

ПРОТИСУДОМНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА КІЛЬКІСНІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ “СТРУКТУРА — ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ” N,N'-ДИ(1-ФЕНІЛ-)ЕТИЛАМІДІВ ЗАМІЩЕНИХ МАЛОНОВИХ КИСЛОТ

В.А.Георгіянець

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: маленова кислота; похідні; протисудомна активність; кількісні співвідношення структура-активність

Проведено ресинтез, вивчена протисудомна активність та обчислені параметри молекул N,N'-добензиламідів алкілмаленових кислот: молекулярну масу, коефіцієнт розподілу, молекулярну рефракцію, молярний об'єм, парахор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густину и здатність до поляризації. Протисудомна активність розрахована в балах по відношенню до контролю та препарату порівняння “Фенобарбіталу”. Показниками активності були довжина латентного періоду, кількість тварин, що вижили, та сумарна активність. Отримані результати були піддані кореляційному аналізу за програмою STATISTICA (StatSoft, Росія). Встановлено, що сумарна протисудомна активність сполук та тривалість латентного періоду добре корелює лише з показником поверхневого натягу. Кількість тварин, що вижили, не корелює з жодним параметром, що пояснюється повторюваними цифрами. Логарифмування показників приводить до збільшення коефіцієнта кореляції і підвищення її значимості.

Особливе місце серед патологій центральної нервової системи посідає епілепсія. За оцінками ВООЗ на сьогодні у світі налічується понад 40 мільйонів чоловік, які страждають на цю хворобу. У середньому за даними світової статистики у різних країнах захворюваність на епілепсію становить від 6 до 9 випадків на 1000 населення [6]. Захворюваність дітей України на епілепсію становила у 2000 році 0,36% [5], зокрема у м. Києві — 0,67% [8].

Крім епілепсії судомами супроводжуються й інші нервові захворювання. Розповсюдженість судом різної етіології становить 17-20 випадків на 1000 населення, а з урахуванням пароксизмів ця цифра досягає 50 випадків на 1000 населення [7].

Серед причин, що спонукають до тенденції збільшення за останнє десятиріччя захворюваності на епілепсію, автори [6] від-

значають крім погіршення діагностичної допомоги населенню такі чинники:

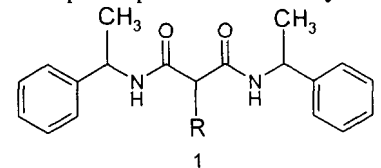
- збільшення транспортного, побутового та інших видів травматизму, у зв'язку з чим все частіше зустрічається посттравматична епілепсія;
- збільшення смертності новонароджених у результаті недостатньої допомоги породіллям та зростання натальної патології;
- поширення алкоголізму;
- зростання рівня нейроінфекцій та нейроінтоксикацій.

Оскільки у хворих на епілепсію етіологія судомних нападів є досить різноманітною, останнім часом перевага надається препаратам, які у дослідях на тваринах проявляють активність на різних моделях судом, і широко вивчаються механізми дії антиконвульсантів [15].

Останнім часом все більшу увагу вчених, які займаються ство-

ренням нових лікарських засобів, привертають теоретичні моделі віртуального скринінгу та раціонального дизайну, в тому числі для антиконвульсантів [13, 16], робляться спроби знайти математичну залежність протисудомної активності від різноманітних параметрів хімічної структури [9, 11, 12, 14, 15].

Метою нашого дослідження було встановлення залежності протисудомної активності N,N'-ди(1-феніл-)етиламідів маленової кислоти загальної формули 1 від розрахованих параметрів їх хімічної будови.



де R = алкіл

Для виявлення залежності фармакологічної дії від структури ми обрали всі параметри молекули, які дозволяє розрахувати програма ACD-Labs Американського хімічного товариства, виходячи зі структурної формули (табл. 1). Це такі параметри: молекулярна

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості дибензиламідів алкілмалонових кислот

Сполука	R	Молекулярна маса	logP	Молярна рефракція, см ³	Молярний об'єм, см ³	Парахор, см ³	Індекс рефракції	Поверхневий натяг, дин/см	Густина, г/см ³	Здатність до поляризації, 10 ⁻²⁴ см ³
1a	CH ₃	324,421	2,61±0,51	95,30±0,3	295,7±3,0	755,4±4,0	1,557±0,02	42,5±3,0	1,096±0,06	37,77±0,5
1б	C ₂ H ₅	338,448	3,14±0,51	99,93±0,3	312,2±3,0	795,2±4,0	1,553±0,02	42,0±3,0	1,083±0,06	39,61±0,5
1в	C ₃ H ₇	352,475	3,67±0,51	104,56±0,3	328,7±3,0	835,0±4,0	1,548±0,02	41,6±3,0	1,072±0,06	41,45±0,5
1г	C ₄ H ₉	366,501	4,20±0,51	109,19±0,3	345,2±3,0	874,8±4,0	1,545±0,02	41,2±3,0	1,061±0,06	43,28±0,5
1д	C ₄ H ₉ -Ізо	366,501	4,02±0,52	109,15±0,3	345,6±3,0	872,2±4,0	1,544±0,02	40,5±3,0	1,060±0,06	43,27±0,5
1е	C ₅ H ₁₁	380,528	4,74±0,51	113,83±0,3	361,7±3,0	914,6±4,0	1,541±0,02	40,8±3,0	1,051±0,06	45,12±0,5
1є	C ₅ H ₁₁ -Ізо	380,528	4,55±0,52	113,79±0,3	362,1±3,0	912,0±4,0	1,540±0,02	40,2±3,0	1,050±0,06	45,10±0,5
1ж	C ₆ H ₁₃	394,555	5,27±0,51	118,46±0,3	378,2±3,0	954,4±4,0	1,538±0,02	40,5±3,0	1,043±0,06	46,96±0,5
1з	C ₇ H ₁₅	408,582	5,80±0,51	123,09±0,3	394,7±3,0	994,1±4,0	1,535±0,02	40,2±3,0	1,034±0,06	48,79±0,5
1и	C ₈ H ₁₇	422,609	6,33±0,51	127,73±0,3	411,2±3,0	1033,9±4,0	1,533±0,02	39,9±3,0	1,027±0,06	50,63±0,5
1і	C ₉ H ₁₉	436,635	6,86±0,51	132,36±0,3	427,7±3,0	1073,7±4,0	1,531±0,02	39,6±3,0	1,020±0,06	52,47±0,5
1ї	C ₁₀ H ₂₁	450,662	7,39±0,51	136,99±0,3	444,2±3,0	1113,5±4,0	1,528±0,02	39,4±3,0	1,014±0,06	54,30±0,5

маса, коефіцієнт розподілу, молекулярна рефракція, молярний об'єм, парахор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густина і здатність до поляризації.

Результати фармакологічної активності у балах наведені у табл. 2.

Матеріали та методи

Синтез похідних алкілмалонових кислот здійснювався за методиками, наведеними раніше [3].

Фізико-хімічні параметри синтезованих речовин були розрахо-

вані за допомогою програми ACD-Labs Американського хімічного товариства.

Протисудомну активність вивчали на моделі коразолових судом за стандартною методикою [4].

Фармакологічна активність синтезованих речовин розраховувалась у балах по відношенню до контролю (0 балів) та препарату порівняння "Фенобарбіталу" (10 балів) за такими параметрами протисудомної активності: тривалість латентного періоду та кількість

тварин, що вижили, за даними фармакологічного скринінгу. Сума балів за показниками становила бал загальної фармакологічної активності.

Залежність протисудомної активності від параметрів молекул була розрахована за допомогою програми STATISTICA [1, 2].

Результати та їх обговорення

Як видно з табл. 2, загальна протисудомна активність більшо-

Таблиця 2

Фармакологічна активність дибензиламідів алкілмалонових кислот

Сполука	Тривалість латентного періоду (L)			Кількість тварин, що вижили (V)			Сумарна активність (A)	
	с	бали	log L	%	бали	log V	бали	log A
1a	2466	9,49	2,250269	100	10	2,3026	19,5	2,97
1б	144	0,1	-2,33214	0	0		0,1	-2,33
1в	324	0,83	-0,19208	100	10	2,3026	10,8	2,382
1г	1118	4,04	1,395556	100	10	2,3026	14	2,642
1д	2472	9,51	2,252824	83,3	8,3	2,1163	17,8	2,88
1е	1782	6,72	1,905579	100	10	2,3026	16,7	2,817
1є	2592	10	2,302585	100	10	2,3026	20	2,996
1ж	2268	8,69	2,162095	83,3	8,3	2,1163	17	2,833
1з	108	-0,049		0	0		-0,049	
1и	2322	8,91	2,186924	100	10	2,3026	18,9	2,94
1і	2544	9,81	2,282977	100	10	2,3026	19,8	2,986
1ї	2358	9,05	2,20314	83,3	8,3	2,1163	17,4	2,854

Таблиця 3

Кореляції логарифму активності ($\log A$) з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t — критерій Ст'юдента	Статистична значимість
Молекулярна маса (ММ)	0,40153	1,315274	p=0,360
LogММ	0,411078	1,352823	p=0,376
LogP	0,435512	1,45141	p=0,271
Молярна рефракція (МР)	0,435512	1,45141	p=0,271
LogМР	0,438826	1,465077	p=0,274
Молярний об'єм (МО)	0,435512	1,45141	p=0,271
LogМО	0,438826	1,465077	p=0,274
Парахор (П)	0,435512	1,45141	p=0,271
LogП	0,438426	1,463424	p=0,273
Індекс рефракції (ІР)	-0,11838	-0,35767	p=0,040
LogІР	-0,12188	-0,36839	p=0,037
Поверхневий натяг (ПН)	0,689375	2,854928	p=0,013
LogПН	0,696486	2,91185	p=0,011
Густина (Г)	0,435512	1,45141	p=0,271
LogГ	0,438426	1,463424	p=0,273
Здатність до поляризації (ЗП)	0,474598	1,617577	p=0,520
LogЗП	0,475308	1,620701	p=0,530

сті синтезованих речовин перевищує препарат порівняння.

Результати кореляційного аналізу даних наведені у табл. 3 та 4. При статистичній обробці да-

них нами була виключена з аналізу сполука Іи, активність якої була нижчою за контроль (табл. 2). За параметрами фармакологічної активності кореляція споеете-

рігалась тільки для сумарної активності та тривалості латентного періоду. Відсутність кореляції для кількості тварин, які вижили, пояснюється повторюваністю по-

Таблиця 4

Кореляції логарифму тривалості латентного періоду ($\log L$) з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t — критерій Ст'юдента	Статистична значимість
Молекулярна маса (ММ)	0,491931	1,695077	p=0,293
LogММ	0,497642	1,721184	p=0,302
LogP	0,543869	1,944309	p=0,210
Молярна рефракція (МР)	0,543869	1,944309	p=0,210
LogМР	0,546289	1,956628	p=0,211
Молярний об'єм (МО)	0,543869	1,944309	p=0,210
LogМО	0,546289	1,956628	p=0,211
Парахор (П)	0,543869	1,944309	p=0,210
LogП	0,546005	1,955179	p=0,211
Індекс рефракції (ІР)	0,109279	0,329813	p=0,091
LogІР	0,108421	0,327191	p=0,087
Поверхневий натяг (ПН)	0,852773	4,898351	p=0,006
LogПН	0,85978	5,050944	p=0,005
Густина (Г)	0,543869	1,944309	p=0,210
LogГ	0,546005	1,955179	p=0,211
Здатність до поляризації (ЗП)	0,54157	1,93267	p=0,347
LogЗП	0,540618	1,927866	p=0,354

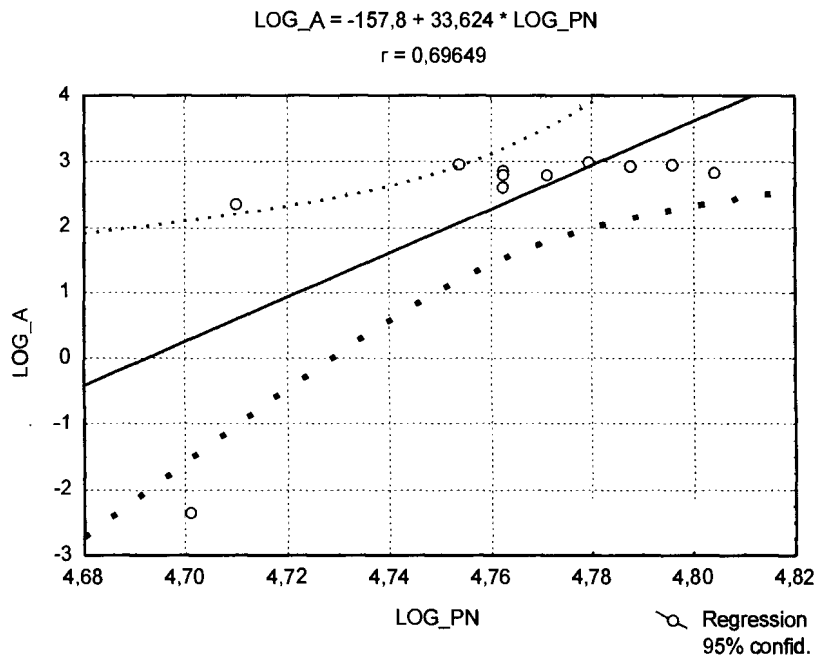


Рис. 1. Залежність протисудомної активності ($\log A$) від логарифму поверхневого натягу

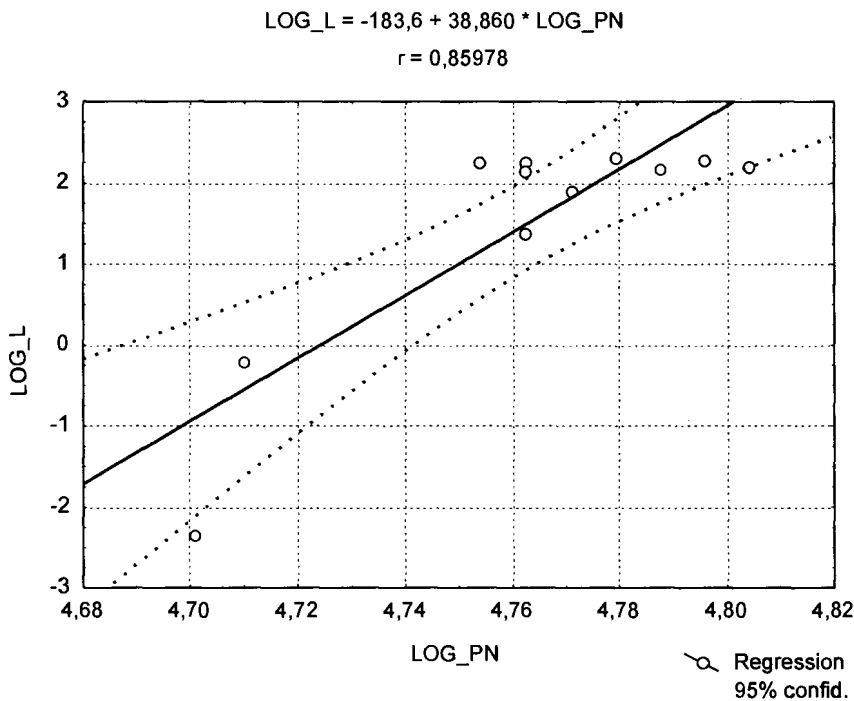


Рис. 2. Залежність тривалості латентного періоду судом ($\log L$) від логарифму поверхневого натягу

казників, що різко зменшує вірогідність кореляції [1, 2]. Як видно з табл. 3, 4, лише поверхневий натяг добре корелює з протису-

домною активністю. Поліпшують значення кореляції логарифмування показників як активності, так і параметрів молекули. Так, кое-

фіцієнт кореляції для залежності “логарифм протисудомної активності ($\log A$) — поверхневий натяг (PN)” становить 0,689 ($p = 0,013$), для залежності “логарифм тривалості латентного періоду ($\log L$) — поверхневий натяг (PN)” — 0,853 ($p = 0,006$), співвідношення цих показників з логарифмом поверхневого натягу ($\log PN$) описується відповідно рівняннями з коефіцієнтами кореляції 0,696 ($p = 0,011$) та 0,860 ($p = 0,005$). Графіки та рівняння залежності логарифмів активності та довжини латентного періоду від прологарифмованого значення поверхневого натягу наведені на рис. 1, 2.

Крім того, добре видно, що основний вклад у кореляцію активності з параметрами молекул робить саме показник тривалості латентного періоду, оскільки коефіцієнти кореляції для всіх показників є більш-менш прийнятними, а рівень значимості наближається до задовільного при статистичних розрахунках значення 0,05.

ВИСНОВКИ

1. Проведений ресинтез та обчислені параметри молекул N,N' -ди(1-феніл)-етиламідів алкілмалонічних кислот. Протисудомну активність, яка була вивчена раніше, розраховано у балах по відношенню до контролю та препарату порівняння “Фенобарбіталу”.

2. Встановлено, що протисудомна активність сполук добре корелює лише з показником поверхневого натягу у даному ряду сполук. Кількість тварин, які вижили, не корелює з жодним параметром молекул внаслідок повторених результатів. Тривалість латентного періоду також добре корелює з дуже високим рівнем значимості з показником поверхневого натягу. Логарифмування названих показників підвищує як коефіцієнт кореляції, так і її значимість.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П. Популярное введение в программу STATISTICA. — М.: Компьютер-Пресс, 1998. — 267 с.
2. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — С-Пб: Питер, 2001. — 656 с.

3. Георгіянець В.А. В кн.: Наукові основи розробки лікарських препаратів //Мат. наук. сесії відділення хімії НАН України. — Х.: Основа, 1998. — С. 307-310.
4. Георгіянець В.А., Савченко В.М. //Вісник фармації. — 2001. — №1 (25). — С. 13-15.
5. Гойда Н.Г., Мойсеєнко Р.О., Мартинюк В.Ю. В кн.: Соціальна педіатрія. Розділ “Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи”. — К.: Здоров’я, 2001. — С. 13-22.
6. Дубенко А.Є. В кн.: Соціальна педіатрія. Розділ “Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи”. — К.: Здоров’я, 2001. — С. 273-277.
7. Євтушенко С.К., Омеляненко А.А., Євтушенко О.С., Мезенцев Е.М. В кн.: Соціальна педіатрія. Розділ “Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи”. — К.: Здоров’я, 2001. — С. 292-299.
8. Ковінько Л.В., Романенко Л.В., Ченіга Л.С. В кн.: Соціальна педіатрія. Розділ “Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи”. — К.: Здоров’я, 2001. — С. 22-25.
9. Andurkar S.V., Stables J.P., Kohn H. //Bioorg. Med. Chem. — 1999. — Vol. 7, №11. — P. 2381-2389.
10. Bourhim M., Poupert J.H., Stables J.P. et al. //Arzneim.Forsch. — 1999. — Vol. 49, №2. — P. 81-87.
11. Canney D.J., Lu H.-F., McKeon A.C. et al. //Bioorg. Med. Chem. — 1998. — Vol. 6, №1. — P. 43-55.
12. Dimmock J.R., Vashishta S.C., Stables J.P. //Eur. J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 35, №2. — P. 241-248.
13. Estrada E.E., Pena A.A. //Bioorg. Med. Chem. — 2000. — Vol. 8, №12. — P. 2755-2770.
14. Moreau S., Coudert P., Rubat C. et al. //Bioorg. Med. Chem. — 1998. — Vol. 6, №7. — P. 983-991.
15. Moshe S.L. //Neurology. — 2000. — Vol. 55, №1. — P. 32-40.
16. Tasso S.M., Bruno-Blanch L.E., Moon S.C., Estiu-Estiu G.L. //J. Mol. Struct: THEOCHEM. — 2000. — Vol. 504, №1-3. — P. 229-24.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.

Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 20.06.2002 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату “Доксицикліну гідрохлорид” (капе. по 100 мг) виробництва “Belmed-preparaty” JSC (Республіка Білорусь)

1. У хворої 66 років на гострий правосторонній сальпінгофорит, бактеріальний вагіноз призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала фазіжин, дифлюкан) доксицикліну гідрохлориду (перорально по 100 мг 2 рази на добу) призвело до появи фотосенсибілізації. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

2. У хворої 29 років при перериванні вагітності (за медичними показаннями) з метою запобігання інфекційних ускладнень призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала ністатин, окситоцин) доксицикліну гідрохлориду (перорально по 100 мг 2 рази на добу) призвело на 6 день прийому до появи еритема на шкірі обличчя та верхніх кінцівок внаслідок фотосенсибілізації. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

3. У хворої 27 років у зв'язку з розвитком спонтанного абортів призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала трихопол, ністатин) доксицикліну гідрохлориду (перорально по 100 мг 2 рази на добу) призвело через 2 дні після початку прийому до появи ериматозних висипань на поверхні шкіри. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Луганського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.