

А.И. Андреев, Д.Ю. Апушкин, И.П. Булатов, П.С. Мащенко, Т.Л. Малкова, К.И. Стерн

К ВОПРОСУ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СХОДСТВА ПРИ РЕШЕНИИ ЗАДАЧ ХИМИКО–ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

В статье предложено применение инструментального комплекса, включающего группу фотопечатающих разных типов, метрику Танимото, неметрическое многомерное шкалирование, и ранговую классификацию – для оперативного анализа структурного сходства в рамках естественных либо юридически значимых химических групп, на примере группы веществ фенциклидинового ряда. Воспроизводимость, частичная вербализуемость, и независимость численного результата парных расстояний от состава исходного пула – основные положительные характеристики предложенного инструментального комплекса

Ключевые слова: химическое сходство, многомерное шкалирование, химико-фармакологическая экспертиза, фотопечатающие, расстояние Танимото

A. I. Andreyev, D.Yu. Apushkin, I.P. Bulatov, P.S. Mashchenko, T.L. Malkova, K. I. Stern

TO THE QUESTION OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF CHEMICAL SIMILARITY AT THE SOLUTION OF PROBLEMS OF CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL EXAMINATION

The article provides the use of a tool set comprising a group of different fingerprint types, Tanimoto metric, nonmetric multidimensional scaling, and the rank classification - for operational analysis of structural similarity within the natural or legally significant chemical groups on the example of a group of the phencyclidine's family. Reproducibility, partly verbalizability and the independence of the numerical results of paired distances from the composition of the starting pool - the main positive features of the proposed tool set

Keywords: chemical similarity, multidimensional scaling, chemical and pharmacological expertise, fingerprints, Tanimoto distance

Введение

Одной из фундаментальных основ медицинской химии и сопряжённых с ней дисциплин является принцип подобия свойств, сформулированный Джонсоном и Маггиорой (Johnson, Maggiora, 1990): подобные химические соединения обладают подобными свойствами. Хотя эта гипотеза не всегда оказывается справедливой (Kubinyi, 1998), она может играть роль «первичной гипотезы» при описании новых структур, и имеет большое значение в современных подходах к анализу и прогнозированию свойств химических соединений, дизайну новых соединений с заранее заданными свойствами, при поиске новых лекарственных препаратов.

При выполнении сравнительных исследований веществ (и групп веществ) особую значимость приобретает установление не только качественного, но и количественного, объективизированного сходства химических структур.

Одной из точек приложения методов сравнения двух и более химических молекул для описания их химического «сходства» является понятие «аналог наркотического средства и психотропного вещества» (далее в тексте – аналог НС и ПВ). Отметим, что в Федеральном законе от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» в рамках формулировки определения аналогов, как веществ «...химическая структура и свойства которых сходны с химической структурой и со свойствами наркотических средств и психотропных веществ...», требуется (в том числе) определить меру схожести химических соединений, т.е. фактически требуется решить именно эту задачу – объективное/содержательное определение каждого из этих сходств. Таким образом, при отнесении вещества к аналогу наркотического средства встаёт вопрос корректного, воспроизводимого определения молекулярного подобия, и в рамках данной статьи

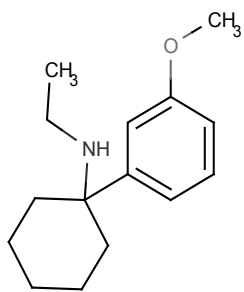
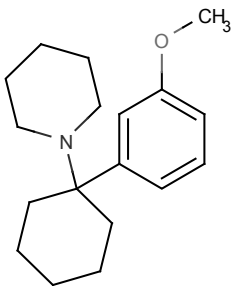
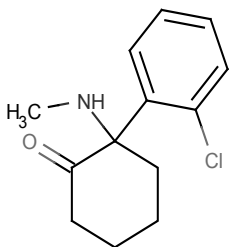
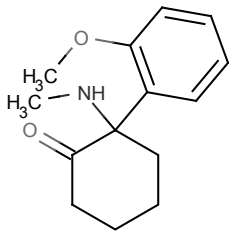
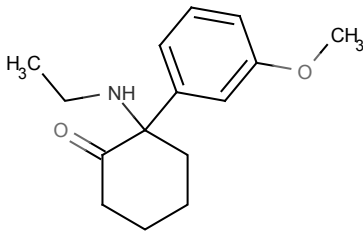
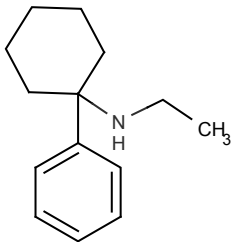
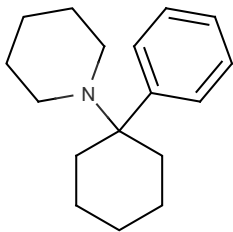
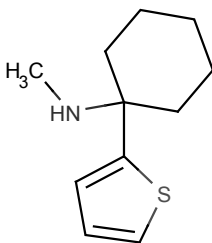
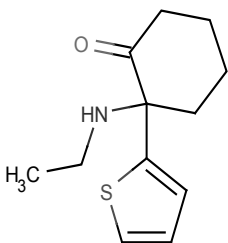
 3-MeO-PCE	 3-MeO-PCP	 Ketamine
 Methoxyketamine	 Methoxetamine	 PCE
 PCP	 TCM	 Tiletamine

Рисунок 1. Структурные формулы обсуждаемого сета веществ ряда фенциклидина

мы рассмотрим именно вопрос установления химического сходства.

Для выполнения описаний и воспроизводимых сравнений молекул применяются так называемые дескрипторы, причём описание может быть векторным либо графовым. Для выполнения основанного на подобию сравнения *in silico* химических структур применяются молекулярные скрины (структурные ключи), либо молекулярные отпечатки пальцев ("fingerprints") фиксированного или переменного размера. Скрины и молекулярные отпечатки пальцев могут быть составлены на основе как двумерной топологической информации о молекулярной связности и других одно- и двумерных параметрах молекул, так и на информации о пространственном строении молекул. Отпечатки пальцев ("fingerprints", "фингерпринты") суть разновидность бинарных дескрипторов. Для работы с «небольшими» химическими базами данных достаточны структурные ключи с небольшой информационной ёмкостью, например, такие как MDL (www.mayachemtools.org, 2014), однако для эффективной работы с большими базами данных предпочтительно использовать обладающие большей информационной плотностью молекулярные отпечатки пальцев. Одной из наиболее распространенных мер подобия для структур, представленных при помощи молекулярных «отпечатков пальцев», является коэффициент Жаккара/Танимото (Nikolova,

Jaworska, 2003). Две химические структуры обычно считаются подобными, если индекс Танимото достигает значений 0.66 – 0.9, в зависимости от типа отпечатка пальца молекулы, но не менее 0.5.

В рамках данной статьи нами рассмотрено применение инструментального комплекса, включающего несколько типов фингерпринтов, описывающих различные аспекты химической реальности – в качестве описательных средств, расстояние Танимото – в качестве базовой метрики, многомерное шкалирование – для визуализации отношений химического сходства/различия в исследуемой группе, и ранговые оценки – для классификации полученных оценок схожести. В целом данный инструментальный комплекс позволяет выполнить количественное описание химического разнообразия в рамках исследуемой группы, и определить ближайшие структуры, обобщив результаты, полученные на основе различных описательных средств.

Такие химические группы, как «фенциклидиновый ряд», могут рассматриваться в разных терминах и «системах координат», основанных как на структурных/функциональных различиях, так и с точки зрения юридической квалификации. Так, например, в настоящий момент в Список I Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, утвержденного постановлени-

ем Правительства № 681 от 30.06.1998 г. (с изменениями и дополнениями) включены РСР («Фенциклидин»), 3-МеО-РСР, РСЕ, 3-МеО-РСЕ, Methoxyketamine («1-Фенилциклогексил-амин и его производные, за исключением производных, включенных в качестве самостоятельных позиций в перечень») и Methoxetamine («Метоксетамин [2-(3-метоксифенил)-2-(этиламино)циклогексанон] и его производные, за исключением производных, включенных в качестве самостоятельных позиций в перечень»), а вещество Ketamine («Кетамин») относится к Списку II «Список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в РФ ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ».

Относительно недавно в нелегальном обороте в России появилось вещество Tiletamine (Тилетамин). Препараты для использования человеком, содержащие в своём составе тилетамин, а также фармацевтическая субстанция тилетамина, в России не зарегистрированы в Государственном реестре лекарственных средств и соответственно, не разрешены к применению для человека. Рассматривая функциональную классификацию психоактивных веществ (McKim, 2002), мы можем увидеть, что вещества ряда фенциклидина, как правило, относятся к так называемым диссоциатам с успокаивающим эффектом (пересечение депрессантов и диссоциативных галлюциногенов на диаграмме Эйлера – Венна).

Не все вещества этой группы имели установленный юридический статус на момент написания статьи. Кроме того, небольшое разнообразие находящихся в активном нелегальном обороте веществ делает эту группу удобным модельным объектом.

Материалы и методы

Химические вещества - представители группы.

Вещества фенциклидинового ряда можно отнести к группе арилциклогексиламинов.

в соответствии с номенклатурой IUPAC: “3-МеО-РСР” = (1-[1-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl]-piperidine); “Ketamine” = ((RS)-2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone); “Methoxyketamine” = (2-(2-Methoxyphenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone); “Methoxetamine” = ((RS)-2-(3-methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone); “РСЕ” = (N-ethyl-1-phenylcyclohexylamine); “РСР” = (1-(1-phenylcyclohexyl)piperidine); “ТСМ” = (N-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexan-1-amine); “Tiletamine” = (2-ethylamino-2-(2-thienyl)cyclohexanone).

Способы расчёта

Расчёт химического подобия включает в себя выполнение группы вычислительных экспериментов, и применяемые способы расчёта в данном случае удобно рассматривать по фазам экспертной работы, которые могут быть выделены следующим образом: предварительный этап, первичная оценка, и комплексный анализ разнообразия в группе.

Предварительный этап

1) Получение цифровых моделей каждой из структур, принимающих участие в анализе. При необходимости сет веществ может включать все вещества Списка 1, либо другую юридически или научно значимую единицу.

2) Выполнение “решения” структур, т.е. определения трёхмерных конфигураций молекул.

Оперативная/первичная оценка разнообразия в исследуе-

мой группе: применение структурных ключей MACCS-166

Построение обзорной схемы взаимного положения веществ при анализе «зоны интереса» - эффективный инструмент экспертной проверки полноты и корректности исходных данных – цифровых моделей исследуемого сета молекул.

Наиболее удобным средством быстрого получения такой схемы, на наш взгляд, является ординирование по результатам описания молекул посредством ключей MACCS-166 в данной работе обусловлено тем, что это один из наиболее отработанных стандартов для медицинской химии (McGregor, Pallai, 1997 и др.), относительно прост, компактен, и является открытым; это обеспечивает возможность вербализации значений отдельных дескрипторов, и дискриминирующих признаков для описания разнообразия группы в целом.

Ключ к стандарту MACCS-166 – это 166 битовых (булевых) молекулярных характеристик, каждую из которых можно представить в виде ответа на вопрос да/нет. Из этих ответов формируются битовые строки, где каждый бит является значением конкретной характеристики. Сравнение битовых строк выполнялось с помощью метрики Танимото: для каждой из молекул была рассчитана соответствующая характеристика, а по этим 166-битным характеристикам – расстояние Танимото.

Применение матрицы расстояний «каждый с каждым» позволяет как ранжировать изучаемые структуры (например, определить, какие пары структур наиболее близки), так и построить эффективную (предварительную!) визуализацию посредством метода многомерного шкалирования (ММШ), причём предпочтительными являются именно более робастные процедуры неметрического ММШ.

Комплексный анализ разнообразия в исследуемой группе: применение набора разнородных описательных средств

3) Применение описательных средств (фингерпринтов, дескрипторных наборов), необходимых и достаточных для индивидуальной характеристики каждой структуры, входящей в исследуемый массив. При этом:

- Описательные средства должны быть взаимодополняющими, т.е. описывать разные аспекты химической реальности.
- Описательные средства, наряду с инструментами с высокой информационной плотностью, не поддающимися либо слабо поддающиеся непосредственному экспертному анализу (например, фингерпринты типа “Extended”), должны включать и открытые стандарты, содержащие вербализуемые характеристики (например, стандарт MACCS-166).

4) Расчёт на основе указанных индивидуальных описаний матриц попарных расстояний, выяснение ближайших (в смысле количественных мер подобия) структур.

5) Установление сходимости результатов различных методов, формулирование выводов посредством процедур взвешивания, голосования либо ранговых статистик.

6) Визуализация результатов с применением аппарата многомерного шкалирования.

7) В случае сохранения неопределённости для веществ некоторой небольшой окрестности исследуемого вещества в признаковом пространстве целесообразно рассчитывать пофрагментное соответствие, рассчитываемое на основе фрагментирования именно этой локальной группы субстанций. Значительные вычислительные затраты и априорная односторонность такого подхода делают его пригодным для окончательного снятия неопределённости, но безусловно

Название атомарной конструкции в нотации MACCS	Номер бита в нотации MACCS 166	Расшифровка (вербализация признака)
"ACH2QH"	82	Любой химический элемент + CH2+ гетероатом + атом водорода
"XIA\$A"	87	Атом галогена +цепная/нециклическая связь + любой химический элемент + циклическая связь + любой химический элемент
"ACH2N"	100	Любой химический элемент + CH2 + атом азота
"CL"	103	Атом хлора
"XA(A)A"	107	Галоген + любой химический элемент + (любой химический элемент) + любой химический элемент
"Onot%A%A"	113	Атом кислорода + неароматическая связь + любой химический элемент + ароматическая связь + любой химический элемент
"CH3CH2A"	114	Этильный радикал + любой химический элемент
"CH3ACH2A"	116	Метильный радикал + любой химический элемент + любой химический элемент + CH2 + любой химический элемент
"AIOIA"	126	Любой химический элемент + нециклическая связь + атом кислорода + нециклическая связь + любой химический элемент
"X (HALOGEN)"	134	Атом какого-либо галогена
" QCH2A > 1 (&...)"	138	Гетероатом+CH2+больше двух любых химических элементов
" CH3 > 1"	149	Больше одного метильного радикала
"QCH2A"	153	Гетероатом+ CH2 + любой химический элемент
"C-O"	157	Одинарная связь атома кислорода с атомом углерода
"O >1"	159	Больше одного атома кислорода

Таблица 1. Характеристики алфавита MACCS, по которым наблюдаются различия между кетамином и метоксетамином

непригодным для глобального поиска.

Таким образом, для установления химической аналогичности необходимо выполнение следующих условий:

- определение ближайшей структуры из Списка 1 (или его производного) или другой юридически значимой единицы;
- медианное значение оценок химического сходства этого вещества с исследуемым веществом, полученных на основе разных методов, к этой веществу больше 0,5.

Дополнительно может быть проверена пространственная топологическая принадлежность к компактной области признакового пространства, содержащего структуры (КОППСС) юридически значимой единицы. Пространство признаков может быть сокращено до размерности 2 в целях эффективной визуализации.

На каждой фазе определения химического подобия эксперт по мере возможностей контролирует данные и результаты расчётов на основе своих знаний в предметной области, и на основе сообщений, возвращаемых программным обеспечением.

Применённые вычислительные средства

В качестве описательных молекулярных характеристик были использованы отпечатки следующих типов: «standard» (Daylight Theory Manual, 2011.), «extended» (Leander Schietgat et al, 2013; Ozgur Demir-Kavuk, 2011), «graph» (slideshare.net, 2014; Ozgur Demir-Kavuk, 2011), «hybridization» (Rajarshi Guha, 2011), 5. «Estate» (Butina, D., 2004), «Klekota and Roth» (Justin Klekota et al, 2008), «shortestpath» (Asad Rahman, 2012).

Основные расчёты выполнялись в системе R (R Core Team, 2014), расчёты выполнялись на основе интерфейса CDK, программного комплекса ChemAxon, ресурсов <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, <http://ncbi.com/> и др.

Результаты и обсуждение

Вербализация результатов оперативного анализа

Одним из преимуществ применения компактных отпечатков является возможность явной вербализации результатов, под которой понимается способность выразить средствами естественного языка, что может иметь принципиальное значение при обсуждении результатов вычислительного эксперимента и согласовании мнений нескольких экспертов.

	3-MeO-PCE	3-MeO-PCP	Ketamine	Methoxy-ketamine	Metoxe-tamine	PCE	PCP	TCM	Tiletamine
3-MeO-PCE	1,000								
3-MeO-PCP	0,600	1,000							
ketamine	0,583	0,462	1,000						
Methoxy-ketamine	0,714	0,440	0,810	1,000					
Metoxe-tamine	0,800	0,588	0,700	0,761	1,000				
PCE	0,750	0,432	0,523	0,615	0,600	1,000			
PCP	0,404	0,692	0,429	0,404	0,471	0,500	1,000		
TCM	0,512	0,383	0,468	0,512	0,423	0,600	0,372	1,000	
Tiletamine	0,600	0,481	0,647	0,667	0,745	0,578	0,480	0,587	1,000

Таблица 2. Матрица химического сходства в группе

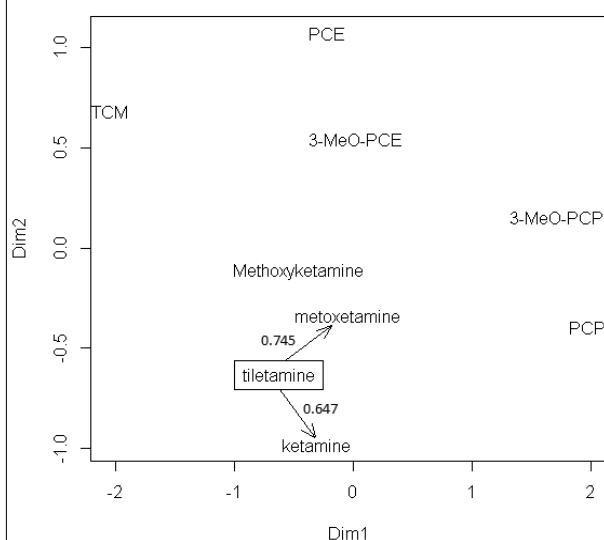


Рисунок 2. Ординация результатов многомерного шкалирования в пространстве двух первых главных координат. По оси абсцисс и ординат - первая и вторая главные координаты, соответственно

Проиллюстрируем вербальную дешифровку сравнения молекул кетамина и метоксетамина: табл. 1. Видно, что в данном случае в основном дискриминирующие характеристики были представлены конкретными кислород- и галогенсодержащими субмолекулярными конструкциями.

Отметим, что эффективная вербализуемость — не норма, а достаточно редкий признак информационно насыщенных молекулярных характеристик, характерный лишь для относительно простых и обязательно открытых (т.е. с прозрачным значением каждого бита) систем молекулярных описаний.

Расчёт матрицы сходства

В результате расчёта попарных соответствий битовых строк была получена следующая матрица сходства (Сёмкин, 1979). Применена метрика Танимото, значение “1” указывает на отсутствие отличий, значение “0” указывает на отсутствие сходства.

Размерность таблицы — 9 веществ. Если исключить сравнения каждого вещества с самим собой, то среднее значение сходства в группе $\approx 0,565$, медианное $\approx 0,581$, минимальное $\approx 0,372$ (пара РСР/ТСМ), максимальное $\approx 0,810$ (пара Ketamine/Methoxyketamine).

Отметим, что тилетамин обладает более значительным сходством с метоксетаминном (веществом из Списка I), чем с кетамином (веществом из Списка II). Таким образом, один из этапов количественного установления химической аналогичности (назовём его «оперативным», либо «первичным» анализом) можно считать завершённым с однозначным, воспроизводимым результатом.

Ординация индивидуальной матрицы

После проецирования результатов неметрического многомерного шкалирования на плоскость двух первых главных координат можно рассмотреть взаимное положение веществ всей группы. Ясно, что для описания компактных групп большого объёма битовой глубины в 166 бит может быть недостаточно, однако для большинства практических задач в целях установления аналогичности она является приемлемой.

При рассмотрении ординирования становится понятно,

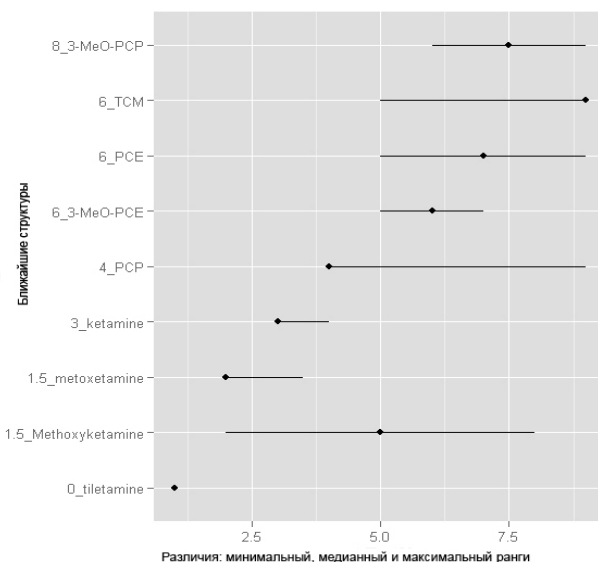


Рисунок 3. Сведение результатов расчётов химического сходства на основе различных описательных средств

почему возникают предположения об аналогичности тилетамина кетаминому: в данном случае тилетамин действительно оказывается на границе «облака», описывающего группу, в непосредственной близости от кетамина. Однако, с точки зрения расчёта соответствий фингерпринтов методом Танимото по библиотеке MACCS-166, тилетамин характеризуется минимальным химическим расстоянием именно до вещества метоксетамина.

Обобщение данных, полученных различными методами

Для уверенной констатации минимальности различий с каким-то из веществ (например, поименованных в Списке либо являющихся частью исследуемого сета) целесообразно воспользоваться также дополнительными расчётами расстояний на основе других типов описаний. Одним из ключевых вопросов такого подхода является эффективное «сведение» результатов, полученных в результате различных процедур, в единый вывод.

Описательные средства

Для индивидуальной характеристики каждой структуры, входящей в исследуемый массив были применены описательные средства, представленные в табл. 3. Результат сочетанного применения перечисленных в таблице 3 описательных средств отражен в рис. 3.

Применение ранговых оценок для снижения метод-зависимой неопределённости

Для «сведения» результатов расчётов, выполненных на основе различных описательных средств необходимы критерии, обладающие достаточной робастностью для исключения случайных аномалий, и одновременно достаточной чувствительностью для однозначного определения ближайшей структуры. Такими критериями может быть комплекс из минимального, медианного и максимального рангов отличий каждого из веществ сета от исследуемого вещества. Результаты расчётов для тилетамина в контексте исследуемого сета веществ представлены на рис. 3.

Медианный ранг различий, равный единице, соответствует собственно тилетамину, и означает сравнение структуры с самой собой.

Тип отпечатка пальца	Глубина битов	Информационная основа
Standard	1024	рассматривает молекулярные пути заданной длины
Extended	1024	принимает во внимание кольца и свойства атомов
Graph	1024	принимает во внимание информацию о связности (узлы, связи, атомный номер, порядок)
Hybridization	1024	работает только с состояниями гибридизации
MACCS-166	166	библиотека избранных фрагментов небольшого размера
E-state	79	используется электротопологическое состояние атома, отражает наличие отсутствие электротопологических фрагментов
Klekota and Roth	4860	крупная библиотека избранных фрагментов
Shortestpath	1024	основан на информации о кратчайших путях (заранее заданной длины) по молекулярному графу.

Таблица 3. Средства признаков химических описаний

Порядок прочтения диаграммы при определении ближайшей структуры может быть таким:

- 1) минимальное значение ранга отличий; при равенстве либо близком значении минимального значения (0...2) -
- 2) медианное значение ранга отличий; при равенстве либо близком значении медианного значения (0...2) -
- 3) максимальное значение ранга отличий.

Максимальное значение химического сходства с телитамин в данном сете веществ демонстрирует метоксетамин, и телитамин может быть обоснованно признан химически наиболее схожим с ним веществом в рамках исследуемого сета, поскольку ближайшая структура определена (и относится к Списку I), медианное значение химического сходства, по результатам расчётов различными методами, составляет 0,592, что больше 0,5. (Это верно, если принять, данный сет действительно является ближайшей окрестностью телитамин в контексте КОППСС Списков I и II; в данной работе это принято а priori, лишь как пример).

Отметим, что решение для пары «тилетамин/метоксетамин» в данном случае практически инвариантны к методу описания, тогда как для пары «тилетамин/метоксикетамин» метод-зависимая неопределённость очень значительна, т.е. между методами существуют значительные «разногласия»; в данном случае, впрочем, указанная неопределённость не мешает принятию однозначного решения.

В более общей форме можно сказать, что определении «химическая структура и свойства которых сходны с химической структурой и со свойствами наркотических средств и психотропных веществ, психоактивное действие которых они воспроизводят» в химической части при применении обсуждаемых методов количественного анализа различия между понятиями «химическая структура» и «химические свойства» оказываются стёртыми, и под «свойствами» нужно понимать именно психоактивное действие. Юридическое понятие «аналогичности» одного вещества другому противоречит этимологии «сходства» в химическом контексте, определяя вещество как аналог одного вещества, тогда как достаточным для установления химической аналогичности является лишь принадлежность к компактной группе высоко схожих соединений, минимально включающей, конечно, лишь вещество-прообраз и анализируемое вещество, но потенциально включающей и другие близкие структуры. Понимание этого необходимо постольку, поскольку для обсуждаемых малых молекул возможно множество одноатомных перестановок и замен, в малой степени влияющих на общие свойства молекул. Таким образом, в рамках химической части химико-фармакологической экспертизы установление буквальной

«аналогичности» одного вещества другому бессмысленно, достаточно простого указания на количественные параметры их химической схожести, и на принадлежность к одной компактной группе.

Вариантом выхода с минимальными изменениями имеющейся практики могло бы быть нормативное закрепление количественного значения сходства, в рамках которого любая пара веществ в рамках группы с высоким уровнем внутригруппового сходства выше порогового должна быть признана «химическими» либо «структурными» аналогами. Пока этого не сделано, целесообразно в исследовательской и экспертной практике пользоваться эмпирически устанавливаемыми либо общепринятыми пороговыми значениями химического сходства.

Подведем итог: для признания одного вещества «химически схожим» с другим (варианты: «химически аналогичным», «структурно аналогичным») высокое значение меры парного химического соответствия является необходимым условием, а достаточным условием является лишь соответствие результатов нескольких расчётов на основе молекулярных характеристик, описывающих разные аспекты химической реальности, содержательность которых в рамках предметной области подтверждается экспертом. Химическое сходство является не парной, но групповой характеристикой, что необходимо учитывать, во избежание спорных ситуаций вокруг «большого химического сходства вещества «А» с веществом «В», а не «С», в рамках высоко компактных сетов - с высоким уровнем обобщённого сходства между элементами, (например, не менее 0,66)», встречающихся и в исследовательской, и в экспертной практике.

Выводы

1. Предложен инструментальный комплекс для экспертной и исследовательской работы, пригодный для количественного, оперативного и воспроизводимого определения химического сходства, включающий группу отпечатков разных типов, метрику Танимото, неметрическое многомерное шкалирование, и ранговую классификацию - для оперативного анализа структурного сходства в рамках естественных либо юридически значимых химических групп.

2. Воспроизводимость, частичная вербализуемость, учёт различных физико-химических свойств молекул, независимость численных значений парных расстояний от состава исходного пула - основные положительные характеристики основных описательных средств в составе предложенного инструментального комплекса.

3. Представляется вполне целесообразным применение структурных ключей MACCS-166 для первичного анализа структурного сходства в рамках химической группы.

4. Обсуждается противоречие юридического понятия «аналогичности» одного вещества другому и этимологии «сходства» в химическом контексте; обосновывается достаточность для установления «структурной» либо «химической» аналогичности лишь доказательства принадлежности к компактной группе высоко схожих соединений.

Использованные источники

1. Закон Российской Федерации "О наркотических средствах и психотропных веществах" от 10 декабря 1997 № 3 // Российская газета. 15.01.1998 г. № 7. с изм. и допол. в ред. от 25.11.2013.

2. Информационное письмо "«Методические подходы по отнесению соединений к «производным наркотических средств и психотропных веществ» в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 30 октября 2010 г. № 882»" от 25 ноября 2010 г. № 37/24 - 6968.

3. Постановление Правительства Российской Федерации "Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации" от 30.06.1998 № 681 // Российская газета. 17.07.1998 г. № 134. с изм. и допол. в ред. от 16.12.2013.

4. Сёмкин Б.И. Эквивалентность мер близости и иерархическая классификация многомерных данных // Иерархические классификационные построения в географической экологии и систематике. Владивосток: ДВНЦ АН СССР. 1979. С. 97-112.

5. Butina, D., Performance of Kier-Hall E-state Descriptors in Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) Studies of Multifunctional Molecules, *Molecules*, 2004, 9:1004-1009

6. Chemical Hashed Fingerprints // chemaxon.com URL: <http://www.chemaxon.com/jchem/doc/user/fingerprint.html> (дата обращения: 10.06.2014).

7. Cheminformatics // slideshare.net URL: <http://www.slideshare.net/baoilleach/cheminformatics-13581857> (дата обращения: 10.06.2014).

8. Class KierHallSmartsDescriptor // pele.farmbio.uu.se URL: <http://pele.farmbio.uu.se/nightly-1.3.0/cdk-javadoc-1.3.0/org/openscience/cdk/qsar/descriptors/molecular/KierHallSmartsDescriptor.html> (дата обращения: 10.06.2014).

9. Daylight Theory Manual. Aliso Viejo, California: Daylight Chemical Information Systems, Inc., 2011.

10. ECFP - Extended-Connectivity Fingerprints // chemaxon.com URL: <http://www.chemaxon.com/jchem/doc/user/ECFP.html> (дата обращения: 10.06.2014).

11. Faulon et al, The Signature Molecular Descriptor. 1. Using Extended Valence Sequences in QSAR and QSPR studies, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2003, 43, 707-720.

12. Guha R. et al. Exploratory analysis of kinetic solubility measurements of a small molecule library // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2011. – Т. 19. – №. 13. – С. 4127-4134.

13. Johnson A. M., Maggiora G. M. Concepts and Applications of Molecular Similarity // *Journal of Computational Chemistry*. 1992. №13.

14. Justin Klekota, Frederick P. Roth Chemical substructures that enrich for biological activity // *BIOINFORMATICS*. 2008. №24.

15. Kubinyi H. Similarity and Dissimilarity: A Medicinal Chemist's View // *Perspectives in Drug Discovery and Design*. 1998.

16. MACCSKeysFingerprints.pl // mayachemtools.org

URL: <http://www.mayachemtools.org/docs/scripts/html/MACCSKeysFingerprints.html> (дата обращения: 12.05.2014).

17. McGregor M. J., Pallai P. V. Clustering of Large Databases of Compounds: Using the MDL "Keys" as Structural Descriptors // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 1997.

18. McKim, William A *Drugs and Behavior: An Introduction to Behavioral Pharmacology* (5th Edition). – Prentice Hall, 2002. – P. 400.

19. Nikolova N., Jaworska J. (2003). «Approaches to Measure Chemical Similarity - a Review». *QSAR & Combinatorial Science* 22 (9-10): 1006-1026.

20. Ozgur Demir-Kavuk, Joerg Bentzien, Ingo Muegge and Ernst-Walter Knapp DemQSAR: predicting human volume of distribution and clearance of drugs. // *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 2011.

21. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

22. Schietgat L. et al. Comparing chemical fingerprints for ecotoxicology // *Proceedings of the 61st mes Journées Nationales de Chimie Informatique*. – 2013. – С. 20-21.

23. Shortest Path and Molecular Hashed Fingerprints // <http://chembioinfo.com/> URL: <http://chembioinfo.com/2012/07/23/> (дата обращения: 10.06.2014).

АВТОРЫ:

Андреев Александр Игоревич – м.н.с. научного отдела ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России.

Контактная информация: E-mail: alexandreev2@gmail.com

Апушкин Данила Юрьевич – аспирант кафедры токсикологической химии ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России.

Контактная информация: E-mail: apushkinjob@gmail.com

Булатов Илья Петрович – ассистент кафедры токсикологической химии ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России.

Контактная информация: E-mail: kaftox@gmail.com

Машенко Пётр Сергеевич – к.ф.н., ассистент кафедры токсикологической химии ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России.

Контактная информация: E-mail: petlya11@mail.ru

Малкова Тамара Леонидовна – д.ф.н, доцент, заведующий кафедрой токсикологической химии ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России, профессор.

Контактная информация: E-mail: kaftox@mail.ru

Стерн Кристина Ильинична – аспирант кафедры токсикологической химии ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России.

Контактная информация: E-mail: kriz01@mail.ru