

УДК 544.165:57.016.7:615.21

Г.П. Косінська ^{а, б}, Л.М. Огніченко ^а, А.Г. Артеменко ^а, М.Є. Кічова ^а,
Т.А. Сідельникова ^а, О.П. Лебідь ^б, В.Є. Кузьмін ^а

ВІДНОСНА РОЛЬ ПОЛЯРНИХ І НЕПОЛЯРНИХ ФАКТОРІВ СТРУКТУРИ РЕЧОВИН У ПРОЦЕСІ ЇХ ПРОНИКНЕННЯ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНИЙ БАР'ЄР

^а Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, м. Одеса, Україна
^б Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

В роботі показано, що аналіз відносної ролі полярних і неполярних факторів структури молекул дозволить проводити попередню приблизну оцінку можливості речовин перетинати гематоенцефалічний бар'єр. При використанні розроблених раніше комп'ютерних експертних систем, які базуються на QSAR/QSPR моделях, побудованих в рамках симплексного підходу, для вибірки з 614 різноманітних органічних сполук розраховано водну розчинність $\log Sw$ (модель полярного фактору), ліпофільність $\log P$ (модель неполярного фактору), характеристики проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр: $\log BB$, $\log PS$, $\log P_0^{PAMPA-ГЕБ}$, належність речовин до класів $BBB+$ або $BBB-$ і чи є сполука субстратом P-глікопротеїну (P-g1) або ні (no-P-g1). Аналіз розподілу точок відповідних молекул в координатах $\log P$, $\log Sw$ виявив, що для сполук з високою проникаючою здатністю ліпофільність і водна розчинність повинні бути приблизно у таких межах: $3 \leq \log P \leq 6$; $-5 \leq \log Sw \leq -1$. Для даних, які наведені у різних шкалах – безперервної і класифікаційної, розраховано коефіцієнт полузнакової кореляції R_{ss} , який дорівнює 0,93, що підтверджує узгодженість результатів прогнозу параметрів $\log BB$ і класифікації $BBB+/-$. Кількісно оцінено загальні тенденції класифікації досліджуваних сполук за класами $BBB+ / BBB-$ і P-g1/no-P-g1. Антибатний характер зв'язку даних двох класифікацій підкреслює знаковий коефіцієнт асоціації, який дорівнює $-0,35$.

Ключові слова: гематоенцефалічний бар'єр, структура молекул, PAMPA, ліпофільність, розчинність.

DOI: 10.32434/0321-4095-2023-149-4-51-57

Вступ

Одним з важливих тканинних бар'єрів є гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), вивчення проникності через який необхідно як для створення нових лікарських засобів, для яких центральна нервова система (ЦНС) є біомішенню, так і для розробки ефективних шляхів терапії захворювань головного мозку (хвороби Паркінсона, Альцгеймера, інсульту, раку мозку тощо) [1,2]. Завдяки складній структурі ГЕБ має низьку і виборчу проникність, але, незважаючи на це, все ж існує безліч механізмів проникнення в тканини мозку як гідрофільних, так і ліпофільних речовин.

Специфічність ГЕБ з фізіологічної точки зору являє собою надійний захист для тканин мозку, але в клінічному плані така вибірковість знижує ефективність проведеної медикаментозної терапії при різних захворюваннях ЦНС [1,3]. ГЕБ є фізіологічним бар'єром між кровоносною системою і ЦНС [4], який має подвійну функцію: регуляторну та захисну. ГЕБ виконує функцію високо селективного фільтру, через який з кровоносного русла у мозок надходять поживні речовини, а в зворотному напрямку виводяться продукти життєдіяльності нервової тканини. Але разом з тим, наявність ГЕБ ускладнює лікування багатьох захворювань ЦНС, тому що він не

© Г.П. Косінська, Л.М. Огніченко, А.Г. Артеменко, М.Є. Кічова, Т.А. Сідельникова, О.П. Лебідь, В.Є. Кузьмін, 2023



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

The relative role of polar and nonpolar factors of the structure of substance on the process of their penetration through the blood–brain barrier

пропускає цілу низку лікарських препаратів. За допомогою ГЕБ здійснюється виборча проникність в головний мозок нейромедіаторів і нейропептидів центральної дії. Крім того, однією з найважливіших функцій ГЕБ є збереження балансу концентрації іонів і необхідного обсягу рідини в головному мозку для створення оптимальних умов функціонування нейронів [4,5].

Проникнення речовин через ГЕБ може йти різними шляхами. Наявність щільних контактів між клітинами робить неможливим дифузію речовин через міжклітинний простір, залишаючи тільки пасивну дифузію і активний транспорт. Крім того, молекули, які проникли через ГЕБ, необов'язково затримуються в головному мозку, оскільки у мембранах ендотеліальних клітин міститься ряд ферментних систем (зворотних транспортерів), що викидають в просвіт капілярів як природні метаболіти і токсини, що є важливим в підтриманні гомеостазу та захисту мозку, так і подібні за структурою сполуки [6].

Одним з основних видів транспорту речовин через ГЕБ є пасивна дифузія, яка здійснюється за градієнтом концентрації з потоку крові в мозок без енергетичних витрат. Останнім часом приділяється велика увага значінню транспортних білків, які мають важливе значення в регуляції адсорбції, розподілу та екскреції багатьох речовин, в тому числі і лікарських засобів. Особливою формою дифузії через клітинну мембрану є полегшена дифузія. При цьому сполуки зв'язуються зі специфічним мембранним білком і переносяться на інший бік мембрани шляхом зміни конформації білка. Цей механізм є особливою формою ендоцитозу, який відбувається за градієнтом концентрації, як і вільна дифузія, і сприяє транспорту деяких монокарбоксильних кислот, амінокислот, пептидів [7]. Полегшена дифузія спрямована в напрямку простору (внутрішньо- або позаклітинного) з меншою концентрацією речовини і не вимагає витрат клітинної енергії.

На відміну від пасивного транспорту активний транспорт полягає в перенесенні речовин в простір з більшою концентрацією речовини і вимагає великих витрат клітинної енергії, одержуваної при розпаді молекул АТФ [2]. При активному транспорті речовин з кровоносного русла в тканину мозку говорять про приплив речовини (англ. *influx*), в зворотному напрямку – про відтік (англ. *efflux*). Першим ідентифікованим *efflux*-транспортером ГЕБ є Р-глікопротеїн (Р-*gp*) – білок клітинної мембрани, який

дозволяє підвищити виділення речовин, що транспортуються [8]. Збільшення кількості Р-*gp* і його субстратів має значення в різних бар'єрних системах організму, в тому числі і у ГЕБ.

Раніше [9,10] була продемонстрована можливість прогнозування показників проникнення речовин через ГЕБ за допомогою відповідних QSAR моделей, які реалізовані у вигляді комп'ютерної експертної системи.

Метою даної роботи було оцінити відносне значення неполярних і полярних факторів молекулярної структури, що впливають на можливість речовин перетинати ГЕБ. Як інтегроване оцінювання полярних факторів використовували водну розчинність, яка визначається електростатичними взаємодіями, водневим зв'язком тощо. Для оцінки неполярних факторів використали ліофільність ($\log P$).

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження була база даних з 614 різноманітних органічних сполук, серед яких переважна частина це потенційні і відомі лікарські препарати [10]. Слід зазначити, що база містить інформацію переважно щодо проникнення речовин через ГЕБ шляхом пасивної дифузії, при цьому розглядаються такі показники проникності речовин, як:

– $\log BB(\text{blood-brain}, \log(C_{\text{мозок}}/C_{\text{кров}}))$ – логарифм відношення концентрації досліджуваної речовини у головному мозку і плазмі крові при досягненні системою стаціонарного стану;

– $\log PS$ – логарифм добутку проникності і площі поверхні обміну, що є мірою переносу сполуки з крові у мозок та відображує ступінь проникнення речовини у мозок без відносного зв'язування з білками;

– $\log P_0^{\text{РАМРА-ГЕБ}}$ – логарифм пасивної проникності, отриманий за допомогою методу РАМРА (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay), який базується на використанні штучних небіологічних мембран;

– належність речовини до класу ВВВ+ або ВВВ–.

Крім того, в базі присутня інформація щодо проникності речовин через ГЕБ шляхом активного транспорту при зв'язуванні з Р-глікопротеїном, який виконує роль своєрідного насоса і є найбільш поширеним *efflux* (еффлюкс)-транспортером. В даному випадку розглядається належність сполуки до субстратів/ несубстратів Р-глікопротеїну (Р-*gl/no-P-gl*).

Проте не для всіх 614 сполук присутня експериментальна інформація щодо деяких показників проникності через ГЕБ. Для розрахунку

вище зазначених показників проникнення було використано експертну систему «AcrossBBB»¹ [10], що сформована на основі 2D QSPR моделей, побудованих за допомогою симплексного підходу представлення молекулярної структури [11,12] при аналізі зв'язку «структура-властивість» для показників $\log BB$, $\log PS$, $\log P_0^{\text{PAMPA-ГЕБ}}$, належності до певного класу: BBB+ або BBB- і субстрат Р-глікопротеїну або не субстрат.

Вочевидь, два таких протилежних фактора, як ліпофільність молекул (неполярний фактор) і розчинність їх у воді (полярний фактор+ водневі зв'язки), будуть в значній ступені визначати проникнення сполук через ГЕБ. Для всіх 614 молекул бази даних були використані розрахункові значення ліпофільності ($\log P$) і водної розчинності ($\log Sw$) з експертної системи «LipSol»².

Результати та їх обговорення

Безпосереднє порівняння експериментальних даних щодо параметрів проникнення через ГЕБ показало наступні результати для таких пар, як:

– $\log BB$ – $\log PS$: кількість загальних сполук (N_K) дорівнює 47, коефіцієнт кореляції (R) дорівнює 0,65;

– $\log PS$ – $\log P_0^{\text{PAMPA-ГЕБ}}$: $N_K=79$, $R=0,63$,

– для $\log BB$ – $\log P_0^{\text{PAMPA-ГЕБ}}$: $N_K=39$, $R=0,46$.

Відсутність тісного зв'язку між параметрами проникнення через ГЕБ свідчить про деякі особливості взаємодії молекул з ГЕБ, що характеризуються кожним з розглянутих параметрів.

Для отримання більш «опуклої» картини досліджуваних взаємодій був використаний увесь об'єм розрахункової інформації (дані щодо 614 сполук) з QSAR моделей для аналізу різних чинників, що визначають проникнення молекул через ГЕБ. З рис. 1 чітко видно загальні тенденції зміни (симбатність) показників проникнення ГЕБ при їхньому парному порівнянні.

На рис. 2 наведені контурні діаграми залежностей $\log BB=f(\log P, \log Sw)$, $\log PS=f(\log P, \log Sw)$, $\log P_0^{\text{PAMPA-ГЕБ}}=f(\log P, \log Sw)$. В результаті аналізу розподілу точок відповідних молекул у координатах $\log P$ – $\log Sw$ можна зробити висновок, що для сполук з високою проникаючою здатністю співвідношення між ліпофільністю і водною розчинністю повинні бути приблизно такі: $3 \leq \log P \leq 6$; $-5 \leq \log Sw \leq -1$.

Сполуки з максимальною проникаючою здатністю через ГЕБ мають $\log P \approx 5$; $\log Sw \approx -5$.

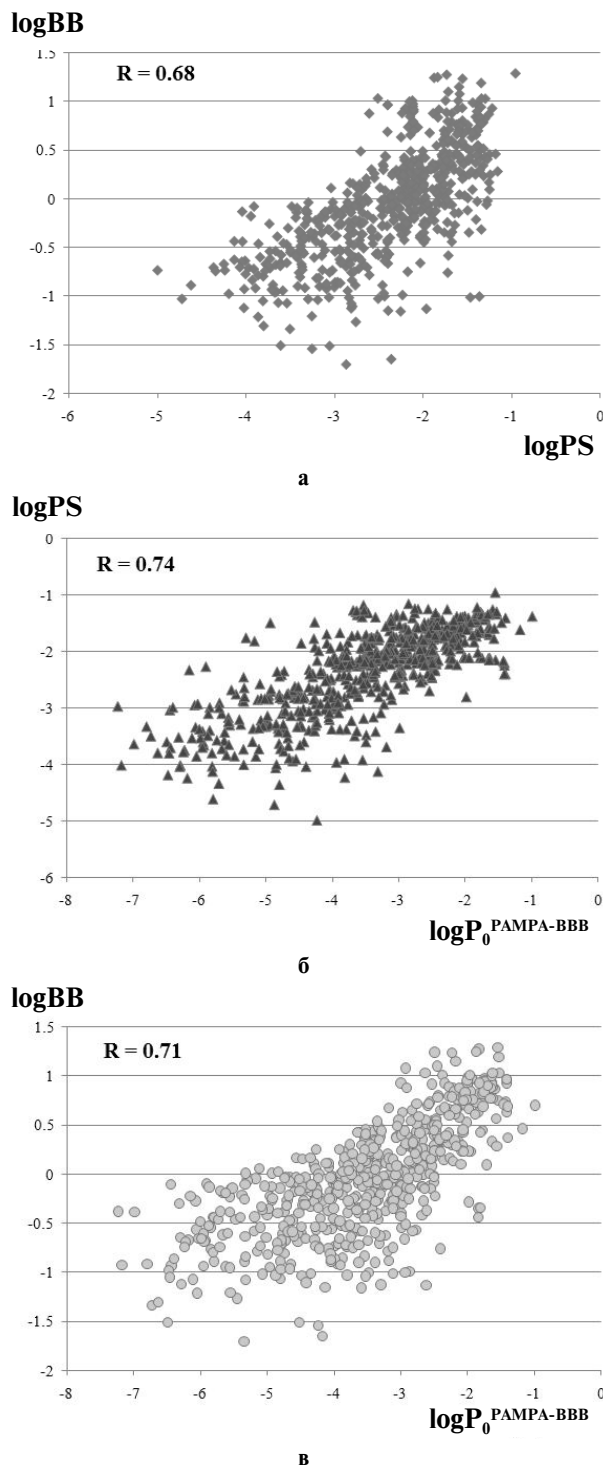


Рис. 1. Співвідношення різних показників проникнення сполук через ГЕБ: а – $\log BB$ – $\log PS$; б – $\log PS$ – $\log P_0^{\text{PAMPA-ГЕБ}}$; в – $\log BB$ – $\log P_0^{\text{PAMPA-ГЕБ}}$

¹ Інформація щодо вибірки досліджуваних сполук і експертної системи для розрахунку параметрів проникнення через ГЕБ доступна за посиланням <http://surl.li/gonzst>.

² LipSol доступна за посиланням <http://surl.li/goaaj>.

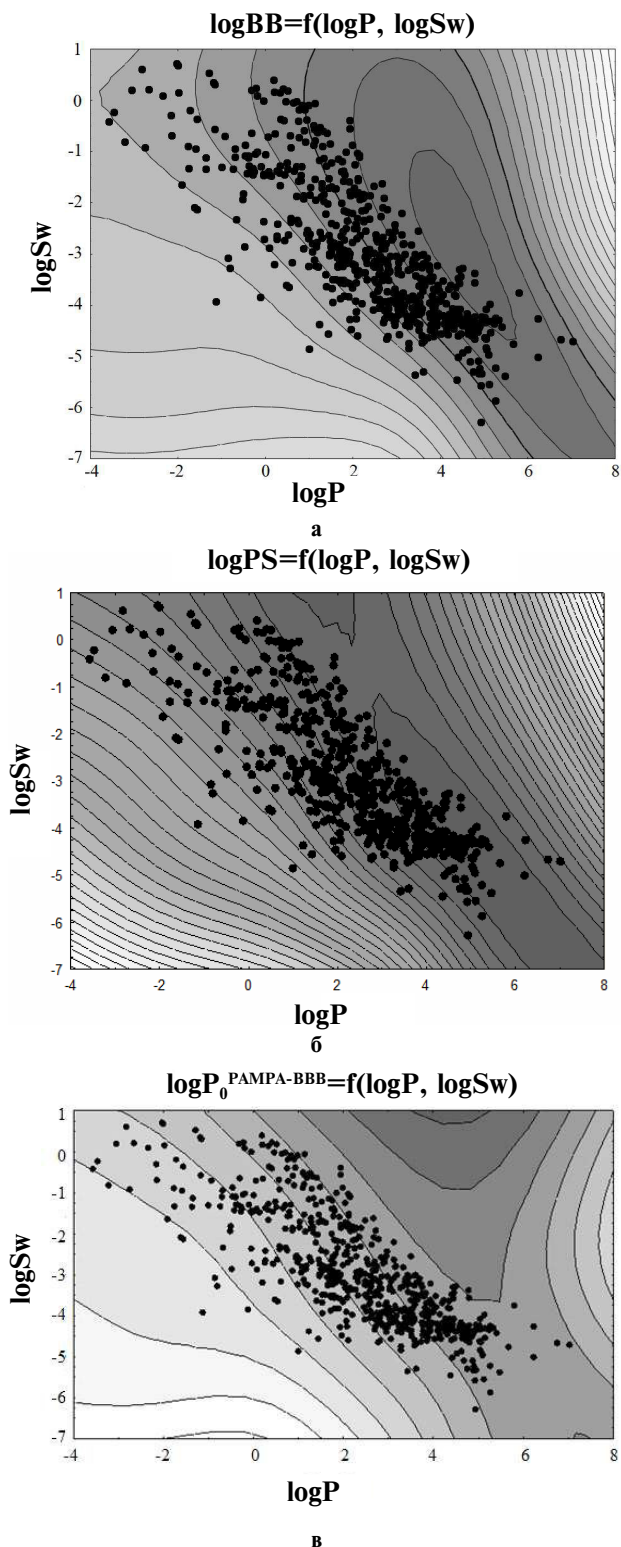
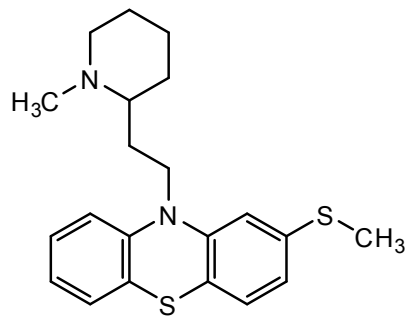
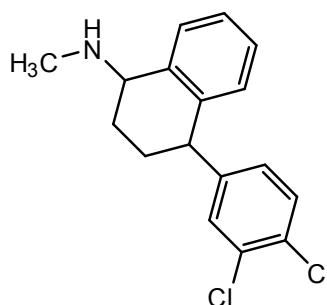


Рис. 2. Контурні діаграми залежностей параметрів проникнення через ГЕБ від ліпофільності і розчинності у воді (чим темніше ділянка на діаграмі, тим більше проникаюча здатність речовини)

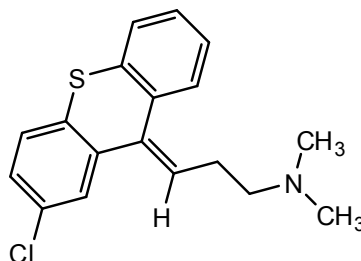
Наприклад, наступні сполуки [10]:



Thioridazine ($\log P=5,47$; $\log Sw=-4,76$)



Sertaline ($\log P=5,04$; $\log Sw=-4,83$)



Chlorprothixene ($\log P=5,02$; $\log Sw=-4,63$)

Цікаво відзначити, що на діаграмах частина ділянок з максимальною проникаючою здатністю через ГЕБ явно не досяжна. Наприклад, не існує сполуки з $\log Sw=1$ і $\log P=5$, для якої показник проникнення був би максимальний (рис. 2,в). Зрозуміло, що речовини високоліпофільні і одночасно добре розчинні у воді існувати не можуть.

Для аналізу співвідношень між показником проникнення ГЕБ і характеристиками ліпофільності і водної розчинності були розраховані значення «відстаней», що відображують подібність/відмінність зазначених параметрів у просторі молекулярних структур. Показником

Значення відстаней d_{xy} при порівнянні показників проникнення через ГЕБ, ліпофільності і водної розчинності

| x | y | | | | |
|--|-------|------|-------|-------|--|
| | logSw | logP | logBB | logPS | logP ₀ ^{РАМРА-ГЕБ} |
| logSw | 0 | 1,80 | 1,17 | 1,27 | 1,33 |
| logSw | 0 | 1,80 | 1,17 | 1,27 | 1,33 |
| logP | 1,80 | 0 | 0,51 | 0,42 | 0,33 |
| logBB | 1,17 | 0,51 | 0 | 0,32 | 0,29 |
| logPS | 1,27 | 0,42 | 0,32 | 0 | 0,26 |
| logP ₀ ^{РАМРА-ГЕБ} | 1,33 | 0,33 | 0,29 | 0,26 | 0 |

відмінності («відстань») є величина $d_{xy}=1-r_{xy}$, де r_{xy} – коефіцієнт парної кореляції. Якщо дві характеристики x і y еквівалентні, то $r_{xy}=1$, а $d_{xy}=0$, якщо вони максимально відрізняються, то $r_{xy}=-1$, а $d_{xy}=2$ (таблиця).

Аналіз відстаней d_{xy} показав, що відмінності між усіма трьома показниками проникнення речовин через ГЕБ приблизно однакові: $d_{xy}=0,26-0,32$. Ліпофільність, в середньому, більше впливає на ці показники, ніж розчинність в воді, особливо у випадку РАМРА.

В даній роботі також кількісно оцінено загальні тенденції класифікації 614 молекул бази даних за класами BBB+/BBB- і P-gl/no-P-gl. Розраховано знаковий коефіцієнт асоціації (КА) [13], який дорівнює $-0,35$, що підкреслює антибатний характер зв'язку даних двох класифікацій. Це свідчить про те, що речовини, які є субстра-

тами Р-глікопротеїну, не можуть далі приймати участь у процесах мозку, оскільки виштовхуються назад у кров. Даний факт виконується у 92% випадків (8% – це помилка прогнозу). Невелика абсолютна величина КА також зрозуміла: безпосередньо зв'язані тільки класи: 1(+)- субстрати Р-глікопротеїну і 0(-) речовини, що не проникають через ГЕБ. Для інших випадків співвідношення класів може бути довільним.

Вочевидь, що результати прогнозу параметрів log BB і належності до певного класу BBB+/- повинні бути узгоджені. Для перевірки даного факту розраховано коефіцієнт полужнакової кореляції R_{ss} [13], що оцінює узгодженість даних, які представлені у різних шкалах – безперервної і класифікаційної. Результати прогнозу log BB і BBB+/- для 614 сполук бази виявилися цілком узгоджені: $R_{ss}=0,93$.

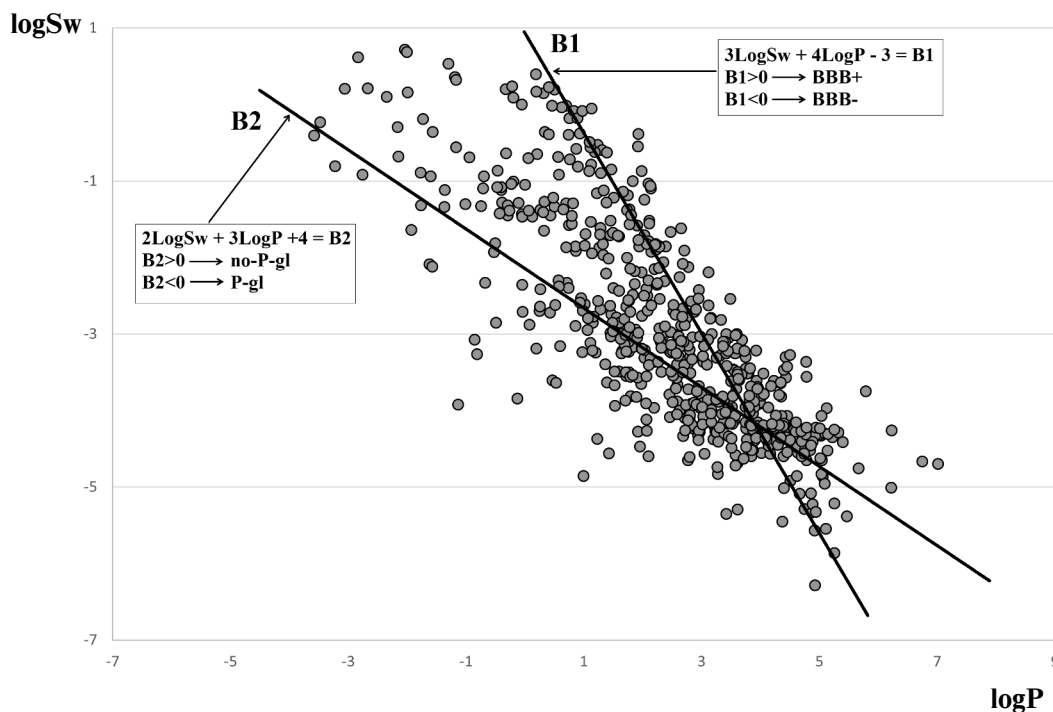


Рис. 3. Співвідношення молекул між класами: BBB+ і BBB-; P-gl (субстрат) і no-P-gl (не субстрат) у координатах logSw, logP

The relative role of polar and nonpolar factors of the structure of substance on the process of their penetration through the blood-brain barrier

Також було оцінено вплив ліпофільності $\log P$ і водної розчинності $\log S_w$ на результати класифікації. На рис. 3 наведено діаграму співвідношення 614 сполук у координатах $\log P$ і $\log S_w$.

На діаграмі приведено лінії з відповідними їм рівняннями, які відображують кордони між класами: B1 щодо BBB+ і BBB-, B2 щодо P-gl (субстрат) і по-P-gl (не субстрат). Як видно з рис. 3, сполуки, які проникають через ГЕБ (клас BBB+), головним чином, знаходяться на ділянці: $2 \leq \log P \leq 6$; $-5 \leq \log S_w \leq -1$, що відповідає аналогічним результатам для $\log BB$. Субстрати P-глікопротеїну знаходяться на ділянці $0 \leq \log P \leq 5$; $-6 \leq \log S_w \leq -2$.

Всередині нижньої ділянки перетину прямих ліній B1 і B2 знаходиться невелика кількість молекул (8% від усієї бази даних), що помилково класифіковано і як BBB+, і як субстрати P-глікопротеїну.

Висновки

В результаті зіставлення двох протилежних факторів, що впливають на проникнення через гематоенцефалічний бар'єр – ліпофільності молекул та їх водної розчинності за показниками $\log BB$, $\log PS$, $\log P_0^{\text{PAMPA-ГЕБ}}$, вдалося визначити, що для сполук з високою проникаючою здатністю співвідношення між ліпофільністю і водною розчинністю повинні бути приблизно такі: $3 \leq \log P \leq 6$; $-5 \leq \log S_w \leq -1$. Показано, що результати прогнозу параметрів $\log BB$ і класифікації BBB+/- узгоджені, що підтверджено значенням коефіцієнта напівзнакової кореляції R_{ss} для оцінювання узгодженості даних, які представлені у різних шкалах – безперервної і класифікаційної ($R_{ss}=0,93$). При зіставленні результатів класифікаційних моделей BBB+/- та P-глікопротеїну, вочевидь, що всі субстрати для P-глікопротеїну повинні відноситися до класу BBB- з точки зору проникнення ГЕБ. За результатами прогнозу за всею вибіркою з 614 молекул тільки 8% не відповідають цій умові, що підтверджує високу прогнозуючу здатність класифікаційних моделей.

Таким чином, інформація щодо розчинності сполук у воді та їх ліпофільності може використовуватися для попередньої, приблизної оцінки проникнення речовин через гематоенцефалічний бар'єр.

Подяки

Автори вдячні академіку НАМН України М.Я. Головенку та доктору біологічних наук В.Б. Ларіонову за корисні поради та консультації при обговоренні результатів цієї роботи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.
2. Bradbury M., Begley D., Kreuter J. The Blood-brain barrier and drug delivery to the CNS. – New York: Marcel Dekker, Inc., 2000. – 247 p.
3. *In vivo*, *in vitro* and *in silico* methods for small molecule transfer across the BBB / Mensch J., Oyarzabal J., Mackie C., Augustijns P. // J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol.98. – No. 12. – P.4429-4466.
4. Highly predictive and interpretable models for PAMPA permeability / Sun H., Nguyen K., Kerns E., Yan Z., Yu K.R., Shah P., Jadhav A., Xu X. // Bioorg. Med. Chem. – 2017. – Vol.25. – No. 3. – P.1266-1276.
5. Ekins S., Tropsha A. A turning point for blood-brain barrier modeling // Pharm. Res. – 2009. – Vol.26. – No. 5. – P.1283-1284.
6. Головенко Н.Я., Ларионов В.Б. Моделирование проницаемости гематоэнцефалического барьера для лекарственных средств в рамках зависимости «структура–свойство» // Вісн. психіатрії та психофармакотерапії. – 2009. – № 1(15). – С.7-14.
7. Компьютерное моделирование проницаемости физиологически активных веществ через гематоэнцефалический барьер / Раевский О.А., Солодова С.Л., Лагунин А.А., Поройков В.В. // Биомед. хим. – 2014. – Т.60. – № 2. – С.161-181.
8. Hawkins B.T., Davis T.P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease // Pharm. Rev. – 2005. – Vol.57. – No. 2. – P.173-185.
9. Influence of chemical structure of molecules on blood-brain barrier permeability on the Pampa model / Kosinska G.P., Ognichenko L.M., Shyrykalova A.O., Burdina Ya.F., Artemenko A.G., Kuz'min V.E. // Theor. Exp. Chem. – 2022. – Vol.58. – No. 1. – P.29-33.
10. Косинская А., Огниченко Л., Кузьмин В. Структурные факторы молекул, определяющие их проникновение через ГЭБ. – Lambert, 2022. – 128 с.
11. Simplex representation of molecular structure as universal QSAR/QSPR tool / Kuz'min V., Artemenko A., Ognichenko L., Hromov A., Kosinskaya A., Stelmakh S, et al. // Struct. Chem. – 2021. – Vol.32. – No. 4. – P.1365-1392.
12. Virtual screening and molecular design based on hierarchical QSAR technology / Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Muratov E.N., Polischuk P.G., Ognichenko L.N., Liahovsky A.V., et al. // Recent advances in QSAR studies / Ed. by Puzyn T., Leszczynski J., Cronin M.T.D. – London: Springer, 2010. – P.127-176.
13. Дубровский С.А. Прикладной многомерный статистический анализ. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 216 с.

Надійшла до редакції 06.02.2023

THE RELATIVE ROLE OF POLAR AND NONPOLAR FACTORS OF THE STRUCTURE OF SUBSTANCE ON THE PROCESS OF THEIR PENETRATION THROUGH THE BLOOD–BRAIN BARRIER

G.P. Kosinska ^{a, b}, L.M. Ognichenko ^a, A.G. Artemenko ^a, M.E. Kichova ^a, T.A. Sidelnykova ^a, O.P. Lebed ^b, V.E. Kuz'min ^{a, *}

^a A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine, Odesa, Ukraine

^b Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

* e-mail: theorchem@gmail.com

The analysis of the relative role of polar and non-polar factors of the molecular structure on the penetration of substances through the blood–brain barrier (BBB) was carried out. Such analysis will allow a preliminary approximate assessment of the ability of substances to cross the blood–brain barrier. Using previously developed computer expert systems on the basis of QSAR/QSPR models in the framework of simplex approach, the water solubility logSw (polar factor model), the lipophilicity logP (nonpolar factor model), and the characteristics of penetration through the blood–brain barrier (logBB, logPS, logP₀^{PAMPA–BBB}) were calculated for a set of 614 different organic compounds. It was determined whether substances belong to classes BBB+ or BBB– and whether these substances are substrates of P-glycoprotein (P-gl) or not (no-P-gl). Analysis of the distribution of the points of the investigated molecules in the logP vs. logSw coordinates revealed that lipophilicity and water solubility for the compounds with high penetrating ability should be approximately in following ranges: 3 ≤ log P ≤ 6; and –5 ≤ log Sw ≤ –1. For the data, which are presented in different scales, continuous scale and classification scale, a half-sign correlation coefficient R_{ss} was calculated. R_{ss} equals 0.93, that confirms the consistency of the results of the prognosis of log BB parameters and classification BBB+/BBB–. The general trends in the classification of the investigated compounds according to the BBB+/BBB– and P-gl/no-P-gl classes were quantitatively estimated. The sign coefficient of association, which equals –0.35, emphasizes the antitatic nature of the relationship between the data of the two classifications.

Keywords: blood–brain barrier; molecule structure; PAMPA; lipophilicity; solubility.

REFERENCES

- Golovenko NYa. *Fiziko-khimicheskaya farmakologiya* [Physicochemical pharmacology]. Odesa: Astroprint; 2004. 720 p. (in Russian).
- Bradbury M, Begley D, Kreuter J, editors. *The blood-brain barrier and drug delivery to the CNS*. New York: Marcel Dekker Inc.; 2000. 247 p.
- Mensch J, Oyarzabal J, Mackie C, Augustijns P. In vivo, in vitro and in silico methods for small molecule transfer across the BBB. *J Pharm Sci*. 2009; 98(12): 4429–4466. doi: 10.1002/jps.21745.
- Sun H, Nguyen K, Kerns E, Yan Z, Yu KR, Shah P, et al. Highly predictive and interpretable models for PAMPA permeability. *Bioorg Med Chem*. 2017; 25(3): 1266–1276. doi: 10.1016/j.bmc.2016.12.049.
- Ekins S, Tropsha A. A turning point for blood-brain barrier modeling. *Pharm Res*. 2009; 26(5): 1283–1284. doi: 10.1007/s11095-009-9832-3.
- Golovenko NYa, Larionov VB. Modelirovanie pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo barera dlya lekarstvennykh sredstv v ramkakh zavisimosti «struktura-svoystvo» [Modeling the blood-brain barrier permeability for drugs in the framework of the «structure-property» dependence]. *Visnyk Psykhatrii ta Psykhofarmakoterapii*. 2009; 1(15): 7–14. (in Russian).
- Raevskii OA, Solodova SL, Lagunin AA, Poroikov VV. Kompyuternoe modelirovanie pronitsaemosti fiziologicheskii aktivnykh veshchestv cherez gematoentsefalicheskii barer [Computer modeling of blood brain barrier permeability of physiologically active compounds]. *Biomed Khim*. 2014; 60(2): 161–181. (in Russian). doi: 10.18097/pbmc20146002161.
- Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2005; 57(2): 173–185. doi: 10.1124/pr.57.2.4.
- Kosinska GP, Ognichenko LM, Shyrykalova AO, Burdina YaF, Artemenko AG, Kuz'min VE. Influence of chemical structure of molecules on blood–brain barrier permeability on the Pampa model. *Theor Exp Chem*. 2022; 58: 29–33. doi: 10.1007/s11237-022-09718-5.
- Kosinskaya A, Ognichenko L, Kuzmin V. *Strukturnye faktory molekul, opredelyayushchie ikh proniknovenie cherez GEB* [Structural factors of molecules that determine their penetration through the BBB]. Lambert; 2022. 128 p. (in Russian).
- Kuz'min V, Artemenko A, Ognichenko L, Hromov A, Kosinskaya A, Stelmakh S, et al. Simplex representation of molecular structure as universal QSAR/QSPR tool. *Struct Chem*. 2021; 32: 1365–1392. doi: 10.1007/s11224-021-01793-z.
- Kuz'min VE, Artemenko AG, Muratov EN, Polischuk PG, Ognichenko LN, Liahovsky AV, et al. Virtual screening and molecular design based on hierarchical QSAR technology. In: Puzyn T, Leszczynski J, Cronin MTD, editors. *Recent Advances in QSAR Studies*. London: Springer; 2010. p. 127–176. doi: 10.1007/978-1-4020-9783-6_5.
- Dubrovskiy SA. *Prikladnoi mnogomernyi statisticheskii analiz* [Applied multivariate statistical analysis]. Moscow: Finansy i Statistika; 1982. 216 p. (in Russian).