

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

### КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИЗИКО-ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ ДЕЙСТВИЯ СНОТВОРНЫХ И СЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ

В настоящей работе при выявлении физико-органической природы действия снотворных и седативных средств, т.е. при определении длительности действия на организм как функции молекулярной массы скелета ( $M_c$ ), состава функциональных групп и числа коллективизированных ( $N^k$ ), локализованных ( $N^l$ ) электронов функциональных групп седативных и снотворных средств использовалась методика компьютерного эксперимента.

В качестве эмпирического материала для создания модели на ЭВМ использовались данные по химии синтетических лекарственных веществ [1], среди которых подробности химического, физико-органического действия и длительности воздействия на организм, в частности, снотворных и седативных веществ.

Для прогнозирования на ЭВМ по данным длительности действия ( $Y$  в часах) снотворных и седативных средств строилась матрица, аргументы которой с  $X_1$  по  $X_{29}$  включали в себя:  $X_1$  — молекулярная масса скелета седативного или снотворного вещества;  $X_2 - X_5$  — числа коллективизированных и локализованных электронов, а также их произведение на молекулярную массу скелета;  $X_6 - X_{24}$  — наличие различных функциональных групп;  $X_{25} - X_{29}$  — общая молекулярная масса функциональных групп, число коллективизированных и локализованных электронов в них и произведение молекулярной массы функциональных групп на число указанных электронов соответственно. Вид используемой для ЭВМ матрицы представлен в табл. 1.

Как показывают результаты моделирования  $Y$ , т.е. длительности действия снотворных и седативных веществ как функции влияния всех без исключения аргументов  $X_1 - X_{29}$ , коэффициент корреляции модели достигает 92%, а максимальная относительная ошибка не превышает 6,5 отн.%.

Решение же задачи на ЭВМ в рамках моделирования величины длительности действия снотворных и седативных средств  $Y$  как функции необходимого и достаточного числа аргументов позволило выявить наиболее простую зависимость в форме линейной регрессии, при этом количество параметров, включенных в модель, ограничивается восемью аргументами (коэффициент корреляции модели достаточно высок — 84,7%, максимальная ошибка в определении величины  $Y$  составляет 12 отн.%).

В вычислительную модель  $Y = \sum_i a_i x_i + B$  оказались включенными следующие аргументы с коэффициентами регрессии  $a_i$  и свободным членом уравнения

Таблица 1

Классификационная матрица длительности действия снотворных и седативных средств как функции аргументов  $X$ 

Соединение	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$X_5$	Количество различных функциональных групп $X_6 - X_{24}$
	$M_c$	$N_c^K$	$N_c^L$	$M_c^K N_c$	$M_c N_c^L$	
1. Аллобарбитон	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_8 - 2$
2. Алурут	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_9 - 1$
3. Амитал	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_9 - 1$ $X_7 - 1$
4. Барбитон	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_{10} - 1$ $X_7 - 2$
5. Винбарбитал	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_7 - 1$ $X_{11} - 1$
6. Гексетал	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_7 - 1$ $X_{12} - 1$
7. Гексобарбитон	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_6 - 1$
8. Дельвинал	140	26,25	23,75	3675,0	3325,0	$X_7 - 1$ $X_{13} - 1$
9. Дормовит	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_9 - 1$ $X_{15} - 1$
10. Ипрал	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_7 - 1$ $X_9 - 1$
11. Нарконумал	140	25,25	23,75	3675,0	3325,0	$X_8 - 1$ $X_9 - 1$
12. Неопал	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_7 - 1$ $X_{16} - 1$
13. Ноктал	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_9 - 1$ $X_{17} - 1$
14. Пентотал	142	21,20	22,80	3010,4	3251,8	$X_7 - 1$ $X_{22} - 1$
15. Промитал	140	26,25	23,75	3675,0	3325,0	$X_7 - 1$ $X_{19} - 1$
16. Пропонал	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_{20} - 2$
17. Рутонал	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_6 - 1$ $X_{19} - 1$
18. Сандоптал	126	21,10	22,90	2658,6	2885,4	$X_8 - 1$ $X_{21} - 1$

 $B = 50,46492:$ 

Параметр	Коэффициент	Параметр	Коэффициент
1	-0,26001	14	-2,81455
26	-0,23486	13	-2,54384
15	-4,47390	20	1,19939
8	-1,28291	16	2,39877

Вклад включенных параметров, рассчитанный методом исключения для аргументов  $X_i$ , составляет, %: 1 - 20,3; 26 - 15,0; 15 - 12,2; 8 - 11,1; 14 - 11,4;

Таблица 1 (окончание)

Соединение	$X_{2,5}$	$x X_{2,6}$	$X_{2,7}$	$X_{2,8}$	$X_{2,9}$	Y, ч
	$M_R$	$N_R^K$	$N_R^L$	$M_R N_R^K$	$M_R N_R^L$	
1. Аллобарбитон	82	28,40	7,60	2328,8	623,2	8
2. Алурат	84	31,45	6,55	2641,8	650,2	8
3. Амитал	100	39,70	6,30	3970,0	630,0	8
4. Барбитон	58	24,10	3,90	1397,8	226,2	12
5. Винбарбитал	98	36,65	7,35	3591,2	720,3	8
6. Гексетал	114	44,90	7,10	5118,6	809,4	8
7. Гексобарбитон	96	35,25	6,75	3384,0	648,0	7
8. Дельвинал	98	36,65	7,35	3591,2	720,3	8
9. Дормовит	124	39,30	12,70	4873,2	1574,8	4
10. Ипрал	72	29,30	14,70	2109,6	1058,4	12
11. Нарконумал	84	31,45	6,55	2641,8	550,2	8
12. Неопал	86	34,50	5,50	2967,0	473,0	12
13. Ноктал	163	31,80	12,20	5183,4	1988,6	8
14. Пейтотал	100	39,70	6,30	3970,0	630,0	4
15. Промитал	106	34,20	9,80	3625,2	1038,8	4
16. Пропонал	86	34,50	5,50	2967,0	473,0	12
17. Рутонал	92	29,00	9,00	2668,0	828,0	12
18. Сандоптал	98	36,65	7,35	3591,2	720,3	8

13 — 10,0; 20 — 9,9; 16 — 9,9. Из полученных результатов следует, что два аргумента —  $X_1$  и  $X_{2,6}$  — вносят в модель вклад в количестве 35%, а 65% приходится на остальные 6 аргументов, что составляет в среднем 11%. При этом, как показывают результаты моделирования (табл. 2), наблюдается удовлетворительное совпадение между теорией и экспериментом.

Таким образом, физико-органическая природа длительности действия снотворных веществ может быть описана на основании полученного на ЭВМ правила, что позволяет практически подойти к оптимизации синтеза снотворных веществ путем вариации найденных аргументов в пределах исследуемых классов органических соединений. Однако понимание физико-химической природы действия снотворных и седативных средств может быть достигнуто путем развития представлений об энтропийно-статистической природе молекулярного каркаса исследуемых веществ ( $X_1$ ) и характере влияния числа коллективизированных электронов ( $X_{2,6}$ ) функциональных групп седативных и снотворных средств.

Как показано ранее [2], энтропийно-статистическая природа многокомпонентных комплексно-координационных соединений обуславливает явления катализа, стабилизируя каталитическую систему. Если полагать, что действие снотворных и седативных средств в нейронной сети уподобляется действию газа [3] по аналогии с представлениями осмоса по Вант-Гоффу, то энтропия такого газа может быть вычислена по формуле, аналогичной формуле Закура-Тетроде [4]:

$$S' = nR \ln T + R \ln \frac{M}{d} \cdot 10^{-2} - R \ln \frac{\lambda^n \cdot e^{-1}}{n},$$

где  $n$  — число функциональных групп;  $M, d$  — молекулярная масса, плотность седативного, снотворного средства;  $\lambda$  — область распределения функциональных групп в матрице скелета снотворного, седативного вещества. Тем самым энтропия седатив-

Таблица 2

Сравнение результатов расчетов длительности действия снотворных и седативных средств ( $Y$ , ч) как функции необходимого и достаточного числа аргументов модели с экспериментальными данными [1]\*

№ соед.	$Y$	Расчет	Ошибка	№ соед.	$Y$	Расчет	Ошибка
1	8,000	8,468	-0,468	14	4,000	4,220	-0,220
2	8,000	9,035	-1,035	15	4,000	6,031	-2,031
3	8,000	8,380	-0,380	16	12,000	12,00	0,000
4	12,000	12,044	-0,044	17	12,000	10,893	1,107
5	8,000	9,096	-1,096	18	8,000	7,813	0,187
6	8,000	7,159	0,841	19	4,000	6,592	-2,592
7	4,000	6,611	-2,611	20	8,000	7,793	0,207
8	8,000	8,000	0,000	21	8,000	6,592	1,408
9	4,000	4,000	0,000	22	4,000	5,511	-1,511
10	12,000	10,822	1,178	23	12,000	9,672	2,328
11	8,000	5,394	2,606	24	8,000	5,389	2,611
12	12,000	12,000	0,000	25	8,000	7,637	0,363
13	8,000	10,235	-2,235	26	8,000	8,016	-0,016
				27	8,000	6,595	1,405

\* Нумерация веществ соответствует таковой в табл. 1

ного, снотворного средства, возрастая с увеличением молекулярной массы каркаса, числа и характера распределения функциональных групп, их коллективизированных электронов в структуре скелета вещества, приводит к увеличению торможения нейронной сети, т.е. увеличению длительности действия снотворного, седативного средства. К аналогичному утверждению об увеличении энтропии веществ и процессов с увеличением их молекулярной массы в свое время пришел Н.И. Кобозев в теории энтропийных правильностей [5].

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

Поступило  
5 VIII 1991

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. М.: Мир, 1964, с. 90-113.
2. Ерофеев Б.В. — Весті АН БССР. Сер. хім. наук, 1980, № 1, с. 33-40.
3. Rashensky N. Mathematical Biophysics. Physicomathematical Foundation of Biology. N.Y., 1959, p. 133.
4. Кузнецов С.А., Петрова М.В. Методические разработки по информации и энтропии химических процессов. Новосибирск, 1985, с. 8.
5. Кобозев Н.И. Избранные труды. М.: Изд-во МГУ, 1978, т. 2, с. 241-281.