

открытому лечению хирургами и специалистами УЗИ. В этом отношении важно не допускать волюнтаризма и погони за модой на высокие технологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенсман В. М. Съёмные дренирующие апоневротические и мышечно-апоневротические швы в профилактике нагноений лапаротомных ран / В. М. Бенсман, С. Н. Щерба // Вестн. хирург. – 2000. – Т. 159. № 1. – С. 64–67.
2. Бенсман В. М. Облегчённые способы статистического анализа в клинической медицине. – Краснодар: КубГМА, 2002. – 31 с.
3. Гостищев В. К. Оперативная гнойная хирургия. – М.: «Медицина», 1996. – 416 с.
4. Гостищев В. К. Хирургическое лечение крупноочагового инфицированного панкреонекроза / В. К. Гостищев, В. А. Глушков // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 50–54.
5. Данилов М. В. Повторные и реконструктивные операции при заболеваниях поджелудочной железы / М. В. Данилов, В. Д. Федоров. – М.: «Медицина», 2003. – 424 с.
6. Дарвин В. В. Комплексное лечение острого панкреатита / В. В. Дарвин, Б. А. Агаев, З. Е. Джафарли // Хирургия. – 2009. – № 1. – С. 29–32.
7. Ерюхин И. А. Хирургические инфекции / Б. Р. Гельфанд, С. А. Шляпников. – М.: «Литтера», 2006. – 736 с.
8. Ившин В. Г. Усовершенствование инструментария для чрескожного пункционного лечения панкреонекроза и гнойно-некротического парапанкреатита / В. Г. Ившин, М. В. Ившин, Ю. Г. Андреев и др. // Материалы научно-практической конференции «Осложнённая желчно-каменная болезнь». – Краснодар – Анапа, 2012. – С. 160–161.
9. Савельев В. С. Хирургическая тактика и результаты лечения панкреонекроза / В. С. Савельев, В. А. Кубышкин // Хирургия. – 1993. – № 6. – С. 22–28.

10. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р. и др. Инфекции в хирургии, РАСХИ. – 2003. – № 2. – С. 34–39.
11. Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С. З. и др. // Анналы хирургии. – 2003. – № 2. – С. 51–56.
12. Сафонова Н. Н. Сравнительный анализ эффективности комплексного лечения панкреонекроза в зависимости от характера интенсивной терапии и хирургической тактики / Н. Н. Сафонова, В. А. Руднов, М. И. Прудков // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 165.
13. Тарасенко А. В. Методы профилактики и лечения гнойно-септических осложнений и бактериальной кишечной транслокации у пациентов с деструктивным панкреатитом // Медицинский журнал. – 2014. – № 1 (47). – С. 115–119.
14. Тарасенко А. В. Анализ результатов диагностики и лечения деструктивного панкреатита // Медицинский журнал. – 2014. – № 1 (47). – С. 42–45.
15. Хрупкий В. И. Острый панкреатит. Результаты хирургического лечения / В. И. Хрупкий, А. Н. Афанасьев, В. В. Фролков и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. VI. № 2 (19). – С. 227–233.
16. Johnson P. M. The Impact of Intraoperative cholangiography on recurrent pancreatitis and biliary complications in patients with gallstone pancreatitis / P. M. Johnson, M. J. Walsh // Journal of gastrointestinal surgery. – 2012. – Vol. 16. Issue 12. – P. 2220–2224.
17. Lankisch P. G. Etiology and epidemiology of acute pancreatitis / P. G. Lankisch, P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels // Diseases of the pancreas. – 2008. – P. 131–142.
18. Blazeby J. M. Is site of necrosis in acute pancreatitis a predictor of outcome? / J. M. Blazeby, M. J. Cooper // Lancet. – 2008. – Vol. 348. № 9034. – P. 1044.

Поступила 08.09.2014

**П. М. ВАСИЛЬЕВ¹, А. А. СПАСОВ¹, К. В. ЛЕНСКАЯ¹,
В. В. ПОРОЙКОВ², Д. А. ФИЛИМОНОВ², В. А. АНИСИМОВА³**

ПЛАНИРОВАНИЕ IN SILICO СКРИНИНГА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГУАНИДИНОВ

¹Кафедра фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета,
Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1;

²НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича,
Россия, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10;

³НИИ физической и органической химии Южного федерального университета,
Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2. E-mail: pvassiliev@mail.ru

Статья посвящена поиску новых производных циклических гуанидинов с гипогликемической активностью методами in silico и последующего экспериментального тестирования. Выполнен компьютерный анализ девяти химических классов данных соединений как источников веществ с гипогликемическим действием, выявлены два наиболее перспективных класса. Проведены планирование in silico скрининга и последующее экспериментальное изучение новых, неиспытанных веществ.

Ключевые слова: циклические гуанидины, гипогликемическая активность, методы *in silico*, диабет, компьютерное планирование экспериментов.

**P. M. VASILIEV¹, A. A. SPASOV¹, K. V. LENSKAYA¹, V. V. POROIKOV²,
D. A. FILIMONOV², V. A. ANISIMOVA³**

PLANNING IN SILICO SCREENING AND EXPERIMENTAL STUDY OF THE HYPOGLYCEMIC DERIVATIVES OF CYCLIC GUANIDINES

¹*Department of pharmacology Volgograd state medical university,
Russia, 400131, Volgograd, Pavshikh bortsov sq., 1;*

²*Institute of biomedical chemistry,*

Russia, 119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10;

³*Institute of physical and organic chemistry at Southern federal university,
Russia, 344090, Rostov-on-Don, Stachki av., 194/2. E-mail: pvassiliev@mail.ru*

This article is devoted to the search for new cyclic guanidine derivatives with hypoglycemic activity by means of *in silico* methods. The results of computer prediction of hypoglycemic effect for nine classes of these compounds were analyzed. Two perspective classes of cyclic guanidine derivatives have been identified. Planning *in silico* screening was performed and new unstudied substances were tested.

Key words: cyclic guanidines, hypoglycemic activity, *in silico* methods, diabetes, computer planning of experiments.

Введение

В настоящее время применение методов *in silico* является неотъемлемой частью поиска новых фармакологически активных молекул, в частности, базовых химических структур, ответственных за наличие той или иной активности, в том числе ее высокого уровня [7, 10]. С учетом того, что распространенность сахарного диабета как в мире, так и в России носит характер эпидемии, становится весьма востребованным поиск новых гипогликемических веществ [2]. Производные гуанидина были одними из первых лекарственных веществ, для производных которых обнаружены гипогликемические свойства [8]. Таким образом, является актуальным поиск методами *in silico* базовых структур циклических гуанидинов, производные которых способны проявлять высокую гипогликемическую активность с последующим экспериментальным изучением соединений, наиболее перспективных по данным предварительного компьютерного скрининга.

Материалы и методы исследования

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 глюкозоксидазным методом с помощью стандартного набора «Глюкоза-ФКД» [5]. Показателем гипогликемической активности служила величина IR – отношение концентраций глюкозы в плазме крови опытной и контрольной групп животных [9].

Компьютерный прогноз гипогликемической активности 1036 новых, неиспытанных производных циклических гуанидинов (рис. 1) был выполнен с помощью систем PASS [6] и ИТ «Микрокосм» [4].

В системе PASS [6] оценками уровня активности служили вероятность проявления активности P_a и отношение вероятности проявления активности к вероятности ее отсутствия P_a/P_i . Прогноз в PASS осуществлялся по базе данных PASS10.SAR объемом 313 344 биологически активных соединения, в том числе 413 гипогликемических.

Прогноз в ИТ «Микрокосм» [4] проведен с использованием двух обучающих выборок: первая включала 126 известных противодиабетических препаратов и 115 достоверно неактивных соединений; вторая – 109 экспериментально изученных новых производных циклических гуанидинов (80 активных веществ и 29 неактивных). Для новых соединений граничное значение $IR < 0,82$, разделяющее высокоактивные и малоактивные вещества, было получено в результате кластерного анализа методами расстояний и гистограмм [3] экспериментальных данных по гипогликемической активности (рис. 2). В ИТ «Микрокосм» в качестве расчетных оценок уровня активности были взяты значения функций принадлежности к классу активных соединений F_{Cons} , F_{Norm} , F_{Risk} , рассчитанные с помощью консервативной, нормальной и рискованной стратегий соответственно.

Для каждого химического класса циклических гуанидинов были подсчитаны байесовские частоты встречаемости активных P_h и неактивных P_{nh}

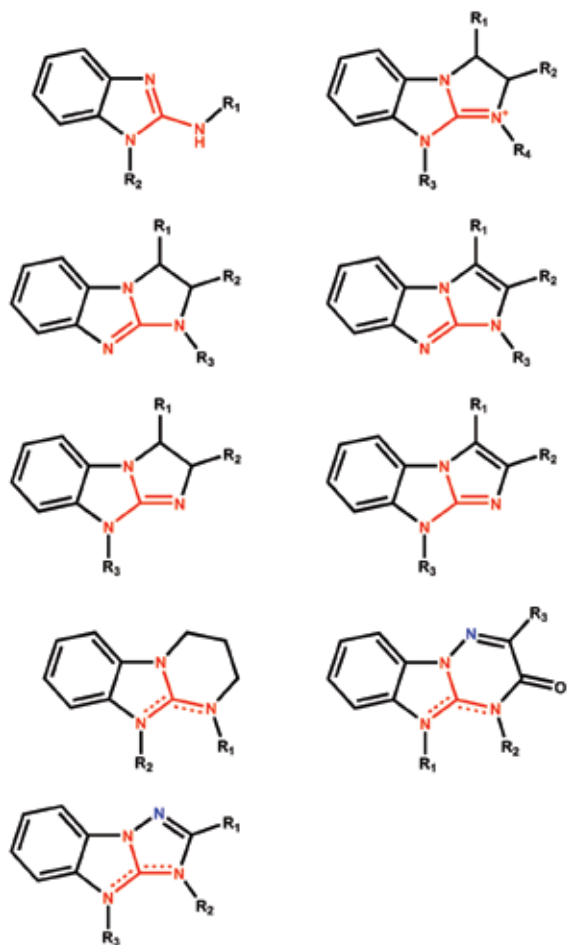
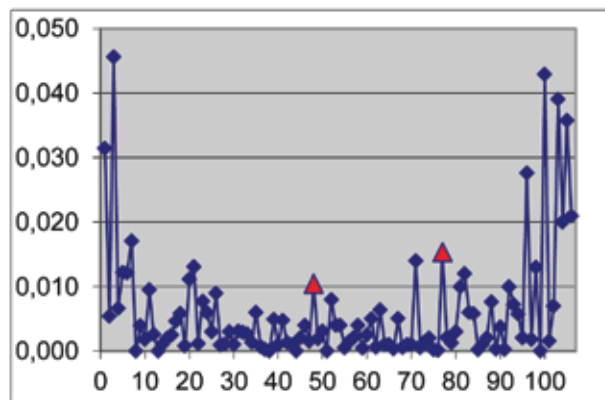


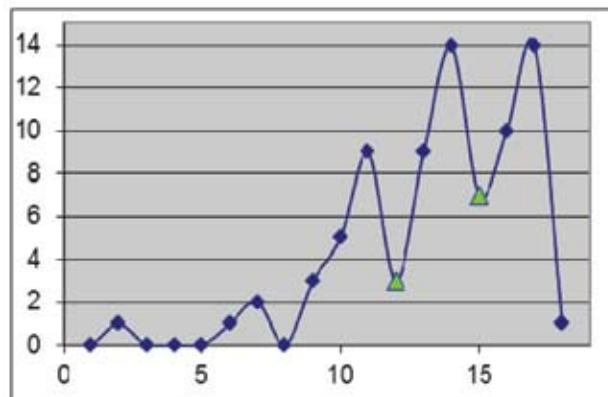
Рис. 1. Производные циклических гуанидинов, изученные в ходе скрининга

соединений (в эксперименте или по прогнозу). С помощью биномиального критерия [1] для всех парных значений Ph и Pnh рассчитывали вероятность их равенства Pr. Оценкой достоверности различий между Ph и Pnh служил коэффициент информативности K, принимающий следующие целочисленные значения: 0, если $Pr \geq 0,2$ – различий нет; 1, если $0,1 \leq Pr < 0,2$ – очень слабые, недостоверные различия (тенденция); 2, если $0,05 \leq Pr < 0,1$ – слабые, недостоверные различия; 3, если $0,01 \leq Pr < 0,05$ – выраженные, достоверные различия; 4, если $0,001 \leq Pr < 0,01$ – сильные, достоверные различия; 5, если $Pr < 0,001$ – очень сильные, достоверные различия. Химический класс производных циклических гуанидинов считался перспективным источником гипогликемических веществ, если $Ph > Pnh$ – в этом случае величина K была положительной; если же $Ph \leq Pnh$, то класс считался неперспективным и величине K присваивалось отрицательное значение.

Интегральной оценкой перспективности класса в целом служила средняя величина трех показателей K: одного, определенного на основании экспериментальных данных, и двух, вычисленных по результатам прогноза в системе PASS и в ИТ «Микрокосм».



А



В

Рис. 2. Кластеризация гипогликемической активности производных циклических гуанидинов.

А: ось X – номер соединения в упорядоченном по величине IndR ряду; ось Y – разность активностей двух соседних соединений в этом ряду.

В: ось X – номер интервала активности по величине IndR; ось Y – число соединений в данном интервале

Результаты и обсуждение

Итоговые результаты компьютерного планирования скрининга приведены в таблице 1. В соответствии со средним значением коэффициента информативности K перспективность классов циклических гуанидинов как источников соединений с гипогликемической активностью убывает в следующем ряду: 9-дигидроимидазобензимидазолы > пиримидобензимидазолы > аминокбензимидазолы > 1-имидазобензимидазолы > 1,9-дигидроимидазобензимидазолы > 1-дигидроимидазобензимидазолы > триазинобензимидазолы > триазолобензимидазолы > 9-имидазобензимидазолы.

Две величины K статистически высокостойчивы: для классов производных 9-дигидроимидазобензимидазола и пиримидобензимидазола. Класс аминокбензимидазолов имеет промежуточное между достоверным и недостоверным значение K.

Таким образом, наиболее перспективными с точки зрения наличия в них гипогликемических веществ являются классы производных

Индексы информативности классов циклических гуанидинов как источников веществ с гипогликемической активностью

Химический класс	Прогнозные оценки			Оценка по данным эксперимента 3)	Среднее
	PASS	ИТ «Микрокосм»			
		ИГП 1)	ПЦГ 2)		
2-аминобензимидазолы	5	5	5	-5	2,50
1,9-дигидроимидазобензимидазолы	-1	3	3	—	1,67
1-дигидроимидазобензимидазолы	-3	5	3	0	1,25
1-имидазобензимидазолы	5	-2	5	0	2,00
9-дигидроимидазобензимидазолы	5	5	5	3	4,50
9-имидазобензимидазолы	5	-5	5	-4	0,25
Пиримидобензимидазолы	5	5	5	2	4,25
Триазинобензимидазолы	-2	3	2	—	1,00
Триазолобензимидазолы	-3	0	5	—	0,67

Примечание: 1 – по обучающей выборке известных гипогликемических препаратов;
2 – по обучающей выборке испытанных производных циклических гуанидинов;
3 – по результатам экспериментального изучения 109 новых производных циклических гуанидинов.

Таблица 2

Гипогликемическая активность экспериментально испытанных соединений

Шифр	Экспериментальное значение IndR	Прогнозные оценки	
		PASS 1)	ИТ «Микрокосм» 2)
РФ-0101	1,0	+	+
РФ-0102	0,95	++	+
РФ-0104	0,92	+	++
РФ-0105	0,99	++	++
РУ-1300	0,90	++	+++
РУ-0254	0,78	++	++
РУ-1293	0,95	+++	+++
РУ-1297	0,96	+	++
РУ-1301	0,97	++	++
РУ-1303	0,96	++	++

Примечание: 1) – +++ – $Pa/Pi \geq 100$; ++ – $10 \leq Pa/Pi < 100$; + – $1 < Pa/Pi < 10$;
2) – число положительных прогнозных оценок по консервативной, нормальной и рисковому стратегиям прогноза.

9-дигидроимидазобензимидазола и пиримидобензимидазола.

В соответствии с полученными результатами планирования скрининга *in silico* для последующего экспериментального изучения были отобраны новые, неизученные вещества из двух перспективных классов: пиримидобензимидазола (РФ-0101, РФ-0102, РФ-0104, РФ-0105, РУ-1300) и 9-дигидроимидазобензимидазола (РУ-0254, РУ-1293, РУ-1297, РУ-1301, РУ-1303), имеющие консенсус прогнозных оценок по двум системам прогноза – как минимум по одной положительной оценке как в системе PASS, так и в ИТ «Микрокосм» (табл. 2). Из 10 экспериментально изученных веществ 9 показали доста-

точно высокую гипогликемическую активность. Таким образом, по результатам выполненного исследования, точность планирования *in silico* скрининга новых гипогликемических веществ среди производных циклических гуанидинов составила 90%.

Таким образом, анализ *in silico* девяти классов циклических гуанидинов показал, что для поиска соединений с высокой гипогликемической активностью наиболее перспективными являются производные 9-дигидроимидазобензимидазола и пиримидобензимидазола. По величине среднего коэффициента информативности самым перспективным является класс 9-дигидроимидазобензимидазолов. Экспериментально изучены 10

перспективных по прогнозу соединений, найдено 9 активных веществ. По данным экспериментального тестирования, точность планирования *in silico* скрининга производных циклических гуанидинов с высокой гипогликемической активностью составила 90%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глотов Н. В., Животовский Л. А., Хованов Н. В., Хромов-Борисов Н. Н. Биометрия. – Л.: изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 264 с.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сунцов Ю. И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения. – М., 2008. – С. 3–6.
3. Мандель И. Д. Кластерный анализ. – М.: Финансы и статистика, 1988. – 176 с.
4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011618547. ИТ «Микрокосм» / П. М. Васильев, А. Н. Кочетков (Россия). – № 201616643; заявл. 02.09.2011; зарег. 31.10.2011.
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. Филимонов Д. А., Порошков В. В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). – 2006. – Т. 50. № 2. – С. 66–75.

7. Drug design: structure- and ligand-based approaches / Ed. K. M. Merz, D. Ringe, C. H. Reynolds. – N.-Y.: Cambridge university press, 2010. – 274 p.

8. Holland G. F., Jaeger D. A., Wagner R. L. et al. Hypoglycemic activity in a series of 1-aryl-3-arylsulphonylureas // J. med. pharm. chem. – 1961. – V. 3. № 1. – P. 99–110.

9. Larsen S. D., Connell M. A., Cudahy M. M. et al. 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. – V. 44. № 8. – P. 1217–1230.

10. Recent advances in QSAR studies: methods and applications / Ed. T. Puzyn, J. Leszczynski, M. T. D. Cronin // Challenges and advances in computational chemistry and physics. – Vol. 8; Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media B. V. – 2010. – 414 p.

Поступила 25.11.2014

О. Е. ГОРБУНОВА, Т. Н. ПАНОВА, Е. Н. ЧЕРНЫШЕВА

ОБМЕН БИЛИРУБИНА, ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; тел. 8 (988) 1710620. E-mail: gor-ox@mail.ru

Цель настоящей работы – изучение взаимосвязи низкого уровня билирубина (БР) с показателями липидного спектра крови и антиоксидантного статуса у мужчин с ишемической болезнью сердца. Наши исследования показали, что низкий уровень билирубина ассоциирован с атерогенными изменениями липидного спектра крови и снижением её антиоксидантной активности. В клинической практике билирубин может быть использован как показатель антиоксидантного статуса организма.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, низкий билирубин, антиоксидантный статус, ишемическая болезнь сердца.

О. Е. GORBUNOVA, Т. Н. PANOVA, Е. Н. CHERNYSHEVA

EXCHANGE BILIRUBIN, BLOOD LIPID PROFILE AND ANTIOXIDANT STATUS IN MEN WITH CORONARY HEART DISEASE

Department of hospital therapy, medical university «Astrakhan state medical university» of Ministry of health of the Russian Federation, Russia, 414000, Astrakhan, str. Bakinskaja, 121; tel. 8 (988) 171-06-20. E-mail: gor-ox@mail.ru

The purpose of this paper – to investigate the relationship of low levels of bilirubin (BR) with lipid profile and blood antioxidant status in men with coronary heart disease. Our research has shown that low levels of bilirubin is associated