

более точной по результатам автотестов оказалась рискованная стратегия.

Для 1154 неиспытанных производных бензимидазола по трем стратегиям был выполнен прогноз двух градаций P2Y₁-антагонистической активности; спектры первичных прогнозных оценок были проверены на непротиворечивость с помощью программы TestPrognResults. В результате найдены 22 соединения, имеющие по всем трем стратегиям прогнозную оценку активности «высокая», коэффициент соответствия спектра прогнозных оценок 1 и значение функции принадлежности к классу высокоактивных соединений по рискованной стратегии не менее 0,52. Для последующих испытаний отобрано 16 веществ, из них 8 проявили в эксперименте высокую P2Y₁-блокирующую активность.

Таким образом, точность прогноза P2Y₁-антагонистической активности уровня «высокая» в классе конденсированных производных бензимидазола составила 50 %, что в 2,16 раза превышает точность интуитивного прогноза.

На втором этапе была поставлена задача оценки возможности применения решающих правил, полученных для класса бензимидазолов, в прогнозе высокого уровня P2Y₁-антипуринергической активности соединений другого класса — индолов. Рассчитанные 6 решающих правил были использованы для прогноза уровней P2Y₁-антагонистической активности 20 новых производных индола, синтезированных в марте 2007 г. Результаты первичного прогноза, обработанные с помощью программы TestPrognResults, показали, что все 20 структур с достаточно высокими коэффициентами соответствия должны проявлять высокую или умеренную активность. Все вещества были испытаны, из них 10 показали в эксперименте высокий уровень P2Y₁-блокирующей активности.

Таким образом, точность прогноза P2Y₁-антагонистической активности уровня «высокая» в классе производных индола также составила 50 %, в 2,16 раза выше точности интуитивного прогноза.

Всего в двух сериях исследований с помощью ИТ «Микрокосм» наличие или отсутствие высокой P2Y₁-блокирующей активности было спрогнозировано для 1174 неиспытанных соединений, из них экспериментально изучено 36 веществ, среди которых 18 показали высокую P2Y₁-антипуринергическую активность. 10 веществ оказались активнее препарата сравнения, еще 10 соединений имеют равную с ним активность. Соединение, проявившее наибольшую P2Y₁-антагонистическую активность, в 2,22 раза превосходит препарат сравнения Basilen Blue.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

1. Эффективность поиска в ИТ «Микрокосм» производных бензимидазола и индола с высоким

уровнем P2Y₁-антагонистической активности в 2,16 раза превышает эффективность некомпьютерного поиска.

2. Решающие правила, рассчитанные для класса конденсированных производных бензимидазола, могут быть с успехом использованы для прогноза высокого уровня P2Y₁-блокирующей активности производных индола и, возможно, производных других азотосодержащих гетероциклов.

УДК 615.2:546.17:007:681.5

**КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОВЕРКА
5-НТ₃-АНТИСЕРОТОНИНОВОЙ АКТИВНОСТИ
НОВЫХ АЗОТОСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

**П. М. Васильев, Д. С. Яковлев, А. А. Спасов,
А. Н. Желтухина, В. А. Анисимова***

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский научный центр РАМН и Администрации Волгоградской области, НИИ физической и органической химии Южного федерального университета**

Проведен компьютерный прогноз и экспериментальная проверка 5-НТ₃-антисеротониновой активности новых азотосодержащих гетероциклических соединений.

Ключевые слова: компьютерный прогноз, антисеротониновая активность, гетероциклические соединения.

Целью работы является направленный поиск с помощью ИТ «Микрокосм» новых конденсированных производных бензимидазола с высокой 5-НТ₃-антисеротониновой активностью.

Исследование выполнялось в несколько этапов.

1. Расчет в ИТ «Микрокосм» решающих правил для прогноза в ряду конденсированных бензимидазолов различных уровней 5-НТ₃-антисеротониновой активности и проверка их прогностической способности.

2. Прогноз с использованием достоверных решающих правил высокого уровня 5-НТ₃-антисеротониновой активности неиспытанных структур.

3. Проверка на непротиворечивость спектра прогнозных оценок 5-НТ₃-антисеротониновой активности неиспытанных соединений и выявление среди них наиболее перспективных для экспериментального изучения.

4. Экспериментальная проверка результатов прогноза.

Ранее без использования компьютерных методов был проведен экспериментальный скрининг 5-НТ₃-антисеротониновой активности 98 веществ данного химического класса. С целью использования для прогноза в ИТ «Микрокосм» полученные данные были подвергнуты кластерному анализу. В результате выявлены 5 классов активности:

«очень высокая», «высокая», «умеренная», «низкая» и «неактивные». В класс соединений с активностью «очень высокая» вошли 9 веществ из 98 испытанных. Таким образом, точность интуитивного прогноза для градации 5-HT₃-антагонистической активности «очень высокая» составила 9,2 %.

Структурные формулы соединений были преобразованы программой-транслятором в дескрипторы языка QL2. С использованием полученного QL-описания на основе четырех методов и трех стратегий прогноза в ИТ «Микрокосм» рассчитаны решающие правила и проведено их автотестирование четырьмя способами на обучающей выборке. Отобраны достоверные решающие правила для прогноза 5-HT₃-антисеротониновой активности по следующим градациям (в скобках указана средняя точность прогноза): «очень высокая» (84 %), «очень высокая или высокая» (73 %), «умеренная» (66 %), «очень высокая или высокая или умеренная» (66 %).

Для 110 новых неиспытанных соединений были рассчитаны и проверены на непротиворечивость спектры прогнозных оценок 5-HT₃-антисеротониновой активности градации «очень высокая или высокая».

Ранее нами показано, что при совпадении результатов прогноза по двум или трем стратегиям и высоком соответствии спектра прогнозных оценок ошибки решающих правил компенсируют друг друга; при этом повышается точность прогноза активности неиспытанных соединений.

На этих основаниях из 110 спрогнозированных структур для последующего экспериментального изучения были рекомендованы 14 соединений, у которых по двум или трем стратегиям была получена оценка 5-HT₃-антисеротониновой активности «очень высокая или высокая», а коэффициент соответствия спектра прогнозных оценок был больше или равен 0,33.

Влияние новых веществ на 5-HT₃-рецепторы оценивали в концентрации 1×10^{-6} М по изменению индуцированного серотонином спазмогенного эффекта изолированного участка подвздошной кишки морской свинки. Для исключения 5-HT₂-миметического действия серотонина при каждом измерении добавляли селективный 5-HT₂-антагонист кетансерин в концентрации 1×10^{-7} М.

Экспериментально были исследованы 11 соединений. Из них два вещества проявили активность, не уступающую препарату сравнения ондансетрону (класс активности «очень высокая»). При этом выраженность изменения спазмогенного эффекта серотонина составила $(-80,1 \pm 2,3)$ %, $(-85,6 \pm 3,2)$ % и $(-86,7 \pm 3,9)$ % по отношению к контролю для ондансетрона и для двух наиболее активных соединений соответственно.

Таким образом, определенная в результате независимого тестирования точность прогноза в ИТ «Микрокосм» 5-HT₃-антисеротониновой активнос-

ти градации «очень высокая» составляет 18,2 %, что в 1,98 раза превышает точность интуитивного прогноза, выполненного без использования компьютерных методов.

УДК 615.2:547.466.3.005:616-005.4-085

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОФОРНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТОВОИШЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК

П. М. Васильев, В. Н. Перфилова*,
И. Н. Тюренков

*Волгоградский государственный медицинский университет, НИИ фармакологии ВолГМУ**

Проведен сравнительный фармакофорный анализ противоишемической активности известных лекарственных веществ и молекулярных комплексов производных ГАМК.

Ключевые слова: фармакофорный анализ, противоишемическая активность, гамма-аминомасляная кислота.

Разработка новых лекарственных средств на основе молекулярных комплексов базовых активных соединений («фармаконов») является одним из перспективных направлений современной фармакологии.

В настоящей работе проведена сравнительная оценка возможностей использования ИТ «Микрокосм» для прогноза противоишемической активности в ряду известных структурно-разнородных лекарственных веществ и в ряду новых структурно-сходных молекулярных комплексов производных ГАМК со сложными органическими кислотами; найдены фармакофоры выраженной противоишемической активности соединений этих двух классов; определены фармакофоры, общие для обеих групп соединений; рассчитаны показатели фармакофорного сходства молекулярных комплексов производных ГАМК и структур известных противоишемических препаратов; выявлены наиболее общие закономерности, описывающие противоишемические свойства соединений этих двух классов.

Структуры 205 известных лекарственных веществ с выраженной противоишемической активностью и 205 достоверно неактивных соединений были взяты из справочника и более поздних литературных источников. Активные соединения экспертом-фармакологом были разделены на два класса: с высоким и умеренным уровнями активности. Структурные формулы всех 410 соединений обучающей выборки преобразованы программой-транслятором в дескрипторы языка QL. Сформированная модель обобщенного образа класса известных противоишемических препаратов включала 15 297 QL-дескрипторов — в среднем 37 дескрипторов на одно соединение, что свидетельствует о доста-