

on the chemical and its intended application. However, I can offer a basic summary of the mechanism of action of thio-nucleoside derivatives in terms of antiviral and anticancer activity.

REFERENCES

1. World Health Organization (2017) The top ten causes of death. Retrieved October 27, 2017, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
2. Hanahan D and RA Weinberg (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100(1):57-70.
3. Hanahan D and RA Weinberg (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5):646-674.
4. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob J-J et al. (2012) The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *Journal of Translational Medicine* 10:85-85

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

QUANTUM CHEMICAL MODELING AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ANTICOAGULANTS

А. Д. Стефаненко, А. В. Бакунович

A. D. Stefanenko, A. V. Bakunovich

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени
А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь*

stefanenkodaniil1996@gmail.com, kbb@iseu.by

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

Число пациентов, которым требуется лечение антикоагулянтами, очень велико. Длительное использование антикоагулянтов показано пациентам с тромбозом глубоких вен и/или тромбоэмболией легочной артерии, а также при некоторых других состояниях. Применение антикоагулянтов связано с несомненным улучшением прогноза, предотвращением тромбоэмболических осложнений и уменьшением смертности пациентов.

The number of patients who require anticoagulant treatment is very high. Long-term use of anticoagulants is indicated for patients with deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism, as well as in some other conditions. The use of anticoagulants is associated with an undoubted improvement in prognosis, prevention of thromboembolic complications and a decrease in patient mortality.

Ключевые слова: гепарин, фондапаринукс, ривароксабан, варфарин, квантово-химическое моделирование, оральные антикоагулянты.

Keywords: heparin, fondaparinux, rivaroxaban, warfarin, quantum chemical modeling, oral anticoagulants.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-259-262>

Работа посвящена изучению физико-химических и биологических свойств антикоагулянтов: гепарина, фондапаринукса, ривароксабана и варфарина.

Антикоагулянты тормозящие появление нитей фибрина и способствуют прекращению роста уже возникших тромбов, противодействуя влиянию тромбина на фибрин. Их делят на две группы: антикоагулянты прямые (взаимодействующие непосредственно с факторами свертывания крови), эффективные *in vitro* и *in vivo* (гепарин, ривароксабан, фондапаринукс); антикоагулянты непрямые (антагонисты витамина К) – длительного действия, действуют только *in vivo* и после латентного периода (варфарин) [1].

Одним из наиболее распространенных препаратов в медицинской практике для профилактики и лечения тромбозов и эмболий является гепарин. Данный препарат связывается антитромбином III (АТ III), вызывает конформационные изменения в молекуле и ускоряет комплексообразование с серинпротеазами системы коагуляции; в результате блокируется тромбин, ферментативная активность активированных факторов IX – XII, плазмина и калликреина [1].

В плазме крови, гепарин находится в основном в связанном с белками состоянии, интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы, что является причиной изменчивого антикоагулянтного действия препарата. Гепарин снижает вязкость крови, уменьшает проницаемость сосудов, стимулированную брадикинином, гистамином и другими эндогенными факторами, и препятствует, таким образом, развитию стаза. Эффективность усиливается ацетилсалициловой кислотой, декстраном, тетрациклинами, фенилбутанолом, ибупрофеном, индометацином, варфарином, дикумарином (повышается риск кровотечений), ослабляется – сердечными гликозидами, антигистаминными препаратами, этакриновой кислотой [2].

Привлекательной мишенью для лечения тромботических состояний считают фактор Ха, который катализирует превращение протромбина в тромбин (фактор IIa). Одна молекула этого фактора вызывает образование более 1000 молекул тромбина. Ингибирование фактора Ха позволяет эффективно блокировать усиленное образование тромбина и его эффекты на свертывание крови и тромбоциты, но не влияет на существующие уровни фактора II в крови. Ривароксабан оказывает ингибирующее действие на фактор Ха и подавляет тромбообразование. Его механизм действия заключается в высокоселективном прямом ингибировании фактора свертывания крови Ха, что позволяет одновременно заблокировать как внешний, так и внутренний пути коагуляции и приостановить процесс тромбообразования. Ривароксабан не подавляет тромбин и не оказывает никакого влияния на тромбоциты. Это позволяет легко корректировать дозы в антикоагулянтной терапии и отслеживать коагуляцию, а также избегать ограничений в питании [3].

Фондапаринукс представляет собой синтетический пентасахарид, который так же, как и гепарин, соединяется с АТ III и многократно усиливает способность последнего связывать активированный X фактор свертывания крови. Избирательно связываясь с АТ III, фондапаринукс потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха антитромбином III. Нейтрализация фактора Ха прерывает каскад коагуляции, ингибирует генерацию тромбина и, следовательно, тромбообразование.

Еще одним антикоагулянтом, используемым для предотвращения образования тромбов в кровеносной системе, является варфарин. Он принадлежит к классу кумариновых антикоагулянтов. Варфарин действует, блокируя образование активной формы витамина К, который необходим для синтеза факторов свертывания крови в печени. Это приводит к тому, что кровь свертывается медленнее и становится менее склонной к образованию тромбов. Варфарин требует тщательного мониторинга и регулярных анализов крови для контроля времени свертывания крови, чтобы поддерживать его эффективную и безопасную дозу. Недостаточная доза может быть недостаточной для предотвращения тромбозов, а избыточная доза может привести к кровотечениям.

Объектом исследований служили структурные формулы антикоагулянтных препаратов, таких как: гепарин, ривароксабан, фондапаринукс и варфарин. Для вычисления геометрии молекул использовался метод молекулярной механики (ММ+) программного пакета Chem3D (PerkinElmer, США). С помощью интернет-ресурса Molinspiration были рассчитаны: объем молекул, площадь молекулярной поверхности, коэффициент разделения октанола и воды.

Для оценки сходства с лекарственным препаратом и определения химических и физических свойств, которые делают их вероятными перорально-активными лекарственными средствами, использовали правило пяти Липински (RO5). Правило описывает молекулярные свойства, важные для фармакокинетики лекарств в организме человека, включая их абсорбцию, распределение, метаболизм и выделение. RO5 гласит, что перорально активный препарат должен иметь не более одного нарушения следующих критериев:

- Не более 5 доноров водородной связи (HONH);
- Не более 10 акцепторов водородной связи (ON);
- Молекулярная масса менее 500 дальтон (М);
- Коэффициент распределения октанол/вода (log P) не превышает 5.

В результате исследования физико-химических свойств антикоагулянтов установлено, что ривароксана и варфарина удовлетворяют правилу Липински, а молекулы гепарина и фондапаринукса имеют ряд нарушений, таких, как превышение молекулярной массы и наличие более 10 акцепторов водородной связи. Кроме этого, у молекулы гепарина отмечается превышение по количеству возможных доноров водородной связи (таблица 1).

Таблица 1

Физико-химические свойства исследуемых препаратов

Препарат	LogP	М	ON	HONH
Гепарин	-6,72	1039,86	35	14
Варфарин	3,03	308,33	4	1
Ривароксабан	2,53	435,89	8	5
Фондапаринукс	-6,7	1498,19	52	9

Оценка биоактивности молекул осуществлялась с помощью ресурса Molinspiration. Так, если значение коэффициента меньше 0 – это говорит о том, что активность соединения низкая; значение от 0 до 0,2 – средняя, от 0,2 и выше – высокая. Результаты биологической активности представлены в таблице 2.

Таблица 2

Биологическая активность исследуемых препаратов

Биоактивность	Гепарин	Варфарин	Ривароксабан	Фондапаринукс
Лиганд GPCR	-3,13	-0,45	-0,05	-3,91
Модулятор ионных каналов	-3,66	-0,44	-0,3	-3,95
Ингибитор киназы	-3,64	-0,84	-0,39	-3,95
Лиганд ядерного рецептора	-3,6	-0,2	-0,47	-3,96
Ингибитор протеазы	-2,35	-0,09	0,44	-3,86
Ингибитор фермента	-2,97	0,08	0,04	-3,9

Так молекулы гепарина, варфарина, ривароксабана, фондапаринукса имеют низкую активность, как лиганды рецепторов, сопряженных с G-белками и в качестве ингибиторов киназ. Структура ривароксабана имеет высокую активность в качестве ингибитора протеаз, в отличие от гепарина, варфарина и фондапаринукса. Как ингибитор ферментов гепарин и фондапаринукс показали низкую активность, в то время, как варфарин и ривароксабан обладают средней активностью. Варфарин в отличие от ривароксабана имеет выше активность в качестве ингибитора ферментов.

Для расчета квантово-химических параметров была выбрана молекула ривароксабана, т.к. данное соединение обладает наиболее выраженной биологической активностью. Структура оптимизированной молекулы ривароксабана представлена на рисунке 1.

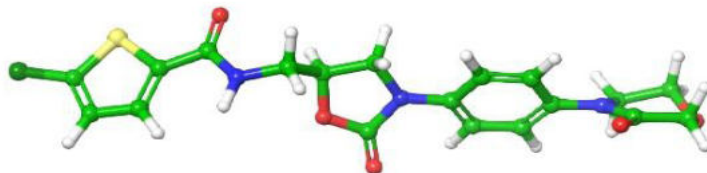


Рисунок 1 – 3D структура оптимизированной молекулы ривароксабана

Анализ пограничных молекулярных орбиталей играет важную роль в электронных и оптических свойствах. Высокое значение E_{HOMO} показывает способность соединения отдавать электроны, а низкое значение E_{LUMO} указывает на то, что соединение обладает большей склонностью к приему электронов.

Анализ молекулярных орбиталей соединений показал, все соединения обладают склонностью к приему электронов. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Электронные свойства молекулы ривароксабана

Электронные свойства	Значения
E_{HOMO} (eV)	-9,657
E_{LUMO} (eV)	-1,441
IP (eV)	9,657
EA (eV)	1,441
Eg (eV)	8,216
μ (eV)	-5,549
η (eV)	4,108
S (eV)	0,2443
χ (eV)	5,549
ω (eV)	3,747

HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) и LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) – это две молекулярных орбитали, которые играют важную роль в химических реакциях. HOMO – это самая высокая занятая молекулярная орбиталь, а LUMO – самая низкая не занятая молекулярная орбиталь. HOMO-1, LUMO+1 – это следующие по энергии молекулярные орбитали после HOMO и LUMO. Энергия HOMO для ривароксабана равна -9,657 eV, энергия HOMO-1 равна -9,958 eV; энергия LUMO составляет -1,441 eV, энергия LUMO+1 для ривароксабана равна -0,625 eV.

В работе рассчитаны полные электронные плотности для ривароксабана. Потенциал ионизации, сродство к электрону, электроотрицательность, электронный химический потенциал, электрофильность и химическая мягкость и результаты также представлены в таблице 3.

Потенциал ионизации (IP) определяется как количество энергии, необходимое для удаления электрона из молекулы. Сродство к электрону (EA) определяется как энергия, выделяемая при добавлении протона в систему. Электроотрицательность определяется как мера силы атома или группы атомов притягивать электроны к себе. Химическая мягкость (S) – это мера способности атома или группы атомов принимать электроны. Ширина запрещенной зоны (Eg) ривароксабана составляет 8,216 eV. Общая жесткость (η) – 4,108 eV. Жесткость может быть определена как свойство, которое измеряет как стабильность, так и реакционную способность. Общая жесткость соответствует энергетическому разрыву HOMO-LUMO. Молекула с небольшим энергетическим разрывом обладает высокой химической реактивностью, низкой кинетической стабильностью и является мягкой молекулой, в то время как твердая молекула обладает большим энергетическим разрывом. Индекс электрофильности (ω) представляет собой меру снижения энергии в связи с максимальным потоком электронов между донором и акцептором. Этот индекс измеряет склонность химических частиц принимать электроны. Сильный нуклеофил характеризуется более низким значением μ , ω , а сильный электрофил – высоким значением μ , ω .

Как правило, антикоагулянты назначаются на неопределенно долгий срок, в связи с чем высока вероятность возникновения клинических ситуаций, при которых встает вопрос о прекращении антикоагулянтного эффекта препарата. В настоящее время рекомендуется отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам в связи с их достоинствами – лучшим профилем безопасности, фиксированной дозировкой, меньшим количеством пищевых взаимодействий. Несомненными достоинствами также являются быстрое начало, прогнозируемое окончание действия и отсутствие необходимости в рутинном лабораторном мониторинге.

Анализ проведенных расчетов показал, что, хоть молекула ривароксана и обладает более выраженной биологической активностью по сравнению с гепарином, варфарином и фондапаринуксом, но, все же, ее антиоксидантные свойства выражены слабо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Graff, J. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment / J. Graff, S. Harder // Clin Pharmacokinet. – 2013. – Vol. 3 – P. 243-254.
2. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. – 2-е изд. – Казань: ФЭН, 2000. – 367 с.
3. Rosenberg, A. Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban / A. Rosenberg // J Manag Care Spec Pharm. – 2017. Vol. 3, № 2. – P. 2-5.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИВИНИЛСПИРТОВОЙ ПЛЁНКИ С ПОЛИАНИЛИНОМ И ОКСИДОМ ТИТАНА В ОТНОШЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КУЛЬТУР

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF POLYVINYL ALCOHOL FILM WITH POLYANILINE AND TITANIUM OXIDE AGAINST DIFFERENT BACTERIAL CULTURES

Е. Е. Скидан, Н. В. Богданова

L. Skidan, N. Bogdanova

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени
А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
skidanlizaveta@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В работе проведена оценочная проверка ПВС плёнки с полианилином и оксидом титана на антибактериальную активность в отношении различных бактериальных культур.

In this work, an evaluation test of polyvinylalcohol film with polyaniline and titanium oxide for antibacterial activity against different bacterial cultures was carried out.

Ключевые слова: антибактериальная активность, полианилин, оксид титана, пенициллин, диско-диффузионный анализ.

Keywords: antibacterial activity, polyaniline, titanium oxide, penicillin, disk diffusion analysis.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-262-265>

В настоящее время антибиотикорезистентность является глобальной проблемой, связанной с недостаточным контролем инфекционных заболеваний, малой осведомленностью населения о вреде бесконтрольного применения антибиотических препаратов. Многие микроорганизмы развивают устойчивость к веществам, обладающим антибактериальной активностью. Чем больше микроорганизмов развивают устойчивость к антибиотикам, тем больше растет потребность в новых сильных антибактериальных веществах. Поэтому перед учеными стоит задача поиска и разработки новых антибактериальных веществ.

Проводятся исследования антибактериальной активности наночастиц серебра, а также материалов на основе полианилина и поливинилового спирта. В дальнейшем такие вещества могут быть использованы в различных отраслях медицины, пищевой промышленности, химической промышленности. Плёнки на основе поливинилового спирта также могут использоваться в медицине в качестве гидрогелевых композиций при лечении ран. Их использование позволяет повысить эффективность лечения длительно незаживающих ран. При помощи гидрогелевых повязок можно воздействовать на механизмы раневого процесса, предотвращая негативное влияние инфекций и гипоксии.