

© Академик АН Республики Беларусь Б.В. ЕРОФЕЕВ,  
С.А. КУТОЛИН, Е.Г. СМЕРНОВА, Г.С. ТРЕТЬЯКОВА, Ю.П. ЛОСЕВ

### КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ВЕЩЕСТВ РЯДА ПЕТИДИНА КАК ФУНКЦИИ СОСТАВА И ЭЛЕКТРОННОГО СТРОЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

В настоящей работе впервые показано, что компьютерное моделирование свойств веществ как функции состава и электронного строения функциональных групп позволяет с коэффициентом корреляции модели 99,8% и максимальной ошибкой 3% отн.% получить правило, описывающее относительную активность анальгезирующих веществ ряда петидина (аналог морфина). Обнаружено, что в отличие от седативных и снотворных средств анальгезирующие средства изменяют энтропию нейронной сети посредством не коллективизированных, а локализованных состояний электронов функциональных групп. Найдено, что в приближении физико-химического механизма описания действия анальгезирующих средств относительная интенсивность такого действия может быть рассчитана как энтропия по формуле Больцмана, когда вероятность распределения числа локализованных электронов в функциональных группах анальгезирующего средства подчиняется закону Пуассона-Смолуховского

В предыдущей работе [1] по существу показано, что действие снотворных и седативных средств обусловлено повышением энтропии процесса в нейронной сети, а аппарат сна в этом смысле есть устройство переработки энтропии информации текущего процесса.

Представляло интерес выявить, чем анальгезирующие средства по сравнению с седативными и снотворными отличаются по своему действию. С этой целью была использована методика компьютерного моделирования, аналогичная приведенной в работе [1]. В качестве анальгезирующих средств были выбраны аналоги морфина, содержащие два кольца ряда петидина, сравнительная анальгезирующая активность которых ( $Y$ ), известная по данным работы [2], являлась искомой функцией аргументов  $X_2 - X_{26}$ . Аргументы  $X_2 - X_6$  соответствовали молекулярной массе скелета анальгезирующего средства, числу коллективизированных ( $N_C^K$ ) и локализованных ( $N_C^L$ ) электронов в скелете вещества, а также произведению молекулярной массы скелета на  $N_C^K$  и  $N_C^L$  соответственно. Аргументы с  $X_7$  по  $X_{21}$  описывали состав и тип функциональной группы, а аргументы с  $X_{22}$  по  $X_{26}$  соответствовали суммарной молекулярной массе функциональных групп, содержащихся в двухчленном кольце скелета веществ ряда петидина, суммарному числу коллективизированных ( $N_R^K$ ) и локализованных ( $N_R^L$ ) электронов, содержащихся в данном числе функциональных групп, и соответственно произведению молекулярной массы функциональных групп на величину  $N_R^K$  и  $N_R^L$ .

Результаты построения такой матрицы для получения многофакторной модели по методу [3] с помощью ЭВМ приведены в табл. 1. В результате компьютерного моделирования была получена линейная модель вида:  $Y = \sum a_i x_i + B$ , где  $B =$

= 268,81396, а необходимое и достаточное число аргументов для описания искомого свойства  $Y$  оказалось на самом деле по числу меньше, чем  $X_2 + X_{26}$ :

Параметр	Коэффициент
7	-105,11812
24	-13,34068
15	-58,09291
17	30,06866
11	16,57959
10	-24,09299
13	-26,11043
18	11,32864
20	-10,01432

При этом коэффициент корреляции модели в описании свойства  $Y$  оказался равным 99,8%, а максимальная относительная ошибка не превышала величины 3%. Как показывает анализ вклада включенных параметров аргументов, рассчитанный методом исключения, выраженный в %: 7 – 34,7; 24 – 40,7; 15 – 10,8; 17 – 7,2; 11 – 1,1; 10 – 2,0; 13 – 2,3; 18 – 0,6; 20 – 0,5, только суммарное число локализованных электронов функциональных групп аналгезирующих средств ряда петидина (аргумент  $X_{24}$ ) и положение имидного водорода ( $X_7$ ) дают вклад в описание искомого свойства  $Y$ , равный 75,4%, а на остальные семь параметров приходится вклад, равный 24,6%, т.е. 3,5% на аргумент.

Физико-органическая характеристика  $Y$ , описывающая относительную аналгезирующую активность средств ряда петидина, аналогов морфина, хорошо предсказывается на основании полученного на ЭВМ модельного правила (табл. 2).

В отличие от седативных и снотворных средств [1], для аналгезирующих средств относительная активность  $Y$  в ряду петидина определяется суммарным эффектом от действия не коллективизированных, а локализованных электронов функциональных групп. Поскольку такое действие, как показано в [1], сопровождается увеличением энтропии в нейронной сети, то следует полагать, что для аналгезирующих средств такой процесс – локальное торможение нейронной сети, а сама относительная активность аналгезирующего средства  $Y$  есть инвариантное выражение статистического представления энтропии.

Действительно, как показано в [4] и проиллюстрировано в [1], повышение энтропии в нейронной сети соответствует аналогу уравнения Закура–Тетроде:

$$(1) \quad S = nh \ln T + R \ln \frac{M}{\alpha} \cdot 10^{-2} - R \ln \frac{\lambda^n e^{-\lambda}}{n!} .$$

При постоянных температуре ( $T$ ) и величине молекулярной массы ( $M$ ), что имеет место для веществ ряда петидина, энтропия процесса определяется выражением

$$(2) \quad S = -R \ln \frac{\lambda^n e^{-\lambda}}{n!} ,$$

где  $n$  – число функциональных групп аналгезирующего средства, или число локализованных пар электронов, приходящихся на одну функциональную группу скелета аналгезирующего вещества, а  $\lambda$  – область распределения функциональных групп в скелете аналгезирующей матрицы вещества или пар локализованных электронов.

Если, действительно, относительная активность аналгезирующего средства  $Y$  есть функция энтропии, то для безразмерной величины  $Y$  можно положить

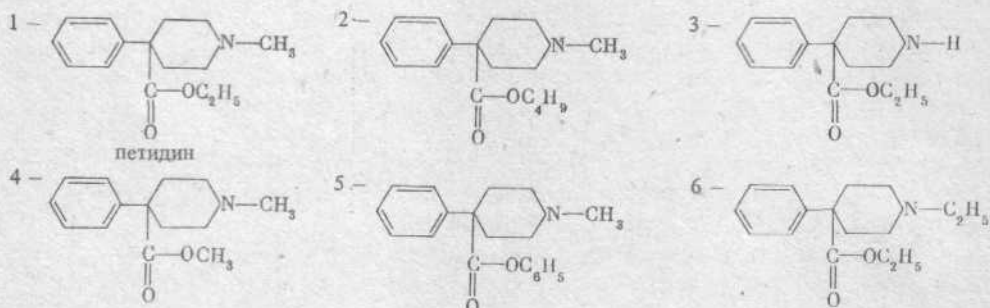
$$(3) \quad \frac{Y}{Y_0} = \frac{S}{R} ,$$

Таблица 1

Матрица для моделирования на ЭВМ относительной анальгезирующей активности Y аналогов морфина ряда петидина

№ соединения	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$X_5$	$X_6$	$X_7$	$X_8$	$X_9$	$X_{10}$	$X_{11}$	$X_{12}$	$X_{13}$
	Y	$M_C$	$N_C^K$	$N_C^H$	$M_C N_C^K$	$M_C N_C^H$	R = H	R = CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub> OH
1	100	110	28,6	11,4	3146	1254	0	1	0	0	0	0	0
2	080	110	28,6	11,4	3146	1254	0	1	0	0	0	0	1
3	016	110	28,6	11,4	3146	1254	0	1	0	0	0	0	0
4	020	110	28,6	11,4	3146	1254	0	1	0	0	0	0	0
5	015	110	28,6	11,4	3146	1254	1	0	0	0	0	0	0
6	080	110	28,6	11,4	3146	1254	0	0	1	0	0	0	0
7	050	110	28,6	11,4	3146	1254	0	0	0	1	0	0	0
8	080	110	28,6	11,4	3146	1254	0	0	0	0	1	0	0
9	025	110	28,6	11,4	3146	1254	0	0	0	0	0	1	0
10	020	110	28,6	11,4	3146	1254	0	1	0	0	0	0	0
11	000	110	28,6	11,4	3146	1254	0	1	0	0	0	0	0
12	016	110	28,6	11,4	3146	1254	0	1	0	0	0	0	0

Примечание.



где  $Y_0$  — активность морфина, которую примем для удобства равной 10; тогда имеем

$$(4) \quad Y = -Y_0 R \ln \frac{\lambda^n e^\lambda}{n!}$$

Если полагать, что  $n$  изменяется в пределах от 0 до 3, что вполне разумно, так как число функциональных групп в ряду морфин-аналоги петидина как раз и изменяется в пределах трех, а среднее число пар локализованных электронов в функциональных группах  $N_R^2/2 \cdot 3 \rightarrow 3$ , то при величине  $\lambda \rightarrow 2/5$ , т.е. при условии, когда распределение функциональных групп в 2,5 раза больше самой матрицы анальгезирующего средства, являющегося морфином, а  $n = 3$  и  $Y_0 = 10$ , величина  $Y = 97,93$ , т.е. близка к максимальной активности (100) веществ ряда петидина. Наоборот, при  $n \rightarrow 0$  и  $\lambda \rightarrow 1$ , когда, по сути, вещество ряда петидина слабо отлича-

$X_{1,4}$	$X_{1,5}$	$X_{1,6}$	$X_{1,7}$	$X_{1,8}$	$X_{1,9}$	$X_{2,0}$	$X_{2,1}$	$X_{2,2}$	$X_{2,3}$	$X_{2,4}$	$X_{2,5}$	$X_{2,6}$
$C_2H_6O$	$C_4H_8O$	$C_6H_{10}O$	$C_8H_{12}$	$C_6H_8OH$	$C_6H_8OCH_3$	$C_6H_8NH_2$	$\alpha$ -нафтил	MR	$N^K$	$N^I$	$M^K$	$M^I$
1	0	0	1	0	0	0	0	137	42,75	15,25	05856,70	2089,20
0	0	0	1	0	0	0	0	123	37,55	14,45	04618,60	1777,30
0	1	0	1	0	0	0	0	165	53,15	16,85	08769,75	2780,25
0	0	1	1	0	0	0	0	185	52,85	21,15	09777,25	3912,75
1	0	0	1	0	0	0	0	123	37,60	13,40	04624,80	1648,20
1	0	0	1	0	0	0	0	151	47,95	16,05	07240,40	2423,60
1	0	0	1	0	0	0	0	165	53,16	16,85	08769,75	2780,25
1	0	0	1	0	0	0	0	179	58,35	17,65	10444,60	3159,30
1	0	0	1	0	0	0	0	167	49,70	20,30	08299,90	3390,10
1	0	0	0	1	0	0	0	153	44,50	19,50	06808,50	2983,50
1	0	0	0	0	1	0	0	167	49,85	20,15	08324,90	3365,00
1	0	0	0	0	0	1	0	152	45,80	18,20	06961,60	2766,40

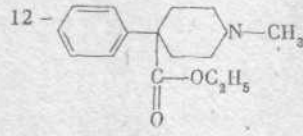
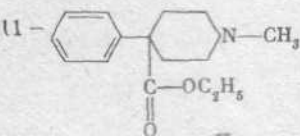
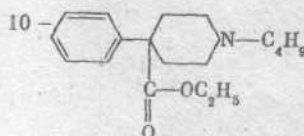
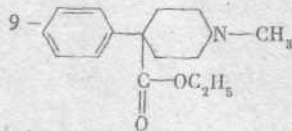
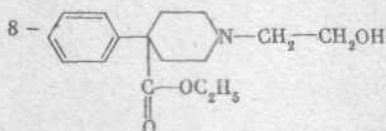
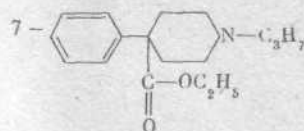


Таблица 2

Сравнение результатов расчета относительной анальгезирующей активности  $Y$  средств ряда петидина (аналог морфина) с экспериментальными данными работы [2]

№ соед.	$Y$	$Y_p$	Ошибка	№ соед.	$Y$	$Y_p$	Ошибка
1	100,000	95,437	4,563	2	80,000	79,999	0,001
3	16,000	15,999	0,001	4	20,000	16,727	3,273
5	15,000	14,999	0,001	6	80,000	84,765	-4,765
7	50,000	49,999	0,001	8	80,000	79,999	0,001
9	25,000	28,067	-3,067	10	20,000	19,999	0,001
11	0,0	-0,000	0,000	12	16,000	15,999	0,001

ется от своего скелета, т.е. морфина,  $Y = 19,85$ , что свидетельствует о слабой относительной активности веществ ряда петидина по сравнению с активностью исходного морфина. Для достижения величины относительной активности анальгезирующего средства  $Y = 50$  при  $n = 3$  оказывается необходимым и достаточным, чтобы величина  $\lambda \rightarrow 1,2$ , т.е. распределение функциональных групп не слишком сильно отличалось от величины самой матрицы скелета анальгезирующего вещества — морфина.

Тем самым, совершенно очевидно, что и относительная активность анальгезирующих средств (аналоги морфина) так же, как и степень длительности действия спотворных и седативных средств, имеют смысл статистического истолкования энтропии по Больцману, а вид функции распределения в таком статистическом описании энтропии определяется законом Пуассона—Смолуховского  $F(\Pi, \lambda) =$

$$= \frac{\lambda^n e^{-\lambda}}{n!}, \text{ что, как показано [4], может служить мерой энтропии информации}$$

сложных каталитических систем.

Беларусский государственный университет  
им. В.И. Ленина

Новосибирский институт инженеров железнодорожного транспорта

Поступило  
5 VIII 1991

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ерофеев Б.В. — Изв. АН БССР. Сер. хим., 1980, № 1, с. 33–40.
2. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. М.: Мир, 1964, с. 1163–1167.
3. Котюков В.И. Многофакторные кусочно-линейные модели. М.: Финансы и статистика, 1984. 216 с.
4. Кобозев Н.И. Избранные труды. М.: Изд-во МГУ, 1978, с. 237–249.