

ХИМИЯ
CHEMISTRY

УДК 615.332:615.276

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-454-459>

Поступило в редакцию 17.06.2024

Received 17.06.2024

**Е. А. Дикусар¹, Е. А. Акишина¹, С. Г. Стёпин², Г. К. Мукушева³, А. Р. Жасымбекова³,
Н. Н. Тойгамбекова³, Р. Б. Сейдахметова⁴, академик В. И. Поткин¹**

¹*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

²*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Республика Беларусь*

³*Карагандинский исследовательский университет имени академика Е. А. Букетова,
Караганда, Республика Казахстан*

⁴*Карагандинский медицинский университет, Караганда, Республика Казахстан*

**ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
СЕРИИ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
И СРАВНЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ
С РЕЗУЛЬТАТАМИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ**

Аннотация. Пополнение ассортимента природных и синтетических лекарственных субстанций, обладающих различными типами противовоспалительной активности, является актуальной задачей современной фармацевтики. Изучение противовоспалительной активности химических соединений путем биоскрининга и проведения исследований *in vitro* и *in vivo* является длительной и трудоемкой процедурой. В настоящей работе приводятся данные по изучению противовоспалительной активности 16 азотистых гетероциклических соединений на модели острой экссудативной реакции (перитонит) и сравнение полученных данных с результатами квантово-химических расчетов *ab initio* методом теории функционала плотности. В ряду 16 изученных соединений выявлено 7 представителей, обладающих наиболее высоким потенциалом противовоспалительного действия.

Ключевые слова: антиэкссудативная противовоспалительная активность, азотистые гетероциклы, диклофенак натрия, квантово-химические расчеты, теория функционала плотности, граничные молекулярные орбитали, метод Фукуи

Для цитирования. Изучение противовоспалительной активности серии азотистых гетероциклических соединений и сравнение полученных данных с результатами квантово-химических расчетов / Е. А. Дикусар [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 6. – С. 454–459. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-454-459>

**Evgenij A. Dikusar¹, Ekaterina A. Akishina¹, Svjatoslav G. Stepin², Gulim K. Mukusheva³,
Aigirim R. Zhasymbekova³, Nurizat N. Toigambekova³, Roza B. Seidakhmetova⁴, Academician Vladimir I. Potkin¹**

¹*Institute of Physical-Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus*

³*Karaganda Buketov University, Karaganda, Republic of Kazakhstan*

⁴*Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan*

**STUDYING THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF A SERIES OF NITROGENOUS
HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND COMPARISON OF THE OBTAINED DATA
WITH THE RESULTS OF QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS**

Abstract. Replenishing the range of natural and synthetic medicinal substances with different anti-inflammatory activity is an urgent task of modern pharmaceuticals. Studying the anti-inflammatory activity of chemical compounds through bioscreening and *in vitro* and *in vivo* studies is a lengthy and labor-intensive procedure. This paper presents the data on the

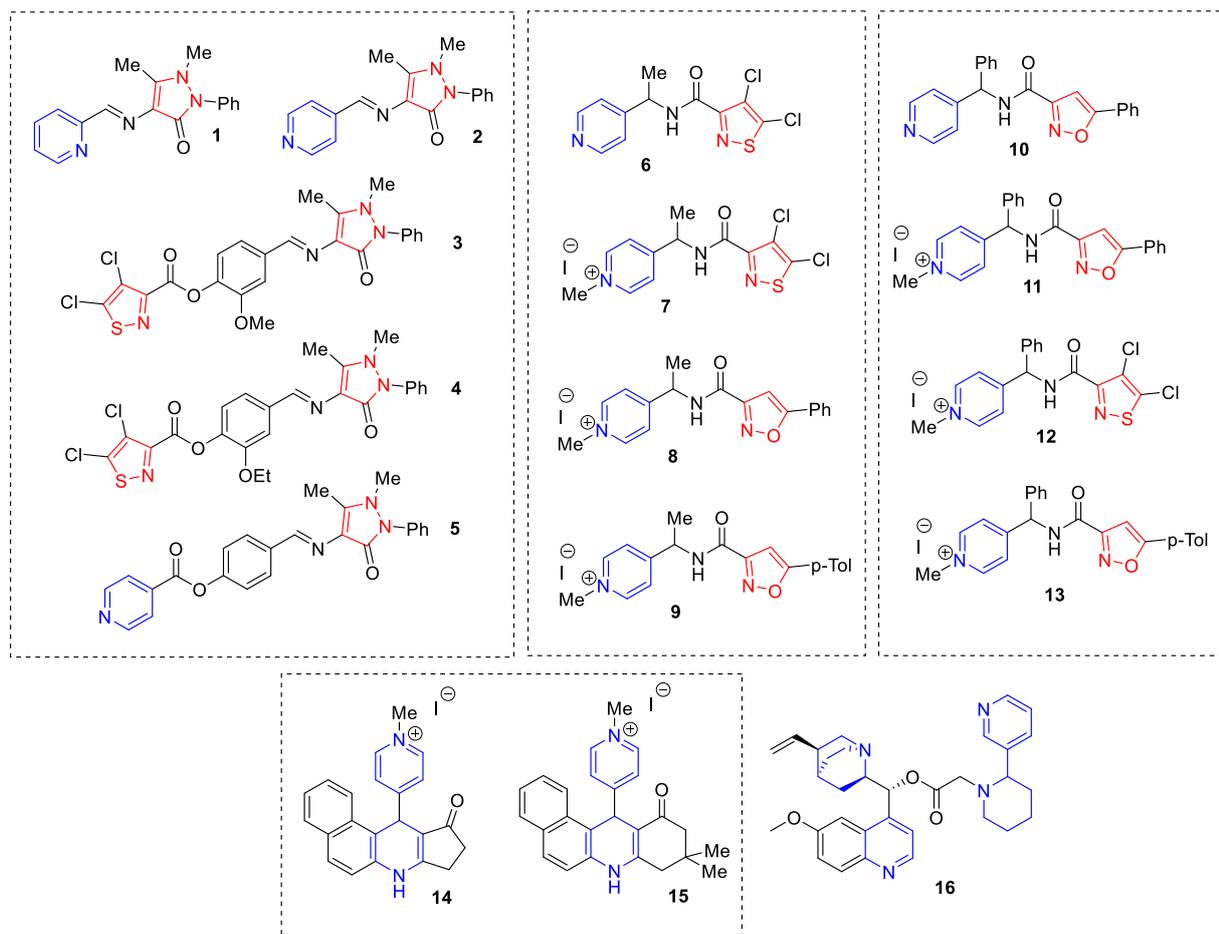
anti-inflammatory activity of nitrogenous heterocyclic compounds on a model of acute exudative reaction (peritonitis) and comparison of the obtained data with the results of *ab initio* quantum chemical calculations using the density functional theory method. Among the 16 studied compounds, 7 representatives were identified with the highest potential anti-inflammatory action.

Keywords: anti-exudative anti-inflammatory activity, nitrogen heterocycles, sodium diclofenac, quantum chemical calculations, density functional theory, boundary molecular orbitals, Fukui method

For citation. Dikusar E. A., Akishina E. A., Stepin S. G., Mukusheva G. K., Zhasymbekova A. R., Toigambekova N. N., Seidakhmetova R. B., Potkin V. I. Studying the anti-inflammatory activity of a series of nitrogenous heterocyclic compounds and comparison of the obtained data with the results of quantum chemical calculations. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 6, pp. 454–459 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-454-459>

Введение. Пополнение ассортимента природных и синтетических лекарственных субстанций, обладающих различными типами противовоспалительной активности, является актуальной задачей, поскольку спрос на них на фармацевтических рынках постоянно растет [1–4]. Изучение противовоспалительной активности химических соединений является довольно затратной и трудоемкой процедурой. В настоящей работе приводятся данные по изучению противовоспалительной активности 16 азотистых гетероциклических соединений на модели острой экссудативной реакции (перитонит) [5] и по сравнению полученных данных с результатами квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT (теории функционала плотности, англ. Density Functional Theory [6; 7]).

Материалы и методы исследования. Противовоспалительную активность образцов 1–16 (схема) изучали на модели острой экссудативной реакции (перитонит) на белых беспородных крысах обоего пола массой 190–210 г. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия. Острую экссудативную реакцию (перитонит) вызывали внутрибрюшинным введением



Структура азотистых полигетероциклических соединений 1–16

1 %-ного раствора уксусной кислоты в объеме 1 мл на 100 г массы тела крыс. Через 3 ч животных забивали, вскрывали брюшную полость, собирали экссудат и оценивали его объем [5]. Исследуемые объекты изучали в дозе 25 мг/кг при пероральном введении в виде крахмальной слизи. Препарат сравнения диклофенак натрия вводили животным внутривентрикулярно однократно в его эффективной дозе 8 мг/кг (ED50). Контрольные животные получали эквивалентное количество крахмальной слизи. Исследуемые объекты вводили однократно за 1 час до введения 1 %-ного раствора уксусной кислоты. Противовоспалительную активность выражали в процентах уменьшения количества воспалительного экссудата в брюшной полости у опытных крыс по сравнению с контрольными. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде «среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения». Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Манна–Уитни U -тест. Достоверными считались различия при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Квантово-химическое моделирование *ab initio* проводилось методом DFT с применением уровня теории B3LYP/MIDI, программного пакета GAMESS [6] и базового набора MIDI [7].

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования противовоспалительной активности соединений **1–16** приведены в табл. 1. В результате проведенного эксперимента выявлено, что соединения **1, 3, 5, 7, 9, 14, 15** в дозах 25 мг/кг проявляют антиэкссудативную противовоспалительную активность, вызывая уменьшение количества воспалительного экссудата в брюшной полости у крыс по сравнению с контролем на 23,5–35,2 %. Вещества **2, 6, 8, 11, 13** показали слабую противовоспалительную активность (уменьшение количества воспалительного экссудата в сравнении с контролем на 11,7–19,1 %). Соединения **4, 10, 12, 16** антиэкссудативную активность не проявили (уменьшение количества воспалительного экссудата в сравнении с контролем всего на 4,4–8,8 %).

Таблица 1. Противовоспалительная активность азотистых полигетероциклических соединений 1–16
Table 1. Anti-inflammatory activity of nitrogen-containing polyheterocyclic compounds 1–16

Соединение Compound	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	Количество экссудата, мл Amount of exudate, ml	Уменьшение количества воспалительного экссудата, % Reduction in the amount of inflammatory exudate, %
Контроль	–	6,8 \pm 0,3	100
Диклофенак натрия	8	4,1 \pm 0,5	39,7
1	25	4,6 \pm 0,7*	32,3
2	25	5,9 \pm 1,2	13,2
3	25	4,4 \pm 0,9*	35,2
4	25	6,4 \pm 0,8*	5,8
5	25	4,8 \pm 0,7*	29,4
6	25	5,5 \pm 0,9	19,1
7	25	5,2 \pm 0,7*	23,5
8	25	5,6 \pm 0,8	17,6
9	25	5,0 \pm 0,7*	26,5
10	25	6,5 \pm 1,0	4,4
11	25	6,0 \pm 0,8*	11,7
12	25	6,2 \pm 0,9	8,8
13	25	5,7 \pm 0,6	16,1
14	25	4,7 \pm 0,6*	30,8
15	25	5,2 \pm 0,8*	23,5
16	25	6,4 \pm 1,0	5,8

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем. Полу жирным шрифтом выделены данные тех азотистых гетероциклических соединений, которые продемонстрировали высокую противовоспалительную активность.

Note: * – $p < 0.05$ compared to control. The data for those nitrogen heterocyclic compounds that demonstrated high anti-inflammatory activity are shown in bold.

С целью выявления зависимости противовоспалительной активности изучаемых азотистых гетероциклов **1–16** от их атомарного строения и электронной структуры проведен анализ энерге-

тического положения и локализации таких дескрипторов биологической активности, как граничные орбитали (ГО), каковыми являются энергия верхней занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и энергия нижней вакантной молекулярной орбитали (НВМО) (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Данные квантово-химических расчетов соединений 1–16

T a b l e 2. Data from quantum chemical calculations of compounds 1–16

Соединение Compound	E_f , а. е.	$E_{\text{ВЗМО}}$, eV	$E_{\text{НВМО}}$, eV	ΔF , eV	D , Db	M	n
1	-946,02450	-5,3552	-1,7715	3,5837	6,94	292,34	38
2	-946,03217	-5,6138	-0,2313	5,3825	7,62	291,35	39
3	-2711,05932	-5,4586	-1,8096	3,6490	4,49	517,38	52
4	-2750,14892	-5,9920	-1,2463	4,7457	4,40	531,41	55
5	-1363,19155	-5,4777	-1,5837	3,8940	5,93	412,45	51
6	-1972,35654	-6,6886	-2,3538	4,3348	3,73	302,17	27
7	-8910,78536	-5,0668	-3,0178	2,0490	8,80	444,11	32
8	-7904,22551	-4,8818	-1,3062	3,5756	13,75	435,27	42
9	-7943,31393	-4,8600	-2,1035	2,7565	14,47	449,29	45
10	-1156,42178	-6,4872	-0,9851	5,5021	3,40	355,40	44
11	-8094,84076	-4,9280	-1,1402	3,7878	12,91	497,34	49
12	-9101,39664	-5,0559	-1,5919	3,4640	9,73	506,18	39
13	-8133,92901	-4,9199	-2,0735	2,8464	13,65	511,36	51
14	-7927,20351	-4,5062	-1,6926	2,8136	11,75	454,31	45
15	-8044,43068	-4,5634	-0,9959	3,5675	15,86	496,39	54
16	-1677,01839	-5,6518	-0,6857	4,9661	1,41	526,68	77

П р и м е ч а н и я: E_f – полные энергии системы (атомные единицы Хартри), $E_{\text{ВЗМО}}$ – энергии высших занятых молекулярных орбиталей (eV), $E_{\text{НВМО}}$ – энергии низших вакантных молекулярных орбиталей (eV), ΔF – разности энергий ВЗМО и НВМО (eV), D – дипольные моменты (Db), M – молекулярная масса (дальтон), n – общее число атомов соединений 1–16. Полу жирным шрифтом выделены данные тех азотистых гетероциклических соединений, которые продемонстрировали высокую противовоспалительную активность.

N o t e s: E_f – total systems energies (a. u.), $E_{\text{ВЗМО}}$, $E_{\text{НВМО}}$ – energies HOMO and LUMO (eV), ΔF – energy gap between HOMO and LUMO (eV), D – dipole moments (Debye), M – molecular weight (dalton), n – total atoms number of compounds 1–16. The data for those nitrogen heterocyclic compounds that demonstrated high anti-inflammatory activity are shown in bold.

Путем анализа разности энергий ВЗМО и НВМО с использованием метода, разработанного К. Фукуи [8], были вычислены значения (ΔF , eV) (табл. 2):

$$\Delta F = |E_{\text{ВЗМО}} - E_{\text{НВМО}}|.$$

Величина (ΔF) показывает, что чем меньше ее значение, тем меньше энергии необходимо для перехода одного электрона с ВЗМО на НВМО, а следовательно, и перехода молекулы в возбужденное состояние [9]. Эта величина очень хорошо коррелирует с экспериментально установленной способностью соединений проявлять биологическую активность [10].

Величина (ΔF) хорошо согласуется с экспериментальными данными, полученными для серии близких по химическому строению соединений. Например, для серии производных 1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-она 1–5, производных пиридинкарбоксамидов и их иодметилатов 6–9, производных 5-фенил-N-фенилпиридин-4-илметилизоксазол-3-карбоксамидов и их иодметилатов 10–13, замещенных циклопентахинолинов и бензакридинов 14, 15.

Заключение. Таким образом, сочетания квантово-химических расчетов и полученных с их помощью корреляционных зависимостей структура–активность, в частности, при исследовании противовоспалительной активности, могут позволить значительно сократить затратность и трудоемкость процесса биотестирования новых химических соединений (при условии их предварительного квантово-химического изучения и выбора наиболее перспективных объектов).

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (проект № ИРН AP19674667).

Acknowledgments. The work was carried out with the financial support of the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (project No. ИРН AP19674667).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Исследование противовоспалительной активности производных хиназолинона-4 и их ациклических форм / Э. Т. Оганесян [и др.] // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С. 105–107.
2. Судакова, О. А. Исследование противовоспалительной активности новых производных гидрохинонсульфо-кислоты [Электронный ресурс] / О. А. Судакова, М. А. Демидова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5786>. – Дата доступа: 03.06.2024.
3. Исследование противовоспалительной активности новых производных 1,3-диазинона-4 и их ациклических предшественников, полученных на основе дофамина / И. С. Луговой [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 140–143.
4. Ермоленко, Т. И. Экспериментальное изучение противовоспалительной активности комбинированного препарата уролитолитического действия / Т. И. Ермоленко // Медичні перспективи. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 25–29.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2005. – 832 с.
6. General atomic and molecular electronic structure system / M. W. Schmidt [et al.] // J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14, N 11. – P. 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>
7. Gaussian basis sets for molecular calculations / S. Huzinag [et al.]. – Amsterdam, 1984. – Vol. 16. – 426 p. – (Physical Sciences Data. Vol. 16). <https://doi.org/10.1016/c2009-0-07152-9>
8. Fukui, K. A Molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons / K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu // J. Chem. Phys. – 1952. – Vol. 20, N 4. – P. 722–725. <https://doi.org/10.1063/1.1700523>
9. Дьюар, М. Теория возмущений молекулярных орбиталей / М. Дьюар, Р. Догерти. – М., 1977. – 695 с.
10. Putz, M. V. DFT chemical reactivity driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs / M. V. Putz, A. M. Putz // Applications of density functional theory to biological and bioinorganic chemistry. – Berlin, 2013. – P. 181–231. https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6_6

References

1. Oganesyanyan E. T., Kodonidi I. P., Lysenko T. A., Ivchenko A. V., Zolotykh D. S., Becherov A. V. Study of anti-inflammatory activity of quinazolinone-4 derivatives and their acyclic forms. *Biomeditsina = Journal Biomed*, 2010, no. 5, pp. 105–107 (in Russian).
2. Sudakova O. A., Demidova M. A. Estimation of anti-inflammatory activity of new derivatives hydroquinone sulfonic acid. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*, 2012, no. 2. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5786> (accessed 03 June 2024) (in Russian).
3. Lugovoy I. S., Kodonidi I. P., Sergeeva E. O., Smirnova L. P., Adzhienko V. V. Research of antiinflammatory activity of new derivatives of 1,3-diazinon-4 and their acyclic predecessors received on the basis of dopamine. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = Health and Education in the XXI century*, 2017, vol. 19, no. 3, pp. 140–143 (in Russian).
4. Iermolenko T. I. Experimental study of anti-inflammatory activity of the new combined with drug urolytolytic action. *Medichni perspektivi = Medical perspectives*, 2015, vol. 20, no. 2, pp. 25–29 (in Russian).
5. Khabriev R. U., ed. *Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*. 2d ed., revised. and additional. Moscow, 2005. 832 p. (in Russian).
6. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boat J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S., Windus T. L., Dupuis M., Montgomery J. A. General atomic and molecular electronic structure system. *Journal of Computational Chemistry*, 1993, vol. 14, no. 11, pp. 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>
7. Huzinaga S., Andzelm J., Radzio-Andzelm E., Sakai Y., Tatewaki H., Klobukowski M. *Gaussian basis sets for molecular calculations. Physical Sciences Data. Vol. 16*. Amsterdam, 1984, vol. 16. 426 p. <https://doi.org/10.1016/c2009-0-07152-9>
8. Fukui K., Yonezawa T., Shingu H. A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *Journal of Chemical Physics*, 1952, vol. 20, no. 4, pp. 722–725. <https://doi.org/10.1063/1.1700523>
9. Dewar M. Y. S., Dougherty R. C. *The PMO theory of organic chemistry*. New York, 1975. 576 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4404-9>
10. Putz M. V., Putz A.-M. DFT Chemical Reactivity Driven by Biological Activity: Applications for the Toxicological Fate of Chlorinated PAHs. *Applications of density functional theory to biological and bioinorganic chemistry*. Berlin, 2013, pp. 181–231. https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6_6

Информация об авторах

Дикусар Евгений Анатольевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: evgen_58@mail.ru.

Акишина Екатерина Александровна – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: che.semenovaea@mail.ru.

Information about the authors

Dikusar Evgenij A. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: evgen_58@mail.ru.

Akishina Ekaterina A. – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.semenovaea@mail.ru.

Степин Святослав Генрихович – канд. хим. наук, доцент. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (пр. Фрунзе, 27, 210023, Витебск, Республика Беларусь). E-mail: stepins@tut.by.

Мукушева Гулим Кенесбековна – канд. хим. наук, профессор, заведующий кафедрой. Карагандинский исследовательский университет им. Е. А. Букетова (ул. Университетская, 28, 100024, Караганда, Республика Казахстан). E-mail: mukusheva1977@list.ru.

Жасымбекова Айгирим Рысбековна – докторант. Карагандинский исследовательский университет им. Е. А. Букетова (ул. Университетская, 28, 100024, Караганда, Республика Казахстан). E-mail: aigera-93-93@mail.ru.

Тойгамбекова Нуришат Нуржановна – докторант. Карагандинский исследовательский университет им. Е. А. Букетова (ул. Университетская, 28, 100024, Караганда, Республика Казахстан). E-mail: nukonti92@mail.ru.

Сейдахметова Роза Батталовна – канд. мед. наук, профессор. Карагандинский медицинский университет (ул. Гоголя, 40, 100008, Караганда, Республика Казахстан). E-mail: rozabat@mail.ru.

Поткин Владимир Иванович – академик, д-р хим. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Stepin Syjatoslav G. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor. Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (27, Frunze Ave., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: stepins@tut.by.

Mukusheva Gulim K. – Ph. D. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Karaganda Buketov University (28, Universitetskaya Str., 100024, Karaganda, Republic of Kazakhstan). E-mail: mukusheva1977@list.ru.

Zhasymbekova Aigirim Rysbekovna – Doctoral Student. Karaganda Buketov University (28, Universitetskaya Str., 100024, Karaganda, Kazakhstan). E-mail: aigera-93-93@mail.ru.

Toigambekova Nurizat N. – Doctoral Student. Karaganda Buketov University (28, Universitetskaya Str., 100024, Karaganda, Republic of Kazakhstan). E-mail: nukonti92@mail.ru.

Seidakhmetova Roza B. – Ph. D. (Medicine), Professor. Karaganda Medical University (40, Gogol Str., 100008, Karaganda, Republic of Kazakhstan). E-mail: rozabat@mail.ru.

Potkin Vladimir I. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by.