

УДК 615.03

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОНЛАЙН-СЕРВИСОВ PASS ONLINE, PROTOX И ADMETSAR ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ IN SILICO ТОКСИЧНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ: КЕЙС-ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАМОТРИДЖИНА И МОДИФИЦИРОВАННЫХ СТРУКТУР

Комарова О. В. ORCID ID 0000-0001-7011-0932,
Кантемирова Б. И. ORCID ID 0000-0003-3278-2556,
Романова А. Н. ORCID ID 0000-0002-6564-3408,
Косенко А. С. ORCID ID 0009-0000-0340-0630

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация, e-mail: olha437@yandex.ru

Онлайн-сервисы молекулярного моделирования широко применяются на ранних этапах разработки лекарственных средств для ускоренной оценки биологической активности и потенциальных рисков безопасности, позволяя реализовать каскадный отбор перспективных структур без необходимости программирования. Цель исследования. Оценить функциональные возможности онлайн-сервисов для прогнозирования in silico токсичности и биологической активности фармацевтических субстанций в контексте разработки инновационных лекарственных препаратов. Практическая часть работы проведена в формате кейс-исследования: рассмотрены 5 молекул (референсный «Ламотриджин» и 5 смоделированных производных «Ламотриджин-1–5»), созданных в ACD/ChemSketch и проанализированных в формате SMILES. Исследование базировалось на поэтапной схеме анализа: PASS Online - ProTox - admetSAR. После первичного скрининга in silico в PASS Online отобрано 4 наиболее перспективные структуры (n=5→4). По результатам оценки токсичности в ProTox сформирован один финальный кандидат (n=4→1), направленный на углублённое ADMET-профилирование в admetSAR. Показано, что при различной специализации PASS Online, ProTox и admetSAR их последовательное применение формирует практическую концепцию комплексной проверки «активность – безопасность», повышая обоснованность выбора молекулы-кандидата. Отмечена необходимость комплексного последовательного исследования активности каждого кандидата.

Ключевые слова: PASS Online, ProTox, admetSAR, молекулярное моделирование, биологическая активность, токсичность.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE ONLINE SERVICES PASS ONLINE, PROTOX AND ADMETSAR FOR IN SILICO PREDICTION OF TOXICITY AND BIOLOGICAL ACTIVITY: A CASE STUDY OF LAMOTRIGINE AND MODIFIED STRUCTURES

Komarova O. V. ORCID ID 0000-0001-7011-0932,
Kantemirova B. I. ORCID ID 0000-0003-3278-2556,
Romanova A. N. ORCID ID 0000-0002-6564-3408,
Kosenko A. S. ORCID ID 0009-0000-0340-0630

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation, e-mail: olha437@yandex.ru

Online molecular modeling services are widely used in the early stages of drug development for accelerated assessment of biological activity and potential safety risks, allowing for the implementation of a cascade selection of promising structures without the need for programming. Purpose of the study. To evaluate the functionality of online services for in silico prediction of toxicity and biological activity of pharmaceutical substances in the context of the development of innovative medicines. The practical part of the work was carried out in the format of a case study: 5 molecules (reference Lamotrigine and 5 simulated derivatives Lamotrigine-1–5) were created in ACD/ChemSketch and analyzed in the SMILES format. The study was based on a step-by-step analysis scheme: PASS Online - ProTox - admetSAR. After the primary in silico screening in PASS Online, 4 most promising structures were selected (n=5→4). Based on the toxicity assessment results in ProTox, one final candidate was formed (n=4→1), which was sent for in-depth ADMET-profiling in admetSAR. It was shown that, with different PASS Online, ProTox and admetSAR specializations, their sequential application forms a practical concept of a

comprehensive “activity–safety” check, increasing the validity of the candidate molecule selection. The need for a comprehensive and consistent study of each candidate's activity was emphasized.

Keywords: PASS Online, ProTox, admetSAR, molecular modeling, biological activity, toxicity.

Введение

Разработка инновационных лекарственных препаратов остаётся одной из наиболее ресурсозатратных областей биомедицины: на поздних стадиях клинических исследований значительная доля смоделированных молекул-кандидатов отсеивается из-за недостаточной эффективности, высокой токсичности, несоответствия международным требованиям безопасности, поскольку они не были своевременно выявлены на ранних этапах скрининга [1]. С этой позиции молекулярное моделирование и вычислительные подходы к оценке свойств соединений постепенно переходят из «вспомогательных» инструментов в обязательный элемент раннего прогнозирования биологической активности и токсичности соединений, позволяя прогнозировать риски еще не синтезированных молекул и рациональнее распределять экспериментальные ресурсы.

Особую роль в инновационном поиске перспективных фармакологически активных молекул играет раннее *in silico*-профилирование биологической активности и токсичности молекул активных субстанций. С одной стороны, фармакологическая активность определяется не только взаимодействием молекулы с «целевой» мишенью, но и спектром потенциальных биохимических эффектов, способных формировать нежелательные реакции и ограничивать терапевтическое окно исследуемой субстанции. С другой стороны, неблагоприятный ADMET-профиль молекулы является одной из ключевых причин позднего исключения молекулы из исследования, что приводит к переносу оценки этих параметров как можно ближе к началу исследования структуры-активности [1]. В результате возрастает практическая ценность онлайн-инструментов, позволяющих быстро получить прогноз по нескольким параметрам безопасности и выявить точки уязвимости молекулы ещё до постановки трудоёмких и дорогостоящих биологических тестов.

Одновременно с развитием научно-технического прогресса и возникновением новых глобальных вызовов в мировом медицинском сообществе, активно развивается направление хемоинформатики, ориентированное на изучение молекулярного докинга, прогнозирования биологической активности препаратов, а также разработки инновационных молекул и подходов в терапии. Если раньше многие методы молекулярного моделирования требовали специализированного программного обеспечения и навыков работы с вычислительными программами, то сегодня заметная часть прогностических задач решается через онлайн-сервисы. Веб-сервисы имеют низкие требования к форматированию смоделированной молекулы, ускоряют первичный скрининг и облегчают воспроизводимость результатов.

Наибольшее распространение в современной хемоинформатике имеют комбинированные схемы отбора молекул, суть которых заключается в применении более «жёстких» критериев безопасности/качества, а число отобранных молекул-кандидатов последовательно уменьшается - от набора виртуальных производных к 1–2 наиболее перспективным соединениям, подлежащим более углублённому исследованию.

В контексте прогнозирования токсичности и комплексной оценки риска использования смоделированных молекул активно применяются специализированные онлайн-платформы, объединяющие несколько токсикологических и биологических параметров. Например, ProTox 3.0 позиционируется как «виртуальная токсикологическая лаборатория» и предоставляет пользователям возможность спрогнозировать параметры токсикологической оценки (LD_{50} , GHS) [2]. Для решения задач ADMET-профилирования применяются комплексные платформы, например admetSAR 3.0, которая позволяет провести систематическую оценку ADMET-свойств и токсичности молекулы [3].

В настоящее время молекулярное моделирование является актуальным направлением хемоинформатики, способствующим расширению возможностей создания молекул в отсутствие эмпирического подхода. Онлайн-сервисы, работающие на основе актуальных баз данных химических субстанций, позволяют проводить воспроизводимый скрининг «активность - безопасность» на ранних этапах формирования молекулы. С целью увеличения результативности используемых алгоритмов учёные используют каскадный метод проверки биологической активности и токсичности смоделированных субстанций.

Цель исследования

Проведение каскадного кейс-исследования биологической активности и токсичности в онлайн-сервисах Pass online, ProTox, admetSAR для смоделированных молекул «Ламотриджин – 1-5».

Материалы и методы исследования

Для оценки функциональных особенностей онлайн-сервисов был проведен поэтапный каскадный скрининг модифицированных структур с последовательным исключением кандидатов по критериям безопасности и риска нежелательных побочных реакций. Скрининг проводился на основе сравнения референсной молекулы лекарственного препарата «Ламотриджин» (PubChem CID: 3878; ИЮПАК: 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин) со смоделированными авторами виртуальными производными: «Ламотриджин – 1 – 5», в программе ACD/ChemSketch с последующим экспортом структур в формат SMILES для ввода в онлайн-сервисы.

Выбор препарата «Ламотриджин» опосредован высокими рисками возникновения побочных реакций и выраженными лекарственными взаимодействиями с группой вальпроатов.

В связи с этим поиск наиболее безопасной молекулы может повлиять на безопасность терапии и комбинированное назначение препаратов, действующих на центральную нервную систему.

Для каждой из смоделированных производных предполагалось изменение структуры активных функциональных групп с учётом сохранения исходной структуры фенилтриазинов. Пять вариантов «Ламотриджин – 1 – 5» виртуальных производных референсной молекулы «Ламотриджин» были проанализированы в трех онлайн-сервисах (Pass online, виртуальная токсикологическая лаборатория ProTox, admetSAR) для прогнозирования *in silico* их токсичности и биологической активности.

Проведенное кейс-исследование заключалось в поэтапном прогнозировании биологической активности и токсичности при помощи онлайн-сервисов, а также в последовательном исключении кандидатов по критериям безопасности и риска. Каждый онлайн-сервис имел индивидуальную шкалу оценки активности/токсичности. Так, в программе Pass online релевантными считались значения показателя $P_a > 0,7$, для оценки данных, полученных в виртуальной лаборатории ProTox, использовались установленные в программу визуальные шкалы, акцентирующие полученный результат с помощью цветовых сигналов (зеленый – положительный; красный – отрицательный), а также шкал токсичности (LD_{50} , GHS-класс токсичности). Веб-сервис admetSAR автоматически оценивал параметры биодоступности и токсичности виртуальных производных, представляя полную сводку результатов в отчетном документе, оснащенный как визуальными иконками доступности (зеленый – безопасный; красный – опасный), так и процентным подтверждением полученного прогноза.

Результаты исследования и их обсуждение

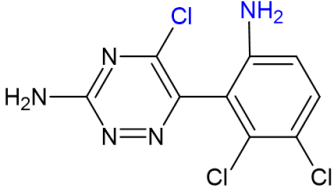
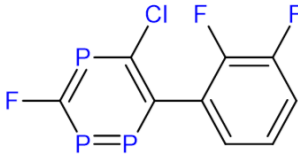
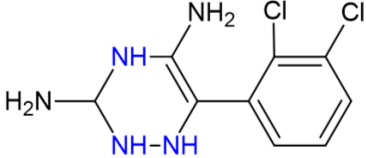
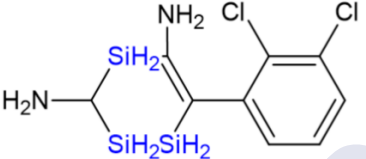
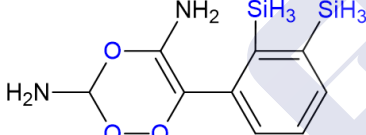
Систематический поиск литературы позволил выявить перспективность исследования функциональных особенностей программ для *in silico*-прогнозирования фармакологических свойств молекул, а также определить необходимость дальнейшего изучения представленного вопроса с позиции валидации методов работы с онлайн-сервисами [2-4]. Проанализировав исследования в данной тематике, авторы выявили, что, несмотря на разнообразие оцениваемых параметров, онлайн-сервисы admetSAR, Pass online, ProTox способствуют значительной экономии времени и финансовых затрат на этапах разработки и доклинической проверки молекулы лекарственного препарата, а также являются одними из часто применяемых [5-7]. Современной науке известны сотни случаев эффективного прогнозирования биологической и метаболической активности новых производных химических молекул. К таким исследованиям относятся: публикации прогноза эффективности и токсичности новых производных пирана, изучение метаболизма и токсичности микотоксина, ADMET-оценка инновационных стероидных соединений [5; 6]. Авторы международных

публикаций акцентируют внимание на том, что использование онлайн-сервисов является одним из наиболее распространённых направлений молекулярного моделирования молекул [8], не требующего для использования дополнительных знаний по программированию и написанию цифрового кода. Своевременная актуализация рабочего интерфейса онлайн-программ и устранение систематических ошибок позволяет использовать данные сервисы в образовательных, научных и биотехнологических целях [6-9]. Онлайн-скрининг используется многократно в биотехнологической сфере, поскольку позволяет проанализировать более 50 альтернативных соединений за несколько минут и составить структурный план для дальнейшей работы с молекулами [10]. Изучению разнообразных онлайн-сервисов посвящено множество исследований, оценивающих их функционал и дальнейшую воспроизводимость *in vitro* [7-9]. Наибольшую клиническую значимость данные онлайн-сервисы получили при разработке противоопухолевых препаратов, необходимость инновационного синтеза которых увеличивается с каждым годом. Онлайн-сервисы позволили выявить более 3 тыс. активных соединений, имеющих положительные прогностические противоопухолевые свойства, с учетом высокой достоверности результатов [11; 12]. К таким препаратам относятся производные витанолидов [10] и смоделированный лабораторный противоопухолевый образец «СС-43» [3]. Несмотря на значительные успехи в области таргетной противоопухолевой терапии, учёные акцентируют внимание на том, что наиболее перспективным является комплексный подход к оценке биологической активности и токсичности молекул в онлайн-сервисах [13-15]. Необходимость комплексности обусловлена тем, что каждый онлайн-сервис, как правило, специализирован на прогнозировании ограниченного набора параметров, поэтому для получения целостного профиля смоделированного соединения требуется последовательное применение нескольких онлайн-платформ.

Основывая проведение практической части кейс-исследования на данных о необходимости комплексного анализа прогнозирования *in silico*, авторы смоделировали 5 виртуальных молекул «Ламотриджин 1-5» на основе зарегистрированного на фармацевтическом рынке референсного препарата «Ламотриджин». Данные об изменении химической структуры с визуальным уточнением моделированных функциональных групп референсного препарата изложены в таблице 1.

Таблица 1

**Структурные формулы и SMILES-представления модифицированных производных
референтной молекулы «Ламотриджин»**

Модифицированная виртуальная молекула	Название виртуальной молекулы (формат SMILES)
	<p align="center">«Ламотриджин – 1»: <chem>Nc2ccc(Cl)c(Cl)c2c1nnc(N)nc1Cl</chem></p>
	<p align="center">«Ламотриджин – 2»: <chem>Fc1cccc(c1F)c2ppc(F)pc2Cl</chem></p>
	<p align="center">«Ламотриджин – 3»: <chem>Clc1cccc(c1Cl)C=2NNC(N)NC=2N</chem></p>
	<p align="center">«Ламотриджин – 4»: <chem>Clc1cccc(c1Cl)C=2[SiH2][SiH2]C(N)[SiH2]C=2N</chem></p>
	<p align="center">«Ламотриджин – 5»: <chem>[SiH3]c1cccc(c1[SiH3])C=2OOC(N)OC=2N</chem></p>

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Каждая молекула анализировалась в онлайн-сервисе Pass online, где возможна оценка биологической активности и предварительной токсичности исследуемой субстанции. В рамках работы было выявлено, что наиболее активными были виртуальные модели «Ламотриджин – 1», «Ламотриджин – 2», «Ламотриджин – 3», «Ламотриджин – 4», которые хоть и имели предполагаемую высокую токсичность, но нуждались в дополнительной оценке токсических свойств. Необходимо отметить, что в рамках исследования авторами анализировались, как правило, наиболее выраженные фармакологические эффекты, исключая эффекты опосредованного влияния на биохимические реакции в организме человека. Результаты оценки прогнозирования *in silico* в онлайн-сервисе Pass online отражены в таблице 2.

Таблица 2

**Оценка токсичности и биологической активности виртуальных молекул
«Ламотриджин 1-5» в онлайн-сервисе Pass online**

Оценка биологической активности		Виртуальная модель	Оценка токсичности	
Эффект	Показатель $P_a > 0,7$		Вид токсичности	Показатель $P_a > 0,7$
Аутоиммунная активность	0,909	Ламотриджин – 1	Эритроцитарная аплазия	0,941
			Полиорганная недостаточность	0,932
Антиаритмическая активность	0,882		Психомоторные нарушения	0,828
			Увеличение веса	0,757
			Слабость	0,723
Антагонист интерлейкина	0,931	Ламотриджин – 2	Изменение цвета ногтей	0,857
Противовоспалительное действие	0,925		Тремор конечностей	0,850
Ингибитор высвобождения фактора некроза опухоли α	0,920		Экстрапирамидные нарушения	0,758
Антагонист интерлейкина - 1	0,913		Риск кровотечения	0,739
Противовирусное действие (вирус гриппа А)	0,958		Ламотриджин – 3	Полиорганная недостаточность
Анксиолитический эффект	0,784	Эритроцитарная аплазия		0,929
Анксиолитический эффект	0,923	Ламотриджин – 4	Полиорганная недостаточность	0,939
Противоаритмическое действие	0,830		Эритроцитарная аплазия	0,928
Антисеборейный эффект	0,766		Психомоторные нарушения	0,865
Анксиолитический эффект	0,803	Ламотриджин – 5	Тремор конечностей	0,826
			Полиорганная недостаточность	0,778

Примечание: в таблице отражены эффекты и виды токсичности, имеющие $P_a > 0,7$.

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Наличие ряда важнейших клинических эффектов в виртуальных производных «Ламотриджин – 1», «Ламотриджин – 2», «Ламотриджин – 3», «Ламотриджин – 4» референсной молекулы фармакологического препарата «Ламотриджин», не обладающего в исходной версии представленными эффектами, требовало дополнительной оценки уровня токсичности (LD_{50} , GHS-класс токсичности). Класс токсичности оценивался по 6-балльной

шкале, где уровень 1 – наиболее токсичная молекула, а уровень 6 – наиболее безопасная молекула. Проверка была осуществлена в онлайн-версии виртуальной лаборатории ProTox. Результаты проведенной оценки представлены в таблице 3. Интерпретация полученных результатов комбинировалась с визуальным аналитическим классификатором.

Таблица 3

**Результаты проверки параметров активной и неактивной токсичности
в виртуальной лаборатории ProTox**

Виртуальные молекулы	Прогнозируемый LD ₅₀ с точностью прогнозирования (%)	GHS-класс токсичности (1 – 6)	Отчёт о модели нетоксичных параметров	Отчёт о модели токсичности с вероятностью возникновения (%)
Ламотриджин – 1	640 мг/кг (69,26%)	4	Нефротоксичность (88%)	Гепатотоксичность (76,0%)
			Кардиотоксичность (92%)	Нейротоксичность (85,0%)
			Мутагенность (65%)	ВВВ (77,0%)
Ламотриджин – 2	300 мг/кг (12,0%)	3	Гепатотоксичность (71,0%)	Нейротоксичность (70,0%)
			Нефротоксичность (79,0%)	Экотоксичность (82,0%)
			Кардиотоксичность (73,0%)	Цитохром СУР2С19 (75,0%)
			Респираторная активность (71,0%)	Цитохром СУР2С9 (80,0%)
			Иммунотоксичность (96,0%)	Канцерогенность (59,0%)
Ламотриджин – 3	706 мг/кг (23,0%)	4	Нефротоксичность (71,0%)	Гепатотоксичность (71,0%)
			Кардиотоксичность (81,0%)	Респираторная токсичность (77,0%)
			Иммунотоксичность (95,0%)	ВВВ (71,0%)
Ламотриджин – 4	225 мг/кг (12,0%)	3	Кардиотоксичность (77,0%)	ВВВ (72,0%)
			Иммунотоксичность (90,0%)	Нейротоксичность (58,0%)
			Цитотоксичность (72,0%)	Респираторная токсичность (58,0%)

Примечание: ВВВ (Blood–Brain Barrier) – токсичность, вызванная прохождением через гематоэнцефалический барьер. Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Отчёт о модели нетоксичных параметров показывал вероятность отсутствия представленных эффектов в смоделированной молекуле и был отмечен зеленым цветом, как безопасный. Отчёт о токсичности с вероятностью возникновения анализировался в процентах, а также визуально классифицировался на наиболее активные эффекты, отмеченные красным цветом, и менее активные эффекты, отмеченные розовым цветом.

Проведенная проверка на определение биологической активности и токсичности в виртуальной лаборатории ProTox позволила выявить одну смоделированную молекулу «Ламотриджин – 1» с высокой точностью предварительного прогнозирования (69,26%) и низким GHS-классом токсичности (4 класс). В результате второго этапа последовательного скрининга был выявлен финальный кандидат, соответствующий всем требованиям совокупных критериев безопасности, токсичности и фармакологического профиля. Данная молекула участвовала в третьем этапе скрининга в онлайн-сервисе admetSAR для определения уровня метаболических параметров системы ADME (всасывание, распределение, метаболизм, всасывание). Дополнительно в рамках исследования в программе admetSAR производилась оценка смоделированной молекулы на токсичность (ADMET – параметры). Функциональные возможности программы admetSAR подразумевали разнообразный список исследуемых параметров биодоступности, но при анализе авторы ориентировались на наиболее распространённые показатели, такие как: Caco-2; %F, BBB; PPB; MATE; P – gp; CYP2C19, CYP2D6; Cl_r; T^{1/2}. Результаты, полученные в ходе третьего этапа кейс-исследования молекулы «Ламотриджин – 1», представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты оценки ADMET-параметров онлайн-прогнозирования «Ламотриджин – 1» в программе admetSAR

Параметры	Визуальный классификатор регрессии	Полученные значения (%)
Всасывание (Absorption)		
Проницаемость кишечного эпителиального барьера (Caco-2)		63,6
Пероральная биодоступность (%F)		89,3
Распределение (Distribution)		
Токсичность, вызванная прохождением через гематоэнцефалический барьер (BBB)		74,6
Связывание с белками плазмы (PPB)		92,0
Активные переносчики лекарств и токсинов (MATE)		6,5
Ингибиторы и субстраты P-гликопротеина (P – gp)		30,3
Метаболизм (Metabolism)		

Ингибиторы и субстраты CYP человеческого цитохрома P450 (CYP2C19)		38,7
Ингибиторы и субстраты CYP человеческого цитохрома P450 (CYP2D6)		7,7
Экскреция (Excretion)		
Почечный клиренс (Clr)		27,9
Период полувыведения ($T^{1/2}$)		35,06
Токсичность (Toxicity)		
Репродуктивная токсичность		46,0
Нефротоксичность		84,8
Риск эндокринных нарушений (AR)		10,8

Примечание: красный – вероятность возникновения [0,7–1,0]; оранжевый – вероятность возникновения [0,3–0,7]; зеленый - вероятность возникновения [0–0,3]. Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Полученные результаты исследования позволили оценить молекулу «Ламотриджин – 1» с позиции изучения ключевых параметров биодоступности молекулы. Для представленной молекулы уровень нефротоксичности составил 84,8%, что свидетельствовало о недопустимом уровне риска для дальнейшего синтеза созданной молекулы.

Проведенное исследование в онлайн-сервисах позволило быстро и с высокой долей вероятности оценить смоделированную молекулу с позиции биологических и токсических параметров, а также оценить возможность её дальнейшего синтеза для проведения экспериментальной проверки на лабораторных животных.

Заключение. Каскадное кейс-исследование позволило выявить положительные и негативные стороны использования онлайн-сервисов для прогнозирования *in silico* безопасности смоделированных молекул. К положительным сторонам относились: эргономичность, доступность и быстрота исследования, не сопровождающаяся финансовыми затратами на предварительное тестирование. Негативные стороны были выражены необходимостью постоянной актуализации информации о молекулах в открытых базах данных и необходимостью использования для дальнейшего анализа специализированных программ и ПО, позволяющих провести комплексную оценку для более чем 100 молекул за один раз. Полученные данные свидетельствуют о необходимости создания актуального алгоритма оценки онлайн-сервисов, с целью выявления сервисов с высокой доказательной базой и эргономичностью использования.

Список литературы

1. Старикова А. А., Габитова Н. М., Цибизова А. А., Озеров А. А., Тюренков И. Н., Башкина О. А., Самотруева М. А. Изучение антимикробной активности новых производных хиназолин-4(3н)-она по отношению к *Escherichia Coli* и *Klebsiella Pnevmoniae* // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17 (1). С. 60-71. DOI: 10.48612/agmu/2022.17.1.60.71.
2. Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Озеров А. А. Самотруева М. А., Тюренков И. Н. Оценка острой токсичности нового пиримидинового производного // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16 (1). С. 82-87. . DOI: 10.17021/2021.16.1.82.87. EDN: DBUUEQ.
3. Banerjee P., Kemmler E., Dunkel M., Preissner R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals // *Nucleic Acids Res.* 2024. Т. 52 (1). С. W513-W520. DOI: 10.1093/nar/gkae303.
4. Drwal M. N., Banerjee P., Dunkel M., Wettig M .R., Preissner R. ProTox: a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity // *Nucleic Acids Res.* 2014. Т. 42. С.W53-W58. DOI: 10.1093/nar/gku401.
5. Dulsat J., López-Nieto B., Estrada-Tejedor R., Borrell J. I. Evaluation of Free Online ADMET Tools for Academic or Small Biotech Environments // *Molecules.* 2023. Т. 28 (2). С. 776 . DOI: 10.3390/molecules28020776.
6. Gu Y., Yu Z., Wang Y., Chen L., Lou C., Yang C., Li W., Liu G., Tang Y. admetSAR3.0: a comprehensive platform for exploration, prediction and optimization of chemical ADMET properties // *Nucleic Acids Res.* 2024. Т. 52 (1). С. W432-W438. DOI: 10.1093/nar/gkae298.
7. Kumar S. D., Rajasekaran A., Kumar K. S. Insilico toxicity prediction by using ProTox-II computational tools // *Asia Pac J. Pharmacother Toxicol.* 2024. Т. 4. С. 41-46. DOI: 10.32948/ajpt.2024.07.22
8. Lagunin A. A., Dubovskaja V. I., Rudik A. V., Pogodin P. V., Druzhilovskiy D. S., Glorizova T. A., Filimonov D. A., Sastry N. G., Poroikov V. V. CLC-Pred: A freely available web-service for in silico prediction of human cell line cytotoxicity for drug-like compounds // *PLoS One.* 2018. Т.13(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0191838.
9. Marin D. E, Taranu I. Using In Silico Approach for Metabolomic and Toxicity Prediction of Alternariol // *Toxins (Basel).* 2023. Т. 15 (7). С. 421. DOI: 10.3390/toxins15070421
10. Silva G. W. S. E., Marques A. M., Sampaio A. L. F. Anticancer Effects of Withanolides: In Silico Prediction of Pharmacological Properties // *Molecules.* 2025. Т. 30 (11). DOI: 10.3390/molecules30112457.

11. Wu F., Zhou Y., Li L., Shen X., Chen G., Wang X., Liang X., Tan M., Huang Z. Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development // *Front Chem.* 2020. T. 8. C. 726. DOI: 10.3389/fchem.2020.00726.
12. Xiong G., Wu Z., Yi J., Fu L., Yang Z., Hsieh C., Yin M., Zeng X., Wu C., Lu A., Chen X., Hou T., Cao D. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties // *Nucleic Acids Res.* 2021. T. 49(1). C.W5-W14. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>
13. Yergaliyeva E., Bazhykova K., Abeuova S., Vazhev V., Langer P. In silico drug-likeness, biological activity and toxicity prediction of new 3,5-bis(hydroxymethyl)tetrahydro-4H-pyran-4-one derivatives // *Chemical Bulletin of Kazakh National University.* 2022. T. 107(4). C. 14-20. DOI: 10.15328/cb1272.
14. Wei Y., Li S., Li Z., Wan Z., Lin J. Interpretable-ADMET: a web service for ADMET prediction and optimization based on deep neural representation // *Bioinformatics.* 2022. T. 38 (10). C. 2863-2871. DOI: 10.1093/bioinformatics/btac192.
15. Yi J. C., Yang Z. Y., Zhao W. T., Yang Z. J., Zhang X. C., Wu C. K., Lu A. P., Cao D. S. ChemMORT: an automatic ADMET optimization platform using deep learning and multi-objective particle swarm optimization // *Brief Bioinform.* 2024. T. 25 (2). DOI: 10.1093/bib/bbae008.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.