

Более низкий уровень тревожности детей, обучающихся в гимназии, вероятнее всего связан с тем, что они живут более свободно, взаимодействуют с большим количеством людей, ежедневно общаются с родителями, получают больше поддержки и внимания от членов семьи. Именно благоприятная психологическая обстановка в семье и близкие отношения с родителями закладывают фундамент крепкой и здоровой психики. Также положительно влияет возможность более разнообразного проведения досуга, занятия в кружках и спортивных секциях, соответствующих интересам ребенка.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Сосновикова, Ю. Е.* Психические состояния человека, их классификация и диагностика / Ю.Е. Сосновикова. – Нижний Новгород: Издательство Горьковского педагогического института, 2011. – 118 с.
2. *Ильин, Б. П.* Теория функциональной системы и психофизиологические состояния / Б.П. Ильин, Л.В. Куликов. – Санкт-Петербург: Питер, 2010. – 383 с.
3. *Хилько, М. Е.* Возрастная психология / М. Е. Хилько, М. С. Ткачева. – Москва: Юрайт, 2010. – 145 с.
4. *Микляева, А. В.* Школьная тревожность: диагностика, коррекция, развитие / А.В. Микляева, П.В. Румянцев. – Санкт-Петербург: Речь, 2004. – 248 с.
5. *Прохоров, А. О.* Методики диагностики и измерения психических состояний личности / А.О. Прохоров. – Москва: ПЕР СЭ, 2014. – 176 с.

## МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ PAR-1 РЕЦЕПТОРОВ ЧЕЛОВЕКА С МОЛЕКУЛОЙ ВОРАПАКСАРА

## MOLECULAR MODELING OF PAR-1 COMPLEXES OF HUMAN RECEPTORS WITH THE VORAPAXAR MOLECULE

**А. Д. Суняк, А. В. Бакунович**  
**A. Sinyak, A. Bakunovich**

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
г. Минск, Республика Беларусь  
nastenkasinyak@inbox.ru  
Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus  
nastenkasinyak@inbox.ru*

Ворапаксар (SCH 530348), синтетический аналог естественного вещества химбацина – первый представитель нового класса антиагрегантов – антагонистов протеаза-активируемого рецептора (PAR-1) тромбина.

Vorapaxar (SCH 530348) is a synthetic analogue of the natural substance himbacin, the first representative of a new class of antiplatelet antagonists of the protease-activated receptor (PAR-1) of thrombin.

*Ключевые слова:* Тромбоциты, тромбин, PAR-рецепторы, ворапаксар.

*Keywords:* Platelets, thrombin, PAR receptors, vorapaxar.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-1-331-334>

В последние годы все большее значение приобретают органические соединения, обладающие антитромбическими свойствами. Их используют при лечении гипертонической болезни и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Широкий спектр биологической и фармакологической активности дезагрегантов зависит от их химической структуры, а также от природы и положения заместителей. При этом, основа активности этих соединений связана с их взаимодействием с рецепторами, расположенными на поверхности тромбоцитов.

Рецепторы, активируемые протеазой (PAR), представляют собой рецепторы, связанные с G-белком, который с высокой чувствительностью обнаруживает протеазы во внеклеточной среде. PAR-1 состоит из семи трансмембранных сегментов (ТМ). Структура оставшегося N-концевого фрагмента и часть внутриклеточной петли ТМ2 не может быть смоделирована из-за слабой электронной плотности.

В отличие от типичного взаимодействия рецептор-агонист, взаимодействие PAR1 с его активатором – тромбином, осуществляется иначе: тромбин временно связывается с рецептором, расщепляя его, а затем диссоциирует. Активация тромбоцитов тромбином опосредована PAR-1 рецептором, от внеклеточного домена которого тромбин отщепляет N-концевой пептид с образованием нового N-конца (связанного лиганда), активирующего рецептор. Новый N-концевой участок затем функционирует, внутримолекулярно связываясь с трансмембранным спиральным пучком рецептора, стимулируя активацию G белка [1]. PAR1 и PAR4 напрямую связаны с Gq и G12/13

белками. При этом, лишь PAR1, но не PAR4, напрямую сопряжён с Gi белком. Воздействие на Gq белок приводит к активации фосфолипазы C $\beta$  (PLC $\beta$ ), передача сигналов на G12/13-белок активирует секрецию гранул посредством RhoA и стимулирует фосфорилирование цепей миозина при помощи Rho-киназы. Воздействие на Gi-белок, приводит к ингибированию аденилатциклазы, что приводит к снижению уровня cAMP в тромбоцитах. Протеолитическое расщепление связанного пептидного агониста рецептора необратимо разрушает PAR после его активации [2].

Идентификация эффективных антагонистов PAR является сложной задачей, поскольку низкомолекулярные соединения должны конкурировать с очень высокой локальной концентрацией связанного агониста, генерируемого протеолитическим расщеплением [3].

Ворапаксар (SCH50348) - пероральный конкурентный антагонист PAR-1, который ингибирует индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов [4]. Он представляет собой синтетический трициклический аналог 3-фенилпиридина, химбаина, растительного алкалоида, который был синтезирован и выделен в виде кристаллической соли для разработки лекарств и клинических исследований.

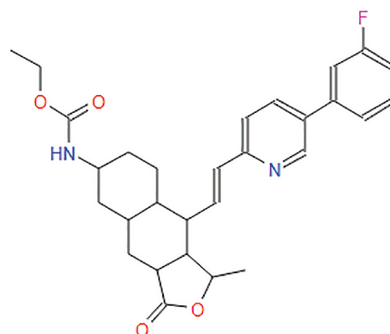


Рис. 1 – Химическая структура ворапаксара

Ворапаксар имеет небелковую природу, активен при приеме внутрь и быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, обладая высокой биодоступностью. Метаболизм препарата происходит в печени с участием изофермента цитохрома P450 3A4, поэтому одновременный прием мощных ингибиторов этого изофермента (например, рифампицина или кетоконазола) может влиять на антитромбоцитарный эффект ворапаксара [5]. Выводится ворапаксар преимущественно с калом и в небольшой степени (менее чем 5 %) - с мочой. Период полувыведения составляет 159-311 часов, антитромбоцитарный эффект остается в течение 4 недель после отмены.

#### Материалы и методы

Для визуализации результатов использован химический пакет ChemOffice2016, Molinspiration, Molegro Virtual Docker, PrankWeb. Для молекулярного моделирования использовали 3D структуру PAR-1 рецептора (pdb 3VW7) человека полученную методом рентгеноструктурного анализа. Из указанной структуры удаляли молекулы воды и фосфат-ионы и в расчетах учитывались только координаты атомов белковой части PAR-1. Оптимизация структуры ворапаксара проводилась в среде MM2 до достижения глобального минимума полной энергии. Для предсказания сайтов связывания лиганда и его непосредственного визуального анализа использовали веб-серверную программу PrankWeb. Моделирование молекулярного докинга осуществлялось с помощью пакета 1-Click Docking сервера MCULE. Molegro Virtual Docker использовали для изучения и анализа взаимодействия ворапаксара с PAR-1 путем и визуализации модели, определения активных центров и связывания с лигандом, а также оценки связей между ними. Для расчета биоактивности ворапаксара была использована программа Molinspiration.

#### Физико-химические показатели

Исходя из физико-химических показателей молекулы ворапаксара полученных из Molinspiration, коэффициент разделения (logP) равен 6,78; показатель молекулярной полярной площади составил 77,53; показатель молекулярной массы равен 492,59. Молекулярный объем вещества - 454,38.

Оптимизация молекулы ворапаксара осуществлялась в силовом поле MM2. Показатели оптимизированной молекулы составили: для сил ван-дер-Ваальса между парами атомов, которые разделены более чем тремя атомами – -3.6729; для сил ван-дер-Ваальса разделенных двумя атомами - 30.5076. Энергия диполь/дипольных взаимодействий составила -3.5530. Значение общей энергии для оптимизированной молекулы ворапаксара составило 28.8698 kcal/mol.

С помощью программы PrankWeb было обнаружено 5 сайтов связывания в молекуле PAR-1, которые были ранжированы по активности и вероятности связывания. Самый активный сайт имеет соответственно значения 17,66 и 0,664. Данный сайт находится в пределах данных аминокислот: Tyr183, Ala232, Gly233, Pro236, Leu237, Lys240, His255, Asp256, Val257, Leu258, Glu260, Thr261, Leu262, Leu263, Tyr267, Tyr270, Phe271, Phe274, Leu332, Leu333, His336, Tyr337, Leu340, Ser344, Ala349, Tyr350, Tyr353, Ile1078, Met1102, Val1103, Gly1110, Val1111, Ala1112, Lys1135.

Молекулярное моделирование комплекса ворапаксара с PAR-1 рецептором человека изображено на рисунке 2. Анализа полученной молекулярной модели показал, что молекула ворапаксара способна формировать водородные связи с Ala349, Val257, Leu258, Tyr337, а также стерические взаимодействия с Ala349, Leu332, Leu258, Val257, Gly233, Leu237, Tyr187, Tyr353, His336 (рисунок 3).

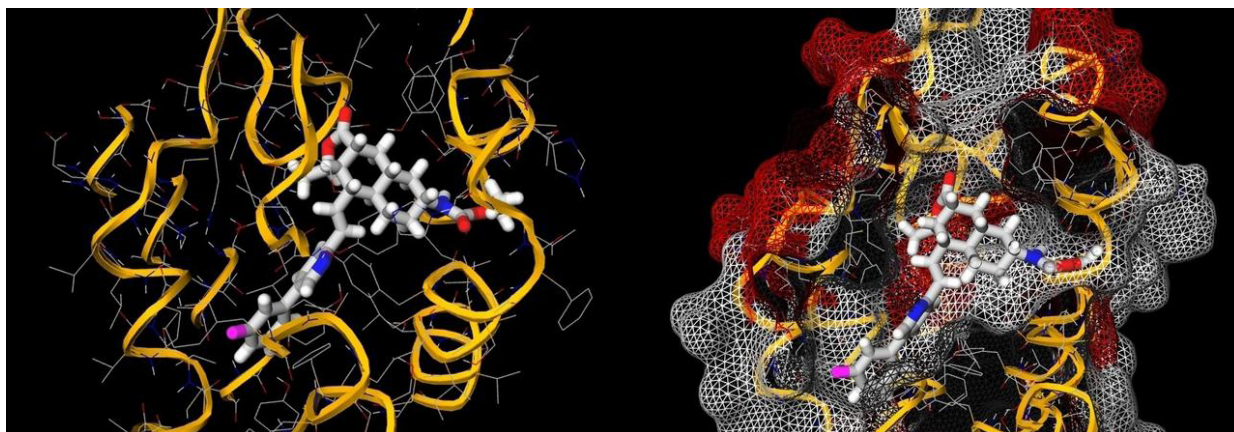


Рис. 2 – Модель комплекса PAR-1 рецептора человека с молекулой ворапаксара

Оценка связей между PAR-1 рецептором человека и молекулой ворапаксара показала, что энергия водородных связей и электростатических взаимодействий составила для Tyr337: -2,5, длина 2,66Å; Ala349: -0,87, длина 3,43Å; Val257: -0,1, длина 2,76Å; Leu258: 0,17, длина 2,28Å. Суммарная энергия комплекса составила – -178,074.

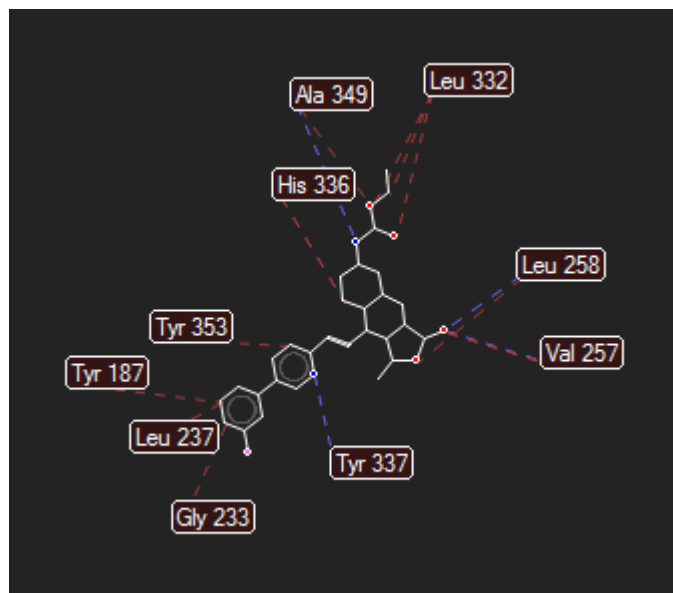


Рис. 3 – Водородные связи и стерические взаимодействия

### Оценка биоактивности Ворапаксара

Лекарственное сходство определяется сложным балансом различных молекулярных свойств и особенностей структуры, которые определяют, будет ли конкретная молекула является сходной с известными лекарственными средствами. Оценка биоактивности молекулы ворапаксара осуществлялась с помощью ресурса Molinspiration. Так, значение коэффициента меньше 0 говорит о том, что активность соединения низкая; значение от 0 до 0,2 – средняя, от 0,2 и выше - высокая.

Анализ структуры ворапаксара показал (таблица 1), что он имеет среднюю активность в качестве ингибитора киназ и модулятора ионного канала. А как лиганд для рецепторов сопряжённых с G-белком и ингибитора протеаз и других ферментов – высокую активность.

Анализ литературных данных показал, что ворапаксар имеет небелковую природу, являясь синтетическим аналогом естественного вещества химбацина. При молекулярном моделировании препарата с PAR-1 рецептором человека, было выявлено несколько активных центров в молекуле PAR-1, а также проведен молекулярный докинг молекулы ворапаксара в наиболее вероятном активном центре молекулы PAR-1. Проведенные исследования подтверждают вероятность взаимодействия PAR-1 с молекулой ворапаксара и, таким образом, возможность его

использования в качестве антитромботического препарата для профилактики инфаркта миокарда или заболеваний периферических артерий, а также для снижения тромботических сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 1 – Биологическая активность соединения

Биоактивность Ворапаксара	
Лиганд рецептора, сопряжённого с G-белком	0,76
Модулятор ионного канала	0,18
Ингибитор киназ	0,08
Ингибитор протеазы	0,45
Ингибитор ферментов	0,37

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. – Казань: ФЭН, 2000. – 367 с.
2. Vu, T. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation / T. Vu [et al.] // Cell. – 1991. – № 64. – P.1057–1068.
3. Ishii, K. Kinetics of thrombin receptor cleavage on intact cells. Relation to signaling / K. Ishii [et al.] // J Biol Chem. – 1993. – № 268. – P.9780–9786.
4. Martorell, L. Thrombin and protease-activated receptors (PARs) in atherothrombosis / L. Martorell [et al.] // Thromb Haemost. – 2008. – Vol.2, №99. – P.305–15.
5. Xia, Y. Discovery of a vorapaxar analog with increased aqueous solubility / Y. Xia [et al.] // - Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol.22, №20. – P.6676–79.

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF CERVICAL CANCER IN THE POPULATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

**Т. А. Снорко, В. А. Стельмах**  
**T. A. Snorko, V. A. Stelmakh**

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ  
г. Минск, Республика Беларусь  
snorkotatsiana@icloud.com  
Belarusian State University, ISEI BSU  
Minsk, Republic of Belarus*

Проанализирован ретроспективный анализ динамики эпидемиологических показателей, характеризующих заболеваемость и смертность в Республике Беларусь по причине рака шейки матки за период 2009–2017 гг. по данным статистических сборников Здравоохранения. Выявлены основные тенденции развития данного заболевания.

A retrospective analysis of the dynamics of epidemiological indicators characterizing morbidity and mortality in the Republic of Belarus due to cervical cancer for the period 2009–17 is analyzed according to statistical collections of Health Care. The main trends in the development of this disease have been identified.

*Ключевые слова:* рак, шейка матки, эпидемиология, заболеваемость, смертность.

*Keywords:* cancer, cervix, epidemiology, morbidity, mortality.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-1-334-337>

Рак шейки матки является единственным инфекционным злокачественным новообразованием у женщин. Предотвратить РШМ легче, чем любой другой вид онкологии, тем не менее, это заболевание занимает второе место по распространенности рака среди женщин во всем мире (после рака молочной железы). В Республике Беларусь злокачественными новообразованиями шейки матки ежегодно заболевают от 720 до 1 тыс. женщин (заболеваемость составляет 18,3 на 100 тыс. женщин).