

IN SILICO ИССЛЕДОВАНИЕ БИС-КАРБАМАТОВ СЕРИИ МЭЭ НА ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКОЙ КАНЦЕРОГЕННОСТИ ДЛЯ КРЫС

Машиев Элдор

Старший преподаватель Ташкентского химико-технологического института

Махсумов Абдухамид

Профессор Ташкентского химико-технологического института

Иброхим Абдугафуров

Профессор Национального университета Узбекистана

Аннотация. В данной исследовательской работе исследованы бис-карбаматы серии МЭЭ на органоспецифическую канцерогенность программами Pass online и GUSAR online. В результате выявлено что N,N'-гексаметилен-бис-[(м-крезолило)-карбамат], т.е. соединение МЭЭ-2 будет оказывать большее влияние на легкие и кроветворную систему самок мышей. Процент новых дескрипторов MNK составляет 5-10 % AUC 0,775 и это близко к тонкой кишке и щитовидной железе.

Ключевые слова: Бис-карбамат, структура, активность, прогнозирование, животные, крысы, орган, модель, канцерогенность, дескрипторы.

Введение. GUSAR был разработан в соответствии с принципами организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и включает в себя последние достижения в области моделирования QSAR: консенсусное прогнозирование, оценку области применимости, внутреннюю и внешнюю проверку моделей и четкую интерпретацию полученных результатов [1]. Значения AUC прогнозируют органоспецифическую канцерогенность в зависимости от вида и пола животных в исследовании органоспецифической канцерогенной биологической активности [2].

Авторами данной статьи были синтезированы бис-карбаматы и их производные серии МЭЭ, изучены свойства и применены в сельском хозяйстве [4-19]. Продолжая данные исследования мы решили изучить органоспецифическую канцерогенность и мы считаем органоспецифическую канцерогенность биологической активностью, зависящей от вида и пола животного, поскольку она соответствует действию препарата и связана со структурой препарата (Таблица 1).

Таблица 1

Результаты прогнозирования органоспецифической канцерогенности

Количество канцерогенов	AUC LOO CV	AUC 10-fold CV	Орган
8	0.807	0.802	все животные с опухолями
12	0.921	0.901	клиторальная железа
19	0.707	0.706	ушная зимбала железа
26	0.952	0.956	пищевод
23	0.626	0.615	кроветворная система
29	0.690	0.991	почка
94	0.758	0.735	печень
20	0.806	0.816	легкое
74	0.809	0.801	молочная железа
21	0.818	0.810	носовая полость
15	0.877	0.855	ротовая полость
13	0.772	0.722	тонкая кишка
40	0.752	0.737	желудок
13	0.785	0.796	щитовидная железа
22	0.734	0.652	мочевой пузырь
15	0.659	0.675	матка
11	0.899	0.854	сосудистая система

Процедура перекрестной проверки с исключением одного (LOO CV) выполняется с использованием всего обучающего набора PASS для проверки качества прогнозирования. Результат прогноза сравнивается с известными экспериментальными данными для исследуемого соединения. Процедура повторяется для всех соединений из обучающего набора PASS; затем вычисляются средние значения инвариантной точности прогнозирования ($IAP=1-IER$) для каждой биологической активности и для всех биологических активностей. IAP численно равен ROC AUC [3].

Материалы и методы исследования. Исследуемые соединения N,N'-гексаметилен-бис-[(о-крезолило)-карбамат] т.е. МЭЭ-1, N,N'-гексаметилен-бис-[(м-крезолило)-карбамат] т.е. МЭЭ-2 и МЭЭ-3. Для этого мы использовали программу PASS Online, производящую расчеты с помощью перекрестной проверки моделей SAR. Используемый при этом подход основан на предположении, что биологическая активность любого лекарственного соединения зависит от его структуры. А также, программу Gusar online.

Результаты исследования и их обсуждение. Молекулярная структура представлена набором уникальных дескрипторов многоуровневых соседей (MNA) атомов 1-го и 2-го уровней. Дескрипторы MNK основаны на представлении молекулярной структуры, содержащей атомы водорода, в соответствии с валентностью и парциальными зарядами атомов и не уточняют типы связей [3]. Результаты прогноза органоспецифической канцерогенности представлены в таблице 2.

Соединение МЭЭ-1 не проявляло активности в программе. Возможно, структура МЭЭ-1 не соответствовала модели. Было предсказано, что соединение МЭЭ-2 будет оказывать большее воздействие на легкие и кроветворную систему самок мышей. Соединение МЭЭ-3 показало тот же результат. Количество новых дескрипторов MNK для тестируемой молекулы можно использовать для оценки области применения: чем выше процент новых дескрипторов MNK, тем лучше структура молекулы соответствует модели. Наиболее точное предсказание достигается для молекул без новых дескрипторов MNK. Мы проанализировали, как процент новых дескрипторов MNK коррелирует с точностью прогноза, рассчитанного с помощью процедуры перекрестной проверки с исключением одного. Процент новых дескрипторов MNK составляет 5-10 % AUC 0,775.

Таблица 2

Результаты прогнозирования органоспецифической канцерогенности

Структура находится в пределах области применения. Доля новых дескрипторов MNK: 6,3%							
№	Соединение	Крысы					
		Мужской			Женский		
		Pa	Pi	Орган	Pa	Pi	Орган
		Активность не обнаружена					
Мыши							
		Мужской			Женский		
		Pa	Pi	Орган	Pa	Pi	Орган
1.	МЭЭ-2				0.435	0.224	Легкие
						0.357	0.351
Структура находится в пределах области применения. Доля новых дескрипторов MNK: 6,7%							
2.	МЭЭ-3	Pa	Pi	Орган	Pa	Pi	Орган
					0.432	0.276	Система кроветворения
					0.373	0.327	Легкие

*Здесь: Вероятность наличия активности (P_a), вероятность отсутствия активности (P_i).

В таблице 2, можно увидеть что N,N'-гексаметилен-бис-[(м-крезолило)-карбамат] т.е. соединение МЭЭ-2, как было предсказано, будет оказывать большее влияние на легкие и кроветворную систему самок мышей чем соединение МЭЭ-3.

Заключение. Согласно таблице 2, можно сделать вывод, что N,N'-гексаметилен-бис-[(м-крезолило)-карбамат], т.е. соединение МЭЭ-2, как было предсказано, будет оказывать большее влияние на легкие и кроветворную систему самок мышей. Процент новых дескрипторов MNK составляет 5-10 % AUC 0,775 и это близко к тонкой кишке и щитовидной железе. Но следует увидеть в реальных *in vivo* экспериментах и сделать конечные выводы.

Список литературы

1. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50 (3), 444-457.
2. Zakharov A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2012). Quantitative prediction of antitarget interaction profiles for chemical compounds. *Chemical Research in Toxicology*, 25 (11) 2378-2385.
3. Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., and Зарудий Ф.С.. "Анализ взаимосвязи «Структура-ингибирующая активность циклооксигеназы-2» в ряду производных ди-трет-бутилфенола, тиазолон и оксазолон" Вестник Башкирского университета, vol. 19, no. 2, 2014, pp. 417-423.
4. Махсумов Абдухамид Гафурович, Абдукаримова Саида Абдужалиловна, Машаев Элдор Эргашвой Угли, and Азаматов Уткирбек Рашидович. "Синтез и свойства производного - N,N' quote -гексаметилен бис - [(орто-крезолило) - карбамата] и его применение" *Universum: химия и биология*, no. 10-2 (76), 2020, pp. 33-40.
5. Махсумов А.Г., Жагфаров Ф.Г., Арипджанов О.Ю., Машаев Э.Э., Азаматов У.Р. "Синтез и свойства производных мета-крезолило-карбаматов, их биологическая активность" *НефтеГазоХимия*, №3, 2022, 52-59 с. doi:10.24412/2310-8266-2022-3-52-59
6. Махсумов Абдухамид Гафурович, Машаев Элдор Эргашвой Угли, Холбоев Юсубжон Хакимович, Уразов Фируз Бахтиярович, and Зохиджонов Сирожиддин Аскаржон Угли. "N,N'–гексаметилен бис [(м-крезолило) - карбамат] и его физико-химические свойства" *Life Sciences and Agriculture*, no. 1 (9), 2022, pp. 7-11.
7. Махсумов Абдулхамид Гафурович, Абсалямова Гулноза Маматкуловна, Исмаилов Бобурбек Махмуджанович, and Машаев Элдор Эргашвой Угли. "Синтез и свойства производного –n'n' -гексаметилен бис-[(орто-

- аминоацетилфенокси)]-карбамата и его применение" *Universum: химия и биология*, no. 3 (57), 2019, с. 65-71.
8. Э.Э. Машаев, А.Г. Махсумов, Т.Т. Сафаров, О.О. Кодиров Синтез N,N'-гексаметилен бис-[(орто-крезолило)-карбамата] и изучение физико-химических параметров // *Композиционные материалы №4/2022*, с.47-50.
 9. Машаев Э.Э., Махсумов А.Г., Исмаилов Б.М., Мухиддинов Б.Ф. Нефт маҳсулотлари асосида N,N'-гексаметилен бис [(мета-крезолило)-карбамат] синтези ва қўлланилиши «O'ZBEKISTON NEFT VA GAZ JURNALI» –Т., №1/2023.январ, феврал, март. - С.35-38.
 10. Maxsumov A.G., Mashayev E.E., Toshmatov D.A., Mirzaaxmedova M.A., Urazov F.B. N,N'-geksametilen bis-[(o-krezolilo)-karbamat]ning sintezi mexanizmi va xossalari // *Universal journal of academic and multidisciplinary research*. 2023. Vol.1, Issue 7, pp. 48-54. ISSN: 2992-8788.
 11. Maxsumov A.G., Mashayev E.E., Shapatov F.U., Azamatov O'R., Ismailov B.M. N, N'-geksametilen bis-[(o-, m-krezolilo)-karbamat] larning o'tkir toksikligini o'rganish // *Universal journal of medical and natural sciences*. 2023. Vol.1, Issue 7, pp. 53-61. ISSN: 2992-8826.
 12. Maxsumov A.G., Mashayev E.E., Shapatov F.U., Azamatov O'R., Ismailov B.M. N,N'-geksametilen bis-[(m-krezolilo)-karbamat]ning IQ-spektrlarini o'rganish // *Universal journal of technology and innovation*. 2023. Vol.1, Issue 7, pp. 164-171. ISSN: 2992-8842.
 13. Eldor Mashaev Ergashvoy ogli, Feruz Shapatov Utaganovich, & Bakhtiyar Kenjaev Ismatovich. (2023). In silico and in vivo study of acute toxicity of the substance of the MEE series. *Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing*, 1(8), 46–48.
 14. Mashayev, E., Ismailov, B., Ergashev, J., Omonov, S., & Makhsumov, A. (2023). Research of N,N'-hexamethylene bis-[(o-cresolyl)-carbamate] in international chemicals databases. *B International Bulletin of Applied Science and Technology* (Т. 3, Выпуск 11, сс. 397–401). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10209951>
 15. Eldor Mashaev, Bakhodir Mukhiddinov, Tursinay Kongratbaeva, and Nargiza Jovlieva, "Application of BIS-Carbamates of the MEE Series as Corrosion Inhibitors of Metal Equipment of Oil Refineries", *AJEMA*, vol. 1, no. 10, pp. 57–59, Dec. 2023.
 16. E. E. Mashaev, A. G. Makhsumov, F. U. Shapatov "Study of the biostimulatory properties of mee series bis-carbamates", Vol. 2 No. 11 (2023): *International Journal of Agrobiotechnology and Veterinary Medicine*, pp. 1–4.
 17. Eldor Mashaev, Utkirbek Azamatov, Abduhamid Makhsumov, and Boburbek Ismailov, "Synthesis and Study of Reducing the Corrosive Activity of Motor Fuels Using Additives of the MEE Series", *AJEMA*, vol. 1, no. 10, pp. 75–78, Dec. 2023.
 18. Eldor Mashaev, Abduhamid Makhsumov, and Askar Parmanov, "SYNTHESIS AND SPECTRAL ANALYSIS OF ORTHOCRESOLYLO CARBAMATE", *Best.Jour.Inno.Sci.Res.Dev.*, pp. 645–649, Dec. 2023.
 19. Eldor Mashaev, Husniddin Rahimov, Shoyunus Obidov, and Feruz Urazov, "Study of the Purity and Composition of the MEE-1 Molecule Using TLC and MS Spectroscopy", *CAJMNS*, pp. 175-178, Dec. 2023.