

Секція 2. Результати фундаментальних та прикладних наукових досліджень потенційних та нових лікарських засобів

## КОМП'ЮТЕРНИЙ ПРОГНОЗ ТОКСИЧНОСТІ 4-АМІНО-5-(ПІРИДИН-4-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ(4H)-3-ІЛ-ТІОАЦЕТАМІДІВ

Сирова Г.О., Чаленко Н.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

[ho.syrova@knmu.edu.ua](mailto:ho.syrova@knmu.edu.ua), [nm.chalenko@knmu.edu.ua](mailto:nm.chalenko@knmu.edu.ua)

Визначення токсичності біологічно активних хімічних речовин є одним з найважливіших етапів на шляху доклінічного вивчення і створення нових лікарських засобів, що дозволяє оцінити ризики при клінічних дослідженнях. Цей показник має велике значення для медицини та фармації. Як відомо, експериментальне дослідження тільки одного виду токсичності потребує великої кількості тварин і значного часу на проведення досліджень. Крім того, існує багато видів токсичності: гостра, хронічна, специфічна токсичність: гемато-, нейро-, нефро-, гепато-, канцеротоксичність, мутагенність тощо. Тому, використання комп'ютерного прогнозу токсичності є актуальним як з економічної, так і з біоетичної точки зору, оскільки екстраполяція на людину експериментальних даних, отриманих на тваринах, може бути не завжди успішною.

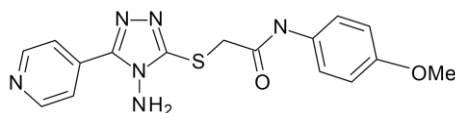
Основною метою комп'ютерного прогнозування є вибірка з великої кількості запропонованих структур декількох найбільш перспективних сполук (лідерів) для подальшого експериментального дослідження. В основі комп'ютерного прогнозу токсичності лежать фундаментальні дослідження, які дозволяють описати можливі співвідношення між хімічними і токсичними властивостями, а також механізмами негативного впливу нової синтезованої сполуки на організм. Методологія вирішення проблеми прогнозування токсичності сполук опирається на знання низки систематизованих правил прогнозу та на технології, які, насамперед, включають дослідження кореляцій між хімічною структурою, фізико-хімічними властивостями та біологічною активністю і токсичною дією їх.

Визначення значень напівлетальних доз ( $LD_{50}$ ) для гризунів є обов'язковим етапом експериментальних доклінічних досліджень біологічно активних речовин. Можливість *in silico* оцінки величини  $LD_{50}$  при 4 способах введення речовини (внутрішньочеревинно, внутрішньовенно, перорально, підшкірно). До числа комп'ютерних програм, за допомогою яких можна прогнозувати гостру токсичність сполук, належить програма GUSAR-online (General Unrestricted Structure-Activity Relationships), яка до того ж дозволяє давати кількісну оцінку залежності «структура-активність» і «структура-властивість» і реалізується, як в локальній версії (для щурів і мишей), так і у вигляді веб-сервісу, вільно доступного через Інтернет (для щурів). Як показує ряд досліджень, комп'ютерний прогноз токсичності GUSAR не поступається експериментальним методам визначення гострої токсичності за точністю, при цьому побудова моделей для сполук з різних хімічних класів і різних видів біологічної активності можлива на основі єдиного підходу (QNA дескриптори й самоузгоджена регресія), що дозволить достатньо швидко здійснити оцінку токсичності великої кількості

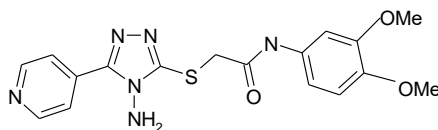
хімічних сполук з мінімальними затратами. Також перевагою розрахункової оцінки токсикометричних характеристик біологічно активних речовин є можливість отримання їх на ранніх стадіях дослідження, оскільки прогноз може бути виконаний на основі структурної формули сполуки, дизайн якої здійснено за допомогою комп'ютера. Зважаючи на це, нами було прогнозовано гостру токсичність для 3-х сполук 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол(4H)-3-ілтіоацетамідів за їх структурними формулами (рис. 1) в програмі GUSAR-online.

Нами проведено прогнозування гострої токсичності 3-х похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол(4H)-3-ілтіоацетамідів за допомогою програми GUSAR-online з метою встановлення класу токсичності синтезованих нами речовин в інтернет-версії програми.

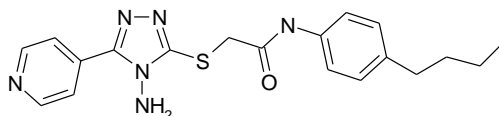
Прогнозування *in silico* LD<sub>50</sub> для щурів відбувалося за чотирма типами введення (пероральний, внутрішньовенний, внутрішньочеревний, підшкірний). Для прогнозування використовували вибірку, створену на основі баз даних SYMYX MDL Toxicity Database. Також для кожного шляху введення визначили клас токсичності.



Сполука 1 – N-(4-метоксифеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід



Сполука 2 – N-(3,4-диметоксифеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід



Сполука 3 – N-(4-бутилфеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід

Рис. 1 – Похідні 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол(4H)-3-ілтіоацетамідів (сполуки 1, 2, 3)

Згідно з отриманими результатами GUSAR-online прогнозу, для тестованих похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол(4H)-3-ілтіоацетамідів середня летальна доза LD<sub>50</sub> становить при введенні: внутрішньочеревинно – від 352 до 389 мг/кг, внутрішньовенно – від 127 до 189 мг/кг, перорально – від 962 до 987 мг/кг і підшкірно – від 897 до 956 мг/кг.

Всі сполуки відносяться до малотоксичних речовин, що відповідає 4 класу токсичності за класифікацією К.К. Сідорова і за класифікацією Organisation for Economic Co-operation and Development.

Отримані нами дані про один із головних фармакологічних індексів біологічно активних речовин – гостру токсичність – підтвердили перспективність розробки потенційних лікарських засобів на основі субстанцій в ряду 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол(4H)-3-ілтіоацетамідів.