

который разрушает  $\beta$ -лактамовое кольцо большинства пенициллинов). Более высокая антибактериальная активность нуклеозида 2-Cl-ara-A в отношении бактериальной культуры E.coli по сравнению с таковой для гетерооснования 2-Cl-A свидетельствует о том, что определенную роль в биологическую активность 2-Cl-ara-A вносят, как модифицированное гетероциклическое основание, так и углеводный фрагмент.

## СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНО-СТЫКОВОЧНЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЫ [1-(2',3',5'-ТРИ-О-АЦЕТИЛ- $\beta$ -D-РИБОФУРАНОЗИЛ)-4-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)]УРАЦИЛА С ЛИМФОЦИТ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ КИНАЗОЙ LCK 1QPC

Шахаб С.Н., Ханчевский М.А., Квасюк Е.И.

УО «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Актуальность.** Lck (англ. Lymphocyte kinase (Lck)) — протеин из группы тирозинкиназ, фосфорилирующий тирозиновые остатки клеточных белков-мишеней в Т-лимфоцитах. Молекулы Lck ассоциируются с цитоплазматической частью ко-рецепторов CD4 и CD8 в Т-хелперах и Т-киллерах, соответственно, и вовлечены в передачу сигнала от Т-клеточного рецептора. При взаимодействии Т-клеточного рецептора со специфическим антигеном происходит активация Lck, которая фосфорилирует внутриклеточные участки ко-рецептора CD3 и  $\zeta$ -субъединицы Т-клеточного рецептора, что в дальнейшем приводит к их взаимодействию с другой цитоплазматической тирозинкиназой ZAP-70. Каскад фосфорилирования тирозина, инициированный Lck завершается внутриклеточной мобилизацией ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) и активацией важных сигнальных каскадов в лимфоцитах.

В связи с этим поиск лекарственных препаратов, стимулирующих активацию важных сигнальных каскадов в функционировании лимфоцитов, является актуальным для профилактики ВИЧ-инфекций.

**Ключевые слова:** лимфоцит-специфическая киназа 1QPC, молекулярное моделирование, докинг, лимфоциты.

**Цель исследования.** Синтез и молекулярно-стыкочный анализ [1-(2',3',5'-три-О-ацетил- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(1,2,4-триазол-1-ил)]урацила.

**Материалы и методы.** При осуществлении синтеза соединений использовались сухие и перегнанные растворители. Контроль за полнотой протекания реакций и чистотой выделяемых продуктов осуществляли методом ТСХ на алюминиевых пластинках со слоем силикагеля Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck, Германия). В качестве элюента использованы смеси хлороформа и метанола в разных соотношениях. Визуализация соединений осуществлялась просмотром пластинок в ультрафиолетовом свете или с использованием цветной реакции после опрыскивания пластинки 0,2% спиртовым раствором нафторезорцина в присутствии серной кислоты с последующим ее прогревом при 90–100°C. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР записан для раствора соединения в дейтеродиметилсульфоксиде на приборе Bruker Avance 500 с рабочей частотой 500 МГц. Химические сдвиги приведены в δ-шкале по отношению к сигналу тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Сигналы остаточных протонов DMSO-d<sub>6</sub> наблюдались при 2,50 м. д. Для описания типа наблюдаемых в спектрах сигналов применялись следующие сокращения: с = синглет, д = дублет, дд = дублет дублетов, м = мультиплет.

Масс-спектр регистрировался с помощью хромато-масс-спектрометрической системы Waters с диодно-матричным (Waters 2998) и масс-спектрометрическим одноквадрупольным (Waters micromass ZQ) детекторами.

Химическая структура белка 1QPC взята из базы 3D структур белков: <https://www.rcsb.org/>. Из 6 предложенных структур, имеющих разрешение от 1 до 2 Å, выбрана молекула 1QPC с разрешением 1.80 Å. Выбранная модель очищена от низкомолекулярных соединений, включенных в структуру белка. Для расчета стартовой геометрии выбран метод Amber99 программного пакета HyperChem 08 [1–2]. Для оптимизации геометрии белка выбраны следующие параметры: Algorithm – Steepest Descent, RMS gradient – 0.1 kcal/mol, maximum cycles – 23775.

**Результаты исследования и их обсуждение.** К охлажденной до 0–4°C смеси уридина (U1) (6 г, 24,6 ммоль), уксусного ангидрида (9 мл, 9,7 г, 95 ммоль) и диметиламинопиридина (0,1 г, 0,8 ммоль) в 70 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли триэтиламин (14 мл, 10,2 г, 100 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 30 мин к ней добавляли 20 мл этилового спирта и упаривали растворитель на ротационном испарителе при 40°C. Остаток три раза соупаривали с этиловым спиртом, растворяли в 100 мл хлороформа и обрабатывали раствором натрия бикарбоната. Раствор в хлороформе отделяли, промывали водой и высушивали

добавлением безводного натрия сульфата. Раствор фильтровали и упаривали в вакууме до постоянного веса. Получали 7,1 г (83%) чистого согласно тонкослойной хроматографии пенообразного порошка триацетата (U2).

К раствору 1,2,4-триазола (3,3 г, 47,8 ммоль) в 30 мл ацетонитрила при перемешивании и охлаждении до 0–4°C добавляли хлорокись фосфора (1 мл, 1,64 г, 10,6 ммоль) и триэтиламин (6,7 мл, 4,8 г, 48 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, и к образовавшемуся три(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фосфиноксиду добавляли раствор триацетата уридина (U2) (2 г, 5,7 ммоль) в 15 мл ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 18 ч и отфильтровывали выпавший в осадок 1,2,4-триазол. Фильтрат упаривали, остаток растворяли в 100 мл хлороформа и обрабатывали водой. Раствор в хлороформе сушили добавлением безводного натрия сульфата, фильтровали и упаривали до постоянного веса. Получали 2 г (79%) чистого согласно данным тонкослойной хроматографии триазолида (U3) в виде аморфного порошка, который кристаллизовали из этилового спирта.

Для 1-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-4-(1,2,4-триазол-1-ил)урацила (U3) спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 9.47 с, (1H, C5-H, триазол); 8.49 д, (1H, J = 5.0 Гц, C6-H, урацил); 8.44 с, (1H, C3-H, триазол); 7.10 д, (1H, J = 5.0 Гц, C5-H, урацил); 6.04 д, (1H, J = 5.0 Гц, C1'-H); 5.57 дд, (1H, J = 5.0 Гц, C2'-H); 5.39 дд, (1H, J = 5.0 Гц, C3'-H); 4.41 м, (2H, C4'-H и C5'-H); 4.32 м, (1H, C5''-H); 2.11 с, (6H, 2CH<sub>3</sub>); 2.08 с, (3H, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр (m/z, MH<sup>+</sup>): 422.2.

В ходе проведения расчетов найдены 9 возможных комплексов, имеющих значения полных энергий от -3406.0418 до -1811.4550 kcal/mol. Из полученных комплексов выбор сделан в пользу комплекса, имеющего наибольшее количество межмолекулярных водородных связей и стерических взаимодействий.

**Выводы.** Осуществлен синтез [1-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-4-(1,2,4-триазол-1-ил)]урацила (U3), структура которого подтверждена методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектроскопии.

Установлено, что между молекулами 1QPC и U3 образуются прочные водородные связи и стерические взаимодействия. Полная энергия данной системы составляет -3406.0418 kcal/mol.

В результате проведенного анализа можно предположить, что образование водородных связей и стерических взаимодействий между молекулой [1-(2',3',5'-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-4-(1,2,4-триа-

зол-1-ил)]урацила и лимфоцит-специфической киназой Lck 1QPC способно привести к активации важных сигнальных каскадов в лимфоцитах.

### Литературы

1. Sheikhi M. New derivatives of (E,E)-azomethines: design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their applications: experimental and theoretical investigations // J. of Molecular Structure. – 2018. – Vol. 1152. – P. 368–385.

2. Shahab S. Synthesis, geometry optimization, spectroscopic investigations (UV/Vis, excited states, FT-IR) and application of new azomethine dyes // J. of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1148. – P. 134–149.

## ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ СОНОГРАФИЧЕСКИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ БЛОКАДЫ ПОЛОВОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИГАМЕНТ-ИНДУЦИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Юрковский А.М., Письменникова Е.И., Назаренко И.В.

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Актуальность.** Синдром боли в нижней части спины (синдром БНЧС), индуцированный лигаментозом задней длинной крестцово-подвздошной и/или крестцово-бугорной связки, может сопровождаться болевым паттерном, имитирующим нейропатию полового нерва – например, в случае компримирования ответвлений заднего крестцового сплетения между дорсальной поверхностью крестцово-подвздошного сочленения и короткими крестцово-подвздошными связками, задним крестцовым гребнем с задней длинной крестцово-подвздошной связкой, крестцово-бугорной связкой изнутри и листком грудопоясничной фасции снаружи [1, 2]. Также не исключено и сочетание лигамент-индуцированного синдрома боли в нижней части спины с истинной нейропатией полового нерва.

При этом отсутствуют какие-либо критерии, позволяющие с уверенностью разграничить указанные патологические состояния. Из чего и проистекает необходимость проведения диагностической блокады. Однако с таким способом верификации, точнее, с его результатами, не все однозначно: к примеру, A. Kale et al. (2019) приводят данные,