



І.М. Білай, Є.О. Михайлюк, А.Г. Каплаушенко, А.С. Гоцуля

ПРОГНОЗУВАННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ЗА МОДЕЛЯМИ QSAR

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: прогнозування токсичності, похідні 1,2,4-тріазолу.

Ключевые слова: прогнозирования токсичности, производные 1,2,4-триазолу.

Key words: toxicity prediction, 1,2,4-triazole derivatives.

Висвітлено результати прогнозування гострої токсичності нових похідних 1,2,4-тріазолу у програмі GUSAR з використанням моделей QSAR. Результати наведено у вигляді показників ЛД 50 при різних шляхах введення.

Отражены результаты прогнозирования острой токсичности новых производных 1,2,4-триазола в программе GUSAR с использованием моделей QSAR. Результаты приведены в виде показателей ЛД 50 при разных путях введения.

The article shows the results of prognostication of acute toxicity of new derivatives of 1,2,4-triazole in GUSAR program with the use of QSAR models. Results are demonstrated as indexes of LD 50 at different ways of introduction.

Нині важливим етапом створення нового лікарського засобу є прогнозування його токсичності за допомогою інформаційних технологій.

Методи кількісного аналізу взаємозв'язків структура-активність (QSAR) широко застосовують для пошуку і конструювання ліків, а також для оцінки безпечності хімічних речовин. В основі QSAR-моделювання лежить припущення, що властивість хімічної сполуки визначається його структурою. Для опису структури хімічної сполуки використовують так звані дескриптори – різноманітні характеристики молекул речовини.

МЕТА РОБОТИ

Висвітлити результати прогнозування гострої токсичності нових похідних 1,2,4-тріазолу у програмі GUSAR з використанням моделей QSAR.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Використано програма GUSAR (GUSAR) з джерела <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. GUSAR включає останні досягнення в області QSAR моделювання: узгодженість прогнозу, оцінка застосованості області, внутрішні та зовнішні перевірки моделей і чітка інтерпретація отриманих результатів[4–7].

GUSAR дозволяє створювати QSAR моделі, засновані на прогнозованих біологічних профілях активності хімічних сполук. Кожна хімічна сполука представлена у вигляді списку дескрипторів MNA, що використовуються в якості входних параметрів [5] для прогнозування біологічного профілю діяльності. PASS-алгоритм використовується для розрахунку цього профілю. В останній версії PASS прогнозує 57 несприятливих і токсичних ефектів (наприклад, канцерогенні, мутагенні, гемотоксичні тощо).

Проведено прогнозування гострої токсичності 37 хімічних сполук серед похідних 1,2,4-тріазолу (табл. 1). Досліджені речовини належать до різних класів хімічних сполук.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані наведено в таблиці 2. Згідно з отриманими результатами, всі сполуки належать до 3, 4 та 5 класів токсичності за класифікацією К.К. Сидорова.

Показники ЛД50 при внутрішньоочеревинному шляху введення знаходились у межах від 272,700 (речовина 2.8) до 1462,0 мг/кг (речовина 2.6). Значення ЛД50 при внутрішньовенному введенні знаходились у межах від 36,87 (речовина 2.12) до 514,1 мг/кг (речовина 2.2). Показники ЛД50 при підшкірному введенні становили від 186,9 (речовина 2.1) до 2640,0 мг/кг (речовина 2.25). Показники ЛД50 при пероральному шляху введення знаходились у межах від 259,3 (речовина 2.1) до 1964,0 мг/кг (речовина 2.9).

Треба зазначити, що введення по третьому положенню тільного радикалу знижує токсичність при внутрішньовенному введенні, натомість у речовин 2.11–2.19 з відкритим третім положенням тріазолового ядра збільшувалась гостра токсичність при внутрішньовенному шляху введення.

ВИСНОВКИ

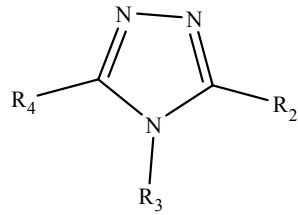
Результати роботи дали змогу спрогнозувати показники гострої токсичності для 37 нових хімічних сполук при різних шляхах введення. Встановлено, що всі сполуки належать до 3, 4 та 5 класу токсичності за класифікацією К.К. Сидорова.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

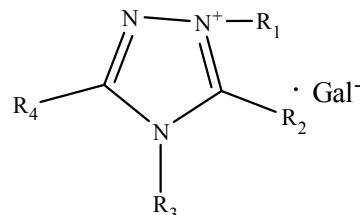
1. *Небесна Т.Ю.* Дослідження квантово-фармакологічних властивостей адреналіну / *Небесна Т.Ю., Чекман І.С.* // Доп. НАН України. – 2007. – №7. – С. 197–202.
2. *Чекман І.С.* Дослідження залежності «структура-активність» для α-1A-адреноблокаторів із групи похідних апорфіну / *Чекман І.С., Небесна Т.Ю.* // Мат. VII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. участю. – Харків, 2007. – С. 103.
3. *Яковлева І.Ю.* Дослідження квантово-фармакологічних властивостей диметиламіноетилового ефіру янтарної кислоти (яктону) і прогнозування його фармакологічних властивостей на основі структури молекули / *Яковлева І.Ю., Чекман І.С., Небесна Т.Ю.* [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – Вип. 1. – С. 160–168.
4. *Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V.* // Molecular Informatics. – 2011. – №30 (2–3). – Р. 241–250.
5. *Filimonov D.A.* SAR and QSAR / *Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Poroikov V.V.* // Environ. Res. – 2009. – №20



Структурні формули досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу



Сполука 1-3; 5-10; 22-37;



Сполуки 4; 11-21;

Шифр сполуки	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Gal ⁻
2.1	-		-CH ₃	-H	
2.2	-		-H		
2.3	-		-C ₆ H ₅		
2.4		-H		-H	
2.5	-	-SH	-		
2.6	-		-		
2.7	-	-SH	-NH ₂		
2.8	-	-SH	-NH ₂		
2.9	-			-C ₆ H ₅	
2.10	-	-H		-H	
2.11	-C ₉ H ₁₈	-H		-H	Br ⁻
2.12	-CH ₂ CH=CH ₂	-H		-H	Cl ⁻
2.13		-H		-H	Cl ⁻
2.14	-C ₄ H ₉	-H		-H	Br ⁻
2.15	-C ₅ H ₁₁	-H		-H	Br ⁻
2.16	-C ₁₀ H ₂₁	-H		-H	Cl ⁻
2.17		-H	-NH ₂	-H	Br ⁻



2.18	$-C_8H_{17}$	-H		-H	Br ⁻
2.19	$-C_{10}H_{21}$	-H		-H	Cl ⁻
2.20	$-C_8H_{17}$	$-CH_3$		$-CH_3$	Br ⁻
2.21		-H		-H	Cl ⁻
2.22	-		$-CH_3$	$-C_6H_5$	
2.23	-	-SH			
2.24	-	-SH			
2.25	-				
2.26	-				
2.27	-				
2.28	-				
2.29	-	$-S-CH_2-CH_3$			
2.30	-		$-CH_3$		
2.31	-		$-CH_3$	$-C_6H_5$	
2.32	-		$-CH_3$	$-C_6H_5$	
2.33	-	-SH			
2.34	-				
2.35	-	-SH	$-CH_3$		
2.36	-				
2.37					



Гостра токсичність похідних 1,2,4-тріазолу

Шифр сполуки	LD50 при внутрішньо-очеревинному введенні	LD50 при внутрішньовенному введенні	LD50 при пероральному введенні	LD50 при підшкірному введенні
2.1	386,100	197,400	259,300	186,900
2.2	364,800	514,100	888,900	436,500
2.3	442,800	95,490	818,300	742,700
2.4	937,400	84,300	644,200	1039,000
2.5	655,600	233,000	477,000	565,900
2.6	1462,000	478,300	1033,000	1167,000
2.7	419,700	112,400	667,700	229,400
2.8	272,700	92,300	672,700	274,200
2.9	421,500	162,500	1964,000	950,800
2.10	305,800	91,580	658,500	290,900
2.11	656,500	38,450	486,500	721,300
2.12	506,800	36,870	623,600	538,200
2.13	865,700	51,820	855,300	552,400
2.14	508,500	47,980	481,200	805,700
2.15	473,700	78,730	870,100	1897,000
2.16	641,000	53,500	478,400	1040,000
2.17	382,700	70,340	736,500	461,600
2.18	682,400	79,400	862,300	1700,000
2.19	590,600	46,470	692,500	228,600
2.20	557,000	68,830	706,500	1670,000
2.21	804,300	299,700	928,800	2410,000
2.22	320,300	209,400	946,800	444,900
2.23	552,200	217,100	1698,000	586,300
2.24	601,400	207,300	1811,000	827,600
2.25	969,400	54,190	791,700	2640,000
2.26	633,800	124,200	1147,000	379,400
2.27	463,600	135,200	1047,000	2062,000
2.28	1017,000	148,300	1748,000	462,200
2.29	475,300	75,830	806,300	702,800
2.30	324,500	194,300	301,300	343,800
2.31	424,700	131,200	813,400	645,900
2.32	181,000	82,530	540,800	273,600
2.33	474,600	222,700	1427,000	541,100
2.34	807,700	140,000	421,800	432,300
2.35	181,100	78,350	594,100	204,100
2.36	597,500	79,470	783,600	1574,000
2.37	374,700	336,300	680,200	698,000

(7–8). – P. 679–709.

6. Poroikov V. V., Filimonov D. A., Borodina Yu. V., Lagunin A. A., Kos A. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2000. – №40. – P. 1349–1355.
7. Lagunin A.A., Zakharov A.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V. // SAR QSAR Environ. Res. – 2007. – №18 (3–4). – P. 285–298.

Відомості про авторів:

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Михайлюк Є.О., ст. лаборант каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.

Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізичної та колоїдної хімії ЗДМУ.

Гоцуля А.С., к. фарм. н., асистент каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.