

АНАЛИЗ ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ КЛАССОВ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГУАНИДИНОВ МЕТОДОМ СУПРЕМАЛЬНОГО ОЦЕНИВАНИЯ

К. В. Ленская, П. М. Васильев, А. А. Спасов, В. А. Анисимова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону*

В настоящей работе методами математической статистики проведено исследование зависимости между уровнем гипогликемической активности и базовыми химическими структурами производных циклических гуанидинов. Методом супремального оценивания определен класс N⁹-замещенных 2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолов как наиболее перспективный для модификации заместителями, с целью выявления соединений с высокой гипогликемической активностью.

Ключевые слова: математическая статистика, супремальная оценка, гипогликемическая активность, циклические гуанидины, базовые химические структуры.

ANALYSIS OF PROMISING CHEMICAL CLASSES OF CYCLIC GUANIDINE DERIVATIVES USING THE METHOD OF SUPREMUM ESTIMATION

K. V. Lenskaya, P. M. Vassiliev, A. A. Spasov, V. A. Anisimova

The present study employed the method of mathematical statistics to investigate the relationship between the level of hypoglycemic activity and basic chemical structures of cyclic guanidine derivatives. A class of N⁹-substituted 2,3-dihydro-imidazo[1,2-a] benzimidazole as the most likely to produce compounds with high hypoglycemic activity was identified by the method of supremum estimation.

Key words: mathematical statistics, supremum estimation, hypoglycemic activity, cyclic guanidine, basic chemical structure.

Одной из актуальных задач, решаемых при поиске новых фармакологически активных веществ, является нахождение базовых химических структур, ответственных за проявление высокого уровня изучаемой активности [1]. В частности, важной характеристикой химического класса является лабильность основной химической структуры при модификации ее заместителями, так или иначе влияющими на уровень фармакологического эффекта. В математической статистике показателем вариабельности случайной величины является дисперсия, для оценки которой могут быть использованы разного рода супремальные функции [2]. В рамках данной работы метод супремального оценивания был применен для определения влияния вводимых заместителей на уровень гипогликемической активности производных циклических гуанидинов различных химических классов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование методом супремального оценивания лабильности базовых химических структур производных циклических гуанидинов к вводимым заместителям, влияющим на уровень гипогликемической активности.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Высокая лабильность базовой химической структуры порождает увеличение дисперсии в ряду значений активности соединений, содержащих различные заместители. Поскольку поиск новых лекарственных веществ ориентирован, прежде всего, на высокоактив-

ные соединения, то для оценки перспективности анализируемого класса, с точки зрения усиления активности базовой структуры, имеет смысл рассматривать супремальные оценки ряда, то есть оценки, отражающие максимальные значения показателя фармакологической активности.

Наиболее естественным способом оценки вариабельности в данном случае является функция максимума

$$\sup(X) = \max_{i=1}^N(X_i)$$

где N — число наблюдений;
 X_i — значения переменной X для i -го наблюдения, $i = 1 \dots N$.

При увеличении объема выборки функция максимума асимптотически приближается к супремуму функции, описывающей зависимость «структура — активность». Таким образом, максимальное значение среди всех полученных экспериментальных величин активности отражает степень влияния на базовую структуру вводимых в эту структуру заместителей, усиливающих активность соединения.

Гипогликемическое действие 109 новых производных циклических гуанидинов изучали на крысах при внутрибрюшинном введении, в дозе 50 мг/кг. Забор крови осуществляли через 4 часа. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозоксидазным методом с помощью стандартного набора «Глюкоза ФКД» [3]. Показателем гипогликемической активности служила величина Ind_R — отношение концентраций

глюкозы в плазме крови опытной и контрольной групп животных [4]

$$Ind_R = \frac{C[\text{глюкозы}]_{\text{опыт}}}{C[\text{глюкозы}]_{\text{контроль}}}$$

Были изучены производные семи химических классов: 2-амино-бензимидазолы; N⁹-имидазо[1,2-а] бензимидазолы; N⁹-2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы; N¹-имидазо[1,2-а]бензимидазолы; N¹-2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы; N¹,N⁹-2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы; 2,3,4,10-тетрагидро-пиримидо[1,2-а]бензимидазолы.

Соответствующие структурные формулы приведены на рис.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном анализе не рассматривались производные N¹,N⁹-2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолови N¹-имидазо[1,2-а]бензимидазолов, в связи с малым числом испытанных соединений и невозможностью получить статистически достоверные результаты. Результаты супремального оценивания гипогликемической активности семи классов производных циклических гуанидинов приведены в табл.

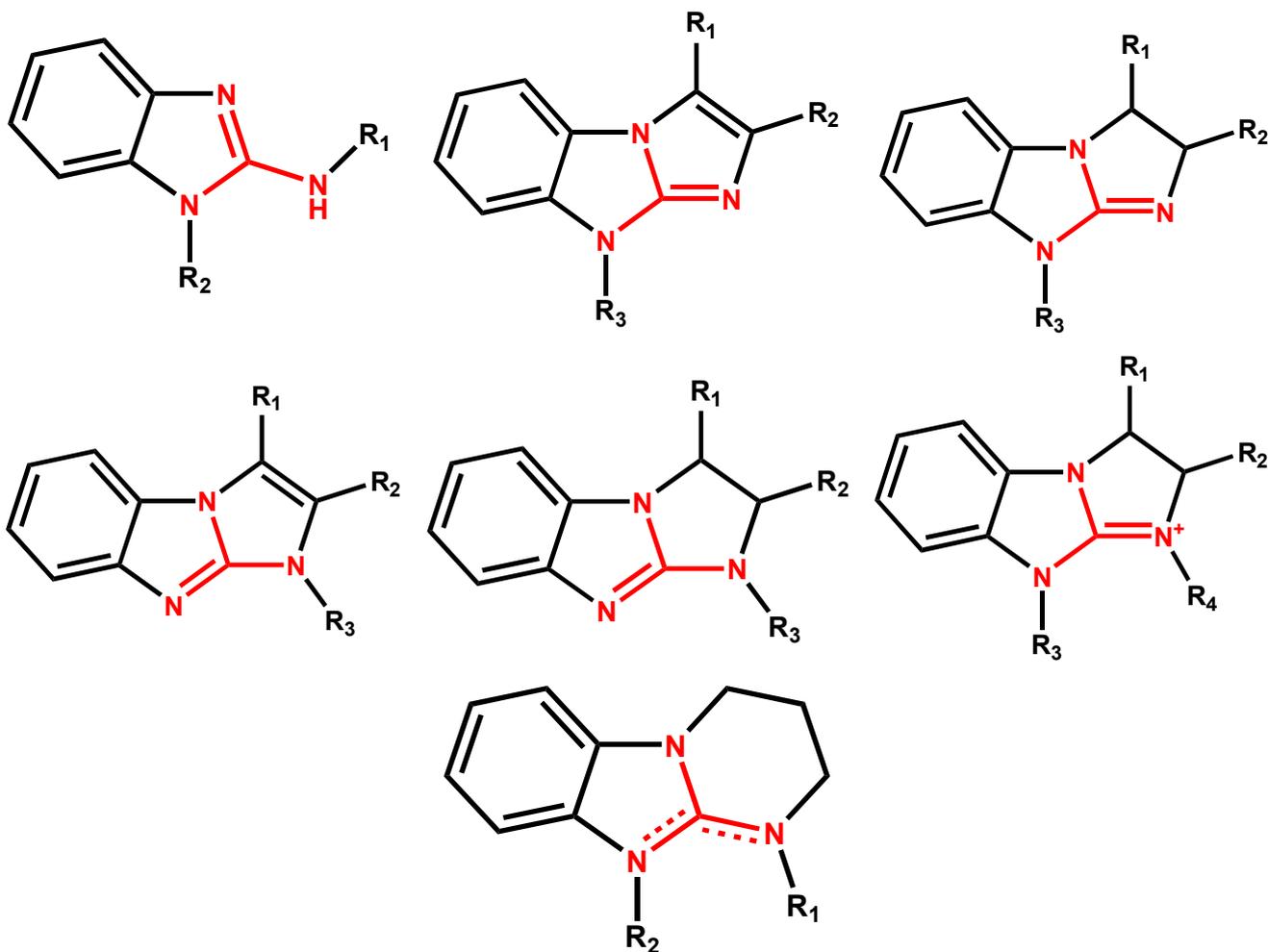


Рис. Производные циклических гуанидинов, изученные на гипогликемическую активность

Супремальные оценки гипогликемической активности классов циклических гуанидинов

Химический класс	Число соединений	Максимум 1-Ind _R ¹⁾
2-амино-бензимидазолы	11	1,12
N ⁹ -имидазо[1,2-а]бензимидазолы	22	0,33
N ⁹ -2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы	35	0,36
N ¹ -имидазо[1,2-а]бензимидазолы	3	0,47
N ¹ -2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы	7	0,23
N ¹ ,N ⁹ -2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы	1	0,23
2,3,4,10-тетрагидро-пиримидо[1,2-а]бензимидазолы	30	0,28

Примечание. Показатель 1-Ind_R отражает снижение концентрации глюкозы в крови подопытных животных.

Наиболее лабильной структурой в отношении заместителей, повышающих уровень гипогликемической активности, являются N⁹-2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]-бензимидазолы (максимальный супремальный показатель 0,36). Также весьма восприимчивой к повышению гипогликемической активности, путем введения соответствующих заместителей, является структура N⁹-имидазо[1,2-а]бензимидазолы (максимальный супремальный показатель 0,33). Остальные базовые структуры имеют более низкие величины этого параметра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа методом супремальных оценок установлено, что наиболее лабильной к введению заместителей, повышающих уровень гипогликемической активности, является структура производных N⁹-2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сунцов Ю. И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения. — М., 2008. — С. 3—6.
2. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике для научных работников и инженеров / Пер. с англ.; под общ. ред. И. Г. Арамановича. — 6 изд., стереотип. — СПб.: Изд-во «Лань», 2003. — 832 с.
3. Северин С. Е., Соловьева Г. А. Практикум по биохимии: Учеб. пособие. — 2-е изд., переработ. и доп. — М.: Изд-во МГУ, 1989. — 509 с.
4. Larsen S. D., Connell M. A., Cudahy M. M., et al. // J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 44(8). — P. 1217—1230.

Контактная информация

Ленская Карина Владимировна — ассистент кафедры фармакологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: karinavl@yandex.ru

УДК 615.21:616.8

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ГЛИЦИНА И МАГНИЯ СУЛЬФАТА У КРЫС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ, ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В. Ю. Муравьева, Н. А. Гурова, Н. И. Чепляева, Е. В. Резников

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии*

Нейропротекторные свойства магния сульфата и глицина подтверждены на модели 60-минутной фокальной ишемии левой средней мозговой артерии с последующей 24-часовой реперфузией у крыс. Магния сульфат (90 мг/кг, внутривенно за 30 мин до ишемии) снижал уровень NSE на 67 %, уменьшал размеры зоны некроза в 1,9 раза, выраженность отека мозга — на 25 % и улучшал неврологическую симптоматику на 23,4 %. Глицин (800 мг/кг, внутрибрюшинно за 30 мин до ишемии) ограничивал рост концентрации NSE на 114 %, уменьшал размеры зоны некроза в 2,24 раза и степень отека мозга на 32 %, также улучшал неврологическую симптоматику на 23 %.

Ключевые слова: окклюзия левой средней мозговой артерии, глицин, магния сульфат, нейропротекция, нейронспецифическая енолаза (NSE).

COMPARATIVE ANALYSIS OF NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF GLYCINE AND MAGNESIUM SULFATE IN RATS USING MORPHOMETRIC AND ENZYME IMMUNOASSAY METHODS FOR ASSESSING NEUROLOGICAL BRAIN DAMAGE

V. U. Muravyova, N. A. Gurova, N. I. Chepljaeva, E. V. Reznikov

Neuroprotective properties of magnesium sulphate and glycine were confirmed using the model of focal ischemia of the left middle cerebral artery followed by 24-hour reperfusion in rats. Magnesium sulfate (90 mg/kg, IV, 30 minutes before ischemia) reduced the level of NSE by 67 %, cerebral edema by 25 %, yielded a 1.9-time reduction in the necrosis zone area and improved neurological symptoms by 23,4 %. Glycine (800 mg/kg, IP, 30 minutes before ischemia) suppressed an increase in the NSE concentration by 114 %, yielded a 2.24-time reduction in the necrotic zone area and decreased the degree of cerebral edema by 32 %, and improved neurological symptoms by 23 %.

Key words: occlusion of the left middle cerebral artery, glycine, magnesium sulfate, neuroprotection, neuron-specific enolase (NSE).

Поиск новых методов защиты головного мозга от ишемического и реперфузионного повреждения остается приоритетной задачей. К настоящему времени разработаны и изучены в экспериментальных услови-

ях несколько десятков соединений, обладающих нейропротекторной активностью. Однако в клинической практике лечения больных с церебральным инсультом нашли применение лишь единичные препараты [8, 4].