



ВЕСТНИК

**Башкирского государственного
медицинского университета**

сетевое издание

ISSN 2309-7183

Специальный выпуск № 1



Специальный выпуск № 1, 2020
vestnikbgmu.ru

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВЕСТНИК

Башкирского государственного медицинского университета

сетевое издание
Специальный выпуск № 1, 2020

Редакционная коллегия:

Главный редактор: член-корр. РАН, проф. Павлов В.Н. – ректор Башкирского государственного медицинского университета (Уфа).

Зам. главного редактора: проф. Нартайлаков М.А. (Уфа)

Члены редакционной коллегии:

проф. Ахмадеева Л.Р. (Уфа); проф. Валишин Д.А. (Уфа); проф. Верзакова И.В. (Уфа); проф. Викторова Т.В. (Уфа); проф. Галимов О.В. (Уфа); проф. Гильманов А.Ж. (Уфа); проф. Гильмутдинова Л.Т. (Уфа); проф. Еникеев Д.А. (Уфа); проф. Загидуллин Н.Ш. (Уфа); проф. Катаев В.А. (Уфа); к.м.н. Кашаев М.Ш. (Уфа); проф. Мавзютов А.Р. (Уфа); проф. Малиевский В.А. (Уфа); проф. Минасов Б.Ш. (Уфа); проф. Моругова Т.В. (Уфа); проф. Новикова Л.Б. (Уфа); проф. Сахаутдинова И.В. (Уфа); доц. Цыглин А.А. (Уфа).

Редакционный совет:

Член-корр. РАН, проф. Аляев Ю.Г. (Москва); проф. Бакиров А.А. (Уфа); проф. Вишневский В.А. (Москва); проф. Викторов В.В. (Уфа); проф. Гальперин Э.И. (Москва); проф. Ганцев Ш.Х. (Уфа); академик РАН, проф. Долгушин И.И. (Челябинск); академик РАН, проф. Котельников Г.П. (Самара); академик РАН, проф. Кубышкин В.А. (Москва); проф. Мулдашев Э.Р. (Уфа); проф. Созинов А.С. (Казань); член-корр. РАН, проф. Тимербулатов В.М. (Уфа); академик РАН, проф. Чучалин А.Г. (Москва); доц. Шебаев Г.А. (Уфа).

Состав редакции сетевого издания «Вестник Башкирского государственного медицинского университета»:

зав. редакцией – к.м.н. Насибуллин И.М.

научный редактор – к.филос.н. Афанасьева О.Г.

корректор-переводчик – к.филол.н. Майорова О.А.

Сборник 85-й
Всероссийской научной конференции с международным
участием студентов и молодых ученых
«Вопросы теоретической и практической медицины»,
посвященной 90-летию Университета

г. Уфа, 06-07 апреля, 2020

2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника, 2014г.
3. Кривошапкин А.Л., Некрасов А.Д., Семин П.А. Грыжа поясничного межпозвонкового диска: минимально инвазивная хирургия и альтернативная локомоция. Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2014.
4. Назаренко Г.И., Черкашов А.М., Шевелев И.Н. и др. Эффективность одномоментного выполнения микродискэктомии и радиочастотной денервации межпозвонковых суставов в сравнении с микродискэктомией у пациентов с грыжами межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2014. 76(6). 4-8.
5. Хабиров Ф.А. Клиническая вертеброневрология, Казань: Медицина, 2018.

УДК 57.024

А. Ф. Марцинкевич, Г. О. Уселёнок, В. С. Феоктистова, Я. С. Марцинкевич
АНАЛИЗ ДВУМЕРНЫХ БИНАРНЫХ «ОТПЕЧАТКОВ ПАЛЬЦЕВ» ПРОДУКТОВ
КОНДЕНСАЦИИ АЦЕТАЛЬДЕГИДА И НЕКОТОРЫХ ПСИХОАКТИВНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ

Кафедра общей и клинической биохимии, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск

Резюме: в работе представлены результаты кластеризации продуктов конденсации ацетальдегида и некоторых психоактивных соединений по характеристикам строения. Согласно полученным результатам наименьшим сходством обладает тетрагидроканнабинол, а наибольшим морфин и кетамин.

Ключевые слова: алкоголь, ацетальдегид, сальсолинол.

A. F. Martsinkevich, H. O. Usialionak, V. S. Feaktsistava, Y. S. Martsinkevich
ANALYSIS OF TWO-DIMENSIONAL BINARY FINGERPRINTS OF ACETALDEHYDE
CONDENSATION PRODUCTS AND CERTAIN PSYCHOACTIVE COMPOUNDS

Department of General and Clinical Biochemistry, Vitebsk State Medical University, Vitebsk

Abstract: the paper presents the results of acetaldehyde condensation products and certain psychoactive compounds clustering according to the characteristics of the structure. According to the results obtained, tetrahydrocannabinol, which is superior to morphine and ketamine, has the least similarity.

Keywords: alcohol, acetaldehyde, salsolinol.

Актуальность: этанол по химическому строению является весьма простым соединением, которое знакомо человечеству издревле, что, учитывая его доступность, зачастую выливается в пагубное пристрастие. Учитывая социальную важность и, к сожалению, распространенность алкогольной зависимости среди всех слоев населения, данная проблема находится в приоритете многих исследователей. Вместе с тем, изучение злоупотребления алкоголем, на взгляд авторов, зачастую носит механистический характер: подавляющее большинство работ направлены на оценку методов лечения и реабилитации, что, несомненно, важно, однако оставляет без должного внимания биохимические аспекты алкоголизма. Метаболизм этанола в организме человека достаточно хорошо изучен и представляет собой поэтапное превращение сперва в ацетальдегид, а затем в ацетил-КоА, который, в свою очередь, утилизируется в цикле трикарбоновых кислот. В этой цепочке химических реакций зачастую опускается важная особенность ацетальдегида, а именно его высокая реакционная активность по отношению к аминосоединениям, к числу которых можно отнести дофамин и серотонин. Продукт конденсации ацетальдегида и дофамина называется сальсолинол и обладает структурным сходством с исходным соединением, сохраняя, возможно, и его биологическую активность. При конденсации же с серотонином образуется 6-ОН-МТВС (6-гидроксиметилтетрагидро- β -карболин), представитель группы соединений, несущих психоактивные свойства.

Ранее нами были проведены исследования сальсолинола [1,2], и, не смотря на теоретическую форму проделанных изысканий, результаты позволяют предположить, что его биологические свойства могут реализовываться не только через нативные белки-мишени дофамина, но и через ряд новых, не свойственных для дофамина. Поиск новых мишеней – длительный процесс, опирающийся на трехмерное молекулярное моделирование лиганд-белковых взаимодействий, которое, в свою очередь, требует значительных затрат времени и усилий. С целью оптимизации научного поиска могут использоваться менее точные, но и менее трудоемкие инструменты, такие как моделирование свойств соединения исходя из его характеристик – молекулярной массы, липофильности, количества ароматических связей и прочее. В некотором роде характеристики химической структуры являются предикторами биологической активности, что и может быть использовано с целью предсказания последней. Подсчет тех или иных типов связей, связей между различными элементами является вычислительно простой задачей, однако для крупных молекул позволяет получить набор характеристик, достаточно однозначно идентифицирующих строение. Вследствие этого такие характеристики иногда называются «отпечатками пальцев».

Установление новых биологических мишеней может выполняться путем анализа структурного сходства между исследуемой молекулой и молекулой с известной активностью. Так, например, объединив представителей различных классов психоактивных соединений и продукты конденсации ацетальдегида, можно получить информацию об их подобии как с точки зрения строения, так и возможного биологического действия.

Цель исследования: анализ двумерных бинарных «отпечатков пальцев» продуктов конденсации ацетальдегида и некоторых психоактивных соединений.

Материалы и методы: для анализа использовались двумерные бинарные «отпечатки пальцев» для следующих соединений: амфетамин (психостимулятор), ЛСД25 и псилоцибин (психоделик), кетамин (диссоциатив), морфин (опиат), ТНС (тетрагидроканнабинол), метилтетрагидро- β -карболин-3 карбоновая кислота (3МТВС), метилтетрагидро- β -карболин (МТВС), 6-гидроксиметилтетрагидро- β -карболин (6ОН-МТВС) – продукты конденсации ацетальдегида и триптофана, триптамина и серотонина соответственно, тетрагидропапаверолин – продукт конденсации дофамина и дофальдегида, сальсолинол и изосальсолинол – продукты конденсации ацетальдегида и дофамина, а также продукты конденсации ацетальдегида с нор- и эpineфрином.

Расчет показателей строения осуществлялся с использованием инструментов, предоставляемых виртуальной лаборатории вычислительной химии [6].

Анализ данных проводили при помощи кластеризации на основе пакета прикладных программ R 3.5.2 [5]. Иерархическую кластеризацию выполняли в евклидовом пространстве по методу Варда.

Результаты и обсуждение: графические результаты выполненного анализа представлены на рисунке 1:

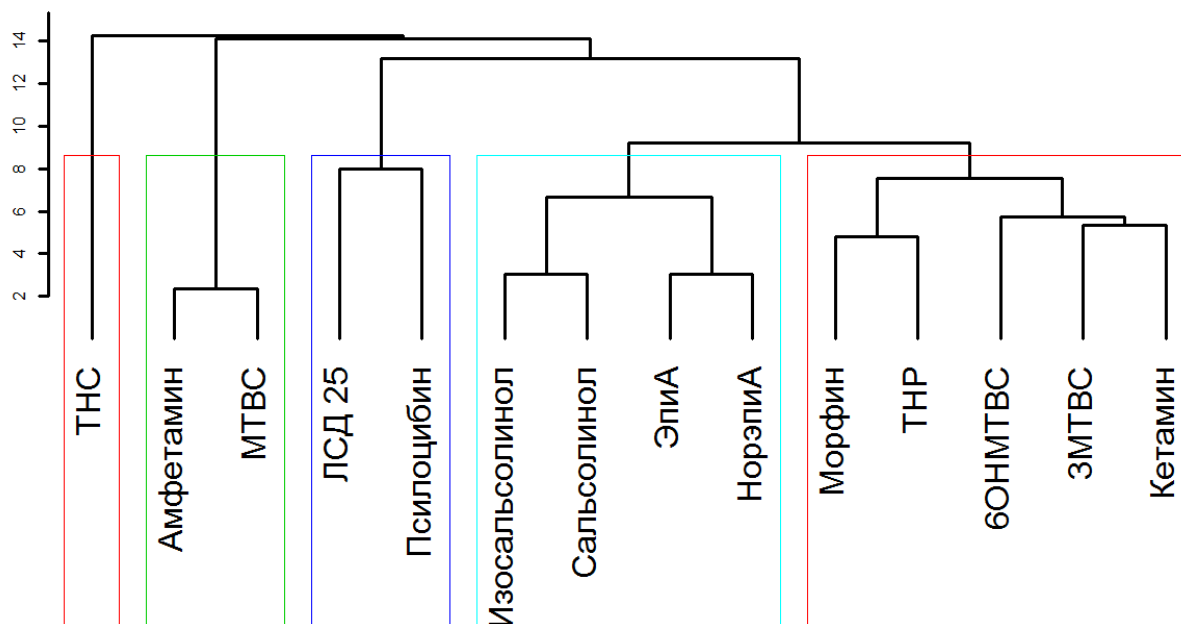


Рис. 1. Результаты иерархической кластеризации

Согласно полученным результатам, исследуемые соединения образуют 5 относительно крупных кластеров. В первый входит тетрагидроканнабинол, имеющий с иными соединениями наименьшее сходство. Второй сформирован амфетамином и метилтетрагидро- β -карболином, третий содержит ЛСД и псилоцибин, в четвертом находятся изсальсолинол и сальсолинол, продукт конденсации ацетальдегида с нор- и эpineфрином, пятый образован морфином и тетрагидропапаверолином, 6-гидрокси метилтетрагидро- β -карболином, метилтетрагидро- β -карболин-3 карбоновой кислотой и кетамин.

Важно заметить, что результаты кластеризации в целом соответствует действительности. Состоянию интоксикации этанолом нехарактерны признаки употребления каннабиноидов, однако могут присутствовать и психостимулирующие реакции, свойственные амфетамину, и диссоциативное состояние, присущее кетамину, а схожесть с морфином может объяснить высокую наркогенность этилового спирта.

Из перечисленного наиболее интересным представляется схожесть метаболитов ацетальдегида с кетамин, так как среди прочих психоактивных соединений он обладает относительно уникальным механизмом действия, направленным на NMDA-рецепторы [3].

Также любопытно указать на то, что и производные β -карболина [4] и кетамин [7] рассматривались в свое время как соединения, пригодные для лечения алкогольной и наркотической зависимости.

Результаты настоящего исследования носят теоретический характер, но, вместе с тем, дают предпосылки к проведению более глубоких исследований. Так, например, следующим

шагом авторы предполагают выполнение моделирования трехмерного взаимодействия продуктов конденсации ацетальдегида и NMDA-рецепторов.

Заключение и выводы:

- Показано сходство продуктов конденсации ацетальдегида и некоторых психоактивных соединений.
- Показано, что тетрагидроканнабинол имел наименьшее структурное сходство с другими психоактивными соединениями и продуктами конденсации альдегида.

Список литературы:

1. Марцинкевич А. Ф., Уселёнок Г. О., Буянова С. В. Средство сальсолинола и продуктов его дегградации к дофаминовому транспортеру // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 71-й научно-практической конференции студентов и молодых учёных. Витебск. 2019. С. 927-929.
2. Уселёнок Г. О., Марцинкевич А. Ф., Буянова С. В. Молекулярная динамика взаимодействия сальсолинола и серотонинового транспортера // Механизмы развития патологических процессов и болезней, их фармакологическая коррекция: тезисы докладов I Научно-практической интернет-конференции с международным участием. Харьков. 2018. С. 244-245.
3. Adams H. A. Mechanisms of action of ketamine // *Anaesthesiol Reanim.* 1998. № 23. P. 60-63.
4. Fekkes D., Bernard B. F., Cappendijk S. L. Norharman and alcohol-dependency in male Wistar rats // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004. № 14. P. 361-366.
5. The R Project for Statistical Computing [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.r-project.org>. – (date of access: 01.01.2020).
6. Virtual Computational Chemistry Laboratory [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.vcclab.org/lab/edragon>. – (date of access: 01.01.2020).
7. Vranjkovic O., Winkler G., Winder D. G. Ketamine administration during a critical period after forced ethanol abstinence inhibits the development of time-dependent affective disturbances // *Neuropsychopharmacology.* 2018. № 43. P. 1915-1923.