

НІФЕДИПІН – КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

*Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України (м. Київ)

lizzaa@meta.ua

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U 009417.

Вступ. В Україні згідно статистичних даних захворювання серцево-судинної системи (ССС) займають лідируючі позиції серед працездатного населення [1,5]. Підвищений артеріальний тиск (ПАТ) є найпоширенішим хронічним захворюванням ССС. Пошук нових форм і методів профілактики та лікування ПАТ потребує більш детального вивчення механізмів розвитку цієї патології [2,8,9]. Для лікування захворювань ССС в тому числі ПАТ Європейським товариством кардіологів рекомендовані препарати першої лінії (діуретики, бета-блокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту) які доцільно застосовувати як у моно- так і комбінованій терапії ПАТ [6,10].

Для лікування ПАТ широко застосовують антагоністи кальцію, які поєднують у собі високу антигіпертензивну ефективність та викликають мінімальну кількість побічних ефектів. Одним з таких представників дигідроперидинів є ніфедипін [11].

У попередніх дослідженнях встановлено, що похідні дигідропіридину знижують артеріальний тиск гіпертензивних щурів. Ніфедипін при сумісному застосуванні з кверцетином викликає нормалізацію порушень метаболізму есенціальних жирних кислот в тканинах серця гіпертензивних щурів. Кверцетин, як метаболічний препарат, виявляє важливу властивість – зменшувати негативні зміни в міокарді гіпертензивних щурів [3,4,5].

На кафедрі фармакології проводяться дослідження з вивчення квантово-фармакологічних властивостей антигіпертензивних препаратів [12]. Тому в плані продовження досліджень **метою роботи** було встановлення квантово-фармакологічних властивостей ніфедипіну.

Об'єкт і методи дослідження. Ніфедипін (3,5-dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate) – синтетичний препарат, що

є похідним дигідропіридину та відноситься до групи блокаторів кальцевих каналів. Механізм дії препарату полягає у блокуванні так званих «повільних» кальцевих каналів, уповільнюючи входження іонів кальцію в клітини та знижуючи його концентрацію в клітинах.

Електронна структура молекули ніфедипіну, його енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації-десольватації, енергії молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціоналу густини DFT [15] з використанням гібридного функціоналу B3LYP [13] у неемпіричному базисі 6-31G(d,p) з поляризаційними функціями та сольватаційної моделі IEF PCM програмного пакету GAMESS [14,16]. Оптимізація просторової будови молекули, тобто розрахунки взаємного розташування усіх атомів у просторі, при якій молекула має найменший рівень енергії, проводили напівемпіричним методом PM3.

Результати досліджень та їх обговорення. Структурна формула та нумерація атомів молекули ніфедипіну наведена на **рис. 1**, оптимізовані довжини всіх зв'язків на **рис. 2**.

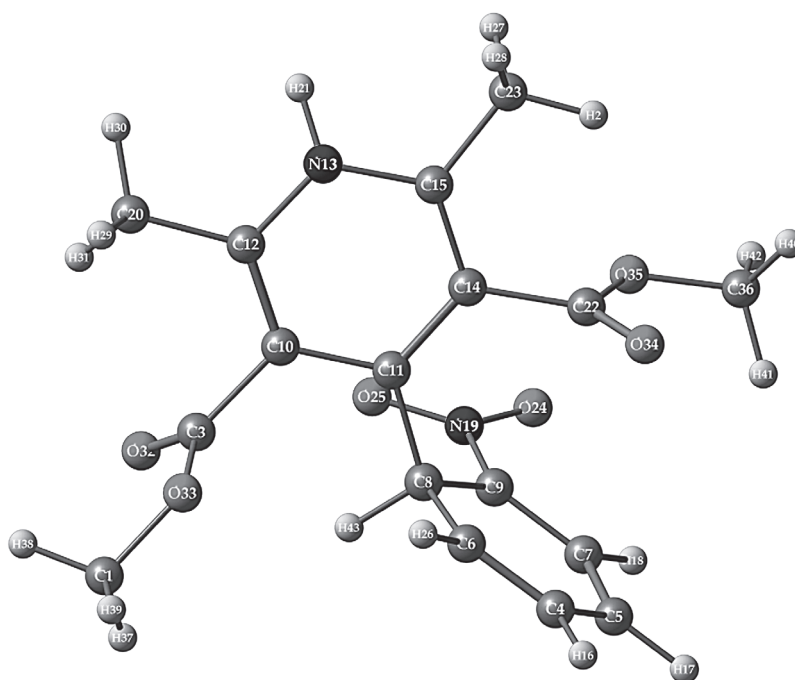


Рис 1. Нумерація атомів молекули ніфедипіну.

Таблиця 1

Заряди на атомах в молекулі ніфедипіну

Атом	Заряд, ат. од.	Атом	Заряд, ат.од.
C1	-0.093411	C23	-0.399629
H2	0.160623	O24	-0.518598
C3	0.502042	O25	-0.517116
C4	-0.069607	H26	0.097866
C5	-0.193931	H27	0.179544
C6	-0.143778	H28	0.178483
C7	-0.093434	H29	0.186843
C8	-0.210738	H30	0.164572
C9	0.146254	H31	0.170712
C10	0.012195	O32	-0.482880
C11	0.225783	O33	-0.452411
C12	0.331720	O34	-0.482672
N13	-0.578799	O35	-0.449986
C14	0.005715	C36	-0.088905
C15	0.338391	H37	0.138293
H16	0.098344	H38	0.137113
H17	0.077082	H39	0.140028
H18	0.108426	H40	0.129957
N19	0.368186	H41	0.137801
C20	-0.404376	H42	0.135888
H21	0.362493	H43	0.123130
C22	0.522790		

Таблиця 2

Загальні енергетичні характеристики молекули ніфедипіну

Показники, розмірність	Ніфедипін
Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1219.317114
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-38.29
Евзмо, еВ	-5.72
Енвмо, еВ	-2.89
Абсолютна жорсткість (η), еВ	1,42
Дипольний момент по осі X, дебай	8.89
Дипольний момент по осі Y, дебай	13.91
Дипольний момент по осі Z, дебай	-6.13
Дипольний момент сумарний, дебай	17.61

Молекула ніфедипіну містить дигідропіридинове кільце, нітрофенільну, карбосильні та метилсильні функціональні групи, тому може взаємодіяти як з полярними, так і неполярними фрагментами біолігандів у організмі людини. Оскільки міжмолекулярні взаємодії у водному розчині мають переважно електростатичну природу [7], важливими характеристиками молекули у розчині є заряди на атомах **табл. 1** та електростатичний потенціал **рис. 3**.

Зарядина атомах кисню в молекулі ніфедипіну типові – великі від'ємні (від -0.449986 до -0.518598 ат. од.). Атом азоту дигідропіридинового кільця має значний

надлишок електронної густини (-0.578799 ат. од.), тоді як атом азоту нітрофенільної групи несе позитивний заряд (0.368186 ат. од.). Заряди на атомах вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, карбосильні атоми вуглецю, а також атоми С біля азоту дигідропіридинового кільця мають значний позитивний заряд (до 0.522790 та 0.338391 ат. од. Відповідно), атоми вуглецю, що знаходяться в неполярному оточенні несуть надлишки електронної густини (до -0.404376 ат. од. У атомів С металічних груп в положенні 2,6 дигідропіридинового кільця).

Найбільш негативно заряджені атоми кисню молекули ніфедипіну можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини, навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами. Наприклад, атоми водню – утворювати водневі зв'язки з киснем, азотом та іншими електронегативними атомами.

Розподіл електростатичного потенціалу молекули ніфедипіну представлений на **рис. 3**. Біля атомів кисню карбоксильних груп локалізовані позитивні значення електростатичного потенціалу.

Дипольний момент молекули ніфедипіну **рис. 4** складає 17.6088 D, що свідчить про її високу полярність.

Енергетичні властивості ніфедипіну наведені в **таблиці 2**.

У молекулі ніфедипіну потенціал іонізації становить 5.72, а спорідненість до електрону (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрону) – 2.89 еВ. За значеннями енергії ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули ніфедипіну, яка складає 1,42 еВ. Тобто, ніфедипін можна віднести до м'яких реагентів. Найбільш імовірно, що в організмі молекула цього медикаменту буде реагувати з іншими м'якими реагентами – лужними амінокислотами та ароматичними сполуками. Позитивне нуклеофільні, негативне значення енергії НВМО зумовлює електрофільні властивості молекули.

Висновки. Проведені розрахунки дозволили встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні групи та нітрогрупа фенільного кільця. Місцями протонування в дослідженій молекулі є атоми кисню карбоксильних груп і нітрогрупи та атом азоту дигідропіридинового кільця.

В результаті квантово-хімічних розрахунків молекули ніфедипіну виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть приймати участь у комплексоутворенні з кальцієвим каналом. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп ніфедипіну свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та з неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів даного медикаменту.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень по вивченню квантово-хімічних та фармакологічних властивостей лікарських засобів сприятиме встановленню фізико-хімічних механізмів дії медикаментів. Отримані результати можуть бути використані при оцінці ефективності застосування антигіпертензивних засобів.

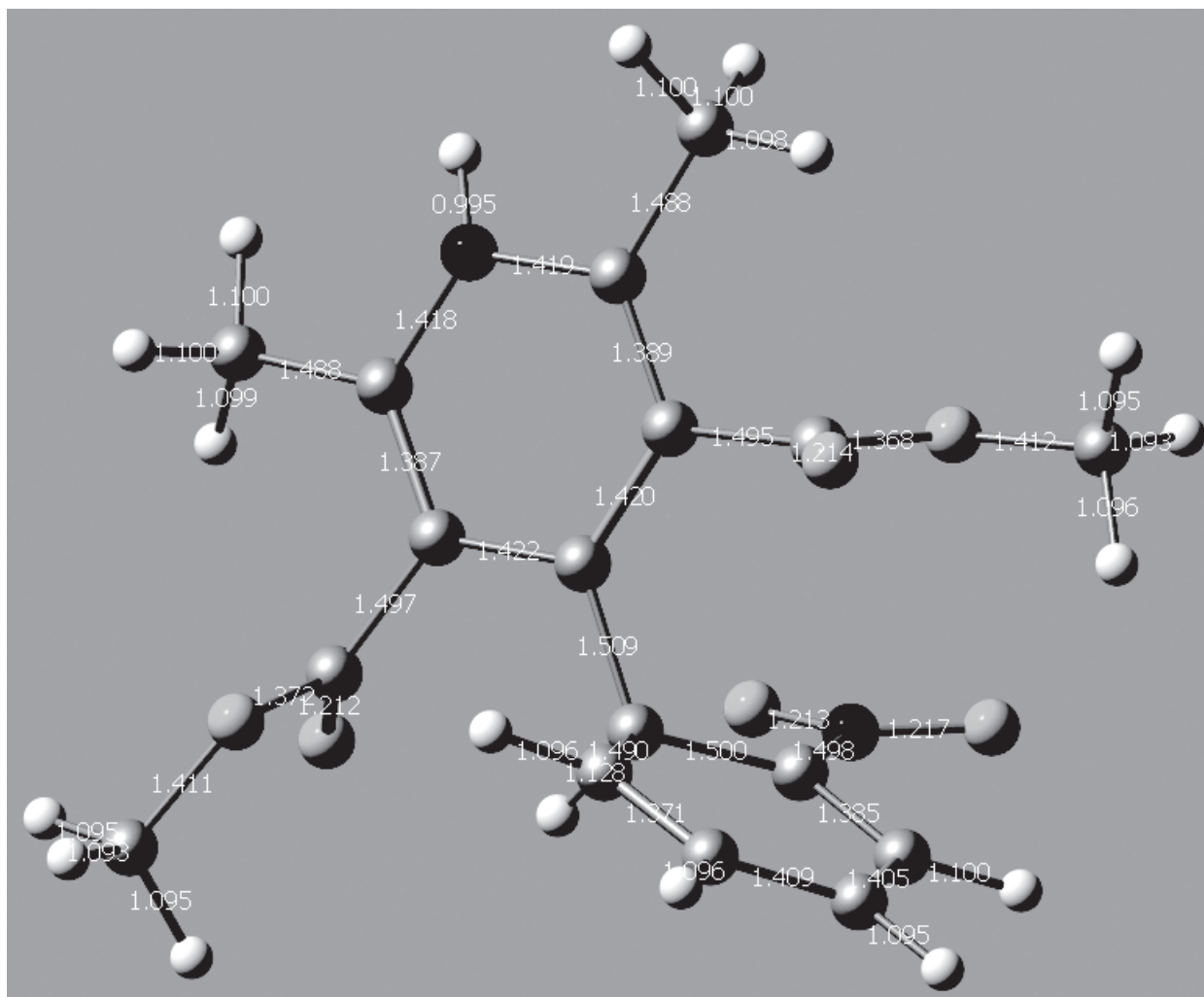


Рис. 2. Оптимізовані довжини зв'язків у молекулі ніфедипіну.

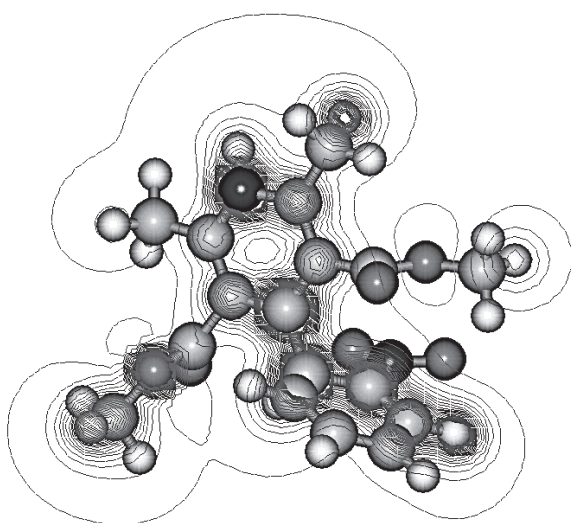


Рис. 3. Розподіл електростатичного потенціалу молекули ніфедипіну.

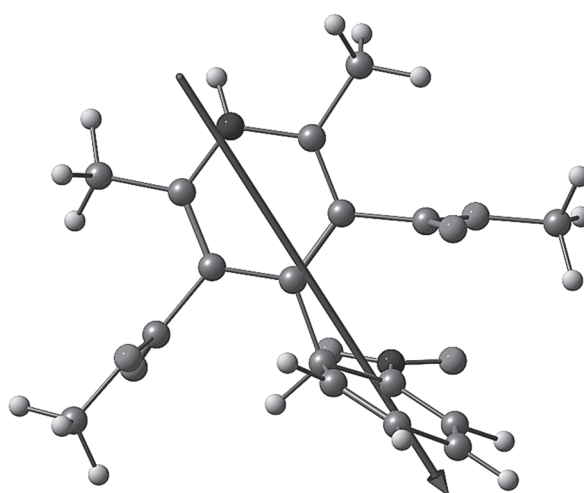


Рис. 4. Напрямок дипольного моменту молекули ніфедипіну.

Література

1. Амосова Е. Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть 1. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5-16.
2. Березин А. Е. Стратегические подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии / А.Е. Березин // Укр. мед. час. – 2007. – Т. 60, № 4. – С. 18-24
3. Довгань Р.С. Вплив ніфедипіну при сумісному застосуванні з кверцетином на жирно кислотний спектр ліпідів кардіоміоцитів щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 4. – С. 94-97.
4. Довгань Р.С. Вплив фторидону на рівень артеріального тиску у щурів з АГ // Наук. Вісн. Нац. мед. Університету ім. О.О. Богомольця. – 2007. – № 4. – С. 56 – 58.
5. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / [М.І. Загородній, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна та ін.]. – К.: Задруга, 2014. – 280 с.
6. Коваленко В.М. Реалізація програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / В.М. Коваленко, Ю.М. Сіренко, А.П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 6 – 12.
7. Казакова О.А. Взаимодействие биологически активных молекул с поверхностью высокодисперсного кремнезема в водной среде: квантовохимическое исследование / О.А. Казакова. // Поверхность. – 2011. – № 3 (18). – С. 13-21.
8. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сіренко. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.
9. Сіренко Ю.М. Прихильність до лікування як наріжний камінь сучасної терапії артеріальної гіпертензії / Ю.М. Сіренко, К.В. Міхеєва // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – № 3 (11). – С. 59-69.
10. Сиренко Ю.Н. Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями / Ю.Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1 (27) – С. 52-56.
11. Тихонова С.А. Эффективность включения дигидропиридинового антагониста кальция в комбинированную терапию пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек / С.А. Тихонова, В.Б. Яблонская // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 17. – С. 13 – 14.
12. Чекман І.С. Квантова фармакологія / І.С. Чекман. – К.: Вид-во «Наукова думка», 2012. – 178 с.
13. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A.D. Becke // J. Chem. Phys. – 1993. – Vol. 98, № 18. – P. 5648-5661.
14. Granovsky A.A. Код доступу [www http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html](http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html)
15. Kohn W. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects / W. Kohn, L.J. Sham // Phys.Rev. – 1965. – Vol. 140, № 4. – P. 1133-1145.
16. Schmidt M.W. GAMESS (Version of 22 Jun 1996) / M.W. Schmidt, K.K. Baldridge, J.A. Boatz [et al.] // J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14. – P. 1347.

УДК 616.12 – 008.331.1:612.08:577.115

НІФЕДИПІН – КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Довгань Р.С., Казакова О.О., Загородній М.І.

Резюме. В Україні згідно статистичних даних захворювання серцево-судинної системи займають лідируючі позиції серед працездатного населення. Підвищений артеріальний тиск є найпоширенішим хронічним захворюванням серцево-судинної системи. Пошук нових форм і методів профілактики та лікування підвищеного артеріального тиску потребує більш детального вивчення механізмів розвитку цієї патології. Для лікування підвищеного артеріального тиску широко застосовують антагоністи кальцію, які поєднують у собі високу антигіпертензивну ефективність та викликають мінімальну кількість побічних ефектів. Одним з таких представників дигідропіридинів є ніфедипін. Проведеними квантово-хімічними дослідженнями встановлені електрондонорні та електроноакцепторні центри в молекулі ніфедипіну. Місця протонування в дослідженій молекулі є атоми кисню карбоксильних груп і нітрогрупи та атом азоту дигідропіридинового кільця. Також виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть приймати участь у комплексоутворенні з тканинами організму.

Ключові слова: ніфедипін, квантова хімія, квантово-фармакологічні властивості

УДК 616.12 – 008.331.1:612.08:577.115

НИФЕДИПИН – КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Довгань Р.С., Казакова Е.А., Загородный М.И.

Резюме. В Украине согласно статистическим данным заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующие позиции среди трудоспособного населения. Повышенное артериальное давление является распространенным хроническим заболеванием сердечно-сосудистой системы. Поиск новых форм и методов профилактики и лечения повышенного артериального давления требует более детального изучения механизмов развития этой патологии. Для лечения повышенного артериального давления широко применяют антагонисты кальция, которые сочетают в себе высокую антигипертензивную эффективность и вызывают минимальное количество побочных эффектов. Одним из таких представителей дигидропиридинов является нифедипин. Проведенными квантово-химическими исследованиями установлены электрондонорные и электроноакцепторные центры в молекуле нифедипина. Места протонирования в исследованной молекуле

являются атомы кислорода карбоксильных групп и нитрогруппы и атом азота дигидропиридинового кольца. Также выявлены основные реакционные центры молекулы, которые могут принимать участие в комплексообразовании с тканями организма.

Ключевые слова: нифедипин, квантовая химия, квантово-фармакологические свойства.

UDC 616.12 – 008.331.1:612.08:577.115

Nifedipine – Quantum-Pharmacologic Properties

Dovgan P. S., Kasakova O. O., Zagorodnyi M. I.

Abstract. *Introduction.* The study of cardiovascular disorders and cerebral hemodynamics, methods of its correction requires a detailed study. Despite significant advances in the study of the pathogenesis of arterial hypertension (AH), the problem remains one of the most vital in modern medicine and pharmacology. The particular relevance of AH occupy metabolic disorders, including mitochondrial dysfunction in various pathological conditions. Currently, there is a generalized concept of mitochondrial dysfunction. This is a typical pathological cytological process that has no etiological and nosological specificity. The development of mitochondrial dysfunction leads to disruption of the neuronal reuptake of neurotransmitters, violation ion transport, generation and conduction of nerve impulses, de novo protein synthesis, activated “parasitic” energy reactions, leading to a significant decline in energy reserves of nerve cells and is the root cause of persistent violations functions of the central nervous system. The above evidence suggests that a number of issues remain in the fundamental pathophysiology and pharmacology, the solution of which will allow predicting the development of hypertension and individualized measures of primary prevention (cardioprotection and neuroprotection).

Study materials and methods. Nifedipine (3,5-dimethyl 2,6-dimethyl-4- (2-nitrophenyl) - 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate) – a synthetic drug that is derived dihydropyridine and belongs to the group of calcium channel blockers. The mechanism of action of the drug is blocking the so-called «slow» calcium channels, slowing the entry of calcium ions into cells and reducing its concentration in the cells.

The electronic structure of molecules of nifedipine, its solvation energy, free energy in aqueous solution with the effect of solvation, energy molecular orbital and the value of the dipole moment were installed using density functional theory DFT using the hybrid functional B3LYP with ab initio basis 6-31G (d, p) with polarization functions model IEF PCM software package GAMESS. Optimization of the spatial structure of the molecule, ie calculations of the relative position of all atoms in space at which the molecule has the lowest energy level, conducted semiempirical PM3 method.

Study results and discussion. Charges for oxygen atoms in the molecule nifedipine typical – large negative (from for -0.449986 -0.518598 at. Units). Dihydropyridine ring nitrogen atom has significant excess electron density (-0.578799 at. Units)., While a nitrogen atom nitrofenilnoyi group carries a positive charge (0.368186 at. Units.). Charges on carbon atoms electronegativity depend on neighboring atoms. Carbosyl carbon atoms and nitrogen atoms near C dihydropyridine ring have a significant positive charge (up to 0.522790 and 0.338391 at. Units. Respectively), the carbon atoms that are surrounded by non-polar bear excess electron density (up -0.404376 at. Units. C atoms in the methyl group in position 2,6 dihydropyridine ring). The most negatively charged oxygen atoms nifedipine molecules can react with electron groups to other molecules and atoms with a deficit of electron density, by contrast, will interact with elektron. For example, hydrogen atoms – to form hydrogen bonds with oxygen, nitrogen and other electronegative atoms. Traced quantum-chemical investigations were assigned electron donor and electron acceptor centers of nifedipine molecule. The places of protonation in the investigated molecule were the atoms of oxygen of carboxyl groups and nitro groups and the atom of nitrogen of the dihydropyridine circle. Also were found the main reaction centers, which can play role in the formation of the complex with body tissues.

Keywords: nifedipine, quantum chemistry, quantum-pharmacologic properties.

Рецензент – проф. Бобирьев В.М.

Стаття надійшла 03.06.2015 р.