

## Литература

1. Little B., Wagner P. and Mansfeld F. (1991), "Microbiologically influenced corrosion of metals and alloys", International Materials Reviews, vol. 36, Issue 1, pp. 253-272. <https://doi.org/10.1179/IMR.1991.36.1.253>
2. Javed M. A., Neil W. C., McAdam G. and Wade S.A. (2017), "Effect of sulphate-reducing bacteria on the microbiologically influenced corrosion of ten different metals using constant test conditions", International Biodeterioration & Biodegradation, no. 125, pp. 73-85; <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2017.08.011>
3. Stepanenko, I.B. (2018), «The impact of the oil refining industry on the ecology of the Perm Region», Innovation and investment, no.1, pp.133-135
4. N. Yu. Lisovenko, D. G. Chemadurov, S. Yu. Balandina, R. R. Makhmudov. Antinociceptive And Antimicrobial Activity of 1-Substituted 4,4,4-Trichlorobutane-1,3-Diones. Pharmaceutical Chemistry Journal (2017) 51 (3). 191-192; <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1580-9>].
5. Blinkova L.P., Matjusha G.V., Semenov S.A., Gorobets O.B. Method of technical lubricant protection from micromycete effect RU2 177 497 C1
6. Moiseeva L.S., Kondrova O.V. Biocorrosion of oil and gas field equipment and chemical methods of its suppression. Protection of metals(2005) 41 (4). 417-426; <https://doi.org/10.1007/s11124-005-0054-8>

## КОМБИНИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА И DFT ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ МОЩНОГО АНТАГОНИСТА H1

Моргун В.В., Валиева Р.М., Исина Ж.А., Қилыбай М.Ә.

Карагандинский университет им. Е.А.Букетова, ул. Университетская 28,  
г.Караганда, 100028, Республика Казахстан

В данном исследовании речь пойдет о рецепторе гистамина-1 (H1R), который принадлежит к семейству родопсин-подобных рецепторов, связанных с G-белком, экспрессируемых в клетках, которые опосредуют аллергии и другие патофизиологические заболевания. Для облегчения аллергических симптомов антагонисты H1R являются терапевтическими препаратами, из которых наиболее часто назначают препараты второго поколения, такие как: Цетиризин, Лоратадин, Гидроксизин и Акривастин. Чтобы понять их силу, связывающую близость и взаимодействие мы использовали молекулярную стыковку и квантово-химические исследования (индуцированная стыковка и расчет квантово-химических дескрипторов). В этом исследовании также представлена сила связывания H1R с его известными антогонистами. Среди приведенных выше препаратов, гидроксизин продемонстрировал наилучшую аффинность связывания лиганда, рассчитанную как -140.491 ккал/моль. Хотя фармакологическое действие известных ингибиторов уже установлено, они

могут отличаться от их реактивности, на что мы также обратили внимание в нашем исследовании по прогнозированию реактивности лекарственных средств.

### Расчет MM/GBSA

Файлы исследуемых молекул были введены в программу Prime (Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017) для расчета свободной энергии связи с использованием подхода MM/GBSA (обобщенная модель Борна с учетом доступной поверхности), который представляет собой метод, основанный на физике, который вычисляет энергии силового поля в неявном растворителе связанных и несвязанных молекул, участвующих в процессе связывания. Энергия связи MM/GBSA рассчитывается по уравнению:

$$\Delta G_{\text{связывания}} = \mathcal{E}_{\text{комплекс}} - \mathcal{E}_{\text{белок}} - \mathcal{E}_{\text{лиганд}}$$

### Квантово-химические расчеты

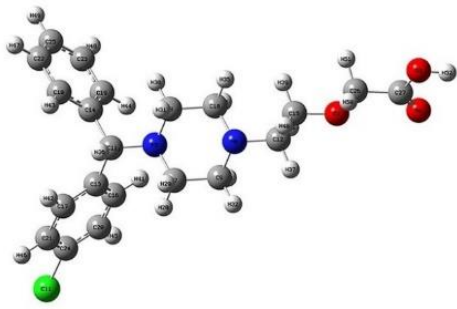
Квантово-химические расчеты были выполнены с использованием теории функционала плотности (DFT) с методом B3LYP с использованием базисного набора 6-31G [d, p] в программе Gaussian. Электронная энергия, энтальпия и свободная энергия Гиббса, а также стехиометрия выбранных лекарств приведены в таблице 1. ВЗМО, НСМО, энергия разрыва, дипольный момент этих лекарств приведены в таблице 2. Оптимизированная структура, графики ВЗМО и НСМО приведены на рис. 1 и 2 соответственно. Самая низкая энергия разрыва была обнаружена для акривастина, которая, по расчетам, составила 0,05823 эВ.

Таблица 1. Электронная энергия, энтальпия, свободная энергия Гиббса в Хартри

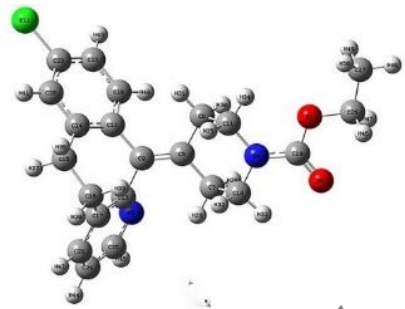
Название препарата	Стехиометрия	Электронная энергия(эВ)	Энтальпия	Свободная энергия Гиббса
Цетиризин	$C_{21}H_{25}ClN_2O_3$	- 1670.674	- 1610.216	- 1610.302
Лоратадин	$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$	- 1572.396	- 1571.959	- 1572.04
Гидроксизин	$C_{21}H_{27}ClN_2O_2$	- 1536.634	- 1536.158	- 1536.243
Акривастин	$C_{22}H_{24}N_2O_2$	-1112.668	-1112.225	1112.306

Таблица 2. Энергия ВЗМО и НСМО в атомной единице, энергия разрыва и дипольный момент в Дебае

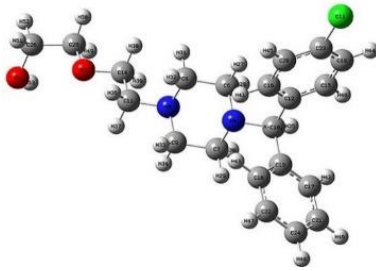
Название препарата	ВЗМО	НСМО	Энергия разрыва	Дипольный момент
Цетиризин	- 0.21913	- 0.02237	0.19676	3.921
Лоратадин	- 0.22145	- 0.03411	0.18735	2.285
Гидроксизин	- 0.21655	- 0.02201	0.19454	2.559
Акривастин	-0.12481	-0.06658	0.05823	2.809



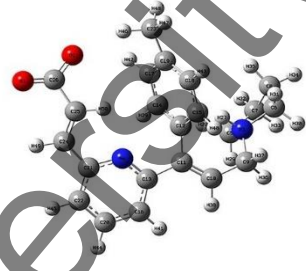
Цетиризин



Лоратадин

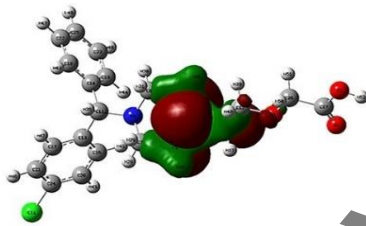


Гидроксизин

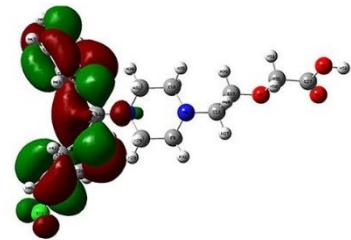


Акривастин

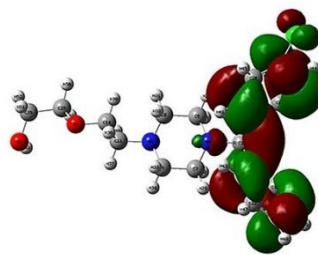
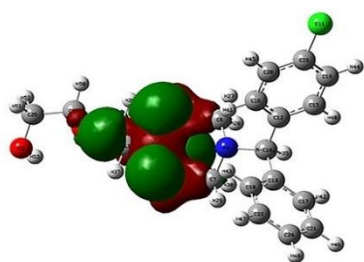
Рис. 1 Оптимизированные структуры выбранных лекарств



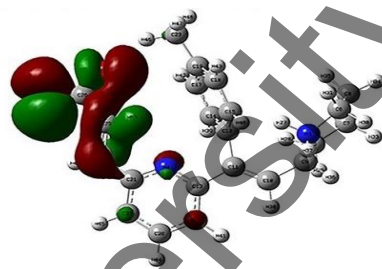
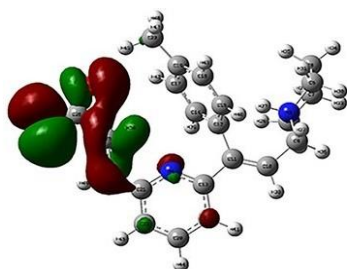
ВЗМО и НСМО цетиризина



ВЗМО и НСМО лоратадина



ВЗМО и НСМО гидроксизина



ВЗМО и НСМО акривастина

Рис. 2 Графики ВЗМО и НСМО. Положительная электронная плотность обозначается красным цветом, а зеленый цвет указывает на отрицательную электронную плотность.

### Моделирование индуцированной стыковки и ММ/GBSA расчет

При индуцированном докинге как лиганды, так и рецепторы являются гибкими. Стыковка, индуцируемая скольжением, обладает дополнительными функциями уточнения для расширенного уточнения и прогнозирования конфигурационных изменений в активном центре рецептора и минимизации повторной стыковки. Положения лигандов ранжируются по шкале скольжения в эмпирической функции, которая приблизительно соответствует свободной энергии связывания лиганда. Наилучшая аффинность связывания с лигандом наблюдалась для гидроксицина, которая, по расчетам, составила -140.491 ккал/моль. Подробная информация о результатах стыковки и данные приведены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты индуцированной подгонки и связывания ММ/GBSA  $\Delta G$  в ккал/моль

Название препарата	Показатель скольжения	ММ/GBSA $\Delta G$ (ккал/моль)
Цетиризин	- 11.522	- 47.834
Лоратадин	- 12.233	- 63.840
Гидроксизин	- 12.076	- 140.491
Акривастин	-10.769	-89.457

Заключение. В результате нашего исследования мы обнаружили общие участки связывания остатков H1R, которые участвуют во взаимодействии с приведенными нами препаратами. Было также показано, что эти активные центры ингибируются предложенным нами антагонистом H1R. Среди выбранных нами препаратов, гидроксизин продемонстрировал наилучшее сродство к связыванию. Основываясь на этом, данное исследование завершается твердым убеждением в том, что использование гидроксизина считается сравнительно более эффективным и терапевтически более значимым средством лечения аллергических симптомов, опосредованных H1R.

## **ИНТЕРПОЛИМЕРНЫЕ РЕАКЦИИ НЕИОННЫХ ПОЛИМЕРОВ И ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ**

Мун Г.А.

Казахский национальный университет им. аль-Фараби

Интерполимерные реакции поликарбоновых кислот с неионогенными полимерами в водных растворах на протяжении многих лет неизменно привлекают пристальное внимание исследователей [1-4]. В значительной степени это обусловлено тем, что продукты таких взаимодействий - интерполимерные комплексы (ИПК), сформированные кооперативной системой водородных связей – по-существу, представляют собой новый класс высокомолекулярных соединений, обладающих ценными в научном и практическом отношении свойствами, заметно отличающимися от свойств исходных полимерных компонентов. Наряду с этим кооперативные реакции комплементарных макромолекул в растворах открывают широкие перспективы для модификации полимеров и получения на их основе нового типа полимерных материалов, кроме того, такие процессы широко реализуются в природе и играют огромную роль в живых организмах.

Механизм формирования ИПК является достаточно сложным и зависит от множества внешних и внутренних факторов, определяющих стабильность и структуру поликомплексов. Однако, несмотря на интенсивные исследования в этом направлении, до постановки настоящей работы оставался неясным или дискуссионным целый ряд важных аспектов, касающихся закономерностей влияния таких факторов как рН среды, температура, ионная сила, гидрофильно-гидрофобный баланс макроцепей на процесс комплексообразования неионных полимеров с поликарбоновыми кислотами. В данной статье систематизированы и обобщены результаты фундаментальных исследований в области межмакромолекулярных реакций и ИПК, проводимых авторами с сотр. на химическом факультете КазНУ им. аль-Фараби в течение последних 20 лет.

Процессы образования ИПК характеризуются рядом критических явлений, проявляющихся в существенной зависимости свойств системы от