

по одной для каждой градации активности. Затем с целью повышения достоверности прогноза производится проверка результатов расчетов на непротиворечивость путем сравнения наборов полученных расчетных оценок с шаблонами уровней активности, формируемых по уровням активности соединений обучающей выборки.

Использование в ИТ "Микрокосм" в качестве основного способа представления химической структуры многомерной (до нескольких сотен тысяч переменных) модели обобщенного образа класса соединений с заданными свойствами позволяет формировать на основе этой модели новый класс объектов – фармакофоры-образы: высокодостоверные интегративные структурные признаки наличия или отсутствия у соединений данного вида активности, в том числе ее высокого уровня. Фармакофор-образ объединяет в одной строке QL-описания (общей формуле) множество структурно-сходных "традиционных" фармакофоров – фиксированных фрагментов химической структуры, отвечающих за наличие у соединений этого вида биологической активности.

При построении фармакофоров-образов на первом этапе из множества всех дескрипторов QL-описания соединений обучающей выборки формируется с использованием гипергеометрического критерия список первичных статистически значимых QL-признаков заданного вида активности. Затем путем попарного сравнения всех признаков в списке выявляются пары QL-дескрипторов, имеющие совпадающие или структурно близкие особенности; эти пары объединяются в промежуточные "общие" признаки. Процедура повторяется до полного исчерпания возможностей попарного объединения признаков – как первичных, так и промежуточных.

Структуру прогнозируемого соединения сравнивают с фармакофорами-образами и определяют, есть ли в ней реализация данного образа в виде конкретного "классического" фармакофора – фиксированного фрагмента химической структуры; если эта реализация присутствует, соединение рекомендуют для последующих экспериментальных испытаний.

Результаты более чем 10-летнего практического использования и многократного независимого тестирования позволяют утверждать, что "Микрокосм" является мощной современной универсальной информационной технологией, позволяющей по структуре химических соединений производить прогноз их биологической активности и выполнять направленный поиск и конструирование веществ с максимальным уровнем полезного эффекта и минимальным побочным действием, что существенно сокращает временные материальные и финансовые затраты при поиске новых лекарственных препаратов.

**КОМПЬЮТЕРНЫЙ СКРИНИНГ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА
С ВЫСОКОЙ 5-НТ₃-АНТИСЕРОТОНИНОВОЙ
АКТИВНОСТЬЮ НА БАЗЕ
ИНФОРМАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ
"МИКРОКОСМ"**

М.В. Черников, П.М. Васильев

Волгоградский государственный медицинский университет

Серотонин является одним из важнейших биологических аминов, играющих ведущую роль как в регуляции многих физиологических функций, так и при ряде серьезных патологических состояний. Поэтому поиск избирательных антагонистов различных подтипов серотониновых рецепторов (в частности 5-НТ₃-антагонистов) является одной из актуальных задач современной фармакологии.

Ранее на кафедре фармакологии ВолГМУ экспериментально было показано наличие у некоторых новых конденсированных производных бензимидазола достаточно выраженной 5-НТ₃-антисеротониновой активности. Однако проведение систематических массовых испытаний более чем 1000 синтезированных к настоящему времени соединений этого класса представляет собой практически невыполнимую задачу из-за высокой стоимости и трудоемкости таких исследований.

В связи с этим была поставлена цель: создать на базе информационной технологии "Микрокосм" систему компьютерного скрининга новых высокоактивных 5-НТ₃-антагонистов среди новых производных бензимидазола с тем, чтобы отобрать из множества синтезированных соединений наиболее перспективные для последующего экспериментального изучения вещества.

При выполнении настоящего исследования было проделано следующее.

1. Сформирована обучающая выборка, в которую были включены структуры новых конденсированных производных бензимидазола, испытанных на 5-НТ₃-антисеротониновую активность на изолированных атропинизированных предсердиях морских свинок. Всего было испытано 94 соединения, разделенных на 4 группы (высокоактивные, умеренноактивные, низкоактивные, неактивные) в соответствии с изменением положительного хронотропного эффекта, вызванного серотонином.

2. Для целей прогноза определены 6 градаций 5-НТ₃-антисеротониновой активности: "активные", "высокоактивные", "умеренноактивные", "низкоактивные", "высоко- или умеренноактивные", "умеренно- или низкоактивные".

3. С использованием информационной технологии "Микрокосм" рассчитаны 18 решающих правил (три стратегии прогноза, шесть градаций активности) для прогноза уровня 5-НТ₃-антисеротониновой активности производных бензимидазола.

4. Произведена оценка прогностической точности каждого из полученных решающих правил с применением процедуры скользящего контроля. Максимальное значение точности прогноза составило 80 % при прогнозе по градации "высокоактивные" с использованием консервативной стратегии.

5. Для каждого из 952 неиспытанных производных бензимидазола по полученным 18 решающим правилам произведен расчет спектра прогнозных оценок каждой из 6 градаций уровня 5-НТ₃-

антисеротониновой активности.

6. Проведена проверка результатов расчетов на непротиворечивость. В итоге из 952 структур выявлено 46 соединений, спектр прогнозных оценок которых по градации "высокоактивные" с высоким коэффициентом соответствия (от 87 до 93 %) совпал с шаблонами, сформированными по уровням активности соединений обучающей выборки. Данные соединения рекомендованы к экспериментальному изучению.

Выводы. В результате использования информационной технологии прогноза фармакологической активности химических соединений "Микрокосм" был произведен эффективный компьютерный скрининг новых производных бензимидазола с высокой 5-HT₃-антисеротониновой активностью, что позволяет более чем в 20 раз сократить затраты по экспериментальному изучению соединений этого класса.

ТРЕХМЕРНАЯ ВЕКТОРНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ МОДЕЛЬ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

А.А. Воробьев, А.В. Петрухин, М.Е. Егин, С.В. Поройский, А.С. Баринев, А.В. Золотарев

Волгоградский государственный медицинский университет,

Волгоградский государственный технический университет,

Волгоградский научный центр РАМН и АВО

В процессе нашей работы была создана индивидуальная трехмерная компьютерная модель коленного сустава, включающая все его внутренние структуры, с помощью программы "Интеллектуальная система-1", разработанной нами совместно с Волгоградским государственным техническим университетом. Эта программа использует принцип моделирования методом векторной графики, когда изображение задается не набором отдельных точек, а геометрическими телами. В результате модели можно многократно увеличивать без снижения качества.

Индивидуальная модель коленного сустава включила все анатомические объекты области, артерии, вены и нервные стволы. Она может помочь планировать ход операций на суставе, связочном аппарате, клетчаточных пространствах, визуализировать опасные этапы хирургических вмешательств, такие как повреждения сосудов и нервов. В результате проведения анатомических исследований возможно отображение различной патологии коленного сустава.

Индивидуальная модель может использоваться для регистрации локализации опухолей как костных, так и мягкотканых, повреждения связочного аппарата сустава, патологии костей, образующих сустав. Это дает возможность более точно проводить стадирование заболевания у конкретно взятого индивидуума, а потому прогнозировать его развитие и эф-

фективность лечения. На индивидуальной модели возможно отработать основные варианты повреждения сустава, анатомических объектов в нем и изменение их расположения при различной патологии.

Индивидуальная модель коленного сустава может использоваться в процессе обучения клинических ординаторов на циклах повышения квалификации хирургов и ортопедов.

Таким образом, разработанная в 3D векторной графике индивидуальная модель коленного сустава повышает эффективность обучения, позволяет заранее выявить наиболее сложные и опасные моменты операции у отдельно взятого человека и спланировать ее ход. Благодаря этому возможно улучшить результаты оперативных вмешательств и уменьшить число интраоперационных осложнений.

ТРЕХМЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НАРУЖНОГО НОСА ДЛЯ КРАНИОМЕТРИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОПТИМИЗАЦИИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

А.А. Воробьев, Ф.А. Андрищенко

Волгоградский научный центр РАМН и АВО

В процессе подготовки к оперативному вмешательству хирург использует все доступные ему графические материалы, чаще всего содержащиеся в атласах и руководствах. Однако имеющиеся атласы из всех возможных вариантов строения содержат только часть наиболее типичных, к тому же представленных в двухмерном изображении. В то же время современные способы диагностики с использованием ультразвука, компьютерной томографии, ядерного магнитного резонанса позволяют определить локализацию патологического очага с точностью до 1 мм. Чаще всего результатом исследований является срез по плоскости, проходящий через этот очаг и содержащий изображения артерий, вен, нервов и других элементов, лежащих в данном срезе. Однако автоматически опознать большинство из них не представляется возможным вследствие подобия форм и размеров. Вместе с тем получение трехмерных реконструкций при данных методах обследования возможно.

Для решения задач биологии и медицины разработано множество компьютерных пакетов, содержащих изображения внутренних органов, сосудов и нервов, других анатомических структур. Компьютерные модели, используемые в пакетах, как правило, двухмерные, но встречаются и трехмерные реконструкции. Трехмерные реконструкции содержат такие программы, как "3D-Body Adventure" (США), "Advantage Windows" (США), "ADAM" (Великобритания), "Corps Human" (Франция). Наиболее известная программа "Body Voyage" (США), созданная в рамках исследования "Visible Human Project" (США), была построена по данным 1800 1-миллиметровых поперечных срезов человеческого тела. Точечная трехмерная модель одного тела человека потребова-