

Смертность среди детского населения Гомельской области вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани наблюдается только в 2010 г. Смертность трудоспособного населения Гомельской области выросла на 36%, населения старше трудоспособного возраста – на 16%. Оба показателя имеют тенденцию к росту.

Таким образом, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани являются существенным звеном в цепи факторов, оказывающих негативное влияние на состояние здоровья и трудовые возможности жителей Гомельской области. По мере старения населения распространенность заболеваний данного класса неуклонно нарастает, что ведет к увеличению частоты обращений за медицинской помощью населения Республики Беларусь и Гомельской области в том числе.

Экономический ущерб от заболеваний данной группы определяют высокие прямые затраты, складывающиеся из расходов на диагностику, длительное лечение, реабилитацию больных, а также на транспортные расходы, уход и т.д., выплату пособия по инвалидности. Еще одна составляющая расходов – нематериальные затраты, которые несет больной человек, как личность, член семьи и общества. Во многом они определяются снижением качества жизни [4].

При рассмотрении проблемы на общественном (государственном) уровне на первый план выходят экономические потери, которые государство несет в связи с развитием болезней у его членов и вызванных ими временных и стойких трудопотерь или выбытия гражданина из производственной сферы вследствие инвалидизации. Для минимизации этих потерь государство вынуждено производить постоянные, подчас весьма значительные затраты на профилактику, диагностику и лечение заболеваний. Существенными также являются расходы на социальную поддержку нетрудоспособной части населения и в первую очередь – инвалидов по болезни [3].

Социальная значимость для больного человека и его семьи, в свою очередь, складывается из двух частей: это, с одной стороны, финансовые потери, которые обусловлены необходимостью затрат на диагностику и лечение заболевания, а с другой – боль, страдание и нарастающее ухудшение качества жизни. Эти заболевания, как известно, требуют применения дорогостоящих методов диагностики и длительного, часто пожизненного лечения и значительных затрат на содержание членов общества, утративших из-за болезни возможность трудиться. Кроме того, хронические заболевания костно-мышечной системы исключают человека из активной жизни [4].

Таким образом, проблема болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани представляется весьма сложной и многоступенчатой как с позиции государственных интересов и общества в целом, так и с точки зрения больного человека и его семьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Новичихина, Е. В. Костно-мышечная система / Е.В. Новичихина, Н.А. Ульянова. – Москва: АлтГУ, 2016. – 42 с.
2. Насонова, В. А. Проблема болезней костно-мышечной системы в современном мире (Национальное руководство) / В.А. Насонова. – Москва: ГЭОТАР, 2010. – 106 с.
3. Оценка глобального бремени костно-мышечных заболеваний / Брюс Пфлеггер // Научно-практич. ревматол. – 2011. – №4. – С. 4–9.
4. Медик, В.А. Общественное здоровье и здравоохранение / В.А. Медик, В.И. Лисицин, М.С. Токмачев. – Москва: ГЭОТАР, 2012. – 400 с.
5. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в Беларуси – проблема здоровья и качества жизни / С.И. Антипова, В.П. Валькевич, В.В. Антипов, И.И. Савина // Медицинские новости. – 2013. – №5. – С. 50–55.

## ТЕНОФОВИР – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕАЗЫ М КОРОНАВИРУСА 2019-nCoV

## TENOFOVIR AS A POTENTIAL PROTEASE M INHIBITOR OF CORONAVIRUS 2019-nCoV

**С. Н. Шахаб, Е. Н. Васюкевич**  
**S. Shahab, E. Vasyukevich**

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
г. Минск, Республика Беларусь  
elena.vasyukevich@tut.by  
Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

В 2019 г. было обнаружено, что новый Коронавирус 2019-nCoV вызывает тяжелые острые респираторные симптомы и быструю пандемию. Чтобы найти препарат для лечения Коронавируса 2019-nCoV, мы провели вычислительное исследование и скрининг эффективного доступного препарата Тенофовир, который может работать в качестве ингибитора Mpro 2019-nCoV.

In 2019, a novel Coronavirus 2019-nCoV was found to cause Severe Acute Respiratory symptoms and rapid pandemic. In order to find candidate drugs for 2019-nCoV, we have carried out a computational study to screen for effective available drug Tenofovir which may work as inhibitor for the Mpro of 2019-nCoV.

*Ключевые слова:* Тенофовир, ДФТ, Кронавирус 2019-nCoV, Докинг.

*Keywords:* Tenofovir, DFT, Coronavirus 2019-nCoV, Docking.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-1-367-371>

## Введение

Тенофовир является ациклическим нуклеотидным аналогом аденозина, используемым в комбинации с другими агентами в терапии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и в качестве одиночного агента при вирусном гепатите. Как и все аналоги нуклеозидов, используемые в терапии гепатита В, Тенофовир может вызывать транзиторное повышение содержания сывороточных аминотрансфераз во время или после терапии [1]. Тенофовир практически не обладает прямой гепатотоксичностью. Не было подтверждений об остром, клинически очевидном повреждении печени, связанном с Тенофовиром, хотя комбинация Тенофовира и Диданозина приводит к повреждению печени, причем микровезикулярная жировая болезнь печени и молочнокислый ацидоз встречаются чаще, чем при использовании Диданозина с другими антиретровирусными препаратами, возможно, из-за лекарственного взаимодействия [2, 3].

## Материалы и методы исследования

Квантово-химические расчеты были выполнены для наиболее стабильной конформации и оптимизированы с использованием метода функциональной теории плотности (DFT/B3LYP) с базисом MidiX, установленным программным пакетом Gaussian 09W. Оптимизированные молекулярные структуры, поверхности НОМО и LUMO были визуализированы с помощью программы GaussView 05. Электронная структура указанного в заголовке соединения была изучена с использованием анализа орбиталей естественных связей (NBO) на уровне теории B3LYP/MidiX. Взаимодействие между структурами Coronavirus 2019-nCoV и Тенофовиром было исследовано программами HyperChem Professional 08 и Molegro Molecular Viewer.

## Результаты исследования и их обсуждение

Молекулярная структура Тенофовира в основном состоянии была оптимизирована на уровне теории B3LYP/MidiX.

Разница в энергии между орбиталями НОМО и LUMO определяется как запрещенная зона, определяющая твердость или мягкость молекулярных систем. Мы рассчитали энергии НОМО и орбиталей LUMO, а также электронные свойства молекулы Тенофовира, используя метод B3LYP/MidiX. Орбитали НОМО и LUMO указывают на пограничные молекулярные орбитали (FMOs), которые играют важную роль в химической стабильности, оптических свойствах, УФ-спектре и кинетической реактивности молекулярных структур [4]. Энергетические различия между орбиталями НОМО и LUMO определяются как энергетическая щель, определяющая твердость или мягкость молекулярных систем. Мы рассчитали энергии орбиталей НОМО и LUMO, а также электронные свойства молекулы Тенофовира с использованием уровня теории B3LYP/MidiX, и результаты расчетов представлены в таблице 1. Изображение орбиталей НОМО и LUMO показано на рисунке 1.

Таблица 1 – Расчетные электронные свойства Тенофовира с использованием уровня теории B3LYP/MidiX

Property	B3LYP
Electronic Energy (a.u.)	-1260.545
Dipole moment (Debye)	9.40
Point Group	C1
$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	-6.2
$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-0.84
Energy gap (eV)	5.36
Ionization potential, I (eV)	6.2
Electron affinity, A (eV)	0.84
Electronegativity, $\chi$ (eV)	3.52
Global hardness, $\eta$ (eV)	2.68
Chemical potential, $\mu$ (eV)	-3.52
Global electrophilicity, $\omega$ (eV)	2.31
Chemical softness, S (eV)	0.18

Карта MEP оптимизированной молекулы Тенофовира была рассчитана на уровне теории B3LYP/MidiX. Электростатический потенциал молекулы связан с электроотрицательностью и частичными зарядами различных атомов. Электрофильный и нуклеофильные реактивные участки молекулярной структуры также идентифицируются с помощью карты MEP.

Молекулярный докинг является важным инструментом для разработки лекарственных препаратов и молекулярной структурной биологии [5]. Целью молекулярного докинга является прогнозирование предпочтительного места связывания, аффинности и активности молекул лекарственных средств и их белковых мишеней. В настоящей работе исследования молекулярного докинга молекулы Тенофовира проводились против коронавируса 2019-nCoV с использованием программ HyperChem Professional 08, Molegro Molecular Viewer и SAMSON. Молекулярную основу взаимодействий между молекулой Коронавируса 2019-nCoV и Тенофовиром можно понять с помощью док-анализа и взаимодействий, наблюдаемых на рисунке 2.

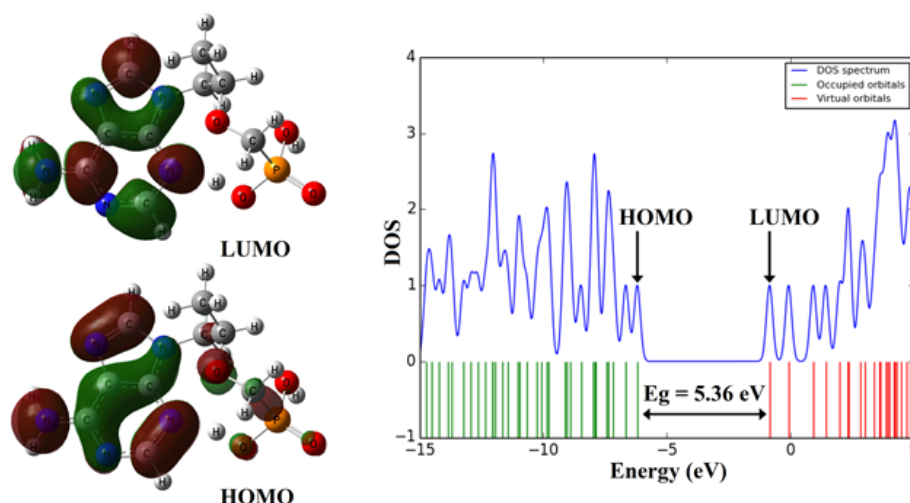


Рис. 1 – Форма орбиталей HOMO и LUMO и график DOS молекулы Тенофовира, рассчитанный по уровню теории B3LYP/MediX

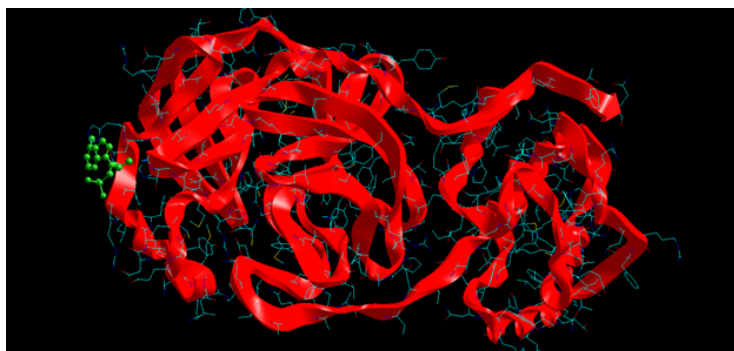


Рис. 2 – Взаимодействие Тенофовира с Коронавирусом 2019-nCoV

Было обнаружено 6 позиций, в которых происходит сильное взаимодействие между молекулой препарата Тенофовир и коронавирусом 2019-nCoV, что приводит к разрушению структуры белка. Лучшая позиция представлена здесь. Энергия связи для коронавируса 2019-nCoV и Тенофовира составляет -77,63 ккал/моль, что показывает хорошее сродство связывания между Тенофовиром и 2019-nCoV. Как видно из рисунка 3 и таблицы 2 образовалось восемь водородных связей между Arg 60, связанным с атомом O, и Ser 62, связанным с атомами N Тенофовира.

Кроме того, Ser 62, His 64, Asn 63 контактируют с отрицательно и положительно заряженной средой связывания Тенофовира (рис. 4, 5). Установлено, что Тенофовир проявляет лучшее сродство к 2019-nCoV по сравнению с другими известными противовирусными препаратами.

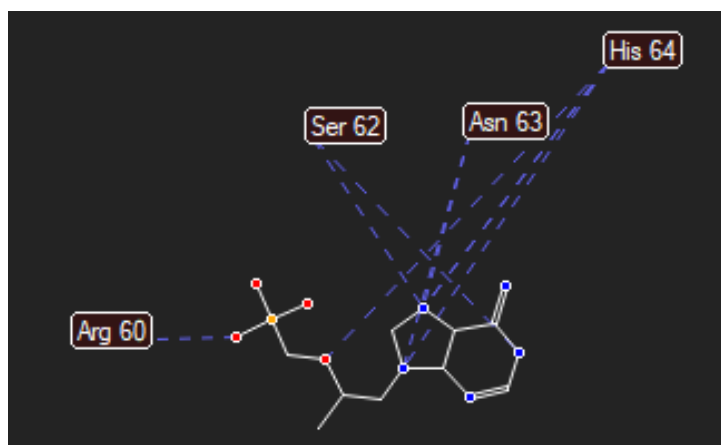


Рис. 3 – Водородные связи между Тенофовиром и Коронавирусом 2019-nCoV

Таблица 2 – Энергетические данные молекулярного докинга для упомянутого лиганда и водородной связи

Protein	Bonded residues	ID	Hydrogen bond	Bond distance (Å)	Binding energy (kcal/mol)
2019-nCoV	Arg	60	1	1.5028	-5.2473
2019-nCoV	Ser	62	1	1.6358	-6.2907
2019-nCoV	Ser	62	1	1.9311	-3.4003
2019-nCoV	Asn	63	1	1.4703	-2.9054
2019-nCoV	Asn	63	1	1.5554	-4.5941
2019-nCoV	His	64	1	1.9901	-3.0399
2019-nCoV	His	64	1	2.1143	-5.0754
2019-nCoV	His	64	1	2.3487	-7.2362

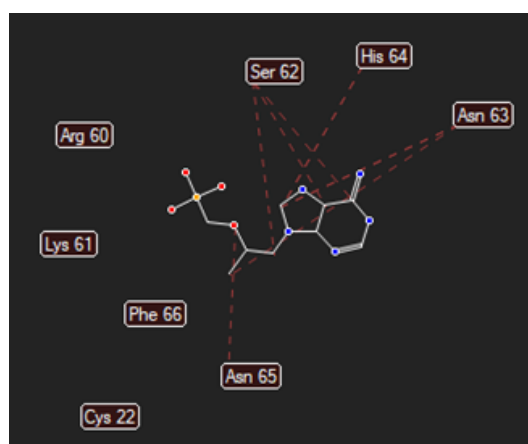


Рис. 4 – Стерические взаимодействия между Тенофовиром и Коронавирусом 2019-nCoV

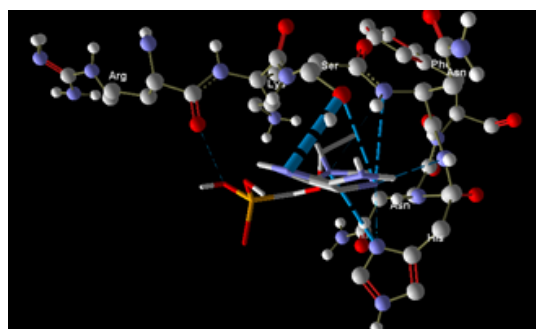


Рис. 5 – Молекулярный докинг Тенофовира с Коронавирусом 2019-nCoV

### Заклучение

Таким образом, было обнаружено 6 положений, в которых происходит сильное взаимодействие между молекулой препарата и вирусом, что приводит к разрушению структуры белка.

Между молекулой Тенофовира и Коронавирусом 2019-nCoV образовалось восемь водородных связей. А также между Ser 62, His 64, Asn 63 белка и молекулой Тенофовира возникают стерические взаимодействия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Sheikhi, M.* Interaction between new synthesized derivative of (E,E)-azomethines and BN(6,6-7) nanotube for medical applications: Geometry optimization, molecular structure, spectroscopic (NMR, UV/Vis, excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO investigations // *Sheikhi M, Shahab S, Filippovich L, Khaleghian M, Dikumar E, Mashayekhi M // Journal of Molecular Structure.* – 2017. – № 1146. – p. 881–888.
2. *Sheikhi, M.* Interaction between New Anti-cancer Drug Syndros and CNT (6, 6-6) Nanotube for Medical Applications: Geometry Optimization, Molecular Structure, Spectroscopic (NMR, UV/Vis, Excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO Investigation // *Sheikhi M, Shahab S, Khaleghian M, Kumar R // Applied Surface Science.* – 2018. – № 434. – p. 504–513.
3. *Sheikhi, M.* Adsorption Properties of the Molecule Resveratrol on CNT (8, 0-10) Nanotube: Geometry Optimization, Molecular Structure, Spectroscopic (NMR, UV/Vis, Excited State), FMO, MEP and HOMO-LUMO Investigations // *Sheikhi M, Shahab S, Khaleghian M, Hajikolaee FH, Balakhanava I, Alnajjar R // Journal of Molecular Structure.* – 2018. – № 1160. – p. 479–488.
4. *Sheikhi, M.* Adsorption Properties of the New Anti-cancer Drug Alectinib on CNT(6,6-6) Nanotube: Geometry Optimization, Molecular Structure, Spectroscopic (NMR, UV/Vis, Excited State), FMO, MEP and HOMO-LUMO Investigations // *Sheikhi M, Shahab S, Alnajjar R, Ahmadianarog M.* – *Journal of Cluster Science.* – 2019. – № 30. – P. 83–96.
5. *Sheikhi, M.* Investigation of the Adsorption Rubraca Anticancer Drug on the CNT(4,4-8) Nanotube as a Factor of Drug Delivery: A Theoretical Study Based on DFT Method // *Sheikhi M, Shahab S, Khaleghian M, Ahmadianarog M, Kumar R // Current Molecular Medicine.* – 2019. – № 19. – p. 473–486.

## ТРИАЗАВИРИН – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕАЗЫ М КОРОНАВИРУСА 2019-nCoV

## TRIAZAVIRIN AS A POTENTIAL PROTEASE M INHIBITOR OF CORONAVIRUS 2019-nCoV

**С. Н. Шахаб, Е. Н. Васюкевич**  
**S. Shahab, E. Vasyukevich**

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
г. Минск, Республика Беларусь  
elena.vasyukevich@tut.by  
Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Триазавирин – это синтезированный противовирусный препарат. Он исследуется на предмет потенциального применения против коронавируса 2019-nCoV. В данном исследовании молекулярная структура данной молекулы была исследована с использованием теории функционала плотности (DFT/B3LYP/MidiX) в газовой фазе. Также рассчитаны и представлены молекулярные HOMO-LUMO орбитали, энергии возбуждения и осцилляторные силы исследуемого соединения. Взаимодействие соединения Триазавирин с Коронавирусом проводилось методом молекулярного докинга.

Triazavirin is a synthesized antiviral drug. It is being investigated for potential use against the 2019-nCoV coronavirus. In this study, the molecular structure of this molecule was investigated using the density functional theory (DFT/B3LYP/MidiX) in the gas phase. Molecular HOMO-LUMO orbitals, excitation energies, and oscillatory forces of the compound under study are also calculated and presented. The interaction of the Triazavirin compound with the Coronavirus was carried out by molecular docking.

*Ключевые слова:* Триазавирин, ДФТ, Коронавирус 2019-nCoV, Докинг.

*Keywords:* Triazavirin, DFT, Coronavirus 2019-nCoV, Docking.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-1-371-374>

### Введение

Триазавирин – противовирусный препарат, синтезированный в России совместными усилиями Уральского федерального университета, Российской академии наук, Уральского центра биофармацевтических технологий