



НАУЧНЫЙ
ФОРУМ
nauchforum.ru

ISSN 2541-8386



№2(49)

НАУЧНЫЙ ФОРУМ:
МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ
И ХИМИЯ

МОСКВА, 2022



НАУЧНЫЙ ФОРУМ: МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ И ХИМИЯ

*Сборник статей по материалам XLIX международной
научно-практической конференции*

№ 2(49)
Апрель 2022 г.

Издается с ноября 2016 года

Москва
2022

УДК 54/57+61+63

ББК 24/28+4+5

Н34

Председатель редколлегии:

Лебедева Надежда Анатольевна – доктор философии в области культурологии, профессор философии Международной кадровой академии, г. Киев, член Евразийской Академии Телевидения и Радио.

Редакционная коллегия:

Арестова Инесса Юрьевна – канд. биол. наук, доц. кафедры биоэкологии и химии факультета естественнонаучного образования ФГБОУ ВО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева», Россия, г. Чебоксары;

Карабекова Джамиля Усенгазиевна – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. Биолого-почвенного института Национальной Академии Наук Кыргызской Республики, Кыргызская Республика, г. Бишкек;

Сафонов Максим Анатольевич – д-р биол. наук, доц., зав. кафедрой общей биологии, экологии и методики обучения биологии ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный педагогический университет", Россия, г. Оренбург.

Н34 Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам XLIX междунар. науч.-практ. конф. – № 2(49). – М.: Изд. «МЦНО», 2022. – 22 с.

ISSN 2541-8386

Статьи, принятые к публикации, размещаются на сайте научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU.

ISSN 2541-8386

ББК 24/28+4+5

© «МЦНО», 2022

Оглавление	
Медицина и фармацевтика	4
Раздел 1. Клиническая медицина	4
1.1. Анестезиология и реаниматология	4
РИСКИ АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА	4
Амиргазы Асет Шарибеков Айбек Капбарович Абишов Азамат Нематжанұлы Тансыкбаев Бакытжан Маратбекович Нусупали Алмас Ержанович	
Химия	13
Раздел 2. Химия	13
2.1. Медицинская химия	13
РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ ГЕЛИКАЗЫ NSP13 КОРОНАВИРУСОВ	13
Ширяев Вадим Андреевич	

МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

РАЗДЕЛ 1.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

1.1. АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

РИСКИ АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА

Амиргазы Асет

резидент,

Казахский национальный медицинский университет

им. С.Д. Асфендиярова,

Республика Казахстан, г. Алматы

Шарибеков Айбек Капбарович

резидент,

Казахский национальный медицинский университет

им. С.Д. Асфендиярова,

Республика Казахстан, г. Алматы

Абишов Азамат Нематжанұлы

резидент,

Казахский национальный медицинский университет

им. С.Д. Асфендиярова,

Республика Казахстан, г. Алматы

Тансыкбаев Бакытжан Маратбекович

резидент,

Казахский национальный медицинский университет

им. С.Д. Асфендиярова,

Республика Казахстан, г. Алматы

Нусупали Алмас Ержанович

резидент,

Казахский национальный медицинский университет

им. С.Д. Асфендиярова,

Республика Казахстан, г. Алматы

THE RISKS OF ANESTHESIA IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

Aset Amirgazy

Resident,

Asfendiyarov Kazakh National Medical University,

Kazakhstan, Almaty

Aibek Sharibekov

Resident,

Asfendiyarov Kazakh National Medical University,

Kazakhstan, Almaty

Azamat Abishov

Resident,

Asfendiyarov Kazakh National Medical University,

Kazakhstan, Almaty

Bakytzhan Tansykbaev

Resident,

Asfendiyarov Kazakh National Medical University,

Kazakhstan, Almaty

Almas Nusupali

Resident,

Asfendiyarov Kazakh National Medical University,

Kazakhstan, Almaty

Аннотация. Проблемы ухода за детьми с врожденным пороком сердца при внесердечных хирургических вмешательствах усугубляются широким спектром дефектов, каждый из которых имеет специфические физиологические нарушения, гемодинамические последствия

и тяжесть заболевания. Это еще более осложняется разнообразием медицинских и хирургических стратегий, доступных для лечения этих состояний. Оптимальная анестезиологическая помощь требует тщательного понимания основных анатомических аномалий сердечно-сосудистой системы, патофизиологических последствий порока развития, функционального состояния, остаточных явлений и последствий, и ожидаемый долгосрочный результат, в дополнение к запланированной процедуре и потенциальным осложнениям. В этой статье рассматриваются общие принципы анестезиологической практики применительно к ведению детей с врожденным пороком сердца во время внесердечных хирургических вмешательств.

Abstract. A wide range of defects, each of which has specific physiological impairments, hemodynamic consequences, and disease severity, exacerbates the problems of caring for children with congenital heart defects during non-cardiac surgery. This is further complicated by the variety of medical and surgical strategies available to treat these conditions. Optimal anesthetic care requires a thorough understanding of the underlying anatomic abnormalities of the cardiovascular system, the pathophysiological implications of the malformation, functional status, residuals and sequelae, and the expected long-term outcome, in addition to the planned procedure and potential complications. This article discusses the general principles of anesthesia practice as applied to the management of children with congenital heart disease during non-cardiac surgery.

Ключевые слова: врожденный порок сердца; внесердечная хирургия; предоперационная оценка; интраоперационное управление; периоперационные проблемы.

Keywords: congenital heart disease; noncardiac surgery; preoperative assessment; intraoperative management; perioperative problems.

Дети с врожденными пороками сердца, перенесшие внесердечные операции, имеют повышенный риск периоперационной заболеваемости и смертности. Факторами наивысшего риска являются комплексное заболевание, плохо компенсированная физиология и наличие отдаленных осложнений. К промежуточным факторам риска относятся обширное хирургическое вмешательство, экстренное хирургическое вмешательство, возраст младше 2 лет, предоперационное пребывание в стационаре > 10 дней и физический статус ASA IV или V [1].

Врожденный порок сердца (ВПС) является наиболее распространенным врожденным пороком, встречающимся примерно у одного из 125 живорожденных в среднем в мировом показателе. Достижения в области медицинского обслуживания привели к тому, что около

90% этих детей доживают до взрослого возраста [1]. Дети с ишемической болезнью сердца (ИБС) подвержены тем же детским заболеваниям, что и здоровые дети, и поэтому обращаются в местную больницу, требующую как плановой, так и неотложной хирургии. В целом дети с ИБС, перенесшие внесердечные операции, имеют повышенный риск заболеваемости, периоперационной остановки сердца и более высокую долю смертности [4]. Однако сложность пороков сердца и разнообразие внесердечных операций не позволяют обобщать. 9-летний ребенок с устраненным дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП), которому требуется экстренная аппендэктомия, представляет минимальный риск; тем не менее, 12-летний ребенок с нарушением кровообращения в одном желудочке для той же операции представляет собой серьезную проблему даже для самого опытного детского кардиоанестезиолога [4].

Цель данного исследования заключается в обсуждении принципов, лежащих в основе ведения детей с ИБС, которые обращаются в местную больницу для внесердечной хирургии. В статье дается описание нормального, сбалансированного и одножелудочкового кровообращения. Также предлагается классификация детей высокого и низкого риска и обсуждаются особенности предоперационной оценки анестезии и послеоперационный уход за этими детьми в условиях местной больницы.

Результаты и обсуждение

«Нормальное» кровообращение можно рассматривать как отдельные системный и легочный кровотоки, работающие последовательно. Большинство типов, восстановленных ИБС имеют этот тип кровообращения. Некоторые формы неустраненных ИБС также имеют «нормальное» кровообращение, но с одним или несколькими отверстиями, в которых может происходить смешивание крови. Кровь течет через отверстие по градиенту давления и создает шунт. Шунты слева направо приводят к увеличению легочного кровотока (ЛКТ) и потенциальному снижению системного кровотока; шунты справа налево вызывают поступление дезоксигенированной крови в большой круг кровообращения, вызывая цианоз. Объем шунтирования зависит от размера дефекта и градиента давления. Изменения системного сосудистого сопротивления и легочного сосудистого сопротивления в результате анестезии, включая введение кислорода, оказывают наибольшее влияние на большие нерестриктивные дефекты. Младенцы с большим неограниченным дефектом, могут иметь «сбалансированную» физиологию кровообращения [2].

Примерами детей со «сбалансированной» физиологией кровообращения, которые могут быть доставлены в местную больницу, являются младенцы с большим неустраненным дефектом атриовентрикулярной перегородки. У этих детей преобладает сброс крови слева направо.

Высокие концентрации кислорода будут увеличивать легочный кровоток и снижать системную перфузию и наоборот, большие дозы индукционного агента могут снизить кровоток настолько, что шунтирующий поток реверсируется, вызывая десатурацию.

Другие примеры «сбалансированного» кровообращения включают детей с модифицированным шунтом Блэлока-Тауссига (БТ), артериальным стволом и синдромом гипоплазии левых отделов сердца. Этим детям может быть очень трудно лечить, поэтому рекомендуется связаться с региональным педиатрическим кардиологическим центром.

Некоторые формы ИБС не поддаются полной анатомической коррекции, т. е. бивентрикулярной коррекции, приводящей к нормальному «серийному» кровообращению. Следовательно, этим детям будет облегчено создание кровообращения на основе одного желудочка. Единственный желудочек перекачивает обогащенную кислородом кровь по всему телу, в то время как кровь пассивно течет к легким по градиенту давления от легочной артерии (ЛА) к левому предсердию (ЛП). БТ-шунт обычно, но не всегда, является первым этапом формирования одножелудочкового кровообращения. Второй этап – формирование двунаправленного (снабжающего как правое, так и левое легкое) кавопульмонального шунта, также известного как шунт Гленна. Эта процедура обычно выполняется в возрасте 3–5 месяцев и соединяет верхнюю полую вену с правой ЛА. Любые остаточные БТ или другие шунты удаляются или перевязываются. После этой процедуры ребенок остается цианозным (насыщение кислородом 75–85%). Третий этап – формирование тотального кавопульмонального соединения или кровообращения Фонтена. Нижняя полая вена соединяется с правой полостью веной, тем самым разделяя легочный и большой круг кровообращения и нормализуя артериальную оксигенацию. Обычно это делается в возрасте от 3 до 5 лет [7].

При одножелудочковом кровообращении увеличение ЛСС и внутригрудного давления может ухудшить ПСК. Это имеет значение для вентиляционной стратегии. Самостоятельное дыхание вызывает отрицательное внутригрудное давление и увеличивает легочное кровяное давление; однако вентиляция с положительным давлением может позволить лучше контролировать оксигенацию и минутную вентиляцию, что позволяет избежать гипоксии и гиперкапнии. Необходимо оптимизировать положительное давление в конце выдоха [3].

Классификация рисков

Дети с пороками сердца, подвергающиеся внесердечным хирургическим вмешательствам, подвергаются повышенному риску смертности и заболеваемости. Однако диапазон сердечных заболеваний и разнообразие внесердечных процедур затрудняют стратификацию риска.

Различные исследования определяют множество факторов, связанных с высоким риском периоперационных осложнений, таких как сложность заболевания, физиологический статус, тип операции и молодой возраст. Наиболее важными факторами являются физиологический статус и сложность заболевания сердца, поскольку предшествующая корригирующая операция на сердце, полная или паллиативная, существенно не влияет на послеоперационный результат. Физиологически хорошо компенсированные пациенты с ИБС могут подвергаться плановым операциям с низким операционным риском, в то время как низкокомпенсированные пациенты, подвергающиеся ургентным или обширным операциям, относятся к группе высокого риска. Поэтому, чтобы обеспечить практичный и структурированный подход к ведению, мы разделили детей на группы высокого, среднего и низкого риска (Таблица 1). Индивидуальные факторы риска обсуждаются ниже.

Таблица 1.

Классификация риска у детей с пороками сердца, подвергающихся внесердечным хирургическим вмешательствам

Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
Физиологически плохо компенсированный и/или наличие тяжелых осложнений (а) Сердечная недостаточность (б) Легочная гипертензия (в) Аритмии (г) Цианоз	Физиологически нормальный или хорошо компенсированный	Физиологически нормальный или хорошо компенсированный
Сложные поражения (один желудочек или сбалансированная физиология кровообращения, кардиомиопатия, аортальный стеноз)	Простые поражения	Простые поражения
Обширные хирургические вмешательства (внутрибрюшинные, внутригрудные, предполагаемая большая кровопотеря, требующая переливания крови)	Обширные хирургические вмешательства (внутрибрюшинные, внутригрудные)	Малая (или поверхностная) хирургия

Признаки и симптомы сердечной недостаточности различаются с возрастом. Общими для всех возрастов являются тахипноэ, тахикардия, потливость и холодные периферические нервы. В младенчестве дополнительные признаки включают плохое питание, неспособность набрать вес

и гепатомегалию. Сердечная недостаточность может быть вызвана перегрузкой сердца объемом, перегрузкой давлением или обоими причинами. Перегрузка объемом может быть результатом остаточных шунтов или несостоятельности клапанов (как это часто бывает после операции по поводу тетрады Фалло), а перегрузка давлением — вследствие остаточной обструкции выходного тракта. Дети с тяжелой сердечной недостаточностью должны быть выявлены, поскольку они относятся к группе очень высокого риска [3]. Недавнее исследование детей с сердечной недостаточностью, перенесших внесердечные операции или исследования под общей анестезией, показало, что 10% перенесли остановку сердца, а 96% потребовалась периоперационная инотропная поддержка [5]. Поэтому таких детей следует переводить в специализированный центр даже для проведения незначительных процедур. В экстренной ситуации детям может потребоваться помощь специализированной транспортной бригады. В редких случаях, когда перевод невозможен, следует обратиться за консультацией в специализированный центр детской кардиологии и службы детской кардиоанестезии.

Дети с более легкой степенью сердечной недостаточности представляют меньший риск. В условиях местной больницы возможны либо газовая, либо внутривенная индукция, но время индукции будет длительным, поэтому необходимо терпение, чтобы предотвратить чрезмерное введение лекарств. Избегайте длительного использования 8% севофлурана. Пропофол может вызвать значительное снижение сердечного выброса, и его лучше избегать. Кетамин является препаратом выбора для внутривенного введения [6]. Венозный доступ может быть затруднен, поэтому часто полезно иметь второго опытного анестезиолога.

Дети со сложным заболеванием относятся к группе повышенного риска. В контексте периоперационных осложнений сложность была определена как [6]:

- физиология одного желудочка;
- сбалансированная физиология кровообращения;
- кардиомиопатия;
- аортальный стеноз.

Наличие отдаленных последствий (сердечная недостаточность, легочная гипертензия, аритмии и цианоз) также может рассматриваться как определяющее «сложное» заболевание.

Перед анестезией таких детей, крайне важно глубокое понимание лежащей в основе ИБС, включая анатомию, физиологию и выявление факторов риска. Если присутствуют какие-либо факторы высокого риска, ребенок должен быть переведен в специализированный центр из-за высокой вероятности потребности в интенсивной терапии и кардиологической поддержке. В зависимости от местных возможностей и

опыта, детей из группы среднего риска следует обсудить со специализированным центром и рассмотреть вопрос о переводе. Ребенку, отнесенному к группе низкого риска, можно безопасно сделать анестезию в условиях местной больницы. Перевод этих детей не является необходимым и создает чрезмерное бремя для семьи (например, расходы, связанные с поездкой, отсутствием сетей социальной поддержки и т. д.) и создает дополнительную ненужную работу для специализированного центра.

Заключение

Дети с ВПС, поступающие на внесердечные операции, подвергаются повышенному риску периоперационных осложнений. Дети из группы высокого риска нуждаются в переводе в специализированный центр, поскольку может потребоваться полная педиатрическая интенсивная терапия и кардиологические услуги. В зависимости от местных возможностей и опыта, детей из группы среднего риска следует обсудить со специализированным центром и рассмотреть вопрос о переводе. Дети из группы низкого риска могут быть прооперированы в местной больнице. Все анестезиологи, ответственные за детей с ВПС и ИБС, должны понимать анатомию, физиологию и факторы риска, связанные с периоперационной заболеваемостью; быть в состоянии провести тщательную предоперационную оценку; и иметь знания фармакологии анестезии в связи с аномальной физиологией, которая может возникнуть при анестезии этих детей.

Список литературы:

1. Гринвуд Р.Д., Розенталь А., Паризи Л. и др. Экстракардиальные аномалии у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца // Педиатрия, – 2005; 55: 485-492.
2. Мерфи Т.В., Смит Дж.Х., Рейнджер М.Р., Хейнс С.Р. Общая анестезия для детей с тяжелой сердечной недостаточностью // *Pediatr Cardiol.* – 2011; 32 : 139-144.
3. Наср В.Г., Ди Нардо Дж.А., Фараони Д. Разработка шкалы оценки педиатрического риска для прогнозирования периоперационной смертности у детей, перенесших внесердечные операции // *Anesth Analg.* – 2017;124: 1514-1519.
4. Рамамурти С., Хаберкертн К. М., Бхананкер С. М. и др. Остановка сердца, связанная с анестезией, у детей с сердечными заболеваниями: данные реестра педиатрической периоперационной остановки сердца // *Anesth Analg.* – 2010; 110 : 1376-1382.

5. Сеттеле А.К., Кристенсен Дж.Л., Чилсон К.Л., Мюррей Д.Дж. Дети с сердечными заболеваниями: стратификация риска внесердечной хирургии // *J Clin Anesth.* 2016;35:479-484.
6. Фараони Д., Во Д., Наср В. Г., Динардо Дж. А. Разработка и валидация шкалы стратификации риска для детей с врожденными пороками сердца, подвергающихся внесердечным хирургическим вмешательствам // *Anesth Analg.* – 2016;123:824-830.
7. Фараони Д., Зураковски Д., Во Д. и др. Послеоперационные результаты у детей с врожденными пороками сердца и без них, перенесших некардиохирургические вмешательства // *J Am Coll Cardiol.* – 2016;67:793-801.

ХИМИЯ

РАЗДЕЛ 2.

ХИМИЯ

2.1. МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ ГЕЛИКАЗЫ NSP13 КОРОНАВИРУСОВ

Ширяев Вадим Андреевич

*канд. хим. наук, доцент,
доц. кафедры органической химии
Самарского государственного технического университета,
РФ, г. Самара*

RATIONAL DESIGN OF CORONAVIRAL HELICASE NSP13 INHIBITORS

Vadim Shiryayev

*Candidate of Chemical Sciences,
docent at Department of organic chemistry
Samara State Technical University,
Russia, Samara*

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского
фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ 20-53-04035).*

Аннотация. Проведен обзор потенциальных мишеней коронавируса и для одной из потенциальных мишеней – геликазы Nsp13 – проведен молекулярный докинг для выявления ее потенциальных ингибиторов.

Abstract. A review of potential targets of coronaviruses was carried out, and for one of the potential targets, Helicase Nsp13, molecular docking was carried out to identify its potential inhibitors.

Ключевые слова: коронавирус; геликаза; Nsp13; каркасные соединения.

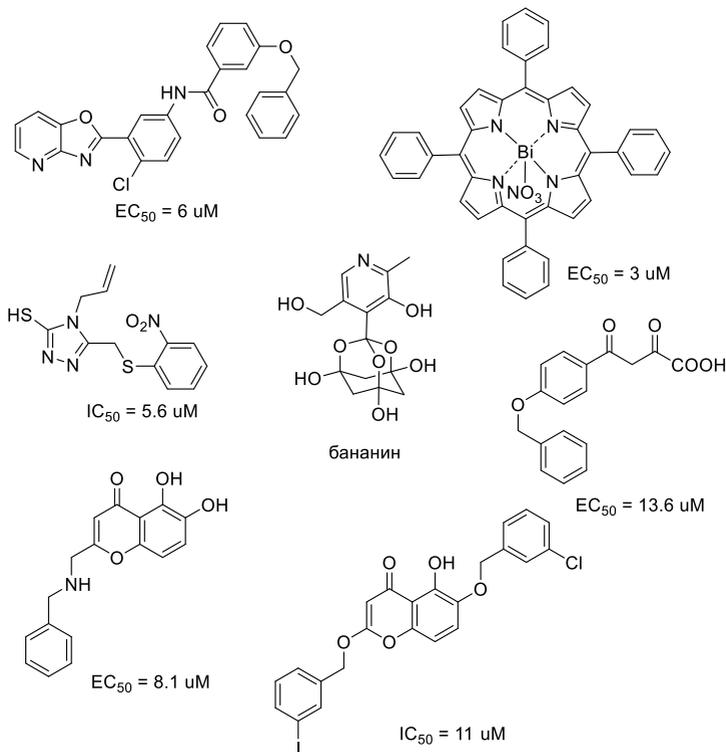
Keywords: coronavirus; Helicase, Nsp13; cage compounds.

В настоящее время особенно серьезной проблемой в медицине является терапия вирусных заболеваний. К 2020 г. всего зарегистрировано 93 противовирусных препарата, направленных на лечение заболеваний, вызываемых только лишь 9 вирусами: вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, вирусом герпеса, вирусом гриппа, цитомегаловирусом, вирусом варицелла-зостер, респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом папилломы человека [1, 2].

До настоящего времени поиски препаратов направленного действия против коронавирусов не принесли положительных результатов. Несмотря на возникновение новых штаммов коронавирусов, приводящих к более легкому течению заболевания, и наличие действующих вакцин, вероятность возникновения новых вспышек тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС / SARS) вследствие вероятности снижения эффективности вакцин из-за мутации вируса, а также терапия пациентов, вакцинация которых по невозможна, требуют поиска химиотерапевтических препаратов, способных воздействовать на коронавирусы.

В настоящее время не существует химиотерапевтических препаратов, обладающих подтвержденной активностью *in vivo* в отношении коронавирусов, в том числе штамма, вызвавшего текущую пандемию SARS2-CoV-2 (2019-nCoV). Среди исследователей преобладают два основных направления поиска: перепрофилирование (перепозиционирование) существующих лекарственных препаратов и дизайн низкомолекулярных ингибиторов функций вирусных и вовлеченных клеточных белков. На настоящий момент для 20 потенциальных мишеней известна трехмерная структура. Наиболее перспективными точками вмешательства в репродуктивный цикл в настоящее время считаются: химотрипсин-подобная протеиназа 3сpro/Mpro/nsp5 [4], папаин-подобная протеиназа PLpro [5], ионный канал E [6], поверхностный белок S/spike [7], вирусная геликаза nsp13 [8], митоген-активированная протеин киназа и РНК-зависимая РНК-полимераза RdRp [9].

Среди других перспективных вирусных мишеней имеется класс белков, принимающих участие в репликации ДНК и трансляции РНК – геликазы [Nat. Rev. Drug Disc., **2005**, 4, 845–853]. Основной функцией геликазы является разделение цепей двухцепочечной молекулы ДНК или внутримолекулярных связей в молекулах РНК, используя энергию гидролиза АТФ или ГТФ. Коронавирусы также имеют ген, кодирующий геликазу nsp13 [8, 11], для которой известна трехмерная модель комплекса транскрипции [12], а также имеются модели комплексов геликазы с серией малых молекул (записи 5RL6-5RL9, 5RLB-5RLW, 5RLY-5RLZ, 5RM0-5RM9, 5RMA-5RMM из базы данных RCSB PDB). Для данной геликазы *in vitro* обнаружен ряд ингибиторов – производных оксазолопиридина [13], порфиринового комплекса висмута [14], 1,2,4-триазола [15], бананина [16, 17], производных дигидрохромона [18-20] и арилдикетокислот [21].



Под формулами указаны полуингибирующие концентрации в мкМ/л

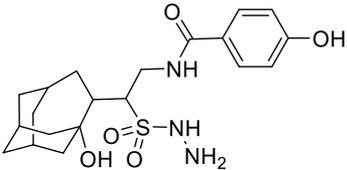
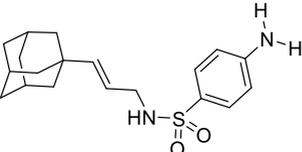
Рисунок 1. Некоторые ингибиторы геликазы Nsp13 коронавирусов

В соответствии с экспериментальными данными мы предприняли попытку виртуального дизайна потенциальных ингибиторов корона-вирусной геликазы Nsp13. В качестве модели была выбрана трехмерная структура 6JYT из банка данных трёхмерных структур белков и нуклеиновых кислот PDB, определенная при помощи рентгеноструктурного анализа.

В качестве возможных лигандов была генерирована серия соединений, содержащих фрагменты адамантан, гомоадамантана и бицикло[3.3.1]нонана и имеющих остатка карбо и гетероциклов различной степени замещенности. Общий размер виртуальной библиотеки составил 250 соединений. В качестве сайта связывания бы выбран карман, предназначенные для размещения одной из цепей РНК. Результаты докинга базы виртуальных соединений позволили выбрать несколько структур, обладающих наибольшими расчетными энергиями связывания с геликазой. Анализ взаимодействий лиганд белок показал, что чаще всего возникают контакты с аминокислотными остатками пролина 284, глутамина 375, метионина 378, глутамина 404, и аргинина 567 (Таблица 1). Область связывания лигандов и важнейшие аминокислотные остатки показаны на рисунке 2.

Таблица 1.

Результаты молекулярного докинга виртуальной базы соединений в сайт связывания геликазы nsp13 и наиболее важные для связывания аминокислотные остатки

№	Структура	Оценочная энергия связывания, кДж/моль	Взаимодействия с белком
1		-8,3	Lys288, Glu375 , Met378, Gln404 , Arg567
2		-7,9	Gly282, Pro284 , Cys288, Glu375 , Gly538, Arg567

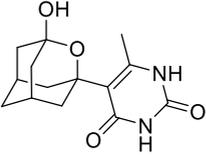
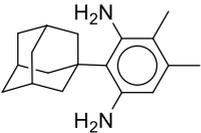
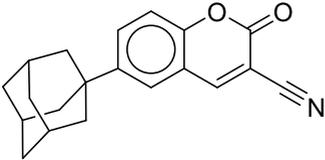
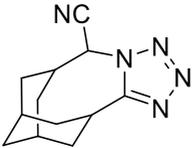
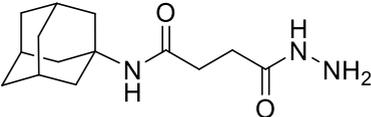
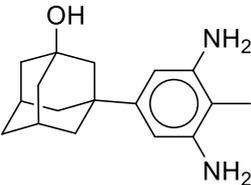
№	Структура	Оценочная энергия связывания, кДж/моль	Взаимодействия с белком
3		-7,6	Gly538, Glu540, Arg567
4		-7,6	Pro284, Glu375, Gln404, Gln537
5		-7,6	Gly285, Met378, Gln404, Gln537, Glu540, Arg567
6		-7,2	Pro284, Gly285, Lys288, Glu375, Asp401
7		-7,1	Met378, Gln404, Arg567
8		-7,1	Pro284, Arg567



Рисунок 2. Наложение лигандов, показавших лучшие энергии связывания, в сайте геликазы Nsp13

Экспериментальная часть. Подготовка лигандов. Структуры лигандов проходили первоначальную оптимизацию при помощи программного пакета Avogadro 1.2.1 в силовом поле MMFF94. Полученные трехмерные модели конвертировались в формат, подходящий для программы докинга AutoDock Vina при помощи пакета визуализации AutoDock Tools.

Подготовка белка. Трехмерная модель 6JYT была получена из банка данных трёхмерных структур белков и нуклеиновых кислот PDB и проверена на наличие ошибок в расположении тяжелых атомов и позиций водорода. Из модели была удалена вода и низкомолекулярные соединения, и получившаяся структура конвертировалась в формат, подходящий для программы докинга AutoDock Vina при помощи пакета визуализации AutoDock Tools.

Проведение молекулярного докинга и анализ результатов. В качестве места для проведения молекулярного докинга был выбран бокс размером 20x25x20 Å с координатами центра -16.98 Å, -0.21 Å и 0.84 Å. Отбор наилучших соединений производился по значениям расчетной энергии связывания меньше 7,1 кДж/моль. Визуализация контактов лиганд-аминокислота и общего расположения лиганда в кармане связывания производилось при помощи пакета Biovia Discovery Studio 2019.

Вывод. На основе виртуальной модели геликазы Nsp13 коронавируса при помощи молекулярного докинга были определены потенциальные ингибиторы работы данного белка и определены критические виды взаимодействия белок-лиганд для проявления эффективного связывания потенциального лекарственного препарата с мишенью.

Список литературы:

1. De Clercq E., Li G. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2016 – V.29(3) – P. 695-747. doi: 10.1128/CMR.00102-15.
2. Chaudhuri S., Symons J.A., Deval J. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987-2017 and beyond // *Antiviral Res.* – 2018 – V. 155 – P. 76-88. doi:10.1016/j.antiviral.2018.05.005
3. Pillaiyar T., Meenakshisundaram S., Manickam M. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses // *Drug Discovery Today* – 2020 – V. 25(4) – P. 668-688. doi: 10.1016/j.drudis.2020.01.015.
4. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) // *Nat Rev Drug Discov.* - 2020 – V. 19(3) – P. 149-150. doi: 10.1038/d41573-020-00016-0. PMID: 32127666.
5. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV // *Nat. Commun.* – 2020 – V. 11 – P. 222-224. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6
6. Alam I., Kamau A. A., Kulmanov M., Jaremko Ł., Arold S. T., Pain A., Gjobori T., Duarte C. M. Functional Pangenome Analysis Shows Key Features of E Protein Are Preserved in SARS and SARS-CoV-2 // *Front. in Cell. and Infect. Microbiol.* – 2020 – V. 10. doi: 10.3389/fcimb.2020.00405
7. Liu J., Cao R., Xu M., Wang X., Zhang H., Hu H., Li Y., Hu Z., Zhong W., Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro // *Cell. Discov.* - 2020 – V. 6 – P.16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0
8. Jia Z., Yan L., Ren Z., Wu L., Wang J., Guo J., Zheng L., Ming Z., Zhang L., Lou Z., Rao Z. Delicate structural coordination of the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus Nsp13 upon ATP hydrolysis // *Nucleic Acids Res.* - 2019 – V. 47(12) – P. 6538-6550. doi: 10.1093/nar/gkz409
9. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell Res.* – 2020 – V. 30(3) – P. 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
10. Kwong A.D., Rao B.G., Jeang K.T. Viral and cellular RNA helicases as antiviral targets // *Nat. Rev. Drug. Discov.* - 2005 – V. 4(10) – P. 845-53. doi: 10.1038/nrd1853
11. Habtemariam S., Nabavi S.F., Banach M., Berindan-Neagoe I., Sarkar K., Sil P.C., Nabavi S.M. Should We Try SARS-CoV-2 Helicase Inhibitors for COVID-19 Therapy? // *Arch. Med. Res.* – 2020 – V. 51(7)- P. 733-735. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.024

12. Chen J., Wang Q., Malone B. Ensemble cryo-EM reveals conformational states of the nsp13 helicase in the SARS-CoV-2 helicase replication–transcription complex // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2022 – V. 29– P. 250–260. doi: 10.1038/s41594-022-00734-6
13. Kao R.Y., Tsui W.H., Lee T.S., Tanner J.A., Watt R.M., Huang J.D., Hu L., Chen G., Chen Z., Zhang L., He T., Chan K.H., Tse H., To A.P., Ng L.W., Wong B.C., Tsoi H.W., Yang D., Ho D.D., Yuen K.Y. Identification of novel small-molecule inhibitors of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus by chemical genetics // *Chem. Biol.* - 2004 – V.11(9) – P. 1293-1299. doi: 10.1016/j.chembiol.2004.07.013
14. Yang N., Tanner J.A., Wang Z., Huang J.D., Zheng B.J., Zhu N., Sun H. Inhibition of SARS coronavirus helicase by bismuth complexes // *Chem. Commun. (Camb).* - 2007 – V. 42 – P. 4413-4415. doi: 10.1039/b709515e
15. Sarafianos S. G., Adedeji A. O. Suppression of Sars Replication by Sars Helicase Inhibitors // патент – 2013 - WO2013/188887 A1
16. Kesel J. A. The Bananins: New Anticorona-RNA-Viral Agents with Unique Structural Signature // *Anti-Infect. Agents in Med. Chem.* – 2006 – V. 5(2) – P. 161-174. doi: 10.2174/187152106776359039
17. Tanner J.A., Zheng B.J., Zhou J., Watt R.M., Jiang J.Q., Wong K.L., Lin Y.P., Lu L.Y., He M.L., Kung H.F., Kesel A.J., Huang J.D. The adamantane-derived bananins are potent inhibitors of the helicase activities and replication of SARS coronavirus // *Chem. Biol.* – 2005 – V. 12(3) – P. 303-311. doi: 10.1016/j.chembiol.2005.01.006
18. Lee C., Lee J.M., Lee N.R., Kim D.E., Jeong Y.J., Chong Y. Investigation of the pharmacophore space of Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV) NTPase/helicase by dihydroxychromone derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009 – V. 19(16) – P. 4538-4541. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.07.009
19. Kim M.K., Yu M.S., Park H.R., Kim K.B., Lee C., Cho S.Y., Kang J., Yoon H., Kim D.E., Choo H., Jeong Y.J., Chong Y. 2,6-Bis-arylmethoxy-5-hydroxychromones with antiviral activity against both hepatitis C virus (HCV) and SARS-associated coronavirus (SCV) // *Eur. J Med. Chem.* – 2011 – V. 46(11) – P. 5698-5704. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.09.005
20. Yoon H.-J., Kim M.-K., Mok H.-J., Chong Y.-H. Selective Anti-HCV Activity of 6,7-Bis-O-Arylmethyl-5,6,7-Trihydroxychromone Derivatives // *Bull. Kor. Chem. Soc.* – 2012 - V. 33(8) – P. 2803-2805. doi:10.5012/BKCS.2012.33.8.2803
21. Lee C., Lee J.M., Lee N.R., Jin B.S., Jang K.J., Kim D.E., Jeong Y.J., Chong Y. Aryl diketooacids (ADK) selectively inhibit duplex DNA-unwinding activity of SARS coronavirus NTPase/helicase // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2009 – V. 19(6) – P. 1636-1638. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.02.010

ДЛЯ ЗАМЕТОК

**НАУЧНЫЙ ФОРУМ:
МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ И ХИМИЯ**

*Сборник статей по материалам XLIX международной
научно-практической конференции*

№ 2(49)
Апрель 2022 г.

В авторской редакции

Подписано в печать 28.04.22. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 1,375. Тираж 550 экз.

Издательство «МЦНО»
123098, г. Москва, ул. Маршала Василевского, дом 5, корпус 1, к. 74
E-mail: med@nauchforum.ru

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного
оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3

16+



НАУЧНЫЙ
ФОРУМ
nauchforum.ru