

«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-

точно высоком структурном разнообразии этих веществ. Для трех градаций противоишемической активности «высокая», «умеренная» и «активно» с использованием трех стратегий прогноза в ИТ «Микрокосм» выполнен расчет девяти интегральных решающих правил. Оценка точности полученных QSAR-зависимостей была произведена путем тестирования на обучающей выборке способами автопрогноза, скользящего и перекрестного контролей. Адекватный прогноз всех трех уровней противоишемической активности в ряду структурно-разнородных соединений возможен с применением всех трех стратегий, но наиболее эффективной является консервативная стратегия (табл. 1). Это свидетельствует о том, что механизмы противоишемического действия известных лекарственных веществ основаны на «стандартных», общих для всех этих соединений, закономерностях.

Таблица 1

**Точность прогноза в ИТ «Микрокосм»
противоишемической активности известных
лекарственных веществ**

Уровень активности	F _{авто} , %	F _{лоосв} , %	F _{cross} , %
Консервативная стратегия			
Высокая	100	99	99
Умеренная	99	79	77
Активно	99	81	79
Нормальная стратегия			
Высокая	100	97	95
Умеренная	82	74	73
Активно	100	76	71
Рисковая стратегия			
Высокая	98	98	96
Умеренная	89	76	74
Активно	100	73	68

Примечание. F_{авто}, F_{лоосв}, F_{cross} — общая точность прогноза по результатам автопрогноза, скользящего контроля и перекрестного контроля.

Влияние 27 новых производных ГАМК на функциональное состояние очага ишемии миокарда исследовали в экспериментах на наркотизированных (этаминал-натрия 40 мг/кг в/бр) кошках. Ишемию моделировали окклюзией (на 5 и 30 мин.) средней трети нисходящей ветви левой коронарной артерии с последующей реперфузией. Антиангинальную активность оценивали по изменению суммарной величины сегмента ST эпикардиальной электрограммы. Количественно противоишемическую активность характеризовала соотнесенная с контролем (в процентах) площадь под кривой изменения величины зубца ST: S₅ — при окклюзии 5 мин; S₃₀ — при окклюзии 30 мин; S₅ + S₃₀ — суммарно по двум окклюзиям. Полученные экспериментальные данные были подвергнуты кластерному анализу, в результате которого выявлены следующие границы между классами высокой и низкой противоишемической активности молекулярных комплексов производных ГАМК: S₅ > 32%; S₃₀ > 47%; S₅ + S₃₀ > 72%.

Структурные формулы указанных 27 соединений также были преобразованы в дескрипторы языка QL. Полученная модель обобщенного образа класса противоишемических производных ГАМК включала 1116 QL-дескрипторов — в среднем 41 дескриптор на одно соединение. Таким образом, структурное разнообразие новых изучаемых веществ несколько выше структурного разнообразия известных противоишемических препаратов, что свидетельствует о достаточной представительности этой обучающей выборки. Расчет решающих правил и оценка их точности по трем градациям противоишемической активности «высокая S₅», «высокая S₃₀» и «высокая S₅ + S₃₀» для новых производных ГАМК были выполнены так же, как и в случае известных противоишемических веществ. С наибольшей точностью прогноз высокого уровня противоишемической активности в ряду структурно-сходных молекулярных комплексов ГАМК возможен для показателя S₅ с применением всех трех стратегий, но лучшие результаты получены по рискованной стратегии (табл. 2). Для показателей S₃₀ и S₅ + S₃₀ приемлемый по точности прогноз высокой противоишемической активности может быть осуществлен по консервативной и рискованной стратегиям, но лучшей также является рискованная стратегия. Это свидетельствует о том, что противоишемическое действие новых производных ГАМК в основном определяется специфическими механизмами, учитывающими характерные особенности строения каждого индивидуального соединения.

Таблица 2

**Точность прогноза в ИТ «Микрокосм»
противоишемической активности
молекулярных комплексов производных ГАМК**

Уровень активности	F _{авто} , %	F _{лоосв} , %	F _{cross} , %
Консервативная стратегия			
Высокая S ₅	92	79	73
Высокая S ₃₀	100	67	63
Высокая S ₅ +S ₃₀	100	63	63
Нормальная стратегия			
Высокая S ₅	100	81	81
Высокая S ₃₀	100	70	58
Высокая S ₅ +S ₃₀	78	70	55
Рисковая стратегия			
Высокая S ₅	100	81	89
Высокая S ₃₀	100	67	70
Высокая S ₅ +S ₃₀	81	74	66

Фармакофорный анализ с использованием гипергеометрического критерия по методике был выполнен для обеих групп соединений при уровне значимости p < 0,05. В классе «активно» известных противоишемических веществ найдено 1719 фармакофоров (статистически достоверных QL-признаков наличия активности), что в среднем составляет 8 фармакофоров на одно активное соединение. В классе противоишемической активности «высокая S₅» молекулярных комплексов производных ГАМК найден 171 фарма-

кофор, в среднем 17 на одно активное соединение. Несмотря на то, что ряд производных ГАМК является структурно-однородным, фармакофорное разнообразие его выше, что свидетельствует о наличии выраженных индивидуальных особенностей в механизмах противоишемического действия каждого из 27 изучаемых веществ.

При сравнении фармакофоров противоишемической активности двух рядов соединений выявлено 50 совпадающих QL-фармакофоров 2—4-го ранга.

Коэффициент фармакофорного сходства (процент совпадающих фармакофоров в общем числе фармакофоров данного ряда соединений) известных противоишемических препаратов с производными ГАМК составил 2,9 %; производных ГАМК с известными противоишемическими веществами — 29,2 %. Это свидетельствует о наличии у аналогов ГАМК, наряду с традиционными, специфических механизмов антиангинального действия. Данный факт также подтверждается существенно более высоким значением для производных ГАМК «контрастности» совпадающих фармакофоров — средней величины отношений байесовских частот встречаемости этих фармакофоров в классе активных и неактивных соединений. Для известных противоишемических препаратов этот показатель равен 1,47, а для производных ГАМК — 23,3. Таким образом, наличие фармакофора в структуре производного ГАМК приводит к более существенному повышению уровня противоишемической активности, чем в случае структурно-разнородных соединений.

При направленном дизайне новых высокоактивных структур совпадающие фармакофоры могут быть применены для усиления роли типичного механизма действия в противоишемической активности молекулярных комплексов производных ГАМК, тогда как в случае использования специфических фармакофоров следует ожидать увеличение вклада «индивидуальной» компоненты в противоишемический эффект конструируемого соединения.

На основании результатов выполненного исследования можно сделать следующие выводы.

1. ИТ «Микрокосм» позволяет эффективно прогнозировать уровень противоишемической активности в рядах структурно-разнородных и структурно-сходных химических соединений.

2. ИТ «Микрокосм» позволяет эффективно прогнозировать уровень противоишемической активности молекулярных комплексов производных ГАМК.

3. Сравнительный фармакофорный анализ в ИТ «Микрокосм» позволяет выявлять степень фармакофорного сходства между различными классами химических соединений, формировать гипотезы относительно возможных механизмов их фар-

макологического действия и проводить направленные дизайн новых высокоактивных веществ.

4. ИТ «Микрокосм» может быть рекомендована для оптимизации поиска веществ с высокой фармакологической активностью в рядах молекулярных комплексов структурно-сходных соединений.

УДК 615.2:541.452

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИМИНОДИАНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

Т. И. Смирнова, В. Н. Марухленко,
Я. М. Халяпина

Тверская государственная медицинская академия

Проведен прогноз биологической активности иминодиантарной кислоты.

Ключевые слова: иминодиантарная кислота, прогноз, биологическая активность.

Комплексоны — вещества, обладающие высокой хелатирующей способностью, в настоящее время широко используются в медицине, фармацевтике, пищевой промышленности в качестве антидотов, консервантов и компонентов лекарственных препаратов. Это, преимущественно, моноаминополикарбоновые или полиаминополикарбоновые кислоты, а также их комплексы с металлами.

Химические свойства и биологическая активность самых распространенных комплексонов — этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТУК) и нитрилотриуксусной кислоты (НТУК) достаточно хорошо изучены.

В меньшей мере известны и применяются комплексоны нового класса — производные дикарбоновых кислот.

Одним из наиболее перспективных, но мало исследованных комплексонов этого типа является иминодиантарная кислота (ИДЯК).

Прогнозирование уровня и характера биологической активности вещества возможно по рассмотрению состава и строения молекул, способности поглощаться теми или иными живыми организмами, предполагаемых продуктов его деградации в естественных условиях и вероятности их использования или утилизации живыми организмами.

Поскольку процессы внешнего обмена как многоклеточных, так и одноклеточных организмов начинаются сорбцией, представлялось логичным исследовать сорбцию ИДЯК на клеточном уровне под влиянием факторов, воздействие которых возможно в природных или производственных условиях, таких как магнитные поля.

Актуальность подобных исследований возрастает по мере увеличения числа магнитных,