрофолатредуктазы (ДГФР, англ. DHFR). Среди химиотерапевтических средств против токсоплазмоза эффективным считается хлоридин (наиболее часто употребляемый синоним – пириметамин), селективно ингибирующий ДГФР простейших [4]. В качестве критерия активности того или иного препарата обычно используют концентрацию полумаксимального ингибирования IC_{50} (half-maximal inhibitory concentration), концентрацию препарата, тормозящую рост токсоплазмы на 50 %.

В обзоре [6], характеризующем состояние с анти-токсоплазмозными лекарствами за период с 2006 по 2016 г., отмечено, что, несмотря на появление ряда новых препаратов, нынешняя химиотерапия токсоплазмоза все еще неудовлетворительна. С учетом тяжести токсоплазмоза, побочных эффектов современных лекарств необходимы дальнейшие усилия для разработки новых вариантов лечения *T. gondii*.

Цель и методика исследований

Целью нашего исследования было изучение возможности прогнозирования активности больших объемов органических соединений разных классов в отношении ингибирования роста *T. gondii* с использованием показателя $IgIC_{50}$.

Затратность и трудоемкость экспериментальных исследований побуждают развивать расчетные методы оценки биологической активности. Среди расчетных методов, привлекаемых для прогнозирования

различных видов биологической активности, перспективным является QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships). Методология QSAR сводится к установлению корреляционных соотношений структура – активность, при этом параметры биологической активности рассматриваются как функция от структуры вещества. Количественные соотношения между параметрами структуры химических соединений и параметрами биологической активности могут быть выявлены с помощью различных методов математического моделирования с привлечением соответствующих компьютерных программ.

В процессе моделирования-прогнозирования выделяются следующие этапы. Первоочередной и главной задачей вычислительного эксперимента является представление химического объекта (молекулы вещества) в виде системы описателей молекулярной структуры – дескрипторов, адекватных целям исследования. Затем формируется набор веществ, предположительно обладающих искомыми свойствами. Набор делится на тренировочную и контрольную выборки. На тренировочной выборке строится модель, т. е. с помощью различных математических методов осуществляется корреляция выбранных дескрипторов с исследуемым биологическим свойством, в нашем случае – с анти-токсоплазмозной активностью. Прогностические возможности модели проверяются на контрольной выборке. Определяются статистические параметры, характеризующие качество моделирования, обычно используются коэффициент корреляции R или R^2 и стандартное отклонение s . Высокие значения коэффициента корреляции свидетельствуют о прогностических свойствах моделей и о перспективности использования данных дескрипторов для виртуального скрининга новых препаратов.

Ряд работ последних лет, посвященных моделированию и прогнозированию анти-токсоплазмозной активности химических соединений с использованием различных дескрипторов и методик QSAR, дает представление о современном состоянии проблемы [7–12]. В большей части исследований противоположная активность препаратов по отношению к *T. gondii* отождествляется с ингибированием активности фермента ДГФР.

В работе [7] группой исследователей представлена модель 46 производных триазина, для которых проведена корреляция между ингибирующей активностью фермента ДГФР и стерическими и электростатическими свойствами молекул в качестве дескрипторов с использованием метода сравнительного анализа молекулярного поля (CoMFA). Лучшая вычислительная модель для диапазона полумаксимальной ингибирующей концентрации IC_{50} от 0,002 до 58,8 мкМ, имела $R^2 = 0,986$, при перекрестной проверке $R^2 = 0,724$, стандартную ошибку $s = 0,164$.

Чуксе и др. [8] также было предпринято моделирование ингибирующей активности производных триазина по отношению к ДГФР. Deskрипторами служили плотность электронов на конкретных атомах, энергия связи, молекулярные орбитали и др. Чтобы разработать модель с хорошей прогнозирующей способностью, авторы подвергли свои квантово-химические вычисления с использованием ступенчатого регрессионного анализа перекрестной проверке. Для набора из 32 производных 4,6-диамино-2,2-диметил-1,2-дигидро-1,3,5-триазина были построены пять моделей. В алгоритм расчета при каждом моделировании последовательно добавлялся один из дескрипторов. Статистические параметры прогнозирования постепенно улучшались: R^2 от 0,361 до 0,767, s от 1,15 до 0,75. Отбросив одно вещество, авторы достигли более высоких показателей: $R^2 = 0,830$ и $s = 0,646$.

Работа [9] посвящена изучению ингибирующей активности 46 соединений на основе пиразолопириимидина, влияющих на кальцийзависимую белковую киназу, которая является перспективной лекарственной мишенью для лечения токсоплазмоза. Лучшие модели, основанные на дескрипторах CoMFA имели $R^2 = 0,968$, $s = 0,81$ и $R^2 = 0,970$, $s = 0,76$. Авторами предложены четыре новых производных для дальнейшего лабораторного исследования.

В 2017 г. Захиди и Вижулатха [10] исследовали выборку из уже известных 167 ингибиторов ДГФР токсоплазмы с применением 3D-QSAR дескрипторов. Набор был случайным образом разделен на тренировочную выборку (90 соединений) и контрольную выборку (77 веществ). Наилучшая модель для фармакофоров получена с коэффициентом корреляции $R^2 = 0,9009$ и стандартным отклонением $s = 0,3026$.

Исследовательской группой [11] изучен ингибирующий потенциал 19 производных 7,8-диалкил-1,3-диаминопирроло [3,2-f] хидазолина со значениями pIC_{50} от 9,244 до 5,839. Лучшие модели CoMFA и CoMSIA (метод сравнительного анализа молекулярного подобия) показали $R^2 = 0,96$ и $0,93$ соответственно. После перекрестной проверки (скользящего контроля) получены показатели $R^2 = 0,64$ и $0,72$ соответственно. Прогностическая способность этих моделей оценивалась по внешней проверке с использованием контрольной выборки из пяти соединений с прогнозируемыми коэффициентами корреляции $R^2 = 0,92$ и $0,94$.

Авторами исследования [12] рассмотрена взаимосвязь структуры и активности ряда ингибиторов ДГФР с помощью двумерных QSAR-методов. Двумерные количественные модели были основаны на топологических дескрипторах, рассчитанных программами PaDEL и Dragon. Модели продемонстрировали приемлемую прогностическую способность. Для дескрипторов, рассчитанных в PaDEL, получе-

но для всего набора веществ $R^2 = 0,916$, для модели с валидным критерием – $R^2 = 0,806$. Модели, созданные на дескрипторах программы Dragon, показали $R^2 = 0,952$ для всей модели и $R^2 = 0,963$ для модели с валидным критерием. На основе полученных моделей было предложено три вещества с высокой активностью, для двух соединений биологическая активность подтвердилась после их синтеза.

Публикация приведенных выше работ указывает на актуальность и востребованность подобных исследований. Следует отметить, что значимые показатели качества моделей достигнуты на небольших по объему и однородных по составу наборах соединений. Применимость моделей на гомогенных наборах веществ для прогнозирования ограничена кругом соединений, подобных использованным.

В настоящем исследовании данные об антикоксоплазмозной активности химических соединений и их структуры в виде смайлов (smiles) получены на сайте ChEMBL [13], где содержатся химические базы данных из биологически активных молекул с лекарственно-подобными свойствами. Сайт поддерживается Европейским институтом биоинформатики (EBI) Европейской лаборатории молекулярной биологии (EMBL).

Были отобраны 340 индивидуальных соединений с точно установленными значениями IC_{50} и лежащие в диапазоне молекулярных масс 185–894. Все нестандартные способы выражения концентраций приведены в наиболее часто используемую [13] наномольную (nM) концентрацию и прологарифмированы. Диапазон значений $lgIC_{50} - 1,00-6,85$.

Структура соединений была представлена в виде числовых описателей – дескрипторов структуры, вычисляемых с помощью компьютерной программы Dragon 7. Для расчетов использовали 667 дескрипторов, имеющих ненулевые значения для всех соединений и коэффициент взаимной корреляции не более 0,97.

Расчеты выполнены с помощью разработанной нами [14] компьютерной программы PROGROC (PROGgram RObustness Calculation), которая была успешно применена для прогнозирования некоторых параметров биологической активности [15], в частности токсичности органических соединений для *Tetrahimena pyriformis* [16]. Программа основана на алгоритмах, позволяющих использовать число дескрипторов, превышающее количество веществ без предварительного отбора. Качество прогнозирования характеризовалось коэффициентом корреляции R между прогнозируемыми и экспериментальными значениями $lgIC_{50}$ и стандартным отклонением s .

Результаты исследования

В ходе вычислительного эксперимента было получено несколько моделей при различных способах

Таблица
Показатели корреляции между экспериментальными и вычисленными значениями $\lg IC_{50}$
при различных соотношениях числа веществ в тренировочной и контрольной выборках

Table
The correlation between the experimental and calculated values of $\lg IC_{50}$ at different ratios of the number
of substances in the training and control sets

Число веществ, трен./контр. <i>Number of compounds, train. / contr.</i>	R, трен. <i>R, train.</i>	s, трен. <i>s, train.</i>	R, контр. <i>R, contr.</i>	s, контр. <i>s, contr.</i>
150/190	0,9672	0,29	0,9625	0,34
170/170	0,9718	0,27	0,9656	0,33
190/150	0,9755	0,25	0,9692	0,31

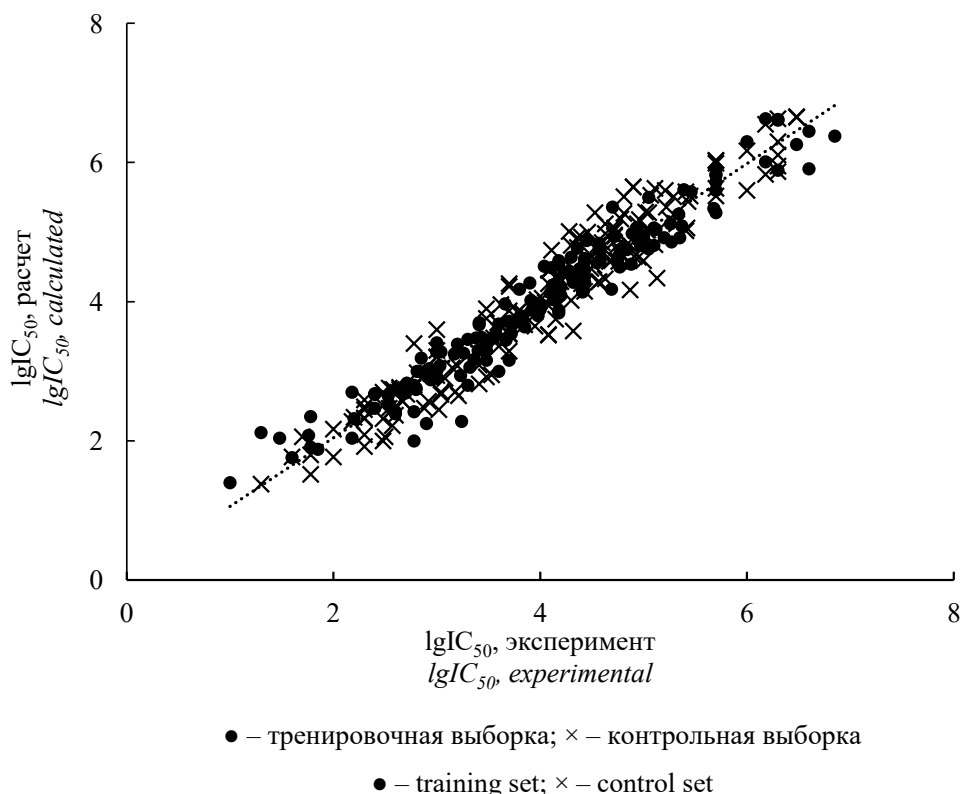


Рис. 1. Корреляция между экспериментальными и вычисленными значениями $\lg IC_{50}$ по молекулярным дескрипторам
Fig.1. Correlation between the experimental and calculated values of $\lg IC_{50}$ by molecular descriptors

разбиения всего набора из 340 соединений на контрольную и тренировочную выборки, статистические параметры моделей приведены в таблице.

Качество моделей весьма высокое, тем более что в контрольной выборке представлено от 44 до 56 % от всего набора веществ, тогда как при моделировании биологического отклика обычно доля контрольной выборки составляет не более 20–25 %.

Результаты прогнозирования для модели с равными объемами тренировочной и контрольной выборок приведены на рис. 1.

Гистограмма распределения частот ошибок прогнозирования $\lg IC_{50}$ приведена на рис. 2. Вид гистограммы приближается к нормальному закону распределения, что может свидетельствовать об отсутствии грубых ошибок в исходных экспериментальных данных биологической активности использованного набора, а также о непротиворечивости полученной модели.

Наиболее жесткая проверка адекватности корреляционных моделей и дескрипторов в QSAR-исследованиях осуществляется путем «перекрестной проверки» – «удаление одного из» (англ. leave-one-out) или скользящего контроля. Из исследуемого набора поочередно извлекается каждое вещество, модель строится по оставшимся веществам, затем выполняется оценка свойства удаленного вещества. Статистические параметры моделей при этом имеют самые низкие значения R и большие стандартные отклонения s, что отмечается в публикациях [11]. Таким образом максимально выявляются возможности метода для оценки неизвестных значений новых веществ. Адекватность нашей модели также проверялась с помощью скользящего контроля (рис. 3). После скользящего контроля получены показатели: $R = 0,9309$ и $s = 0,41$. Учитывая, что разброс экспериментальных данных по IC_{50} , полученных в различных лабораториях, может достигать нескольких порядков

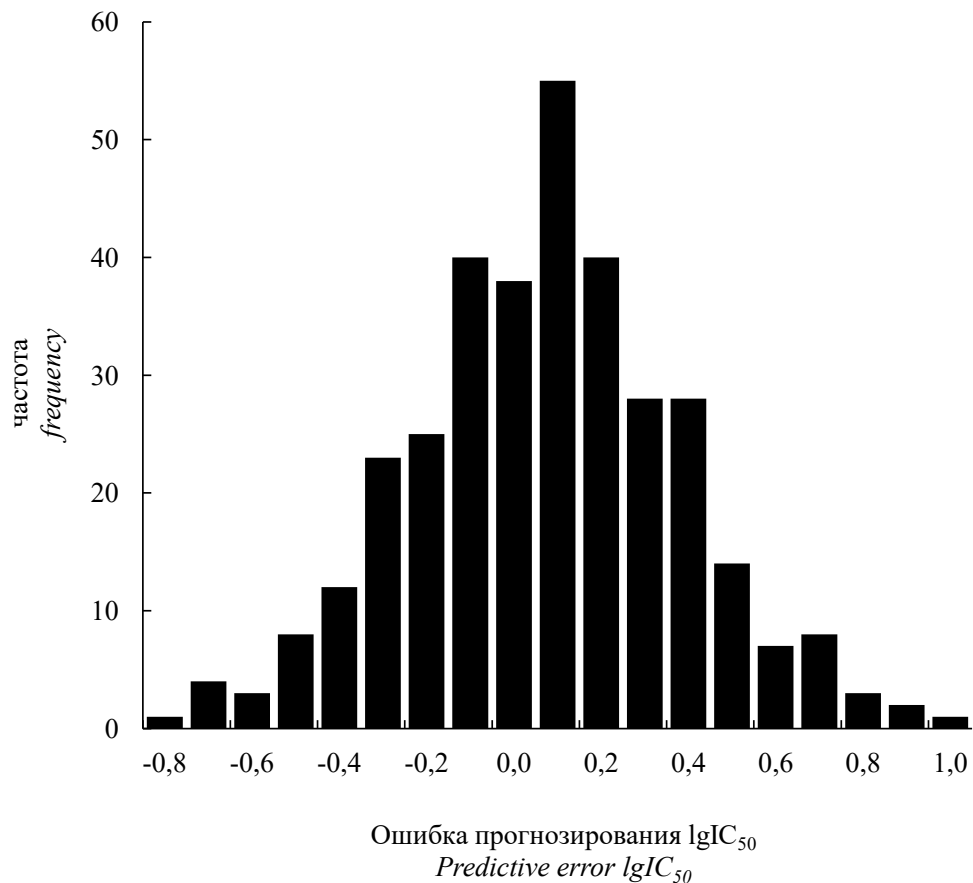


Рис. 2. Гистограмма распределения частот ошибок прогнозирования $lgIC_{50}$
Fig. 2. Histogram of the frequency distribution of prediction errors $lgIC_{50}$

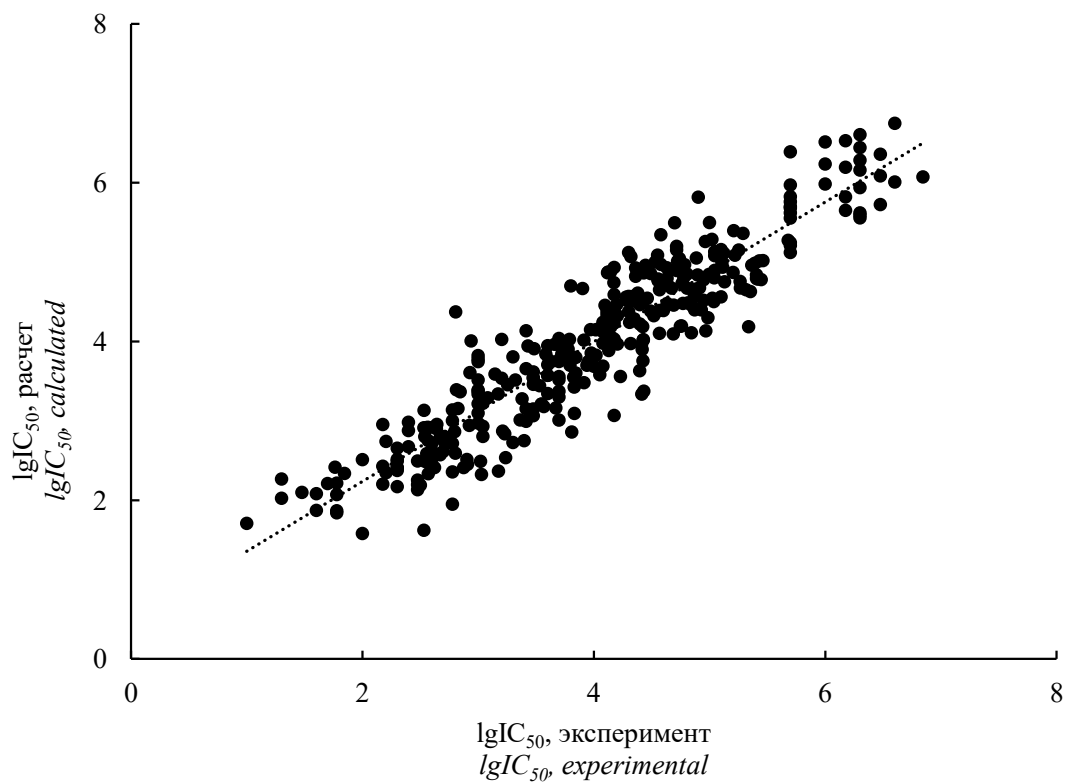


Рис. 3. Корреляция между экспериментальными и вычисленными значениями $lgIC_{50}$, скользящий контроль
Fig. 3. Correlation between experimental and calculated values of $lgIC_{50}$, sliding mode control

[13], достигнутое нами значение стандартного отклонения $s = 0,41$ можно считать вполне приемлемым для компьютерного скрининга неизученных веществ, а также для уточнения экспериментальных данных.

Сравнение результатов нашего исследования с данными в приведенных выше публикациях [6–12] показывает, что значения статистических параметров находятся на уровне лучших результатов других авторов, а полученные после скользящего контроля – превышают таковые в публикациях. Учитывая разнородность состава и большой объем набора соединений в нашем исследовании, можно констатировать, что выбор дескрипторов и алгоритма вычислений является удачным и может быть применен для прогнозирования антитоксоплазмозной активности органических соединений разных классов.

Выводы

1. Сформирован набор из 340 органических соединений, обладающих установленной антитоксо-

плазмозной активностью. Набор может быть использован в дальнейших исследованиях по QSAR моделированию и прогнозированию новых препаратов.

2. Показано, что использование большого набора дескрипторов, генерируемых программой Dragon, и разработанного нами алгоритма программы PROGROC позволяет устанавливать корреляции между структурой соединений и их антитоксоплазмозной активностью с высокими и статистически значимыми параметрами.

3. Результаты вычислительного эксперимента показывают перспективность использования данных дескрипторов для виртуального скрининга новых антипаразитарных препаратов. Предложен подход к отбору эффективных антитоксоплазмозных лекарств из большого массива органических соединений разных классов.

Литература

1. Новак А. И. Саркоцистоз и токсоплазмоз сельскохозяйственных животных в центральном районе Нечерноземной зоны Российской Федерации: Распространение, диагностика : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Кострома, 2000. 16 с.
2. Доронин-Доргелинский Е. А., Сивкова Т. Н. Распространение токсоплазмоза и саркоцистоза у человека и животных, правовое регулирование организации борьбы с ними // Российский паразитологический журн. 2017. Т. 39. Вып. 1. С. 35–41.
3. Макарова М. В., Лукьянова Г. А. Токсоплазмоз сельскохозяйственных животных в Крымском регионе // Таврический вестник аграрной науки. 2015. № 2. С. 77–81.
4. Хрянин А. А., Решетникова О. В., Кувшинова И. Н. Токсоплазмоз: Эпидемиология, диагностика и лечение // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60. № 5–6. С. 16–21.
5. Robert-Gangneux F., Dardé M. L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis // Clin. Microbiol. Rev. 2012. Vol. 25. No. 2. P. 264–296.
6. Montazeri M., Sharif M., Sarvi S., Mehrzadi S., Ahmadpour E., Daryani A. A Systematic Review of In vitro and In vivo Activities of Anti-Toxoplasma Drugs and Compounds (2006–2016) // Front. Microbiol. 20 January 2017. doi:org/10.3389/fmicb.2017.00025.
7. Ma X., Xiang G., Yap C-W., Chui W.-K. 3D-QSAR Study on dihydro-1,3,5-triazines and their spiro derivatives as DHFR inhibitors by comparative molecular field analysis (CoMFA) // Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2012. Vol. 22. No. 9. P. 3194–3197.
8. Chouksey R., Malik S., Thakur A., Upadhyay N. Modeling of Baker triazine derivatives as DHFR inhibitors using quantum chemical descriptors // Int. J. Pharm. Sci. Res. 2015. Vol. 6. No. 5. P. 2090–2096.
9. Ma S., Zhou S., Lin W., Zhang R., Wu W., Zheng K. Study of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as selective TgCDPK1 inhibitors: molecular docking, structure-based 3D-QSAR and molecular dynamics simulation // RSC Advances. 2016. Vol. 6. No. 103. P. 100772–100782.
10. Zahidi N. M., Vijjulatha M. 3D QSAR, molecular docking studies and virtual screening of Tg DHFR inhibitors // Int. J. Multidiscip. Res. Dev. 2017. Vol. 4. No. 7. P. 56–61.
11. Aouidate A., Ghaleb A., Ghamali M., Chtita S., Choukrad M., Sbai A., Bouachrine M., Lakhli T. Combined 3D-QSAR and molecular docking study on 7,8-dialkyl-1,3-diaminopyrrolo-[3,2-f]Quinazoline series compounds to understand the binding mechanism of DHFR inhibitors // J. Mol. Struct. 2017. Vol. 1139. P. 319–327.
12. Martinez J. C. G., Andrada M. F., Vega-Hissi E. G., Garibotto F. M., Nogueras M. Dihydrofolate reductase inhibitors: a quantitative structure–activity relationship study using 2D-QSAR and 3D-QSAR methods // Med. Chem. Res. 2017. Vol. 26. No. 1. P. 247–261.
13. ChEMBL [Электронный ресурс] // URL : <https://www.ebi.ac.uk/chembl>.
14. Vazhev V. V. Prediction of olefin IR spectra reasoning from their mass spectra // Journal of Structural Chemistry. 2005. Vol. 46. № 2. P. 243–247.

15. Важев В. В., Губенко М. А., Важева Н. В. Моделирование и прогнозирование противотуберкулезной активности органических соединений // Первая Российская конференция по медицинской химии с международным участием (MedChem Russia-2013) : сб. тезисов. М., 2013. С. 32.

16. Важев В. В., Губенко М. А., Важева Н. В., Ергалиева Э. М., Самсонык Е. А. Оценка токсичности органических соединений для *Tetrahymena pyriformis* методом QSAR // Вестник Карагандинского ун-та. Сер. Химия. 2016. № 3. С. 39–44.

References

1. Novak A. I. Sarkozistoz and toxoplasmosis of farm animals in the central region of the Non-chernozem zone of the Russian Federation: Distribution, diagnosis : abstract of dis. ... cand. biol. sc. Kostroma, 2000. 16 p.

2. Doronin-Dorgelinskiy E. A., Sivkova T. N. Distribution of toxoplasmosis and sarcocystosis in human and animals, legal basis of the fight against them // Russian Journal of Parasitology. 2017. Vol. 39. Is. 1. P. 35–41.

3. Makarova M. V., Lukyanova G. A. Toxoplasmosis of agricultural animals in the Crimean region // Taurida herald of the agrarian sciences. 2015. No. 2. P. 77–81.

4. Khryanin A. A., Reshetnikova O. V., Kuvshinova I. N. Toxoplasmosis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment // Antibiotics & Chemotherapy. 2015. Vol. 60. No. 5–6. P. 16–21.

5. Robert-Gangneux F., Dardé M. L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis // Clin. Microbiol. Rev. 2012. Vol. 25. No. 2. P. 264–296.

6. Montazeri M., Sharif M., Sarvi S., Mehrzadi S., Ahmadpour E., Daryani A. A Systematic Review of In vitro and In vivo Activities of Anti-Toxoplasma Drugs and Compounds (2006–2016) // Front. Microbiol. 20 January 2017. doi:org/10.3389/fmicb.2017.00025.

7. Ma X., Xiang G., Yap C-W., Chui W.-K. 3D-QSAR Study on dihydro-1,3,5-triazines and their spiro derivatives as DHFR inhibitors by comparative molecular field analysis (CoMFA) // Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2012. Vol. 22. No. 9. P. 3194–3197.

8. Chouksey R., Malik S., Thakur A., Upadhyay N. Modeling of Baker triazine derivatives as DHFR inhibitors using quantum chemical descriptors // Int. J. Pharm. Sci. Res. 2015. Vol. 6. No. 5. P. 2090–2096.

9. Ma S., Zhou S., Lin W., Zhang R., Wu W., Zheng K. Study of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as selective TgCDPK1 inhibitors: molecular docking, structure-based 3D-QSAR and molecular dynamics simulation // RSC Advances. 2016. Vol. 6. No. 103. P. 100772–100782.

10. Zahidi N. M., Vijjulatha M. 3D QSAR, molecular docking studies and virtual screening of Tg DHFR inhibitors // Int. J. Multidiscip. Res. Dev. 2017. Vol. 4. No. 7. P. 56–61.

11. Aouidate A., Ghaleb A., Ghamali M., Chtita S., Choukrad M., Sbai A., Bouachrine M., Lakhli T. Combined 3D-QSAR and molecular docking study on 7,8-dialkyl-1,3-diaminopyrrolo-[3,2-f]Quinazoline series compounds to understand the binding mechanism of DHFR inhibitors // J. Mol. Struct. 2017. Vol. 1139. P. 319–327.

12. Martinez J. C. G., Andrada M. F., Vega-Hissi E. G., Garibotto F. M., Noguerras M. Dihydrofolate reductase inhibitors: a quantitative structure–activity relationship study using 2D-QSAR and 3D-QSAR methods // Med. Chem. Res. 2017. Vol. 26. No. 1. P. 247–261.

13. ChEMBL [Электронный ресурс] // URL : <https://www.ebi.ac.uk/chembl>.

14. Vazhev V. V. Prediction of olefin IR spectra reasoning from their mass spectra // Journal of Structural Chemistry. 2005. Vol. 46. No. 2. P. 243–247.

15. Vazhev V. V., Gubenko M. A., Vazheva N. V. Modeling and prediction of antituberculous activity of organic compounds // The First Russian Conference on Medical Chemistry with International Participation (MedChem Russia-2013) : book of abstracts. М., 2013. P. 32.

16. Vazhev V. V., Gubenko M. A., Vazheva N. V., Ergalieva E. M., Samsonyuk E. A. Estimation of toxicity of organic compounds for *Tetrahymena pyriformis* by QSAR method // Bulletin of Karaganda University. Ser. Chemistry. 2016. No. 3. P. 39–44.