

АНАЛИЗ ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ КЛАССОВ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ
ГУАНИДИНОВ МЕТОДОМ МЕДИАННЫХ ОЦЕНОК

К.В. ЛЕНСКАЯ*, П.М. ВАСИЛЬЕВ*, А.А. СПАСОВ*, В.А. АНИСИМОВА**

**Волгоградский государственный медицинский университет,
пл. Павших Борцов, 1, Волгоград, Волгоградская обл., Россия, 400131*

***НИИ физической и органической химии южного федерального университета,
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, Ростовская обл., Россия, 344090*

Аннотация. Противодиабетическая активность производных циклических гуанидинов – один из видов фармакологической активности, который привлекает многих исследователей, так как дает возможность создания лекарственных средств для лечения сахарного диабета. Производные циклических гуанидинов проявляют широкий спектр биологической и фармакологической активности, в том числе – антибактериальную, противопаразитарную, антигистаминную, противосудорожную, противовоспалительную, гипотензивную, противоопухолевую, противогрибковую, противотуберкулезную, антигерпесвирусную и противовирусную в отношении гепатита С и В. Для этих веществ также характерна антисеротониновая, антитромботическая и антиоксидантная активности. В настоящей работе методами математической статистики проведено исследование зависимости между уровнем гипогликемической активности и базовыми химическими структурами производных циклических гуанидинов. Выявлен класс N⁹-замещенных 2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолов, как наиболее перспективный в плане возможного наличия соединений с высокой гипогликемической активностью. Необходимо отметить, что описанные в данной работе направление поиска сахароснижающих препаратов являются наиболее перспективными для поиска и создания лекарственных средств с целью фармакотерапии сахарного диабета второго типа. Однако следует подчеркнуть, что поиск гипогликемических и антидиабетических средств в будущем значительно расширится с получением новых данных о генетической основе и молекулярных механизмах патогенеза сахарного диабета второго типа.

Ключевые слова: методы математической статистики, медиана, гипогликемическая активность, циклические гуанидины, базовые химические структуры.

THE ANALYSIS OF THE PERSPECTIVE OF THE CHEMICAL CLASS OF DERIVATIVES OF
CYCLIC GUANIDINO METHOD MEDIAN ESTIMATES

K.V. LENSKAYA*, P.M. VASSILIEV*, A.A. SPASOV*, V.A. ANISIMOVA**

**Volgograd State Medical University, Fallen Fighters Square, 1, Volgograd reg., Russia, 400131*

***Research Institute of Physical and Organic Chemistry of Southern Federal University,
pr. Strikes, 194/2, Rostov-on-Don, Rostov region., Russia, 344090*

Abstract. Antidiabetic activity of derivatives of cyclic guanidine is one of the types of pharmacological activity, which attracts many researchers because it gives the possibility to create medicines for the treatment of diabetes. Derivatives of cyclic guanidino manifeste a wide range of biological and pharmacological activity, including antibacterial, antiparasitic, antihistamines, anticonvulsants, anti-inflammatory, antihypertensive, antitumor, antiherpesvirus and antiviral against hepatitis C and B. These substances are also antiserotonin; antithrombotic and antioxidant activities. In the present work the authors study the dependence between the level of hypoglycemic activity and basic chemical structures of cyclic guanidine derivatives by method of mathematical statistics. They identified class N⁹-substituted 2,3-dihydro-imidazo[1,2-a] benzimidazole as the most promising in terms of possible compounds with high hypoglycemic activity. The described direction in this work on the search of antidiabetic drugs are the most promising to create the medicines for pharmacotherapy of diabetes of the second type. However, the authors emphasized that the search of hypoglycemic and antidiabetic funds in the future allows to significantly expand by new data on the genetic basis and molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes of the second type.

Key words: mathematical statistics, median, hypoglycemic activity, cyclic guanidine, basic chemical structure.

Распространенность *сахарного диабета* (СД) как в мире, так и в России в настоящее время носит характер эпидемии [4, 6, 7]. Различные производные циклических гуанидинов, в том числе конденсированные и неконденсированные производные 2-амино-бензимидазола, проявляют противодиабетическую актив-

Библиографическая ссылка:

Ленская К.В., Васильев П.М., Спасов А.А., Анисимова В.А. Анализ перспективности химических классов производных циклических гуанидинов методом медианных оценок // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-8. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5148.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13202

ность [1] и служат основой для создания пероральных гипогликемических препаратов. Одним из важных этапов исследования фармакологически активных веществ является поиск среди новых соединений различных химических классов базовых структур, ответственных за наличие той или иной активности, в том числе, ее высокого уровня. Для решения данной задачи успешно используются методы математической статистики [8]. В рамках данной работы для выявления базовых структур производных, ответственных за высокий уровень гипогликемической активности, был применен метод медианного оценивания.

Цель работы – исследование методом медианных оценок влияния вида базовой химической структуры производных циклических гуанидинов на уровень гипогликемической активности.

Материалы и методы исследования. Исследовали производные циклических гуанидинов семи химических классов: 2-амино-бензимидазолы; N^9 -имидазо[1,2-а]бензимидазолы; N^9 -2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы; N^1 -имидазо[1,2-а]бензимидазолы; N^1 -2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы; N^1, N^9 -2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы; 2,3,4,10-тетрагидро-пиримидо[1,2-а]бензимидазолы – соответствующие структурные формулы приведены на рис.

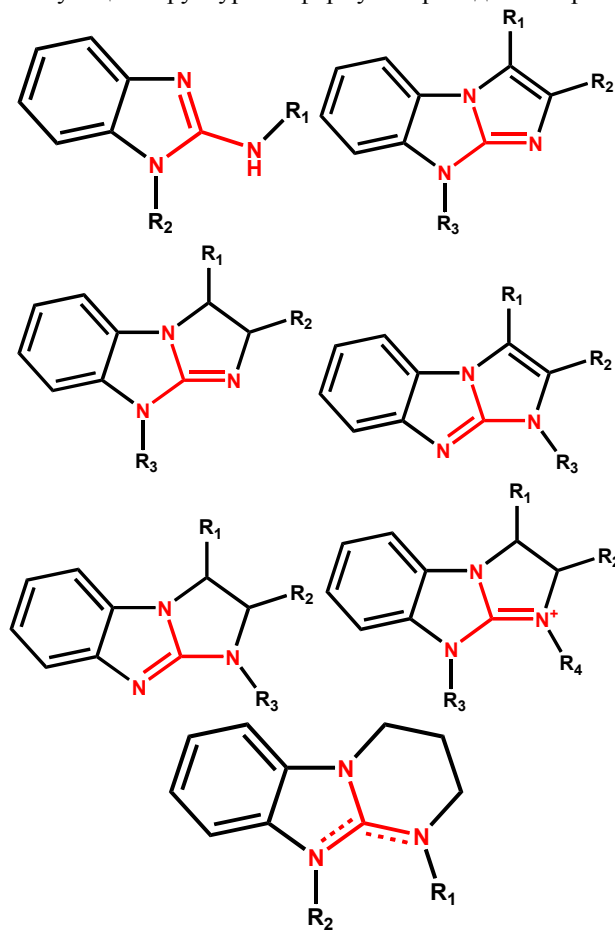


Рис. Производные циклических гуанидинов, изученные на гипогликемическую активность

Гипогликемическое действие 109 новых производных циклических гуанидинов изучали на крысах при внутрибрюшинном введении, в дозе 50 мг/кг. Забор крови осуществляли через 4 часа. Содержание глюкозы в крови определяли глюкоксидазным методом с помощью стандартного набора «Глюкоза ФКД» [5]. Показателем гипогликемической активности служила величина Ind_R – отношение концентраций глюкозы в плазме крови опытной и контрольной групп животных [9]

$$Ind_R = \frac{C[\text{глюкозы}]_{\text{опыт}}}{C[\text{глюкозы}]_{\text{контроль}}}$$

Показано, что математическое ожидание величины активности в ряду соединений одного и того же химического класса является показателем вклада базовой структуры в активность соединений данного ряда [3]. В случае отсутствия информации о характере распределения, несмещенной и состоятельной оценкой математического ожидания является медиана (середина упорядоченного ряда наблюдений) [9]:

Библиографическая ссылка:

Ленская К.В., Васильев П.М., Спасов А.А., Анисимова В.А. Анализ перспективности химических классов производных циклических гуанидинов методом медианных оценок // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-8. URL: <http://www.medstu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5148.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13202

$M(X) = med_{i=1}^N (X_i)$, где N – число наблюдений; X_i – значения переменной X для i -го наблюдения, $i=1 \dots N$.

При увеличении объема выборки медианная оценка асимптотически приближается к максимуму функции распределения, описывающей зависимость «структура – активность».

В частности, такой подход используется в методе Фри-Уилсона [2] для определения вклада базовой структуры в активность того или иного соединения. Таким образом, рассчитывая медианы в ряду активности соединений нескольких классов, мы получаем состоятельные несмещенные оценки вкладов базовых структур каждого конкретного класса в общую активность этих химических соединений.

Результаты и их обсуждение. Результаты медианного оценивания гипогликемической активности семи классов производных циклических гуанидинов приведены в табл.

Таблица

Медианные оценки гипогликемической активности классов циклических гуанидинов

Химический класс	Число соединений	Медиана
N^1 -2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы	7	0,87
2,3,4,10-тетрагидро-пиримидо[1,2-а]бензимидазолы	30	0,88
N^9 -имидазо[1,2-а]бензимидазолы	22	0,93
N^9 -2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы	35	0,95
N^1 -имидазо[1,2-а]бензимидазолы	3	0,96
2-амино-бензимидазолы	11	1,10
N^1, N^9 -2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы	1	0,77

По значениям медианных оценок перспективность химических классов производных циклических гуанидинов как источников веществ с гипогликемической активностью убывает в следующей последовательности: N^1 -2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы > 2,3,4,10-тетрагидро-пиримидо[1,2-а]бензимидазолы > N^9 -имидазо[1,2-а]бензимидазолы > N^9 -2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы > N^1 -имидазо[1,2-а]бензимидазолы > 2-амино-бензимидазолы. Класс N^1, N^9 -2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолов исключен из рассмотрения ввиду того, что было испытано только одно соединение и данных для статистического оценивания недостаточно.

Выводы. По результатам анализа методом медианных оценок наиболее перспективными классами циклических гуанидинов для поиска гипогликемических веществ являются N^1 -2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолы и 2,3,4,10-тетрагидро-пиримидо[1,2-а]бензимидазолы.

Литература

1. Анисимова В.А., Толпыгин И.Е., Спасов А.А., Яковлев Д.С., Колобродова Н.А., Гурова Н.А., Салазникова О.А., Науменко Л.В., Косолапов В.А., Ельцова Л.В., Митина Т.М., Воронкова М.П., Ленская К.В. Синтез и фармакологическая активность 10-алкиламиноэтил-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов // Химико-фармацевтический журнал. 2012. Т. 46, № 6. С. 325–330.
2. Глотов Н.В., Животовский Л.А. Биометрия. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. 264 с.
3. Голендер В.Е., Розенблит А.Б. Вычислительные методы конструирования лекарств. Изд.: Рига, 1978. С. 42–46.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения. М., 2008. С. 3–6.
5. Северин С. Е., Соловьева Г. А. Практикум по биохимии: Учеб. пособие. – 2-е изд., переработ. и доп. М.: Изд-во МГУ, 1989. 509 с.
6. Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Андреева Ю.В. Анализ смертности от сахарного диабета 2 типа в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 3. С. 164–167.
7. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Даильнев В.И., Китанина К.Ю. Анализ динамики смертности возрастных когорт населения Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 7-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4896.pdf> (Дата обращения: 26.08.2014). DOI: 10.12737/5612
8. Chemoinformatics: a textbook / Eds. Gasteiger J., Engel T. Weinheim (Germany): Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, 2003.

Библиографическая ссылка:

Ленская К.В., Васильев П.М., Спасов А.А., Анисимова В.А. Анализ перспективности химических классов производных циклических гуанидинов методом медианных оценок // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5148.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13202

9. Larsen S. D., Connell M. A., Cudahy M. M. Synthesis and biological activity of analogues of the anti-diabetic/antiobesity agent 3-guanidinopropionic acid: discovery of a novel aminoguanidinoacetic acid antidiabetic agent // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44(8). P. 1217–1230.

References

1. Anisimova VA, Tolpygin IE, Spasov AA, Yakovlev DS, Kolobrodova NA, Gurova NA, Salaz-nikova OA, Naumenko LV, Kosolapov VA, El'tsova LV, Mitina TM, Voronkova MP, Lenskaya KV. Sintez i farmakologicheskaya aktivnost' 10-alkilaminoetil-2,3,4,10-tetragidropirimido[1,2-a]benzimidazolov. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal.* 2012;46(6):325-30. Russian.
2. Glotov NV, Zhivotovskiy LA. *Biometriya.* L.: Izd-vo Leningr. un-ta; 1982. Russian.
3. Golender VE, Rozenblit AB. *Vychislitel'nye metody konstruirovaniya lekarstv.* Izd.: Riga; 1978. Russian.
4. Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YuI. *Sakharnyy diabet v Rossii: problemy i resheniya.* Moscow; 2008. Russian.
5. Severin SE, Solov'eva GA. *Praktikum po biokhimii: Ucheb. posobie. 2-e izd., pererabot. i dop.* M.: Izd-vo MGU; 1989. Russian.
6. Khadartsev AA, Khromushin VA, Andreeva YuV. Analiz smertnosti ot sakharnogo diabeta 2 tipa v Tul'skoy oblasti. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2012;3:164-7. Russian.
7. Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Kitanina KYu. Analiz dinamiki smertnosti vozrastnykh kogort naseleniya Tul'skoy oblasti. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie.* [internet].2014[cited 2014 Aug 26];1:[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4896.pdf>. DOI: 10.12737/5612.
8. *Chemoinformatics: a textbook* . Eds. Gasteiger J, Engel T. Weinheim (Germany): Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA; 2003.
9. Larsen SD, Connell MA, Cudahy MM. Synthesis and biological activity of analogues of the antidiabetic/antiobesity agent 3-guanidinopropionic acid: discovery of a novel aminoguanidinoacetic acid antidiabetic agent. *J. Med. Chem.* 2001;44(8):1217-30.

Библиографическая ссылка:

Ленская К.В., Васильев П.М., Спасов А.А., Анисимова В.А. Анализ перспективности химических классов производных циклических гуанидинов методом медианных оценок // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2015. №3. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5148.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13202