

ПУТИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТНЫХ РОДЕНТИЦИДОВ

А.Н.Кочетов¹, Л.Г.Кузьмина², К.А.Шестаков¹¹Испытательный лабораторный центр ГУП «Московский городской центр дезинфекции»;²Институт общей и неорганической химии им. Н.С.Курнакова, Москва

Рассмотрены различные пути совершенствования существующих и конструирования новых антикоагулянтных родентицидов, включающих установление взаимосвязи «структура-свойство».

WAYS OF CREATION OF NEW ANTICOAGULANT RODENTICIDES

A.N.Kochetov¹, L.G.Kuz'mina², K.A.Shestakov¹¹Test laboratory center GUP «Moscow city centre of disinfection»;²Institute of general and non-organic chemistry named for N.S.Kurnakov, Moscow

Various ways of perfection the existing and designing new anticoagulant rodenticides, interrelations including an establishment of «structure-property» quality.

С каждым годом потребности сельского хозяйства и дезслужбы в высокоэффективных средствах борьбы с насекомыми и грызунами увеличиваются. Одновременно отмечается тенденция к увеличению площадей обработки пестицидами [15], а также общее уменьшение их токсичности для нецелевых видов и человека [11].

Существующие в настоящее время родентицидные препараты практически достигли максимально допустимой токсичности, вплотную приблизившись по значению острой токсичности к микотоксинам. В то же время природные популяции грызунов, опасные в эпидемическом отношении, оказываются все более устойчивыми к используемым в отношении них химическим средствам борьбы. Это, в первую очередь, относится к антикоагулянтным родентицидам. Поэтому проблема увеличения эффективности и расширения ассортимента родентицидных средств является, наряду с методологической [33] и терминологической [25] составляющими дератизации, не менее важной и актуальной задачей и на современном этапе приобретает большое значение.

Прошло ровно 60 лет с момента первой публикации, посвященной применению синтетических органических соединений, обладающих антикоагулянтными свойствами, в качестве родентицидов [56]. Однако еще в 20-х годах прошлого века было установлено, что причиной гибели крупного рогатого скота от кровотечений являются производные 4-гидроксикумарина, которые были обнаружены в подгнившем клевере [64]. С середины прошлого века до настоящего времени синтезировано и опробовано в качестве антикоагулянтов свыше 1000 различных соединений, производных двух классов органических соединений: 4-гидроксикумаринов и индандионон-1,3 [29, 39, 44, 65, 85]. Из этого обширного списка веществ, в том или ином виде, в разное время использовались не более 30 соединений. С самого начала своего использования синтетические антикоагулянты крови произвели революцию в медицине, поскольку их использование

в качестве терапевтических средств позволило осуществлять не только лечение, но и профилактику тромбозов, эмболий, тромбофлебита, инфаркта миокарда, стенокардии, ревматических пороков сердца [86], а также не менее успешно использовать в практике медицинской дезинфекции в качестве родентицидных субстанций [91]. Наиболее токсичные синтетические производные со временем стали использоваться только как родентициды (например дифенацин – фармакопейный аналог «Дипаксин» [19]). Однако, несмотря на все предпринятые попытки, четкой взаимосвязи между антикоагулянтными свойствами и токсичностью установить не удалось [29]. Отравленные приманки, дусты, пасты и микрокапсулированные средства на основе синтетических антикоагулянтов крови в настоящее время являются самыми распространенными средствами борьбы с грызунами [37]. Их преимущества по сравнению с ядами острого действия (Zn₃P₂, α-нафтилтиомочевина и др.) – большой скрытый период действия (гибель зверьков наступает на 4–10 суток [46]), что не вызывает отпугивания грызунов от отравленных приманок, а также наличие антидота – витамина К3 («Викасол»), являющегося синтетическим аналогом витамина К [27], которое может быть использовано при случайном отравлении оральными антикоагулянтами людей или домашних животных.

Подробный молекулярный механизм антикоагулянтного действия до сих пор не установлен [52, 82, 87, 88], что, безусловно, усложняет процесс поиска более эффективных средств. Известно, что для осуществления нормального процесса свертывания крови необходимо наличие в организме витамина К, который называют витамином коагуляции [41]. Витамин К вводится в организм с пищей, так как содержится в различных растительных продуктах, а также синтезируется в организме кишечной микрофлорой. Как известно, многие факторы свертывающей системы крови синтезируются в печени, причем в большинстве случаев их биосинтез происходит без участия вита-

мина К. От наличия витамина К зависит синтез четырех факторов свертывания (протромбина, факторов VII, IX и X), а также двух антикоагулянтных белков (протеина С и S) [81]. Витамин К служит ключевым кофактором в реакции карбоксилирования этих факторов свертывания или антикоагуляции, в результате которой они превращаются в активные белки.

Известно, что в печени витамин К присутствует по меньшей мере в трех различных формах. Сам по себе витамин К1 (хинон) не обладает биологической активностью. Активным он становится лишь после восстановления в форму гидрохинона, которое происходит в микросомах печени под действием хинонредуктазы. В процессе карбоксилирования зависимых от витамина К белков витамин К-гидрохинон превращается в витамин К-эпоксид, который под действием эпоксидредуктазы вновь превращается в витамин К-хинон. Таким образом, три известные формы витамина К последовательно превращаются одна в другую, образуя цикл витамина К. Непрямые антикоагулянты нарушают функционирование цикла витамина К, подавляя активность витамина К-эпоксидредуктазы. При этом не происходит образования активной формы витамина К1, и в итоге уменьшается синтез зависимых от витамина К факторов свертывания [82].

Подобное ингибирование становится возможным из-за структурного сходства оральных антикоагулянтов 4-гидроксикумаринового и индандионового рядов с витамином К. При этом, различие действия обусловлено введением заместителя во 2 и 3 положения индандионатной и 4-гидроксикумариновой системы — соответственно. Silverman R.B. [87] считает, что роль этого заместителя сводится исключительно к стабилизации промежуточных соединений, предположительно образующихся в результате депротонирования исходных лекарственных форм в процессе связывания с активными центрами витамин-К-эпоксидредуктазы. При этом, сам заместитель не участвует во взаимодействии с активными центрами фермента. Однако это предположение не может объяснить некоторые экспериментальные данные. Например, Трухачева Л.И. [39] обнаружила чет-нечетную альтернацию (чередование) антикоагулянтных свойств с увеличением длины алифатической цепочки для некоторых производных индандиона-1,3. В другом случае заместители в третьем положении 4-гидроксикумаринового фрагмента производных подгруппы куматетралила, в которую входят дифенакум, бродифакум и флокумафен, вообще не способны стабилизировать 4-гидроксикумариновую систему из-за отсутствия сопряжения между заместителем и ароматическим фрагментом.

К сожалению, массовое использование родентицидных композиций на основе антикоагулянтов первого поколения (табл. 1 и 2) привело к быстрому развитию резистентности (устойчивости) популяций грызунов к оральным антикоагулянтам. Впервые устойчивые популяции были обнаружены в конце 50-х годов прошлого века в Шотландии [78], а затем — в США [66] и Дании [60], а также получены в ходе лабораторных исследований [74].

Феномен быстрого генетического развития резистентности грызунов к антикоагулянтным препаратам до сих пор не нашел общепринятого объяснения [70, 79]. Kerins G.M. [69] предполагает, что за отбор резистентных к антикоагулянтам особей отвечает один из факторов свертываемости крови, наследование которого обеспечивает устойчивость к родентицидным препаратам с антикоагулянтным механизмом действия.

Помимо генетической устойчивости существует и поведенческая устойчивость крыс к оральным антикоагулянтам, которая является следствием сложных взаимоотношений внутри популяции [34, 35].

Развитие резистентности заставило увеличивать используемые концентрации действующих веществ в приманках. Например, если в конце пятидесятых годов прошлого века содержание варфарина в приманках составляло 0,005% [51], то сегодня используются приманки, содержащие 0,5% действующего вещества [31].

Для увеличения эффективности антикоагулянтных родентицидов предложены разные способы. Один из них — добавка разнообразных привлекателей, иногда готовых форм ингибиторов ферментов, отвечающих за синтез протромбина, например сульфаквиноксалина [58], или метаболизм антикоагулянтов [55]. Константинов И.О. и соавт. [18] предлагают для усиления антикоагулянтных свойств включать в родентицидные композиции соединения редкоземельных элементов, которые также способны снижать свертываемость крови. В последнем случае считается, что ионы лантаноидов Ln^{3+} замещают ионы Fe^{3+} в феррокомплексах ферментов, однако, соли Ln^{3+} не всасываются в желудочно-кишечном тракте [3].

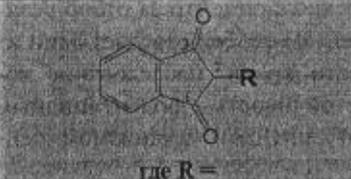
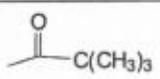
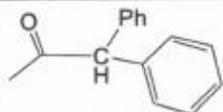
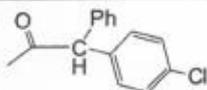
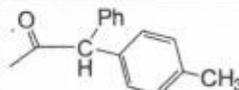
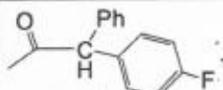
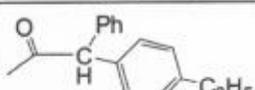
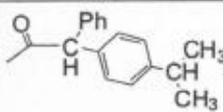
Для усиления антикоагулянтных свойств в родентицидные смеси (в исключительных случаях) могут вводиться различные «биологические добавки» — бактериальные возбудители различных инфекций [7]. Однако применение биологических средств борьбы с вредоносными грызунами не всегда оказывается достаточно эффективным [33, 67]. В то же время широкое их применение не удовлетворяет существующим гигиеническим правилам и нормам.

В литературе одни и те же родентицидные препараты характеризуются различными значениями LD50 для крыс (табл. 1 и 2). Возможно, это вызвано тем обстоятельством, что авторы, как правило, не приводят пол зверьков, использованных в токсикологических исследованиях, хотя известно, что самки крыс, по сравнению с самцами, примерно в 10 раз более устойчивы к оральным антикоагулянтам [46].

Опыт последних десятилетий показал, что удержать численность грызунов на приемлемом уровне позволит только комплексный подход к проблеме преодоления резистентности, а именно — сочетание:

- ротации действующих веществ, и форм их применения;
- комбинирования (чередования) использования антикоагулянтов с ядами острого действия;
- применения более эффективных средств борьбы

Токсикологические характеристики 2-(ацил)производных индандиона-1,3 для крыс (*Rattus norvegicus* Berk.)

 где R =	Год	Название / CAS Number	LD ₅₀ (мг/кг)	Литература
<i>1-ое поколение</i>				
	1944	Пивал [83-26-1]	50 102	[13] [43]
	1950	Дифенацин [82-66-6]	2,7±0,4 5	[10] [84]
	1960	Хлорфацинон [3691-35-8]	1,5±0,4 3,15 5,5-6,2	[17] [12] [11]
	1961	Метилфенацин [7443-17-6]	0,8±0,1 2,62 3,75	[17] [7] [38]
	1966	Фторфацинон [18928-98-8]	6,7±0,7	[17]
	1981	Этилфенацин [110882-80-9]	0,8±0,1 2,5 3,1	[17] [9] [45]
<i>2-ое поколение</i>				
	1987	Изоиндан [122916-79-4]	0,5 1,3±0,4	[36] [10]

(индивидуальных энантимерных форм, полиморфных модификаций с повышенными токсикологическими характеристиками, или новых соединений).

К сожалению, методологически правильные этапы проведения истребительных мероприятий, описанные Рыльниковым В.А. и соавт. [33], способны проводиться в полном объеме только небольшим количеством игроков на рынке дезуслуг, а концепция сплошной систематической дератизации, предложенная Мазыным Л.Н. и соавт. [25], трудно осуществима в условиях рыночной экономики.

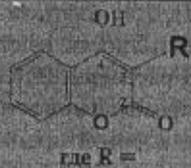
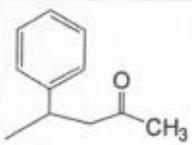
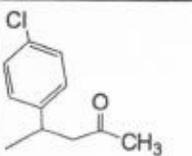
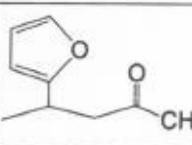
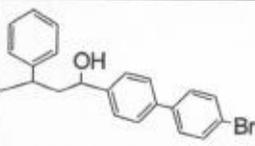
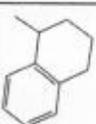
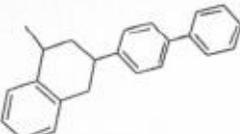
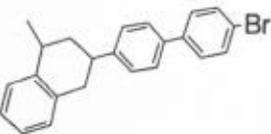
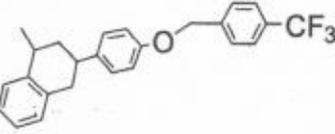
Охватив большую часть стран ЕС [30, 70, 76], волна резистентности к большинству родентицидных препаратов докатилась до России. Ввиду сложности установления устойчивости популяции к тому или иному действующему веществу, сведения по России отсутствуют. Однако это не означает отсутствие резистентности. Последнее обстоятельство наиболее актуально для крупных городов, где в силу ряда причин обработки продолжают носить часто стихийный характер.

Имеются ли способы совершенствования известных препаративных форм? Если да, то каковы они?

В настоящее время перспективны, по крайней мере, четыре возможных направления совершенствования существующих и создания новых антикоагулянтных родентицидов, более детальное описание которых приведено ниже.

1-ое направление (полиморфное модифицирование) связано с получением более эффективных полиморфных модификаций существующих антикоагулянтных родентицидов. В литературе приводятся данные о проявлении полиморфизма для антикоагулянтов крови [1, 5, 73]. Это обстоятельство вызывает интерес в связи с возможностью выявить различия в биофармакологических свойствах соединений этого ряда. Известно, что полиморфные модификации одного и того же соединения обладают разными биофармацевтическими и фармакотерапевтическими свойствами [26, 40]. Это явление объясняется в работах Н.Б. Леонидова, связывающих различие свойств со стабилизацией неравновесных конформеров органического вещества в растворе за счет их ассоциации и последующей сольватации [23]. Использование подобного подхода сопряжено с решением множества

Токсикологические характеристики замещенных в третьем положении 4-гидроксикумаринов для крыс (*Rattus norvegicus* Berk.)

 где R =	Год	Название / CAS Number	LD ₅₀ (мг/кг)	Литература
<i>1-ое поколение (подгруппа «Варфарина»)</i>				
	1942	Варфарин [81-81-2]	14 37,2	[9] [11]
	1951	Кумахлор [81-82-3]	33	[13]
	1953	Фумарин [117-52-2]	≈ 40	[49]
<i>2-ое поколение (подгруппа «Варфарина»)</i>				
	1979	Бромадиалон [28772-56-7]	1,1 1,2±0,1	[50] [13]
<i>1-ое поколение (подгруппа «Куматетралила»)</i>				
	1956	Куматетралил [5836-29-3]	16,5	[14]
<i>2-ое поколение (подгруппа «Куматетралила»)</i>				
	1976	Дифенакум [56073-07-5]	1,7±0,1	[13]
	1976	Бродифакум [56073-10-0]	0,3 0,5±0,03	[13] [11]
	1985	Флокумафен [90035-08-8]	0,3±0,1	[13]

задач [59], которые все же могут быть успешно преодолены. Например, при проведении исследования токсикологических характеристик полиморфных форм дифенацина были выявлены существенные различия, позволяющие рекомендовать к использованию одну из модификаций как наиболее токсичную [20].

2-ое направление (получение наиболее активных изомеров) заключается в получении максимально активных изомерных (энантиомерных) форм известных родентицидных субстанций. Необходимо заметить, что ввиду особенностей получения, только дифенацин и пивал не содержат изомеров, тогда как все ос-

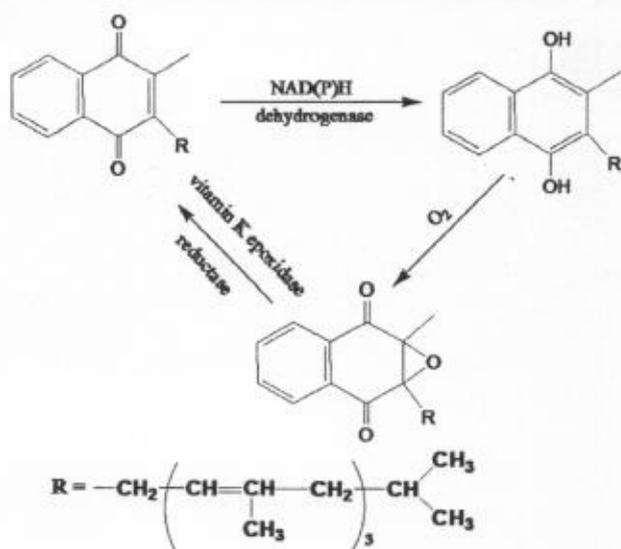


Рис. 1. Витамин К – витамин К эпоксидазный цикл [88]

тальные известные антикоагулянтные родентициды представляют собой или сложные технологические смеси, или субстанции, являющиеся смесью энантиомеров. Для использующихся производных индандиона-1,3 следует целесообразным признать как очистку от мешающих компонентов, так и выделение максимально активного оптического изомера, тогда как для производных 4-гидроксикумарина наиболее актуально получение индивидуальных энантиомерных форм.

Производные 4-гидроксикумарина. Конденсацией по Михаэлю, исходя из 4-гидроксикумарина и соответствующего α,β -ненасыщенного кетона, может быть получено практически любое соединение этого ряда [6]. В то же время, поскольку данный путь не является энантиоселективным, будут образовываться как минимум два стереоизомера: правовращающий (R+) и левовращающий (S-). Биологическая активность энантиомерных форм не одинакова. Так, например, для действующего вещества фармакопейного препарата «Варфарин», фармакологическая активность S(-)-изомера превышает активность R(+)-изомера в 4–7 раз [54, 61]. Однако для некоторых других соединений данной группы, максимальную активность демонстрирует R(+)-изомер [75, 93].

Различия в фармакокинетике энантиомеров действующих веществ препаративных форм данной группы привели к необходимости решать проблему разделения рацемических смесей замещенных в третьем положении 4-гидроксикумарин, с целью получения энантиомеров, оказывающих максимальное антикоагулянтное действие.

Для разделения стереоизомеров антикоагулирующих лекарственных веществ разработаны различные варианты хроматографического разделения [62, 77, 83, 90]. При этом, производительность их не высока [68], что позволяет использовать их лабораторных исследованиях.

Другим методом получения оптически чистых, замещенных в третьем положении 4-гидроксикумарин, является дробная кристаллизация из растворов рацемической смеси [92]. Недостатком данного метода является низкая эффективность, высокая трудоемкость и большой расход растворителей. Альтернативой данному методу в промышленности можно предложить лишь еще более дорогой процесс с использованием других прекурсоров.

К настоящему времени разработаны методики направленных стереоселективных синтезов, позволяющие получать заданный энантиомер с высокой селективностью, однако их использование для получения рассматриваемых веществ оправдано лишь в особых целях (введение радиоактивных меток) ввиду огромных затрат [57, 80].

Производные индандиона-1,3. В промышленности в течение длительного времени синтез производных данного класса соединений не претерпел существенных изменений: их получают конденсацией по Кляйзену эфиров фталевой кислоты с различными метилкетонами [28]. Однако индивидуальными соединениями, как упоминалось выше, является только дифенацин и пивал, в процессе получения которых при кристаллизации и последующей очистки от примесей образуется конечный продукт с выходом около 30% [8]. Остальные производные, полученные этим методом, представляют собой сложные технологические смеси, требующие дальнейшей очистки.

Получение индивидуальных соединений других производных дифенацина с заместителем в пара-положении одной из фенильной групп ацильного заместителя, представляет собой серьезную технологическую проблему. Причиной этого является дополнительная стадия (реакция Фриделя-Крафтса), предшествующая Кляйзеновской конденсации, целью которой является получение соответствующего замещенного дифенилметилкетона А (рис. 2).

Применяемый в промышленности процесс алкилирования галоидбензолов или алкилбензолов 1-хлор-1-фенилацетоном в присутствии хлорида алюминия по реакции Фриделя-Крафтса обладает невысокой селективностью. На последующих стадиях ведут конденсацию с технической смесью изомеров

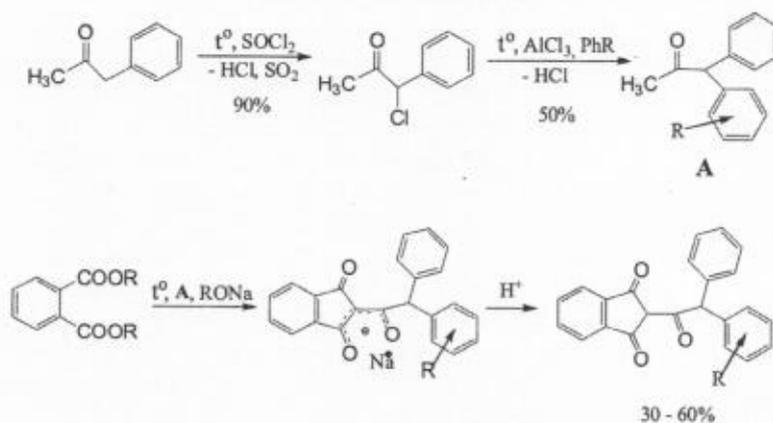


Рис. 2. Стадии технологического процесса получения производных дифенацина

дифенилметилкетона (разделение которой является трудной и дорогостоящей задачей) с диметилфталатом. В результате — получаемые по данной схеме производные дифенацина являются смесью п-, о- и м-изомеров (26–71; 8–24 и 3–22% — соответственно); состав данной смеси зависит от характера заместителя [17, 24]. Тем не менее, производство даже технических продуктов с невысоким выходом оправдывает себя экономически ввиду высоких токсикологических характеристик [2, 17].

Токсикологические исследования, проведенные как для чистого соединения (пара-изомер), так и технического этилфенацина, показали, что токсичность технического препарата (смеси изомеров) ничем не отличается от индивидуального изомера с учетом более высокой посядаемости приманок [24]. Однако в более поздней работе было показано, что любые изомеры метилфенацина, отличные от пара-производного, обладают токсичностью (LD_{50}) на два порядка ниже [17]. Последнее обстоятельство не удивительно, поскольку известно, что для производных индандиона-1,3 введение заместителей в определенное положение высокоактивных соединений может привести в конечном итоге вообще к отсутствию антикоагулянтных свойств у конечного производного [29, 39, 44, 48, 85]. Таким образом, отечественные производители стремятся избавиться от дорогостоящих схем очистки и предлагают широкий ассортимент технических смесей с низким содержанием активно действующих компонентов и набором менее токсичных для целевых видов технологического балласта побочных продуктов, мотивируя это снижением аттрактивности очищенных продуктов по сравнению со смесями изомеров. В то время, как импортные производители представляют на рынок дезсредств очищенную субстанцию индандиона ряда — хлорфацинон.

Выделение производных индандиона-1,3 на конечной стадии возможно с помощью комплексообразования [21], однако данный способ не избавит от наличия в конечном продукте суммы изомеров активно действующего компонента. Проблема разделения оптически активных изомеров и пути ее преодоления те же, что и для производных 4-гидроксикумарина. Избран несомненно более дорогостоящий метод синтеза, используя более рациональный путь, чем проведение реакции Фриделя-Крафтса, можно избежать стадии очистки для производных индандиона-1,3, тем более, что возможности современного органического синтеза вполне позволяют это осуществить.

3-е направление (наращивание темплатной основы — синтез новых производных). Синтез новых производных, обладающих биологической активностью, является, несомненно, самой привлекательной задачей для любого химика-синтетика. Стратегии поиска новых производных могут сильно отличаться. При этом, существует в том или ином виде «научная основа», являющаяся руководством к синтезу определенного химического вещества. Один из способов подобного поиска сводится к последовательному синтезу большого числа гомологов соединений — ро-

дона начальников данного класса с последующей проверкой их свойств. Подобный подход, называемый скринингом, или более просто — «методом перебора», не лишен определенных преимуществ. Однако на современном этапе развития науки редко бывает оправданным с экономической точки зрения. С внедрением информационных технологий подобный скрининг стало возможно проводить на бумаге и компьютере, осуществляя моделирование однотипных соединений по реперным веществам, оценивая вклад тех или иных фрагментов на конечное свойство. Точность применения подобных инкрементных схем значительно повышается год от года, и, в основном, зависит не от оснащения лаборатории и квалификации химика-синтетика, а от производительности компьютера и пользовательского интерфейса. Моделирование параметров молекул для серии однотипных соединений, различающихся теми или иными свойствами, позволяет оценить корреляционные характеристики между ними и электронным строением.

При создании новых действующих веществ (2–3 поколения) берутся за основу уже имеющиеся структурные фрагменты (например, 4-гидроксикумариновая система), и варьируется заместитель в 3-ем положении с учетом характеристик, общих с антикоагулянтными родентицидами второго поколения, а именно: сродство к витамину K(1)-2,3-эпоксидредуктазе, способность разрывать витамин K(1)-эпоксидный цикл более чем в одной точке, способность к кумуляции (накапливанию) в организме за счет повышенной липофильности (жирорастворимости) [91]. Именно таким путем осуществляется поиск и синтез новых антикоагулянтных родентицидов [53, 63].

В последнее время бурно развивается целое направление: комбинаторная химия, сосредоточенная на скрининге биологически активных соединений [47, 89], как правило, не требующая дополнительной оценки корреляционных характеристик между свойствами и электронным строением конечных производных. Суть данного подхода заключается в групповом синтезе большого числа гомологов без выделения и разделения конечных продуктов (так называемых библиотек) и проверке их биологической активности. В случае, если группа соединений демонстрирует значительную активность, то осуществляют поиск внутри группы до тех пор, пока не обнаружат максимально активное соединение. Таким образом, чем шире круг поиска и чем большее число гомологов, разбитых по соответствующим группам, будет проверено, тем выше шанс обнаружить новое производное (разумеется, при этом подходе также выбирается темплатная основа — вокруг которой осуществляется скрининг). Для примера: синтез этилфенацина по схеме, приведенной на рис. 2 — это, исходя из логики комбинаторного синтеза, создание библиотеки производных данного ряда (сумма п-, о- и м-изомеров) с последующей оценкой токсичности, из которой, путем отдельного синтеза или очистки технологической смеси, будет определено максимально токсичное соединение (п-изомер). Аналогичным способом можно создавать библиотеки,

как для производных индандиона-1,3, так и для 4-гидроксикумаринов.

4-ое направление (компьютерное моделирование новых соединений по типу «структура-свойство»). Установление соответствия между структурой молекулы и свойствами вещества является важной частью любого физико-химического исследования. В ходе установления взаимосвязей «структура-свойство» необходимо определение общих закономерностей, свойственных некоторым группам веществ. Наблюдаемый при этом характер изменения свойства служит основой схемы его прогнозирования. Однако только выявление отклонений от этих закономерностей дает право говорить о возможности распространения метода на те или иные структуры, очерчивая границы применимости метода. Приведенные ниже общие схемы одинаково пригодны для поиска новых родентицидных или инсектицидных субстанций.

В настоящее время существуют различные подходы к прогнозированию тех или иных свойств органических соединений, исходя из структурной формулы, что существенно сокращает затраты на дорогостоящий синтез и дальнейшие исследования [32]. Комбинирование компьютерного молекулярного моделирования с различными инкрементными схемами позволяет оценить до 90 % сведений о свойствах химического соединения [4]. В то же время, точность подобных схем не всегда оказывается удовлетворительной, также как и не все свойства могут быть точно описаны. В большей степени это может быть отнесено к описанию биологической активности.

Для прогнозирования взаимосвязи биологической активности и химической структурой вещества используются методы, основанные на описании структуры химического соединения с помощью набора числовых характеристик – дескрипторов (QSPR/QSAR – Quantitative Structure-Property/Activity Relationships). Адекватность конечной модели зависит от правильного набора выбранных дескрипторов, описывающих особенности молекулярной структуры, от которых может зависеть конкретное свойство, то есть построении корреляционной модели между величиной активности (свойства) и значением дескриптора. Использование подобного подхода делает возможным прогнозирование самого широкого набора свойств органических соединений. Например, создана и постоянно совершенствуется компьютерная система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance – прогноз спектров биологической активности органических соединений), позволяющая осуществить виртуальный скрининг выбранного соединения более чем на 4000 различных видов биологической активности [42]. В рамках данных представлений возможно решение и обратной задачи. Исходя из компьютерной модели свойства, осуществить виртуальный скрининг в соответствующей базе данных соединений различного класса с выбранным свойством и в сочетании с программами генерации структур осуществлять направленное «наращивание» темплатной основы перспективного химического соединения. Однако, возможно

и компьютерное генерирование структур без привязки к определенному темплату, причем, в некоторых случаях удается добиться хорошего совпадения биологической активности сгенерированных и реально синтезированных структур [72].

К сожалению, использование QSAR-методологии является чрезвычайно кропотливой и сложной задачей. Например, для более адекватного описания инсектицидной активности требуется большее число органических соединений различных классов с точными токсикологическими данными, что часто является весьма сложной задачей. Более того, к сконструированным таким образом соединениям, скорее всего, быстро разовьется резистентность, поскольку в той или иной степени к участвующим в создании базы данных инсектицидам уже выработалась определенная устойчивость у насекомых. Также достаточно сложно найти адекватное описание в модели QSAR перекрестной резистентности (а именно – какие из дескрипторов будут описывать тот или иной вид резистентности). То же самое может быть отнесено и к прогнозированию токсичности антикоагулянтных родентицидов, где жестко привязаться к определенной характеристике(ам) представляется весьма затруднительно.

Другой подход к поиску соединений с заданными свойствами – это виртуальное конструирование лиганда по подготовленной модели биомишени (как правило, белковой молекулы, реже – фрагмента ДНК или РНК). В результате – органическое соединение оптимально будет взаимодействовать с биомишенью, что позволяет одновременно учесть протекание реакции образования комплекса лиганд-биомишень как под зарядовым (специфическое взаимодействие), так и под орбитальным контролем (неспецифическое взаимодействие) [22]. Основной проблемой данного подхода является получение информации о пространственном строении биомишени. В настоящее время в общедоступных базах данных имеются координаты атомов, полученные методами рентгеноструктурного анализа или ЯМР для десятков тысяч белков, что используется при конструировании лекарственных средств [16]. Применительно к поиску новых родентицидных антикоагулянтов наиболее важным представляется установление, если не структуры всей эпокси-редуктазы витамина К, то, по крайней мере, активных центров, с которыми осуществляется взаимодействие антикоагулянтных родентицидов.

Заключение. Своевременность поиска альтернатив существующим ныне действующим веществам из-за резистентности крыс во многих странах с трудом можно поставить под сомнение. Сегодня в России устойчивости скорее всего нет (точнее, это никто не исследовал), поскольку интенсивность обработок и сроки появления у нас средств, которыми давно пользуются за рубежом, не должны позволить развиваться широкой резистентности. Однако, что будет через несколько лет, трудно поддается прогнозированию. Конечно, резистентности можно противостоять ротацией действующих веществ, варьируя пищевую привлекатель-

ность или же увеличивая содержание ДВ. Эти меры действенны и могут отсрочить наступление кризиса, аналогичного кризису 60–70-х годов на рынке инсектицидов, но едва ли данные шаги можно расценить, как научный подход. В этой связи, одним из альтернативных путей представляется разделение изомеров (энантиомеров) или же стереоспецифичный синтез. Именно по этому пути пришлось пойти на Западе с пиретроидными инсектицидами – как дорогой ответ на увеличивающуюся резистентность насекомых к препаратам данной группы. В будущем, очевидно, не избежать аналогичных шагов и по отношению к родентицидным средствам.

Другая альтернатива – это различные варианты скрининга новых производных с преобладанием синтетических подходов или разнообразных вариантов молекулярного моделирования. В любом случае, плодотворный поиск новых соединений, обладающих биологической активностью, возможен только при кооперации специалистов различных научных направлений (химии, биологии, токсикологии и математики).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабилев Ф.В., Андроник И.Я.* Дифрактограммы кристаллических лекарственных веществ. – Кишинев: Штинца, 1986. – 154 с.
2. *Березовский О.И. и др.* Оценка токсичности и гигиеническая регламентация родентицидов антикоагулянтного механизма действия // Дез. дело, 1994. – № 4. – С. 50-53.
3. *Бинган Ф.Т. и др.* Некоторые вопросы токсичности ионов металлов. / Под ред. Х.Зигеля, А.Зигеля. – М.: Мир, 1993. – 500 с.
4. *Васильев П.М. и др.* Языки фрагментарного кодирования структуры соединений для компьютерного прогноза биологической активности // Рос. хим. ж., 2006. – Т. 50. – № 2. – С. 108-127.
5. *Валика В.В. и др.* Полиморфизм в кристаллах фепромарона / В кн. «Наука фармац. практик». – Кишинев: Штинца, 1984. С. 27-28.
6. *Вартамян Р.С.* Синтез основных лекарственных средств. – М.: Медицинское информ. агентство, 2004. – 845 с.
7. *Вашков В.И. и др.* Борьба с грызунами в городах и населенных пунктах сельской местности. – М.: Медицина, 1974. – 256 с.
8. *Витол В.Н. и др.* Синтез 2-дифенилацетил-1,3-индандиола // Изв. АН ЛатвССР, 1955. – № 9. – С. 111-113.
9. *Заева Г.Н. и др.* Классификация опасности и токсикологическая оценка родентицидов при использовании различными контингентами // Дез. дело, 1997. – № 4. – С. 24-28.
10. *Заева Г.Н. и др.* Характеристика токсичности и обоснование ориентировочного уровня (ОДУ) индандиола в воде водоемов // РЭТ-инфо, 1995. – № 4. – С. 9-12.
11. *Заева Г.Н. и др.* Риск вторичных отравлений нецелевых видов при использовании дератизационных средств // Дез. дело, 2004. – № 3. – С. 58-64.
12. *Заева Г.Н. и др.* Обоснование гигиенического норматива хлорфасинона в воздухе рабочей зоны // РЭТ-инфо, 1998. – № 4. – С. 8-10.
13. *Заева Г.Н. и др.* Критерии оценки опасности родентицидов // РЭТ-инфо, 1996. – № 2. – С. 6-9.
14. *Заева Г.Н. и др.* Токсиколого-гигиенические критерии оценки опасности родентицидов // РЭТ-инфо, 1995. – № 2. – С. 6-10.
15. *Захаренко В.А. и др.* Экономический аспект применения пестицидов в современном земледелии России // Рос. хим. ж., 2005. – Т. 49. – № 3. – С. 55-63.
16. *Зефилов Н.С. и др.* Компьютерные подходы к конструированию лекарств. В сб. Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений, «Кислород- и серусодержащие гетероциклы», Том 1 / Под ред. В.Г. Карцева. – М.: IBS PRESS, 2003. – 500 с.
17. *Каракотов С.Д. и др.* Вопросы формирования ассортимента родентицидов индан-1,3-дионового ряда // РЭТ-инфо, 2005. – № 2. – С. 34-36.
18. *Константинов И.О. и др.* Усилители антикоагулянтных свойств родентицидов // Дез. дело, 2000. – № 2. – С. 68.
19. *Конюхов С.Т.* Антикоагулирующие свойства дифенацина // Вопросы мед. химии, 1964. – Т. 10. – № 2. – С. 192-197.
20. *Кочетов А.Н. и др.* Родентицидная активность двух модификаций дифенацина // Дез. дело, 2006. – № 3. – С. 63-65.
21. *Кочетов А.Н., Шестаков К.А., Зайцева М.Г. и др.* Способ очистки 2-ацилпроизводных индандиола-1,3 // Патент России № 2315745. 2008. Бюл. № 3.
22. *Ласло П.* Логика органического синтеза: В 2-х томах: Т. 1. – М.: Мир, 1998. – 229 с.
23. *Леонидов Н.Б.* Стабилизация неравновесных конформеров органического вещества в растворе за счет их ассоциации и последующей сольватации // Рос. хим. ж., 1997. – Т. 41. – № 5. – С. 22.
24. *Лобанова В.Ю. и др.* Технический этилфенацин не существует? // Дез. дело, 2000. – № 4. – С. 58-61.
25. *Мазин Л.Н. и др.* Проблемы и перспективы дератизации в населенных пунктах современной России // Вестник РАЕН, сер. Медицина, 2007. – № 3. – С. 61-68.
26. *Майчук Ю.Ф. и др.* Фармакодинамические характеристики тетракаина и его метастабильной β-модификации – леокаина как средств местной анестезии в офтальмологии // Рос. хим. ж., 1997. – Т. 41. – № 5. – С. 61-64.
27. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. В 2 т. – М.: Медицина, 1994. – Т. 2. – 12-е изд. – 688 с.
28. *Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р.* Пестициды и регуляторы роста растений: Справ. изд. М.: Химия, 1995. – 576 с.
29. *Парфенова Н.М.* Изучение антикоагулянтной активности новых производных 1,3-индандиола и 1,4-нафтохинона: Автореф. дис. канд. – Казань., 1983. – 20 с.
30. *Пельц Х.* Устойчивость к родентицидам и ее преодоление // Дез. дело, 1997. – № 2. – С. 33-34.
31. *Мартыненко В.И., Промоненков В.К., Кукаленко С.С. и др.* Пестициды: Справочник. – М.: Агропромиздат, 1992. – 368 с.

32. Родионова О.Е. Хемометрический подход к исследованию больших массивов химических данных // Рос. хим. ж., 2006. — Т. 50. — № 2. — С. 128-144.
33. Рыльников В.А. Методы и средства при проведении истребительных мероприятий против серых крыс // Дез. дело, 2006. — № 3. — С. 53-63.
34. Рыльников В.А. Факторы популяционной стабильности в условиях действия на серых крыс родентицидов-антикоагулянтов // Сб. Науч. Тр. ВНИИД, 1991. — Т. 58. — С. 156-161.
35. Рыльников В.А. и др. Адаптационные возможности серых крыс в условиях их истребления антикоагулянтами // Сб. Науч. Тр. ВНИИД, 1989. — Т. 56. — С. 157-159.
36. Рыльников В.А. и др. Новый родентицид — изоиндан // РЭТ-инфо, 1994. — № 2. — С. 16.
37. Румянцева Л.Н., Колков В.Ф. Рынок родентицидов в России. Книга 1. Сборник информационных, нормативных и методических материалов. Под ред. В.К. Мелкова. — М.: Проект, 2003. — 328 с.
38. Тажигаев А.А. Токсичность фентолацина для крыс. // Сб. Науч. Тр. ВНИИД, 1970. — Т. 37. — С. 179-181.
39. Трухачева Л.И. О зависимости между химическим строением и антикоагулянтным действием новых производных инданциона-1,3: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Воронеж., 1972. — 21 с.
40. Успенская С.И. и др. Анализ и стандартизация лекарственных препаратов, полученных методом полимерного модифицирования // Рос. хим. ж., 1997. — Т. 41. — № 5. — С. 130-135.
41. Крауя А.Я., Эзерт В.Э., Шиманская М.В. и др. Фенилин / Под ред. Г.Я. Ванага — Рига.: Изд. АН Латв. ССР, 1964. 136 с.
42. Филимонов Д.А. и др. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Рос. хим. ж., 2006. — Т. 50. — № 2. — С. 66-75.
43. Ошкая В.П., Гудринице Э.Ю., Нейланд О.Я. и др. Циклические β -дикетоны / Под ред. Г.Я. Ванага. — Рига.: Изд-во АН ЛатвССР, 1961. — 376 с.
44. Шаффо Э.А. Экспериментальное изучение антикоагулянтной активности 2-ацилиндандионов-1,3: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Вильнюс., 1969. — 30 с.
45. Ягдовский В.В. и др. К вопросу об эколого-гигиенических аспектах применения родентицидных средств // РЭТ-инфо, 1993. — № 3. — С. 2-7.
46. Back N. et al. Comparative acute oral toxicity of sodium warfarine and microcrystalline warfarine in the sprague-dawley rat // Pharmacol. Res. Commun., 1978. — V. 10. — № 5. — P. 445-452.
47. Balkenhohl F. et al. Combinatorial synthesis of small organic molecules // Angewandte Chemie, Int. Ed. Engl., 1996. — V. 35. — P. 2288-2337.
48. Barnes J.C. et al. 2-(p-Chlorophenyl)-4-phenylindan-1,3-dione // Acta Cryst., 1987. — V. 43. — P. 1601-1603.
49. Bentley E. et al. The comparative rodenticidal efficiency of 5 anticoagulants // J. Hygiene, 1959. — V. 57. — № 2. — P. 135-149.
50. Berg P. Maki is an acute anticoagulant // Pest Contr., 1979. — V. 47. — № 6. — P. 60.
51. Bowerman A.M. et al. What makes a palatable Warfarin? // Pest Control., 1972. — V. 40. — № 2. — P. 22-29.
52. Bussey H. Traditional anticoagulant therapy: why abandon half a century of success // J. Am. Health-Syst. Pharm., 2002. — V. 59. — № 20. — Sup. 6. — P. 3-7.
53. Chen D.U. et al. Design and synthesis of novel diphenacoum-derived, conformation-restricted vitamin K 2,3-epoxide reductase inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005. — V. 15. — № 10. — P. 2665-2668.
54. Choonara J.A. et al. Enantiomers of warfarine and vitamin K1 metabolism // Br. J. Clin. Pharmac., 1986. — V. 22. — P. 729-732.
55. Clodfelter K.H. et al. Computational solvent mapping reveals the importance of local conformational changes for broad substrate specificity in Mammalian cytochromes P-450 // Biochemistry, 2006. — V. 45. — № 31. — P. 9393-9407.
56. O'Connor J.A. The use of blood anti-coagulants for rodent control // Research. (London), 1948. — № 1. — P. 334-336.
57. Cook C.E. et al. Synthesis of specific activity R- and S-warfarin-3H // J. Label. Comp. Radiopharm., 1978. — V. 16. — № 4. — P. 623-631.
58. Derse P. Anti-K factor in anticoagulant rodenticides // Soap., 1963. — V. 39. — № 3. — P. 82-85.
59. Desgranges C. et al. Molecular mechanism for the cross-nucleation between polymorphs // J. Am. Chem. Soc., 2006. — V. 128. — P. 10368-10369.
60. Drummond D. Rats resistant to warfarine // New Scientist., 1966. — V. 30. — № 501. — P. 771-772.
61. Fasco M.J. et al. R- and S-Warfarin inhibition of vitamin K and vitamin K 2,3-epoxide reductase activities in the rat // J. Biol. Chem., 1982. — V. 257. — № 9. — P. 4894-4901.
62. Fitos I. et al. Selective effect of clonazepam and (S)-uxepam on the binding of warfarin enantiomers to human serum albumin // J. Chromatogr., 1988. — V. 450. — P. 217-220.
63. Gebauer M. Synthesis and structure-activity relationships of novel warfarin derivatives // Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007. — V. 15. — № 6. — P. 2414-2420.
64. Griminger P. Vitamin K antagonists: the first 50 years // J. Nutr., 1987. — V. 117. — P. 1325-1329.
65. Ikawa M. et al. Studies on 4-Hydroxycoumarins. V. The condensation of α,β -unsaturated ketones with 4-hydroxycoumarin // J. Am. Chem. Soc., 1944. — V. 66. — P. 902-906.
66. Jackson W.B. et al. Resistance of norway rats to anticoagulant rodenticides confirmed in the United States // Pest. Control., 1971. — V. 73 — P. 13-14.
67. Jakel T. et al. Biological-control of rodents using Sarcocystis-Singaporensis // Int. J. Parasit., 1999. — V. 29. — № 8. — P. 1321-1330.
68. Jeyaraj G.L. et al. New method for the resolution of racemic warfarin and its analogues using low-pressure liquid chromatography // J. Chromatogr., 1984. — V. 315. — P. 378-383.
69. Kerins G.M. Plasma-fibrinogen concentration is increased following depletion on vitamin-K-dependent clotting factors by the indirect anticoagulant Difenacoum in Norway rats (rattus Norvegicus) // Compar. Hematol. Intern., 1999. — V. 9. — № 2. — P. 70-82.
70. Kerins G.M. et al. Comparison of the half-lives and regeneration rates of blood-clotting factor-II, factor-VII, and

- factor-X in anticoagulant-resistant and susceptible Norway rats (*Rattus norvegicus* Berk) // *Compar. Biochem. and Physiology. Sect. C.*, 1999. — V. 122. — № 1-3. — P. 307-316.
71. Kigore L.B. et al. Insecticidal properties of 1,3-indandiones // *Ind. Eng. Chem.*, 1942. — V. 34. — № 4. — P. 494-497.
 72. Klopman G. et al. An artificial intelligence approach to the study of a structural moieties relevant to drug-receptor interactions in aldose reductase inhibitors // *Molecular Pharmacology*, 1988. — V. 34. — P. 852-862.
 73. Kuhnert-Brandstaetter M. et al. Thermoanalytical and IR-spectroscopic studies on enantiotropic polymorphs of drugs. III. // *Sci. Pharm.*, 1982. — V. 50. — № 3. — P. 208-216.
 74. Lund M. Resistance to warfarine in the common rat // *Nature*, 1964. — V. 203. — № 4946. — P. 778.
 75. Meinertz T. et al. Anticoagulant activity of the enantiomers of acenocoumarol // *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1978. — V. 5. — P. 187-188.
 76. Myllymaki A. Anticoagulant resistance in Europe: appraisal of the data from the 1992 EPPO questionnaire // *Pesticide Sci.*, 1995. — V. 43. — P. 69-72.
 77. Okamoto Y. et al. Optical resolution racemic drugs by chiral HPLC on cellulose and amylase tris(phenylcarbamate) derivatives // *J. Liq. Chromatogr.*, 1988. — V. 11. — P. 2147-2163.
 78. Oreaves J.H. et al. Resistance of the ship rat, *Rattus rattus* to warfarine // *J. Stor. Prod. Res.*, 1976. — V. 12. — № 2. — P. 65-70.
 79. Pelz H.J. et al. The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents // *Genetics*, 2005. — V. 170. — № 4. — P. 1839-1847.
 80. Porter W.R. et al. The synthesis of C-2 isotopically labelled optically pure warfarin and phenprocoumon // *J. Label. Comp. Radiopharm.*, 1979. — V. 17. — № 6. — P. 763-773.
 81. Presnell S.R. et al. The vitamin K-dependent carboxylase // *Thromb. Haemost.*, 2002. — V. 87. — P. 937-946.
 82. Ren P. et al. Mechanism of action of anticoagulants: correlation between the inhibition of prothrombin synthesis and the regeneration of vitamin K1 from vitamin K1 epoxide // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1977. — V. 201. — P. 541-546.
 83. Sato Y. et al. Optical resolution of drugs by cyclodextrin complexation // *Chem. Pharm. Bull.*, 1985. — V. 33. — № 10. — P. 4606-4609.
 84. Saunders J.P. et al. Comparative toxicities of warfarine and some 2-acyl-1,3-indandione in rats // *J. Agr. Food. Chem.*, 1955. — V. 3. — P. 762-765.
 85. Shapiro S.I. et al. Indandione anticoagulants // *J. Org. Chem.*, 1960. — V. 25. — P. 1860-1865.
 86. Shetty H.G. et al. The pharmacology of oral anticoagulants; implications for therapy // *J. Heart Valve Dis.*, 1993. — V. 2. — № 1. — P. 53-62.
 87. Silverman R.B. A Model for a molecular mechanism of anticoagulant activity of 3-substituted 4-hydroxycoumarins // *Journal Am. Chem. Soc.*, 1980. — V. 102. — P. 5421-5423.
 88. Silverman R.B. Model studies for a molecular mechanism of action oral anticoagulants // *J. Am. Chem. Soc.*, 1981. — V. 103. — P. 3910-3915.
 89. Thompson L.A. et al. Synthesis and applications of small molecule libraries // *Chemical Reviews.*, 1996. — V. 96. — № 1. — P. 555-600.
 90. Vries J.X.D. et al. Separation of the enantiomers of phenprocoumon and warfarin by high-performance liquid chromatography using a chiral stationary phase. Determination of the enantiomeric ratio of phenprocoumon in human plasma and urine // *J. Chromatogr.*, 1989. — V. 493. — P. 149-156.
 91. Watt B.E. et al. Anticoagulant rodenticides // *Toxicol. Rev.*, 2005. — V. 24. — № 4. — P. 259-269.
 92. West B. et al. Studies on the 4-hydroxycoumarins. XVII. The resolution and absolute configuration of Warfarin // *J. Am. Chem. Soc.*, 1961. — V. 83. — P. 2676-2979.
 93. Wheeler C.R. et al. Absolute configuration of acenocoumarin // *J. Med. Chem.*, 1979. — V. 22. — № 9. — P. 1122-1124.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВЫСОКОПАТОГЕННОГО ГРИППА. АКТУАЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

- Письмо № 01/5667-9-23 от 27.04.2009 «О мерах по предупреждению завозных случаев заболевания, вызванного высокопатогенным вирусом гриппа»
- Письмо № 01/5676-9-32 от 27.04.2009 «О дополнении к письму от 26.04.2009 № 01/5580-9-32»
- Письмо № 01/5584-9-23 от 26.04.2009 «О направлении Руководства для лабораторий гриппа»
- Письмо № 01/5583-9-23 от 26.04.2009 «О направлении материалов по мерам безопасности работы с возбудителем гриппа свиней и больными»
- Письмо № 01/5582-9-23 от 26.04.2009 «О направлении временного Руководства по борьбе с инфекцией, вызванной вирусом гриппа свиней»
- Письмо № 01/5581-9-23 от 26.04.2009 «О мероприятиях по повышению готовности к пандемии гриппа»
- Письмо № 01/5580-9-23 от 26.04.2009 «О предупреждении завозных случаев заболевания, вызванного высокопатогенным вирусом гриппа»