

СТУДЕНЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА XXI ВЕКА

IV ФОРУМ МОЛОДЕЖНЫХ НАУЧНЫХ ОБЩЕСТВ

Материалы XIX международной
научно-практической конференции студентов
и молодых ученых и IV Форума
молодежных научных обществ



23-24 октября,
2019 года

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

СТУДЕНЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА XXI ВЕКА

IV ФОРУМ МОЛОДЕЖНЫХ НАУЧНЫХ ОБЩЕСТВ

Материалы XIX международной научно-практической конференции
студентов и молодых ученых
и IV Форума молодежных научных обществ

23-24 октября 2019 года

ВИТЕБСК, 2019 г.

УДК 61:378378:001 “XIX”
ББК 5я431+52.82я431
С 88

Рецензенты:

С.А. Кабанова, В.В. Кугач, С.П. Кулик, И.М. Лысенко, О.Д. Мяделец,
И.В. Самсонова, В.М. Семенов, Г.И. Юпатов

Редакционная коллегия:

А.Т. Щастный (редактор),
И.В. Городецкая, Н.Г. Луд, С.А. Сушков, О.М. Хишова, Ю.П. Чернявский

С 88 Студенческая медицинская наука XXI века. IV Форум молодежных научных обществ : материалы XIX междунар. науч.-практ. кон. студентов и молодых ученых и IV Форума молодеж. науч. обществ (Витебск, 23-24 окт. 2019 г.) / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск : ВГМУ, 2019. – 1180 с.

ISBN 978-985-466-967-0

В сборнике представлены материалы докладов, прочитанных на научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Сборник посвящен актуальным вопросам современной медицины и включает материалы по следующим направлениям: «Медико-биологические науки», «Хирургические болезни», «Здоровая мать – здоровый ребенок», «Внутренние болезни», «Сердечно-сосудистые заболевания», «Инфекции», «Общественное здоровье и здравоохранение, гигиена и эпидемиология», «Стоматология», «Лекарственные средства», «Социально-гуманитарные науки», «Здоровый студент – здоровый врач – здоровая нация».

В сборник включены также материалы IV Форума молодежных научных обществ.

ISBN 978-985-466-967-0

**УДК 61:378378:001 “XIX”
ББК 5я431+52.82я431**

© УО “Витебский государственный
медицинский университет”, 2019

ПРЕДСКАЗАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ САЛЬСОЛИНОЛА ПО ОТНОШЕНИЮ К КАННАБИНОИДНЫМ РЕЦЕПТОРАМ ПЕРВОГО ТИПА

Марцинкевич А.Ф. (ст. преподаватель),

Уселёнок Г.О. (ст. преподаватель),

Марцинкевич А.С. (1 курс, военно-медицинский факультета)

Научный руководитель: к.б.н. Марцинкевич А.Ф.

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Аннотация: в настоящей работе проведено исследование связи количественных характеристик строения различных лигандов и их активности по отношению к каннабиноидным рецепторам первого типа (CB1). Полученная модель логистической регрессии имела приемлемые показатели точности, специфичности и чувствительности. На основании расчетов показано, что сальсолинол способен связываться с рецепторами CB1.

Ключевые слова: сальсолинол, каннабиноидный рецептор, QSAR.

Введение. Алкогольная зависимость является одной из древнейших и, в то же время, распространенных проблем современной наркологии. Не смотря на то, что злоупотребление алкоголем существует с незапамятных времен, непосредственно о механизме формирования зависимости известно немного: подавляющее количество работ посвящены последствиям, но не причине данного заболевания. Как правило первопричиной считают молекулу этилового спирта, которая косвенно или напрямую служит активатором для рецепторов дофамина и ГАМК. Предполагается, что этанол способен изменить вязкоэластичные свойства липидного бислоя, окружающего дофаминовый рецептор, таким образом, чтобы понизить порог его активации. Для рецептора ГАМК же предполагается прямая активация посредством взаимодействия с этанолсвязывающим участком.

Вместе с тем, у данной теории существует ряд недостатков. Так, например, не объясняется, почему изменение микровязкости при белковых липидов приводит к активации рецептора, а не к обратному процессу, не учитывается факт того, что этанол склонен образовывать ди- и тримеры, а также сложные многомoleкулярные кластеры [1], которые достаточно стабильны и значительно крупнее одиночной молекулы, вследствие чего вряд ли смогут выполнять роль лиганда. Также неучтенным оказывается то, что после попадания в организм человека алкоголь практически сразу же начинает преобразовываться в ацетальдегид и без повторного введения его концентрация будет снижаться, в то время как степень опьянения возрастает.

Ацетальдегиду зачастую отводится роль исключительно продукта деградации, обуславливающего симптоматику похмелья и отравления. Вместе с

тем, достаточно давно известно, что ацетальдегид способен конденсироваться с многими нейромедиаторами, такими как дофамин, серотонин и катехоламины, продуцируя аддукты схожего строения. Одним из таких аддуктов является сальсолинол – продукт конденсации ацетальдегида и дофамина, влияющий, исходя из наших предыдущих исследований, на работу дофаминовой и опиоидной системы [2, 3]. Существует также мнение, что рецептор эндогенных каннабиноидов может быть перспективной мишенью для лекарственных средств, направленных на борьбу с алкогольной зависимостью, но количество исследований в данной области крайне мало, что, на наш взгляд, является упущением.

Вместе с тем, первым шагом к моделированию лиганд-белковых взаимодействий является количественная оценка связи «структура-активность», которая, как минимум, поможет предположить перспективность последующей работы. В то время как эксперименты *in vivo* являются весьма дорогостоящими и занимают продолжительное время, компьютерное моделирование способно дать теоретическое обоснование тем или иным предположениям. Таким образом, настоящее исследование является продолжением предыдущих и ставит своей целью изучение возможности взаимодействия сальсолинола и каннабиноидных рецепторов первого типа.

Материалы и методы исследования. Исходным набором данных служили сведения об активности различных соединений по отношению к каннабиноидным рецепторам первого типа, полученные из базы данных Национальной медицинской библиотеки США [4]. Всего было исследовано 3998 активных и 218 неактивных молекул. Все соединения проходили через процедуру расчета дескрипторов строения и топологии, которые впоследствии использовались для построения логистической регрессии. Модель оценивали при помощи ROC-анализа, кросс-валидации и коэффициентов псевдо- R^2 МакФедден и Крэгга-Улера.

Статистическая обработка данных и их графическое представление осуществлено при помощи комплекса программ R [5]. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Оценка построенной в результате исследования модели множественной логистической регрессии при помощи ROC-анализа дала следующие результаты:

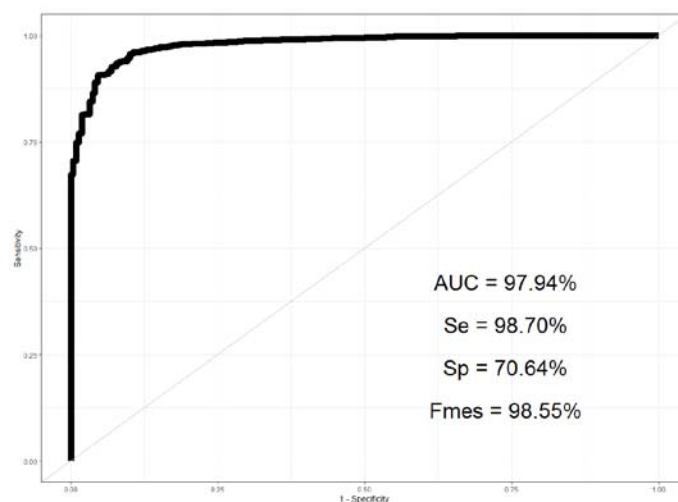


Рисунок 1. ROC-кривая для полученной логистической регрессии

Важно отметить, что не смотря на относительно невысокое значение специфичности (70,64%), чувствительность (способность определять истинно положительные случаи) составила 98,70%. Точность, оцененная в ходе кросс-валидации по методу k-fold была равна 95,10%. Тест максимального правдоподобия показал, что полученная модель статистически значимо ($p < 0,0001$) отличается от модели без предикторов. Коэффициент псевдо- R^2 МакФедден был равен 64,91%, Крэгга-Улера – 69,44%.

Таким образом, была показана пригодность модели для предсказания наличия у соединения активности по отношению к рецепторам CB1. Затем дескрипторы были рассчитаны для сальсолинола и использованы в качестве предикторов в модели. Согласно полученному результату сальсолинол с вероятностью в 83,64% обладает сродством к рецепторам CB1. В целом, это может расцениваться как стимул для продолжения исследований в данном направлении.

Выводы. В ходе исследования была построена и провалидирована модель логистической регрессии, описывающая характеристики строения молекулы и вероятность того, что данное соединение будет активно по отношению к каннабиноидным рецепторам первого типа. Согласно полученным результатам сальсолинол с вероятностью в 83,64% будет обладать указанными свойствами.

Список литературы:

1. Provencal, R. A. Hydrogen Bonding in Alcohol Clusters: A Comparative Study by Infrared Cavity Ringdown Laser Absorption Spectroscopy / R. A. Provencal [et al.] // J. Phys. Chem. A. – 2000. – № 104. – P. 1423-1429.
2. Уселёнок, Г.О. Молекулярное моделирование связывания сальсолинола с дофаминовым транспортером / Г.О. Уселёнок, Я.С. Марцинкевич, А.Ф. Марцинкевич // Будущее фундаментальной и прикладной науки: проблемы и перспективы: сборник научных статей по материалам Второй международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых / под общ. ред. Н.П. Коробковой. – М.: Глобальное партнерство, 2018. – С. 57-59.

3. Молекулярное моделирование взаимодействия сальсолинола с опиоидным μ -рецептором / Г. О. Уселёнок [и др.] // «Интернаука»: научный журнал. – 2018. – № 9(43). – С. 6-8.

4. Protein summary: Cannabinoid receptor 1 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/protein/AAI00969>. – Date of access: 10.09.2019.

5. The R Project for Statistical Computing [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.r-project.org>. – Date of access: 10.09.2019.