

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

**КОМПЬЮТЕРНАЯ МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ВЕЩЕСТВ
РЯДА ФЕНЕТИДИНА ПРОЯВЛЯТЬ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ,
ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ И ТОКСИЧНЫЕ СВОЙСТВА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТАВА И СТРОЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП**

Авторами впервые обнаружена возможность моделирования в рамках аппарата физической химии активности жаропонижающих средств (токсичность, анальгезирующий и жаропонижающий эффект) ряда фенетидина (аналоги фенаcetина) в зависимости от состава функциональных групп и их электронного строения. Показано, что жаропонижающая активность связана с эффектом аггравации, когда искомое свойство определяется в том числе произведением молекулярной массы функциональных групп на суммарное число коллективизированных и локализованных электронов этих групп.

Эвристическим методом найден закон, описывающий активность жаропонижающих средств в энтропийно-статистическом приближении истолкования анальгезирующего, жаропонижающего эффекта и токсичности.

Общеизвестно, что жаропонижающие средства, такие как фенаcetин, обладают не только жаропонижающим, но и болеутоляющим (анальгезирующим) эффектом, а также токсичностью. В работе [1] показано, что действие седативных и анальгезирующих средств (ряд петидина) сопровождается изменением энтропии с нейронной сети нервной системы, что и определяет относительную активность этих веществ в ряду подобных соединений. Поэтому представляло интерес, во-первых, в рамках разрабатываемого метода компьютерного моделирования физико-химического механизма интенсивности действия веществ ряда фенетидина (аналоги фенетидина), проявляющих функциональные свойства (анальгезирующий (а), жаропонижающий (ж) эффекты, токсичность (т)), найти избирательное влияние электронного строения и состава различных функциональных групп на интенсивность действия лекарственных веществ, а, во-вторых, на основании результатов такого моделирования дать энтропийно-статистическое толкование наблюдаемым фактам эвристическим методом, если это возможно, так как предыдущие исследования свидетельствовали о плодотворности такого подхода.

Обоснования компьютерного варианта расчета интенсивности действия лекарственных веществ приведены в предыдущих работах, а математическое обеспечение и надежность метода приведены в руководстве [2]. Эмпирический материал об активности веществ ряда фенетидина заимствован из работы [3]. Анальгезирующая, жаропонижающая активность, а также токсичность веществ, обозначаемая обычно критериями: "отсутствует", "низкая", "средняя", "высокая", принимались, соответственно, равными числам 1, 2, 3, 4.

Искомые функции Y_a , $Y_{ж}$, Y_t , т.е. анальгезирующая, жаропонижающая способность и токсичность, искались как функции / аргументов X_1 по X_{26}

(табл. 1), где X_1 — молекулярная масса скелета, а $X_2 - X_5$ — суммарное число коллективизированных и локализованных электронов, т.е. N_c^K , N_c^L , в скелете матрицы вещества, а также произведение этих величин на молекулярную массу скелета. Значения этих величин для всех соединений равны и приведены ниже

X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
M_c	N_c^K	N_c^L	$M_c N_c^K$	$M_c N_c^L$
135	34,25	15,75	4623,7	2126,2

Аргументы с $X_6 - X_{20}$, X_{26} описывают состав функциональных групп фенетидина, а аргументы $X_{21} - X_{26}$ соответствуют значениям суммарной молекулярной массы функциональных групп, включаемых в скелет матрицы МР, суммарному числу коллективизированных (N_R^K) и локализованных (N_R^L) электронов, а также произведению этих величин и молекулярную массу M_R соответственно.

В результате компьютерного многофакторного моделирования [2] были получены линейные уравнения вида: $Y = \sum_i a_i X_i + B$, где a_i и B — коэффициенты, описывающие в рамках модели искомое свойство: $Y_{ж}$, Y_a , Y_t .

Не все 26 аргументов, а лишь ограниченное число параметров оказалось необходимым и достаточным для описания искомого свойства.

1. Модель для расчета Y_a . В результате построения модели анальгезирующей активности веществ ряда фенетидина были получены уравнения, где величина $B = 3,0$, значения включенных аргументов X_i принимали следующие коэффициенты a_i , причем аргумент X_6 оказался в степени 2:

Параметр	Коэффициент	Параметр	Коэффициент
13	-1,99999	6	-0,25000
26	-1,99999	9	-0,74999
15	1,25000	11	-0,74999
8	1,25000	17	-1,25000
12	-2,25000	10	-1,25000
17	1,25000	19	0,25000



При этом вклад включенных параметров, рассчитанный методом исключения, составил 70% для следующих аргументов функциональных групп: 2,6 — 15,1; 13 — 15,1; 12 — 19,1; 7 — 18,6, а коэффициент корреляции модели был близок к 1. При этом, как показывают результаты расчета (табл. 2), абсолютная ошибка между расчетной величиной и опытом равна нулю практически для всех 15 результатов опыта. Этот поразительный факт свидетельствует по существу о наличии, видимо, функциональной зависимости между искомым свойством и аргументами, имеющей смысл закона! Следует отметить, что характер действия анальгезирующего эффекта у вещества ряда фенетидина отличается от действия на нервную систему веществ петидина (ряд морфина) [2] видом и характером включаемых функциональных групп, хотя, как будет показано, энтропийно-статистическая природа такого действия на нейронную сеть сохраняется в обоих случаях.

II. Модель для расчета $Y_{ж}$.

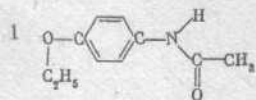
Модель расчета жаропонижающей активности веществ ряда фенетидина описывается уравнением линейной регрессии, где $B = 67,32950$, а коэффициенты a при ар-

Таблица 1

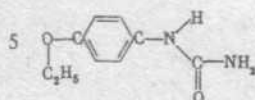
Классификационная матрица активности действия веществ ряда фенетидина как функции аргументов X_j

№ соединения*	X_6	X_7	X_8	X_9	X_{10}	X_{11}	X_{12}	X_{13}	X_{14}	X_{15}	X_{16}	X_{17}
	$R=H$	$R=CH_3$	$R=CH_2-NH_2$	$R=CH_2-C_6H_5$	$R=O-C_6H_5$	$R=C-NH_2$	$R=C_2H_5$	$R=$ 	$R=$ 	$R=C-CH(OH)-CH_3$	$R=O-C-OC_2H_5$	$R=CH_2$
1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
5	6	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
6	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
11	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

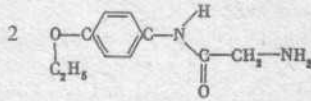
Примечание



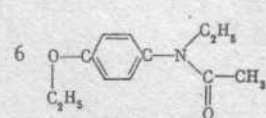
N-этилфенетидин (фенаэтин)



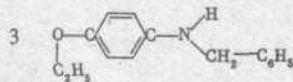
4-этоксифенилосепамин (дуаллин)



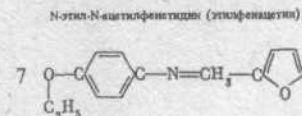
N-этилоксиэтилфенетидин (фенексил)



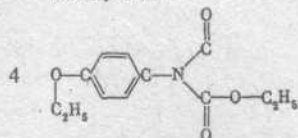
N-этил-N-этилфенетидин (этилфенаэтин)



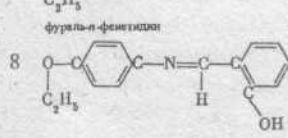
N-бензилфенетидин



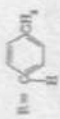

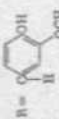
фурафил-фенетидин



4-этоксип-N-этилфенилуретан (термидин)



0-оксипензол-л-фенетидин (малакин)

$X_{1,8}$	$X_{1,9}$	$X_{2,0}$	$X_{2,1}$	$X_{2,2}$	$X_{2,3}$	$X_{2,4}$	$X_{2,5}$	$X_{2,6}$	$X_{2,7}$	$X_{2,8}$	$X_{2,9}$
			M_R	N_R^K	N_R^H	$M_R N_R^K$	$M_R N_R^H$	$R=OCH_3$	$Y_{жк}$	Y_B	Y_T
0	0	0	44	12,55	7,45	552,2	327,8	0	4, B	B, 4	2, H
0	0	0	59	15,6	10,4	920,4	613,4	0	B, 4	B, 4	3, C
0	0	0	92	28,65	9,35	2635,8	860,2	0	H, 2	2	2, H
0	0	0	116	29,2	18,8	3387,2	2180,8	0	3, C	3, C	2, H
0	0	0	45	10,4	9,6	468	432	0	2H	2H	2
0	0	0	72	22,9	9,1	1648,8	655,2	0	3, C	2, H	3, C
0	0	0	80	20,5	11,5	1640	920	0	3, C	+1	3, C
0	0	0	106	27,55	14,45	2920,3	1531,7	0	3, C	3, C	3, C
0	0	0	74	19,5	12,4	1443	925	0	3 C	B 4	3 C
0	0	0	208	51,5	30,5	10712	6344	1	2 H	1	2 H
0	0	0	46	17,7	8,3	814,2	381,8	0	2 H	3 C	3 C
1	0	0	104	31	11	3224	1144	0	3 C	3 C	3 C
0	0	0	2	3	1	6	2	0	3 C	2 H	2 H
0	1	0	58	17,75	8,25	1029,5	478,5	0	3 C	C 3	2 H
0	0	1	124	34,65	15,35	4296,6	1903,4	0	3 C	3 C	3 C

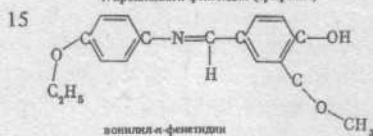
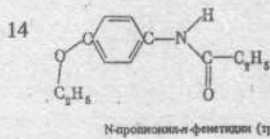
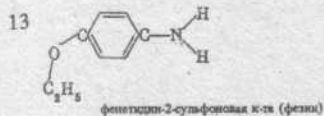
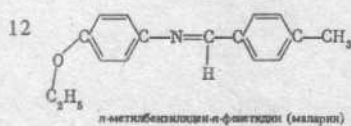
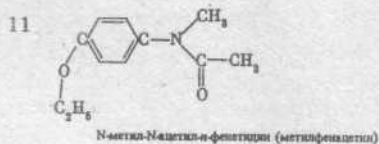
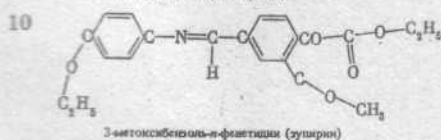
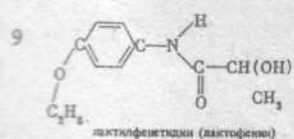


Таблица 2

Сопоставление результатов расчета анальгезирующей активности Y_a для веществ ряда фенетидина с литературными данными [3] *

№ соед.	Y_a	Расчет	№ соед.	Y_a	Расчет
1	4	4	2	4	4
3	2	2	4	3	3
5	2	2	6	2	2
7	1	1	8	3	33
9	4	4	10	1	1
11	3	3	12	3	3
13	2	2	14	3	3
15	3	3			

* Здесь и в табл. 3, 4 нумерация соединений соответствует таковой в табл. 1

Таблица 3

Сопоставление результатов расчета жаропонижающей способности $Y_{ж}$ для веществ ряда фенетидина с литературными данными [3]

№ соед.	$Y_{ж}$	Расчет	№ соед.	$Y_{ж}$	Расчет
1	4	4	2	4	4
3	2	2	4	3	3
5	2	2	6	3	3
7	3	3	8	3	3
9	3	3	10	2	2
11	2	2	12	3	3
13	3	3	14	3	3
15	3	3			

гументах X принимают следующие значения:

Параметр	Коэффициент	Параметр	Коэффициент
4	0,01000	16	-0,21243
5	-0,05204	17	-1,94287
6	0,03196	18	0,20164
7	1,02549	19	0,05595
8	1,03059	20	0,24233
9	-0,85329	21	0,00065
10	-0,84963	22	-0,00419
11	-1,00044	23	0,00849
12	-0,90137	25	-0,00005
13	0,10091	24	-0,00004
14	0,16426	26	-0,21243
15	0,05327		

Вклад включенных параметров, рассчитанный методом исключения, составил для следующих аргументов в сумме 77,5%: 7 – 27,6; 17 – 31,6; 24 – 6,10; 25 – 6,10; 26 – 6,10, а коэффициент корреляции модели близок к единице.

Обращает на себя внимание тот факт, что ряд аргументов, действующих как анальгезирующие факторы, сохраняется и при описании интенсивности жаропонижающего эффекта (X_7 и X_{26}), а в отличие от роли коллективизированных и локализо-

Таблица 4

Сопоставление результатов расчета токсичности Y_T для веществ ряда фенетидина с литературными данными [3]

№ соед.	Y_T	Расчет	Ошибка	№ соед.	Y_T	Расчет	Ошибка
1	2,000	2,000	0,000	2	3,000	3,000	0,000
3	2,000	2,000	0,000	4	2,000	2,0000	0,000
5	2,000	2,000	0,0000	6	3,000	3,000	0,000
7	3,000	3,051	-0,051	8	3,000	2,933	0,067
9	3,000	3,000	0,000	10	2,000	2,007	-0,007
11	3,000	3,000	0,000	12	3,000	3,008	-0,008
13	2,000	2,000	0,000	14	2,000	2,000	0,000
15	3,000	3,000	0,000				

ванных электронов, приводящих к повышению энтропии в нейронной сети, что отмечалось для седативных морфиноподобных средств [1, 2], жаропонижающий эффект проявляется как совокупное действие увеличения в матрице скелета веществ ряда фенетидина не только функциональных групп различного состава (X_7, X_{17}, X_{26}), но и аггравационного эффекта [4] от действия произведения молекулярной массы функциональных групп на суммарное число коллективизированных и локализованных электронов функциональных групп (X_{24}, X_{25}) веществ в скелете препаратов ряда фенетидина. Результаты сопоставления расчета и литературных данных (табл. 3) также свидетельствуют о существовании в компьютерной зависимости какого-то строгого закона, так что абсолютная ошибка между этими величинами оказывается равной нулю.

III. Модель токсичности веществ ряда фенетидина (Y_T). Постоянный член регрессии по результатам моделирования Y_T оказался равным $B = 3,22832$, а коэффициенты a при аргументах X принимают следующие значения:

Параметр	Коэффициент	Параметр	Коэффициент
6	-0,61397	19	-0,52225
25	-0,0019	9	-0,44877
10	0,25728	7	-0,55125
15	0,56370	12	0,44905
8	0,50376	17	0,39643
11	-0,53120	20	0,13806

Вклад включенных параметров, рассчитанных методом исключения, составил 71,4% для следующих аргументов: 6 - 36,7; 25 - 20,4; 7 - 14,9%, а коэффициент корреляции модели близок единице. Тем самым токсичность (Y_T) веществ ряда фенетидина, в частности, обусловлена таким вкладом функциональных групп (X_7, X_{25}), которые являются необходимыми и достаточными в то же время и для описания анальгезирующей и жаропонижающей способности веществ ряда фенетидина. Однако, как видно из приводимого анализа, вклад этих нежелательных аргументов может быть уменьшен, что и должно повести к снижению токсичности препаратов ряда фенетидина. Как показывает сопоставление результатов расчета и литературных данных, токсические свойства веществ описываются (табл. 4) полученной моделью так же хорошо, как и $Y_a, Y_{ж}$.

Полагая, как и в предыдущей работе [1], что относительная интенсивность действия веществ ряда фенетидина имеет энтропийно-статистическую природу, получаем из уже известного из работ [1, 2] уравнения (1) соотношение (2), если будем

считать, что функции распределения ($F_{\text{ПС}}$) для функциональных групп в скелете матрицы фенетидина подчиняются соотношению Пуассона—Смолуховского, а вклад результирующей функции есть величина аддитивная от составляющих эффектов, т.е. $Y = Y_a + Y_{\text{ж}} + Y_{\text{т}}$:

$$(1) \quad Y = -Y_0 R \ln \frac{\lambda^n}{-n} \exp(-\lambda),$$

где Y_0 — относительная постоянная интенсивности эффекта, которая принимается равной 1/2 при условии, что веществу ряда фенетидина соответствует равновесие между скелетом (С) и совокупностью функциональных групп (Ф), когда $\text{СФ} \rightleftharpoons \text{С} + \text{Ф}$; n — число функциональных групп в скелете матрицы вещества, а λ — область флуктуации функциональных групп или пар коллективизированных, локализованных электронов в функциональных группах таким образом, что по величине λ можно судить о величине, показывающей, во сколько раз объем матрицы скелета больше объема флуктуирующих в ней функциональных групп, R — газовая постоянная в э.е.:

$$(2) \quad Y = -Y_0 R \ln F_{\text{ПС}}^* + Y_0 R \ln F_{\text{ПС}}^2 + Y_0 R \ln F_{\text{ПС}}^{\text{T}},$$

т.е. имеет место принцип аддитивности вклада в результирующую составляющую активности, где $Y_a = -YR \ln F_{\text{ПС}}^a$, где $F_{\text{ПС}}$ — функция Пуассона—Смолуховского. Тогда имеем

$$(3) \quad Y = -3/2R \ln \frac{\lambda^n}{n} \exp(-\lambda).$$

Из анализа такой функции следует, что наблюдаемые результирующие эффекты величины Y , имеющейся в пределах 1, 2, 3, 4, имеют место при следующих обстоятельствах.

При числе функциональных групп, стремящихся к нулю, т.е. $n = 0$, а $\lambda \rightarrow 1$, интенсивность эффекта $Y = 3$. При $n \rightarrow 1$, когда $\lambda \rightarrow 0,4$, т.е. объем функциональных групп в 2,5 раза меньше объема скелета матрицы, активность веществ ряда фенетидина $Y \rightarrow 3,92$, т.е. высокой активности. При $n \rightarrow 0$ и $\lambda = 0,4$ величина результирующего эффекта активности $Y \rightarrow 1,19$, т.е. практически отсутствует, что и наблюдается экспериментально во всем объеме проведенных исследований.

Белорусский государственный университет им. В.И. Ленина, Минск
Новосибирский институт инженеров железнодорожного транспорта

Поступило
5 VIII 1991

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерофеев Е.В. — Изв. — АН БССР. Сер. хим., 1980, № 1, с. 33–40.
2. Костюков В.И. Многофакторные кусочно-линейные модели. М.: Финансы и статистика, 1984, 216 с.
3. Дэйсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. М.: Мир, 1964, с. 124–127.
4. Кобозев Н.И. Избранные труды. М.: Изд-во МГУ, 1978, т. 1. 84 с.