

ВОРФОЛОМЕЕВА В.В., ВАСИЛЬЕВ П.М., СПАСОВ А.А., КУЗНЕЦОВА В.А., КОВАЛЕВА А.И., ЯНАЛИЕВА Л.Р., БУТОВ Г.М., БУРМИСТРОВ В.В., ЛЫСЫХ Б.А.

ВолгГМУ; ВПИ ВолгГТУ, Волгоград, Россия

ПОИСК ИНГИБИТОРОВ РЕАКЦИИ МАЙЯРА МЕТОДОМ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОГО QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЯ

Цель: поиск методом квантово-химического QSAR-моделирования ингибиторов реакции Майяра среди новых производных адамантана и имидазола.

Материалы и методы: в качестве модельной реакции выбрана реакция с метилглиоксалем. Данные по структуре и активности 10 референсных ингибиторов реакции Майяра взяты из оригинальной базы данных. Расчет квантово-химических характеристик выполнен методом PM7 в программе MOPAC2012. В программе Statistika 6.0. получено регрессионное уравнение, включающее полную энергию реакции ΔG и разность энергий высших заполненных орбиталей продуктов и реагентов $\Delta E_{\text{НОМО}}$ ($R=0,911$, $p<2,1 \cdot 10^{-3}$). Антигликирующую активность 15 новых соединений изучали *in vitro* в концентрации 10^{-3} М и 10^{-4} М флуоресцентным методом в растворе 0,2% бычьего сывороточного альбумина и 18% глюкозы в буфере PBS (pH=7,4). После добавления веществ смесь инкубировали при 60°C в течение 1 сут. Показателем ингибирующей активности служило отношение интенсивности флуоресценции опытной и контрольной проб. Препаратом сравнения служил аминугуанидин.

Результаты: по прогнозу из 15 новых соединений 14 должны проявлять антигликирующую активность. Экспериментальное изучение этих 14 веществ показало, что 13 из них являются активными: 8 сопоставимы с препаратом сравнения, 5 активнее аминугуанидина. Таким образом, точность поиска *in silico* ингибиторов реакции Майяра в ряду производных адамантана и имидазола составила 92,9%. Коэффициент корреляции Спирмена расчетных и экспериментальных оценок наличия активности $R_s=0,6814$ ($p<5,2 \cdot 10^{-3}$).

Выводы: метод квантово-химического QSAR-моделирования может быть использован для поиска *in silico* новых ингибиторов реакции Майяра среди производных адамантана и имидазола. Найдено 13 соединений, сопоставимых или превышающих по активности препарат сравнения аминугуанидин. Точность поиска активных веществ составила 92,9%. Исследование выполнено в ВолгГМУ за счет гранта РФФ (проект № 14-25-00139).