

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

DOI: 10.15593/2224-9400/2021.4.06

УДК 615.31:615.011:519.6

Е.В. Баньковская, И.В. Тонкоева, К.Д. МишаринПермский национальный исследовательский
политехнический университет, Пермь, Россия

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ 2-АРИЛОКСИ-N-АЛКИЛЭТАНАМИНОВ

Реакцией алкилирования аминов синтезированы гидрохлориды 2-арилокси-N-алкилэтанаминов. Структура соединений доказана с помощью спектров ЯМР ^1H . Активность веществ при поверхностной анестезии изучали в опытах на роговице глаза кролика. Определяли глубину анестезии (индекс Ренье) водных растворов веществ в разных концентрациях. Экспериментальные данные обработаны статистически. Рассчитаны эквивалентные концентрации веществ, при которых индекс Ренье равен 1 % раствору тримекаина. Липофильность заместителя при атоме азота существенно влияет на глубину анестезии исследуемых соединений. Установлено, что при удлинении алкильного заместителя, увеличении молекулярной массы и увеличении концентрации раствора происходит усиление местноанестезирующей активности.

Были рассмотрены как линейная, так и нелинейные (квадратичная и кубическая) КССА (количественная связь структура – активность) модели местноанестезирующей активности 2-арилокси-N-алкилэтанаминов. В результате проведенного регрессионного анализа составлены три уравнения линейной, квадратичной и кубической регрессии, связывающие липофильные константы заместителей (π), концентрацию раствора и глубину поверхностной анестезии (индекс Ренье). По статистическим параметрам квадратичная и кубическая модели превосходят линейную модель.

С целью проверки прогнозирующей способности составленных уравнений был синтезирован 2-(2'-метилфенокси)-N-циклогексилэтанамин гидрохлорид. Индекс Ренье 0,1 % водного раствора синтезированного вещества составил $471,9 \pm 47,10$. Были вычислены прогнозируемые значения $\lg(1/C)$, соответствующие прогнозируемые величины концентрации $C\%$ по каждому предложенному уравнению, найдены доверительные интервалы, вычислены значения средней квадратичной ошибки прогноза. Экспериментальное значение концентрации 0,1 % входит в доверительный интервал индивидуального предсказанного значения по каждому из уравнений. При сопоставлении расчетного значения индекса Ренье с экспериментальным выявлено, что уравнение линейной регрессии не подтверждается экспериментальными данными. Уравнения квадратичной и кубической регрессии согласуются с результатами, полученными на практике.

Ключевые слова: местноанестезирующая активность, индекс Ренье, липофильные константы заместителей, эквивалентная концентрация веществ, линейные и нелинейные КССА модели, уравнение регрессии.

E.V. Bankovskaya, I.V. Tonkoeva, K.D. Misharin

Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF LOCAL ANESTHESIC ACTIVITY OF 2-ARILOXY-N-ALKYLETHANAMINES

2-Aryloxy-N-alkylethanamine hydrochlorides were synthesized by alkylation reaction of amines. Compound structures were proved by means of ranges of nuclear magnetic resonance 1H . The activity of the compounds at surface anesthesia is studied in experiences on rabbits by Rainier's method. The depth of anesthesia (Rainier index) of aqueous solutions of substances at different concentrations was determined. Experimental data were processed statistically. Equivalent concentrations of substances are calculated at which the Rainier index is equal to 1% trimecaine solution. The lipophilicity of the substituent at the nitrogen atom significantly affects the depth of anesthesia of the studied compounds. It was found that with an extension of the alkyl substituent, an increase in molecular weight and an increase in the concentration of the solution, an increase in local anesthetic activity occurs.

A regression analysis was performed, three correlation equations were compiled, linking the lipophilic constants of the substituents (π), the concentration of the solution and the depth of superficial anesthesia (Rainier index). Both linear and non-linear (quadratic and cubic) QSAR models were considered. In terms of statistical parameters and stability, the quadratic and cubic models are superior to the linear relation.

2-(2'-methylphenoxy)-N-cyclohexylethanamine hydrochloride was synthesized to test the predictive ability of the equations formulated. The Rainier index of 0.1% aqueous solution of the synthesized substance was 471.9 ± 47.10 . Predicted values of $\lg(1/C)$, corresponding predicted values of C% concentration for each proposed equation were calculated, confidence intervals were found, mean quadratic prediction error values were calculated. The experimental concentration value of 0.1% is included in the confidence interval of the individual predicted value for each of the equations. The calculated Rainier index value was compared to the experimental value. The linear regression equation is not supported by experimental data. The equations of quadratic and cubic regression are consistent with the results obtained in practice.

Keywords: local anesthetic activity, Rainier's index, lipophilic substituent constants, equivalent concentration of substances, linear and non-linear QSAR models, correlation equation.

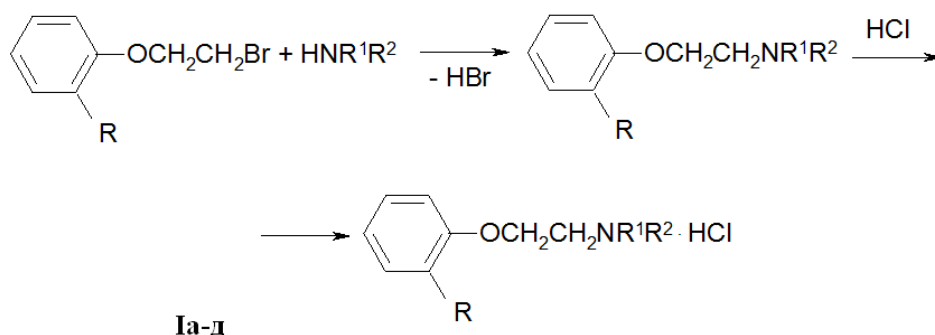
Введение. Липофильность – физико-химический параметр, вызывающий большой интерес в КССА (количественная связь структура – активность) исследованиях. Липофильные свойства молекул определяют всасывание, биодоступность, взаимодействие «вещество – рецептор», метаболизм, а также токсичность молекул [1]. Многие процессы распределения веществ в органах и тканях, а также степень проявления фармакологического действия зависят от их способности пересекать мембраны или избирательно связываться с активными центрами рецепторов. Опосредованно об этом можно судить на основании таких количественных характеристик, как липофильные константы замести-

телей или константы распределения в системе октанол – вода [2–4]. Константы заместителей π сохраняют постоянство для различных систем растворителей, за исключением тех случаев, когда заместитель вступает в сильное взаимодействие с другими группами. Для небольших рядов соединений в КССА моделировании принято комбинировать линейные и нелинейные соотношения между биологической активностью и структурными дескрипторами [5].

Целью настоящего исследования является изучение активности при поверхностной анестезии водных растворов гидрохлоридов 2-арилокси-N-алкилэтанаминов разной концентрации и выявление количественной связи между липофильными константами заместителей (π), концентрацией раствора и глубиной анестезии.

Материалы и методы. С целью исследования влияния характера и количества заместителей при атоме азота на проявление гипотензивной и других видов активности были получены производные 2-(2'-метилфенокси)-N-алкил- и -N,N-диалкилэтанаминов реакцией алкилирования соответствующих аминов при непродолжительном нагревании в присутствии триэтиламина в соотношении реагентов 1:1:1 для нейтрализации выделяющейся бромистоводородной кислоты по методике [6]. Пропусканием хлористоводородной кислоты (газ) через эфирнотолуольный раствор соответствующих 2-арилоксиэтанаминов были получены гидрохлориды 2-(2'-метилфенокси)-N-алкил- и -N,N-диалкилэтанаминов (**Ia-d**) (схема 1).

Схема 1



R=Me

$\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NHCH}_3$ (**Ia**), NHC_2H_5 (**Iб**), $\text{NHC}_3\text{H}_7\text{-i}$ (**Iв**),

$\text{NHC}_4\text{H}_9\text{-t}$ (**Iг**), $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**Iд**)

Полученные соединения (**Ia-d**) представляют собой белые или кремовые кристаллические вещества, растворимые в воде, этаноле, хлоро-

форме, ДМСО, ДМФА. Выходы, растворитель для перекристаллизации и температуры плавления полученных соединений приведены в табл. 1.

Таблица 1

Выходы, растворитель для кристаллизации и температуры плавления гидрохлоридов 2-(2'-метил- или -бромфенокси)-N-алкил- и -N,N-диалкилетанаминов

Соединение	NR ¹ R ²	T _{пл} , °C (растворитель)	Выход, %	Брутто-формула
Ia	NHCH ₃	180–182 (бензол)	36,9	C ₁₀ H ₁₅ NOHCl
Iб	NHC ₂ H ₅	117–120 (эфир)	33,6	C ₁₁ H ₁₇ NOHCl
Iв	NHC ₃ H ₇ -i	117–119 (толуол)	23,8	C ₁₂ H ₁₉ NOHCl
Iг	NHC ₄ H ₉ -t	134–136 (толуол)	20,7	C ₁₃ H ₂₁ NOHCl
Id	NHCH ₂ Ph	167–170 (этилацетат)	54,2	C ₁₆ H ₁₉ NOHCl

В спектре ЯМР ¹H соединений (**Ia-ж**) имеются: сигнал двух протонов группы CH₂NR¹R² в области 3,21-4,12 м.д., триплет двух протонов группы OCH₂ в области 4,21-4,40 м.д., мультиплет четырех протонов ароматического кольца в области 6,58-7,57 м.д., уширенный синглет протона группы NH⁺ в области 8,41-12,25 м.д. (табл. 2).

Таблица 2

Характеристики гидрохлоридов 2-(2'-метилфенокси)-N-алкил- и -N,N-диалкилетанаминов

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д., CDCl ₃
Ia	2,17 с (3H, 2-CH ₃), 2,60 д (3H, NH <u>CH₃</u>), 3,30 м (2H, <u>CH₂</u> NH), 4,21 т (2H, OCH ₂), 6,60-7,15 м (4H, аром. H), 9,25 уш. с (1H, NH ⁺)
Iб	1,30 т (3H, NHCH ₂ <u>CH₃</u>), 2,16 с (3H, 2-CH ₃), 2,80-3,35 м (4H, <u>CH₂</u> NH <u>CH₂</u>), 4,25 т (2H, OCH ₂), 6,60-7,05 м (4H, аром. H), 8,60 уш. с (2H, NH ₂ ⁺)
Iв	1,37 д (6H, CH(<u>CH₃</u>) ₂), 2,15 с (3H, 2-CH ₃), 3,21 м (2H, CH ₂ N), 3,43 м (1H, CH), 4,24 т (2H, OCH ₂), 4,50 уш. с (1H, NH), 6,57-7,08 м (4H, аром. H), 9,3 уш. с (1H, NH ⁺)
Iг	1,34 с (9H, C(CH ₃) ₃), 2,14 с (3H, 2-CH ₃), 3,20 м (2H, CH ₂ N), 4,34 т (2H, OCH ₂), 6,58-7,03 м (4H, аром. H), 9,42 уш. с (1H, NH ⁺)
Id	2,22 с (3H, 2-CH ₃), 3,10 д (2H, <u>CH₂</u> Ph), 4,12 м (2H, <u>CH₂</u> N), 4,22 т (2H, OCH ₂), 6,65-7,09 м (4H, аром. H), 7,19 с (1H, NH), 7,28-7,57 м (5H, CH ₂ <u>Ph</u>), 10,1 уш. с (1H, NH ⁺)

В качестве объекта исследования использовали водные растворы гидрохлоридов 2-арилокси-N-алкилетанаминов в концентрации 0,05; 0,1; 0,25 или 0,5 %. Результаты исследования местноанестезирующей активности 1 % водных растворов гидрохлоридов 2-арилокси-N-алкилетанаминов взяты из работы [7].

Активность веществ при поверхностной анестезии изучена в опытах на роговице глаза кролика методом Ренье. Определяли индекс Ренье, характеризующий глубину анестезии и представляющий собой сумму механических раздражений роговицы в течение 1 ч (максимальное значение индекса Ренье составляет 1300) [8]. Индекс Ренье эталона сравнения тримекаина взят из литературы [9]. Экспериментальные данные обработаны статистически при $p \leq 0,05$ [10].

Результаты и обсуждение. Молекулярная масса (м.м.) соединений, липофильные константы заместителей (π), результаты определения местноанестезирующей активности (индекс Ренье) веществ при поверхностной анестезии, рассчитанные значения эквивалентных концентраций (C), при которых индекс Ренье соединений равен 1 % раствору тримекаина, а также значения $\lg(1/C)$ приведены в табл. 3.

Таблица 3

Физические свойства и активность гидрохлоридов
2-арилокси-N-алкилетанаминов при поверхностной анестезии

Соединение		Концент- рация, %	Индекс Ренье	π	М.м.	C, %	lg(1/C)
Шифр	NR ¹ R ²						
П-329	NHCH ₃	0,5	380,9 ± 36,05	0,5	201,5	0,73	2,1367
		1,0	773,8 ± 64,60				
П-347	NHC ₂ H ₅	0,5	38,4 ± 3,87	1	215,5	0,94	2,0269
		1,0	625,1 ± 26,10				
П-341	NHC ₃ H ₇ -i	0,5	401,0 ± 38,84	1,3	229,5	0,69	2,1612
		1,0	827,8 ± 39,90				
П-342	NHC ₄ H ₉ -t	0,25	315,8 ± 25,01	1,98	243,5	0,40	2,3979
		0,5	708,9 ± 14,70				
		1,0	807,5 ± 34,70				
П-320	NHCH ₂ C ₆ H ₅	0,05	107,5 ± 10,13	2,63	281,5	0,09	3,0458
		0,1	610,4 ± 25,63				
		0,25	853,0 ± 46,70				
		0,5	881,8 ± 67,72				
		1,0	1097,6 ± 90,80				
Тримекаин		1,0	559,0 ± 26,1	—	284,5	1,0	—

Как видно из табл. 3, липофильность заместителя при атоме азота существенно влияет на глубину анестезии исследуемых соединений. При удлинении алкильного заместителя, увеличении молекулярной массы и увеличении концентрации раствора происходит увеличение значений индекса Ренье.

С целью установления корреляционной зависимости между липофильными константами (π) заместителей при атоме азота и $\lg(1/C)$

был проведен регрессионный анализ с использованием программы Microsoft Excel [11, 12]. Значения π взяты из литературы [13]. В результате были составлены три уравнения линейной (1), квадратичной (2) и кубической (3) регрессии при $n = 5$ (табл. 4). Значимость полученных уравнений линейной и квадратичной регрессии доказана с помощью критериев Фишера и Стьюдента при уровне значимости $\alpha = 0,05$ (фактические значения критериев превышают соответствующие критические значения). Кубическая модель не имеет достаточно значимых статистических критериев (ввиду малого числа наблюдений), однако кубическая зависимость выявлена явно.

Таблица 4

Корреляционные уравнения взаимосвязи значений липофильных констант заместителей (π) и концентрации растворов (C) и соответствующие значения критериев Фишера (F) и Стьюдента (t)

Номер урав.	Корреляционное уравнение	r	R^2	$\bar{A}$	F	t
1	$\lg(1/C) = 0,4371\pi + 1,7057$	0,8917	0,7952	6,9	11,65	3,41
2	$\lg(1/C) = 0,3459\pi^2 - 0,6588\pi + 2,3769$	0,9958	0,9917	1,2	120,00	6,89
3	$\lg(1/C) = 0,0320\pi^3 + 0,1979\pi^2 - 0,4617\pi + 2,3052$	0,9961	0,9922	1,2	43,10	0,26

Как видно из табл. 4, статистические параметры нелинейных моделей, описываемых уравнениями (2) и (3), близки по значениям и превосходят статистические параметры соответствующего линейного уравнения (1). Значение средней ошибки аппроксимации ($\bar{A}$) менее 7 % свидетельствует о хорошо подобранной модели в каждом случае (1)–(3).

С целью проверки прогнозирующей способности составленных уравнений был синтезирован 2-(2'-метилфенокси)-N-циклогексилэтанамин гидрохлорид (П-319, $NR^1R^2 = NHC_6H_{11}$, $T_{пл}$ 161–163 (ацетон), вых. 48,6 %, $\pi = 2,51$, М.м. = 269,5; 1,05–1,89 м (10H, $(CH_2)_5$), 2,15 с (3H, 2-CH₃), 3,00 м (1H, CH), 3,33 м (2H, $\underline{CH_2N}$), 4,27 т (2H, OCH₂), 4,70 м (1H, NH), 6,72–7,00 м (4H, аром. H), 9,30 уш. с (1H, NH⁺)). Были вычислены прогнозируемые значения $\lg(1/C)$, соответствующие прогнозируемые величины концентрации $C\%$ по уравнениям (1)–(3) и найдены доверительные интервалы каждого индивидуального предсказанного значения по формуле [14, 15]

$$\Delta \lg(1/C)_p = t_{\text{табл}} \cdot S \cdot \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_p - \bar{x})^2}{\sum (x - \bar{x})^2}},$$

где $t_{\text{табл}}$ – табличное значение критерия Стьюдента при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и числе степеней свободы $n-k$, где k – число оцениваемых параметров регрессионной модели; n – число наблюдений в уравнении ($n = 5$); S – среднее квадратичное отклонение ошибок наблюдений; x_p – значение независимой переменной, используемое в расчетах (π); $\bar{x}$ – среднее значение независимой переменной (π), входящей в расчетную модель.

Для проведения сравнительной оценки качества прогнозирования при использовании полученных уравнений (1)–(3) были вычислены значения средней квадратичной ошибки прогноза (S): $S_1 = 0,251$, $S_2 = 0,054$, $S_3 = 0,055$, соответственно. Чем меньше величина средней квадратичной ошибки прогноза, тем более точные результаты прогнозирования дает уравнение.

По уравнениям (1)–(3) была рассчитана эквивалентная концентрация (C_p) и $\lg(1/C_p)$ водного раствора П-319 ($\pi = 2,51$), индекс Ренье которого будет равен 1 % раствору тримекаина. Значения теоретически рассчитанных величин представлены в табл. 5.

Таблица 5

Теоретически рассчитанные и экспериментальные значения эквивалентной концентрации растворов (C_p) и $\lg(1/C)_p$

Номер уравнения	$\lg(1/C)_p$	$\Delta \lg(1/C)_p$	Доверительный интервал $\lg(1/C)_p$	Доверительный интервал C_p , %
1	2,8031	0,8013	2,0018–3,6044	0,025–0,996
2	2,9025	0,2324	2,6701–3,1349	0,0733–0,214
3	2,8993	0,7012	2,1981–3,6005	0,0251–0,6337

В условиях эксперимента была определена активность П-319 при поверхностной анестезии. Индекс Ренье 0,1 % водного раствора синтезированного вещества составил $471,9 \pm 47,10$.

Выводы:

1. Глубина местноанестезирующей активности гидрохлоридов 2-арилокси-N-алкилэтанаминов существенно зависит как от структуры, так и от концентрации веществ.

2. По статистическим параметрам квадратичная и кубическая модели превосходят линейную модель.

3. Экспериментальное значение концентрации $C\%$ входит в доверительный интервал индивидуального предсказанного значения по каждому из уравнений (1)–(3). Однако при сопоставлении расчетного значения индекса Ренье с экспериментальным выявлено, что уравнение линейной регрессии (1) не подтверждается экспериментальными данными. Уравнения (2) и (3) согласуются с результатами, полученными на практике.

4. Составленные регрессионные уравнения (2) и (3) могут быть использованы в дальнейших исследованиях для целенаправленного синтеза новых активных при поверхностной анестезии соединений в ряду гидрохлоридов 2-арилокси-N-алкилетанаминов.

Список литературы

1. Раевский О.А. Дескрипторы молекулярной структуры в компьютерном дизайне биологически активных веществ // Успехи химии. – 1999. – Т. 68, № 6. – С. 555–575.

2. Ендальцева О.С., Вейхман Г.А., Коркодинова Л.М. Исследование взаимосвязи структуры с противовоспалительным действием амидов N-ацилзамещенных антралиловых кислот с использованием коэффициента распределения октанол – вода // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 126, № 3. – С. 39–41.

3. Пыжьянов И.В., Петрунин В.А., Кондратьев В.Б. Метод референтных ионов. II. Количественная зависимость «структура – свойство» коэффициента распределения октанол-вода // Химия и технология органических веществ. – 2020. – № 1 (13). – С. 62–70.

4. Kubinyi H. QSAR: Hansc h Analysis and Related Approaches. Wiley-VCH, Weinheim, 1993. – 251 p.

5. Григорьев В.Ю. Количественные модели «структура-свойство» органических соединений: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. – Черноголовка, 2013. – 46 с.

6. Petrow V., Stephenson O., Thomas A.J. Aryloxypropane derivatives. Part II. The synthesis of some aryloxypropanolamines for study as local anaesthetics // J. Pharmacy and Pharmacol. – 1956. – Vol. 8, no. 9. – P. 666–675.

7. Баньковская Е.В., Тонкоева И.В. Исследование корреляционной зависимости местноанестезирующей активности веществ от липофильных констант заместителей // Химия. Экология. Урбанистика: материалы Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых, аспирантов, студ. и шк. (с междунар. участием): в 4 т. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019. – Т. 2. – С. 245–249.

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева; Минздрав РФ. – М., 2005. – 832 с.

9. Колла В.Э., Сыропятов Б.Я. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных. – М.: Медицина, 1998. – 263 с.
10. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – 2-е изд. – М., 1963. – 152 с.
11. Пойлов В.З. Основы научных и инженерных исследований. – Пермь: Изд-во Перм. гос. техн. ун-та, 2008. – 344 с.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
13. Hansch C., Leo A., Hoekman D. Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. – Wash.: ACS, 1995. – 347 p.
14. Айвазян С.А., Мхитарян В.С. Теория вероятностей и прикладная статистика. – М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2001. – 656 с.
15. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика: учеб. пособие. – 12-е изд., перераб. – М.: Юрайт, 2010. – 479 с.

References

1. Raevskij O.A. Deskriptory molekulyarnoj struktury v komp'yuternom dizajne biologicheskij aktivnyh veshhestv [Molecular structure descriptors in computer design of biologically active substances]. *Uspehi himii*, 1999, vol. 68, no. 6, pp. 555–575.
2. Endal'ceva O.S., Vejzman G.A., Korkodinova L.M. Issledovanie vzaimosvjazi struktury s protivovospalitel'nym dejstviem amidov N-acilzameshhenij antranilovyh kislot s ispol'zovaniem koeficienta raspredelenija oktanol-voda [The researches of relationship of structure with anti-inflammatory activity of N-acylsubstituted derivatives of anthranilic acids with the use of the factor of distribution of octanol-water]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 2014, vol. 126, no. 3, pp. 39-41.
3. Pyzh'janov I.V., Petrunin V.A., Kondrat'ev V.B. Metod referentnyh ionov. II. kolichestvennaja zavisimost' "struktura-svojstvo" koeficienta raspredelenija oktanol-voda [Reference ion method. II. Quantitative structure-property relationship of partition octanol-water coefficient]. *Himija i tehnologija organicheskij veshhestv*, 2020, no. 1(13), pp. 62-70.
4. Kubinyi H. QSAR: Hansc h Analysis and Related Approaches. *Wiley-VCH, Weinheim*, 1993, 251 p.
5. Grigor'ev V.Ju. Kolichestvennyye modeli «struktura-svojstvo» organicheskij soedinenij [Quantitative structure - property models of organic compounds]. Thesis of the doctor's of chemical sciences. Chernogolovka, 2013, 46 p.
6. Petrow V., Stephenson O., Thomas A.J. Aryloxypropane derivatives. Part II. The synthesis of some aryloxypropanolamines for study as local anaesthetics. *J. Pharmacy and Pharmacol*, 1956, vol. 8, no. 9, pp. 666-675.
7. Ban'kovskaja E.V., Tonkoeva I.V. Issledovanie korrelyacionnoj zavisimosti mestnoanestezirujushhej aktivnosti veshhestv ot lipofil'nyh konstant zamestitelej [Re-

search of correlation dependence of hypotensive activity of substances on lipophilic constants of substituents]. *Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh, aspirantov, studentov i shkol'nikov (s mezhdunarodnym uchastiem) «Himija. Jekologija. Urbanistika»*, 2019, vol. 2, pp. 245-249.

8. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv [Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Ed. R.U. Habrieva. Moscow, Minzdrav RF, 2005, 832 p.

9. Kolla V.E., Syropyatov B.Ya. Dosy lekarstvennyh sredstv i himicheskikh soedineniy dlya laboratornyh zhivotnyh [Doses of medicines and chemical compounds for laboratory animals]. Moscow, Meditsyna, 1998, 263 p.

10. Belen'kij M.L. Jelementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo jeffekta [Elements of a quantitative assessment of the pharmacological effect]. Moscow, 1963, 152 p.

11. Pojlov V.Z. Osnovy nauchnyh i inzhenernyh issledovanij [Fundamentals of scientific and engineering research]. Perm', Permskii gosudarstvennyi tekhnicheskii universitet, 2008, 344 p.

12. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika [Medical and biological statistics]. Moscow, Praktika, 1998, 459 p.

13. Hansch C., Leo A., Hoekman D. Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Wash.: ACS, 1995, 347 p.

14. Ajvazjan S.A., Mhitarjan V.S. Teorija verojatnostej i prikladnaja statistika [Probability theory and applied statistics]. Moscow, JuNITI-DANA, 2001, 656 p.

15. Gmurman V.E. Teorija verojatnostej i matematicheskaja statistika [Probability theory and mathematical statistics]. 12 ed. Moscow, ID Jurajt, 2010, 479 p.

Получено 30.09.2021

Об авторах

Баньковская Екатерина Владимировна (Пермь, Россия) – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры химических технологий Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: albit2302@mail.ru).

Тонкоева Ирина Валерьевна (Пермь, Россия) – старший преподаватель кафедры высшей математики Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: irinatonkoeva@yandex.ru).

Мишарин Константин Дмитриевич – студент механико-технологического факультета Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: misharinkd@mail.ru).

About the authors

Ekanerina V. Bankovskaya (Perm, Russian Federation) – Ph.D. in Pharmacy, Associate Professor of the Department of Chemical Technologies, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990, e-mail: albit2302@mail.ru).

Irina V. Tonkoeva (Perm, Russian Federation) – Senior lecturer, Department of Mathematics, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990, e-mail: irinatonkoeva@yandex.ru).

Konstantin D. Misharin (Perm, Russian Federation) – Student, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990, e-mail: misharinkd@mail.ru).