

**Сборник тезисов докладов  
Пятой Междисциплинарной  
конференции  
«Молекулярные и  
Биологические аспекты  
Химии, Фармацевтики и  
Фармакологии»**

**Судак, Крым, Российская Федерация**

**15-18 сентября 2019 года**

УДК 54+615  
ББК 24+52.8я43  
С23

Сборник тезисов докладов Пятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М. : Издательство «Перо», 2019. – 261 с.

ISBN 978-5-00150-465-8

Конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» является преемницей серии Междисциплинарных Симпозиумов по Медицинской, Органической и Биологической Химии (МОБИ-Хим), в программу которых в 2017 г. была добавлена фармацевтическая тематика (МОБИ-ХимФарма) и которые прошли в Крыму в 2014, 2015, 2017 и 2018 г.г. В этом году участники конференции также получают возможность обсудить различные фармакологические вопросы. МОБИ-ХимФарма заняла заметное место среди национальных мероприятий, направленных на обсуждение широкого спектра проблем, связанных с разработкой инновационных лекарств. Высокий уровень научной программы МОБИ-ХимФарма подтверждается регулярной поддержкой проведения мероприятия со стороны Российского фонда фундаментальных исследований и профильных коммерческих организаций. Программа МОБИ-ХимФарма2019 интегрирует ряд областей знаний, включающих прежде всего медицинскую химию, синтетическую органическую химию, фармакологию, фармацевтику, молекулярную биологию, ряд других биологических и медицинских дисциплин.

В настоящем Сборнике представлены результаты, полученные научными коллективами России, Монголии и других стран в последние годы и относящиеся к тематике МОБИ-ХимФарма2019.

Для преподавателей, научных работников, аспирантов и студентов химических, биологических и медицинских специальностей.

ISBN 978-5-00150-465-8

## **УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ**

## ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНЫХ ФРАКЦИЙ ПЛОДОВ ВИТЕКСА СВЯЩЕННОГО (*VITEX AGNUS-CASTUS L.*)

Г.В. Адамов, А.И. Радимич, И.А. Лупанова, О.Л. Сайбель

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»*

В настоящее время поисковые исследования новых природных соединений с целью разработки на их основе эффективных и безопасных лекарственных средств остается актуальным направлением современной фармацевтической науки. Первостепенным этапом создания лекарственного растительного препарата является проведение скрининга, направленного на выявление групп веществ или индивидуальных соединений, обуславливающих фармакологический эффект растительного сырья. Полученные при этом данные позволяют обосновывать механизм действия, оценивать риски возникновения побочных реакций, разрабатывать методики стандартизации и устанавливать критерии качества нового лекарственного средства.

Перспективным объектом научных исследований является древовидный кустарник семейства Вербеновые (*Verbenaceae*) – витекс священный (*Vitex agnus-castus L.*), плоды которого используются в качестве лечебных средств при нарушениях менструального цикла и предменструальной дисфункции в традиционной и народной медицине многих стран, а также включены в Европейскую фармакопею 9.0.

Целью настоящей работы служило выявление фракции биологически активных веществ (БАВ), обладающей наибольшей дофаминэргической активностью в опытах *in vitro* и характеристика ее химического состава.

**Материалы и методы.** В качестве сырья использовали высушенные плоды витекса священного, заготовленные в Республике Македония в 2017 году. Фракции БАВ были получены путём экстракции сырья спиртом этиловым, концентрированием полученных извлечений до водного остатка и последовательной обработкой его хлороформом, этилацетатом, бутанолом с последующим осаждением углеводов. Каждую фракцию упаривали досуха и использовали для анализа.

Оценку дофаминэргических свойств осуществляли с применением тирозингидроксилазной специфической биотест-системы в условиях опытов *in vitro*, позволяющей выявлять вещества, обладающие непосредственным средством к дофаминэргической нейромедиаторной системе.

### **Результаты и обсуждение.**

В результате экстракции и фракционирования были получены пять фракций БАВ различной полярности. Определено соотношение фракций по массе, которое составило: хлороформная – 25 %, этилацетатная – 9 %, бутанольная – 17 %, водная – 28 % и углеводная – 21 %.

Оценка дофаминэргического действия полученных фракций показала, что наибольшей активностью обладает этилацетатная. Из данной фракции в ходе дальнейших исследований методом колоночной хроматографии были выделены четыре индивидуальных соединения и идентифицированы методом ЯМР-спектроскопии: два вещества, относящиеся к классу флавоноидов – лютеолин-7-глюкозид и витексин, а также два вещества из группы иридоидов – агнузид и аукубин.

**Выводы.** Установлено родство соединений, присутствующих в этилацетатной фракции, к тирозингидроксилазе, что указывает на роль дофаминовой нейромедиаторной системы в молекулярном механизме действия БАВ плодов витекса священного. В дальнейшем, с учетом полученных данных, исследования будут продолжены в направлении разработки способа получения стандартизованной субстанции из данного растительного сырья.

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИНИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА

Н.А. Аксенова<sup>1,2</sup>, А.Б. Соловьева<sup>1</sup>, Н.Н. Глаголев<sup>1</sup>, А.Ф. Ванин<sup>1</sup>, П.С. Тимашев<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ химической физики им. Н.Н.Семенова РАН

<sup>2</sup>Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup>ФГУ НИИЦ Кристаллография и Фотоника РАН

Интерес к короткоживущим биологически активным простым молекулам, в частности оксиду азота и активным формам кислорода (АФК) связан с тем, что такие соединения выполняют функцию регуляторов на различных уровнях организации живых организмов [А.Ф. Ванин. Динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами. Физикохимия, биология, медицина. М., Ижевск. 2015, 219 с.; S. Magder. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? Crit.Care. 2006. Vol. 10:208]. Оксид азота (NO) – многофункциональная сигнальная молекула, управляющая внутриклеточными и межклеточными процессами в животных, бактериальных и растительных организмах и оказывающая как промотирующее (регуляторное, защитное), так и ингибирующее действие на метаболизм. В свою очередь, АФК являются необходимым компонентом жизнедеятельности клеток и организма в целом и фактически составляют отдельную систему в организме, участвующую как в ряде физиологических функций, так и во многих патологических процессах. В настоящее время установлено, что активные формы кислорода и азота участвуют в развитии патологий, связанных с окислительным стрессом, в том числе атеросклероза, ишемической болезни сердца, нейродегенеративных заболеваний, катаракты, рака, диабета. Неслучаен и медицинский интерес к оксиду азота и АФК. Так, в методе фотодинамической терапии (ФДТ) используется свойство хлориновых фотосенсибилизаторов генерировать при освещении синглетный кислород ( $^1O_2$ ), одну из форм АФК. Метод ФДТ используют для лечения онкологических заболеваний, а также длительно незаживающих ран, ожогов (антибактериальная ФДТ). Кроме того, в настоящее время активно развивается другое направление лечения ран – NO-терапия, основанная на использовании экзогенного оксида азота, получаемого при помощи воздушно-плазменного аппарата.

Среди источников оксида азота наиболее интенсивно исследуются динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиолсодержащими лигандами. Такие комплексы способны выступать в качестве доноров  $NO^\bullet$  и  $NO^+$  и определять не только цитотоксические, но и регуляторно-регенеративные процессы.

Известно, что взаимодействие оксида азота и его производных с активными формами кислорода приводит к образованию реакционноспособных метаболитов оксида азота - пероксинитрита, диоксида азота,  $NO_2Cl$ , являющимися важными компонентами иммунного ответа в организме человека и животных. Несмотря на важность таких процессов для организма, механизмы взаимодействия активных форм кислорода с оксидом азота и некоторыми его производными, в том числе, с ДНКЖ, пока мало изучены.

В работе рассмотрены некоторые аспекты взаимодействия АФК с производными оксида азота – динитрозильными комплексами железа с глутатионом. Указанные взаимодействия были изучены в модельных условиях – в процессах фотосенсибилизированной генерации  $^1O_2$  и фотоокисления органического субстрата триптофана. Также было изучено взаимное влияние на спектральные характеристики хлориновых фотосенсибилизаторов и динитрозильных комплексов железа. Рассмотрено влияние амфифильного полимерного плюроника на процессы фотосенсибилизированного окисления триптофана в присутствии динитрозильных комплексов железа. Рассмотрены примеры использования сложных систем фотосенсибилизатор-плюроник-ДНКЖ в лечении ран у лабораторных животных методом фотодинамической терапии [А.В. Solovieva, Vanin A.F. et al. Is it possible to combine photodynamic therapy and application of dinitrosyl iron complexes in the wound treatment? Nitric oxide. 2019. Vol. 83:24-32].

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-02-00294).*

## 4-L-ХЛОРКИНУРЕНИН КАК ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ АМИНОКИСЛОТА В ПРИРОДНЫХ ПЕПТИДАХ

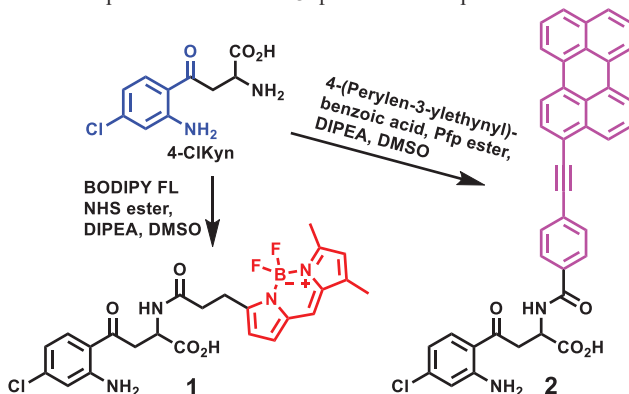
**В.А. Алферова<sup>1</sup>, А.П. Тюрин<sup>1,2</sup>, М.В. Шувалов<sup>1,3</sup>, В.А. Корицун<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»; <sup>2</sup>ФГБНУ Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; <sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет

При изучении штамма *Streptomyces* sp. INA Ac 5812 было обнаружено, что антибактериальная активность этого штамма связана со сложным антибиотическим комплексом, содержащим более 30 индивидуальных липогликопептидов [1]. Для установления природы флуоресценции этих соединений был осуществлен исчерпывающий гидролиз смеси пептидов и выделена флуоресцентная фракция. Оказалось, что эта аминокислота представляет собой 4-хлоркинуренин, хлорированный аналог известной флуоресцентной аминокислоты кинурена. L-Кинуренин ранее встречался в природных пептидах (например, является флуорофором в даптомицине [2]), в то время как его хлорированный аналог ранее был обнаружен только в одном антибиотике – таромицине [3,4].

Для установления абсолютной конфигурации природной аминокислоты и изучения ее флуоресцентных свойств был получен рацемат 4-хлоркинурена. Дериватизация хиральным реагентом показала, что природная аминокислота имеет L-конфигурацию. Сравнение флуоресцентных свойств 4-хлоркинурена и его нехлорированного аналога показало сходную тенденцию зависимости от полярности растворителя, гипсохромный сдвиг и более высокий квантовый выход флуоресценции.

Для исследования 4-хлоркинурена в качестве донора флуоресценции мы получили конъюгаты (**1** и **2**) флуоресцентной аминокислоты с двумя красителями, максимум возбуждения которых перекрывается с максимумом эмиссии 4-хлоркинурена. В качестве акцепторов флуоресценции были выбраны BODIPY FL и 3-фенилэтинилперилен.



Перенос энергии от донора к акцептору в обоих конъюгатах был полным, однако для красителя BODIPY наблюдалось значительное тушение флуоресценции [5].

### Литература

1. Lapchinskaya O.A., Katrukha G.S., Gladkikh E.G. et al. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2016**, *42*, 664–671.
2. Baltz R.H., Miao V., Wrigley S. K. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 717–741.
3. Yamanaka K., Reynolds K.A., Kersten R.D. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, 1957–1962.
4. Reynolds K.A., Luhavaya H., Li J. et al. *J. Antibiot.* **2018**, *71*, 333–338.
5. Alferova V.A., Shuvalov M.V., Suchkova T.A. et al. *Amino Acids* **2018**, *50*, 1697–1705.

## ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, СОЗДАННОГО НА ОСНОВЕ ВИНОГРАДА ЛИСТЬЕВ КРАСНЫХ

*А.Н. Бабенко, М.В. Боровкова, О.С. Кузина*

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»*

Профилактика и терапия заболеваний вен нижних конечностей является актуальной задачей современной медицины и фармации. Она обусловлена широкой распространенностью и постоянным ростом заболеваемости, а также высоким уровнем инвалидизации, в связи с чем, создание новых венотропных лекарственных средств является актуальной проблемой.

В ФГБНУ ВИЛАР из лекарственного растительного сырья «Биоколлекции ФГБНУ ВИЛАР» получен сухой экстракт из винограда листьев красных, обладающий венотонизирующим и ангиопротекторным действием, на основе которого создано лекарственное средство, рекомендуемое в комплексной терапии лечения хронической венозной недостаточности.

Задачей исследования являлась оценка безопасности винограда листьев красных экстракта сухого в токсикологическом эксперименте с целью создания на его основе лекарственных форм системного и местного действия.

Доклиническое изучение общетоксического действия винограда листьев красных экстракта сухого проведено на мышах линии *BALB/c* и крысах *Wistar* (самцы, самки) в условиях острого и хронического экспериментов в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств».

Результаты изучения острой токсичности винограда листьев красных экстракта сухого при внутрибрюшинном и внутрижелудочном введении мышам и крысам показали, что изучаемый экстракт является малотоксичным веществом: ЛД<sub>50</sub> при внутрижелудочном введении мышам и крысам составило более 6000 мг/кг. Длительное, 90-дневное, введение винограда листьев красных экстракта сухого в желудок крысам-самцам и самкам (хроническая токсичность) в дозах 100 и 500 мг/кг (соответственно 10-и 50-кратные суточные терапевтические) не оказывало токсического действия на организм подопытных крыс. Исключение составило умеренное повреждающее действие исследуемого экстракта в максимальной испытанной дозе на печень подопытных животных. В условиях хронического эксперимента выявлено стимулирующее действие исследуемого экстракта на эритропоэз, характеризующееся повышением количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита в периферической крови животных, которое, вероятно, обусловлено наличием в составе сухого экстракта винограда листьев красных фенольных соединений (флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, танины) и ресвератрола, у которых установлен выявленный эффект.

При изучении иммунотоксичности выявлено, что исследуемый экстракт проявлял стимулирующее дозозависимое действие на первичный гуморальный иммунный ответ и не оказывал влияния на эффекторы клеточного звена иммунитета мышей линии *СВА*. Введение винограда листьев красных экстракта сухого крысам-самцам и самкам в желудок в дозах 100 и 500 мг/кг не оказывало повреждающего действия на способность животных к оплодотворению и зачатию, а также на процесс сперматогенеза. При изучении эмбриотоксичности установлено, что исследуемый экстракт в обеих дозах увеличивал общее количество эмбрионов с кровоизлияниями в брюшную и грудную полости и повышал число аномалий костной системы 20-дневных плодов, но не влиял на постнатальное развитие крысят. Полученные изменения не позволяют рекомендовать назначение винограда листьев красных экстракта сухого беременным.

На основе винограда листьев красных экстракта сухого разработаны лекарственные средства системного и наружного действия (капсулы 0,180 г и крем 3%), рекомендуемые в комплексном лечении хронической венозной недостаточности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА КАМНЕЛОМКИ КОЛЮЧЕЙ (*SAXIFRAGA SPINULOSA*) И АКТИВНОСТЬ ПО СНИЖЕНИЮ РОСТА БАБЕЗА

Д. Бадраг<sup>2</sup>, Б. Одонбаяр<sup>3</sup>, Т. Murata<sup>3</sup>, Т. Мунхжаргал<sup>4</sup>, Б. Түвшинтулга<sup>4</sup>, I. Igarashi<sup>4</sup>, К. Suganuma<sup>4</sup>, N. Inoue<sup>4</sup>, А.Н. Brantner<sup>5</sup>, Г. Одонтуяа<sup>6</sup>, К. Sasaki<sup>3</sup>, Ж. Батхуу<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Монгольский Государственный Университет, г. Улан-Батор 14201 Монголия

<sup>2</sup>Монгольский Университет Фармацевтических Наук 18130 Монголия

<sup>3</sup>Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai 981-8558, Japan

<sup>4</sup>Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Hokkaido 080-8555, Japan

<sup>5</sup>Karl-Franzens University, Graz 8010, Austria

<sup>6</sup>Институт химии и химической технологии АН, г. Улан-Батор 13330, Монголия

**Обоснование исследования:** Для экспорта сырья животного происхождения и создания валютного резерва главное препятствие создает важный вопрос здоровья скотов. В мире для лечения скотов и животных с бабезиозным заболеванием используются диаמידин, диминазен ацетурат, имидокарб, эуфлавин, полимерные соединения синего трифана, но поскольку они имеют большие побочные эффекты, существует потребность увеличения интенсивности исследования в этом направлении и получения более эффективных препаратов и медикаментов. Поэтому выбрали для исследования растение Камнеломку колючую (*Saxifraga spinulosa* Adams) основываясь на антиоксидантной активности содержащихся в ней веществ и поставили цель для изучения активности снижения роста одноклеточных внутриэритроцитарных паразитов рода *Babesia*, образующего бабезиоз.

**Материалы и методика:** Были выделены из надземной части Камнеломки колючей чистые соединения путем колоночных и высокочувствительных хроматографических методов и установили их молекулярное строение современными физико-химическими методами. Флуоресцентное значение одноклеточных культур возбудителей измеряли при длине волн 485 нм и 518 нм измерителями флуоресценции поглотителя и распространителя света. Контрольным раствором был использован диминазен ацетурат.

**Результаты исследования:** В результате исследования были выделены из надземной части Камнеломки колючей 36 соединений и из них соединения 2S)-3'-O-β-D-(6"-O-галлоил)-глюкопиранозилокси-5,7,4',5'-тетрагидроксифлаванон (**1**), (2R)-3'-O-β-D-(6"-O-галлоил)-глюкопиранозил-окси-5,7,4',5'-тетрагидроксифлаванон (**2**), 8-O-β-D-(2',6'-ди-O-галлоил)-глюкопиранозил-п-тирозол (**10**), галлокатехин-3-O-галлат (**13**), мирицетин (**14**), рутин (**15**), кверцетин-3-O-β-D-глюкопиранозид (**16**), кверцетин-3-O-β-D-(6"-O-галлоил)глюкопиранозид (**17**), кверцетин-3-O-β-D-(6"-O-галлоил)-галактопиранозид (**18**), мирицетин-3-O-β-D-галактопиранозид (**19**), эриодиктиол (**20**), таксифолин (**21**) в определенной мере подавляют таких одноклеточных как *B. bovis*, *B. bigemina*, *B. caballi*, *T. Equi* и замедляют рост паразитов.

### Закключение:

1. В результате исследования химического состава надземной части Камнеломки колючей выделили в чистом виде 36 соединений, и установили химическое строение.

2. Из этих выделенных соединений было установлено 11 природных новых соединений: 8 соединений из группы флавоноидов, 3 из группы простых фенолов, и определено их молекулярное строение физико-химическими, спектроскопическими, масс-спектрометрическими и другими методами.

3. В результате исследования активности выделенных веществ из надземной части Камнеломки колючей на подавления роста бабеза-одноклеточного паразита *B. bovis*, *B. bigemina*, *B. caballi*, *T. equi* флуоресцентным методом установили, что вещества содержащие галлоил в молекулярном каркасе **1**, **2**, **10**, **17**, **18**, **13**, а так же другие соединения, такие как **14**, **15**, **19**, **20**, **21**, имеют более хорошую активность, чем остальные соединения.



**ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАЗРАБОТКИ  
КАЗАНСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА**

**К.В. Бадакин, Ю.Г. Штырлин, А.Г. Иксанова, А.Д. Стрельник, Н.В. Штырлин,  
Р.С. Павельев, Ю.В. Бадеев, М.С. Дзюркевич, М.В. Пугачев**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет*

В Научно-образовательном центре фармацевтики Казанского федерального университета в 2011-19 годах создан портфель инновационных лекарственных разработок. Отличительными чертами лекарственных кандидатов являются фокус на лечении социально-значимых заболеваний, 100%-ная оригинальность, патентная защита в РФ и на ключевых мировых рынках, технологичность получения. Большинство препаратов обладает потенциалом лучших в мире в своих классах. Некоторые из молекул действуют по уникальным, еще не описанным в научной литературе механизмам.

Так, дифармакофорное пролекарственное соединение KFU-01 при пероральном введении в организм под действием химических и биохимических факторов высвобождает два активных компонента (пиридоксин и напроксен), обладающих уникальным синергетическим действием. В результате по всем ключевым параметрам (противовоспалительная и анальгетическая активность, острая токсичность, ulcerогенность, фармакокинетика) препарат обладает выраженными преимуществами над лучшими мировыми аналогами. Инновационный ингибитор ABC-транспортёров KFU-02, представляющий из себя хиральный супрамолекулярный наноконъюгат олигоэфирполиольной природы, существенно потенцирует действие противоопухолевых лекарственных препаратов, действующих на внутриклеточные биомишени и являющихся субстратами обратных ABC-транспортёров. Антибактериальное лекарственное средство KFU-03 является структурным аналогом известного класса антибиотиков фторхинолонового ряда, обладающим повышенной эффективностью и безопасностью действия. Противогрибковое лекарственное средство KFU-04 обладает высокой эффективностью в ингибировании самых опасных грибковых патогенов, превосходя лучшие коммерческие препараты сравнения, и при этом существенно снижает потенциал грибковых патогенов к выработке лекарственной резистентности. Антисептическое средство KFU-05 обладает уникально высокой эффективностью и широтой действия в подавлении бактериальных, грибковых и вирусных патогенов, подавляя их способность к выработке лекарственной резистентности. Антиэпилептическое лекарственное средство KFU-06, действующее по механизмам, связанным с ингибированием НМДА и активацией ГАМК рецепторных систем, обладает высокой эффективностью в подавлении даже жестких эпилептических припадков в животных моделях при высочайшем уровне безопасности.

Для всех указанных соединений к настоящему времени успешно завершены доклинические исследования. Для двух лидерных препаратов (KFU-01 и KFU-02) инициированы клинические исследования. В докладе будут представлены концепции медицинско-химического дизайна указанных лекарственных кандидатов, а также их ключевые фармакологические параметры.

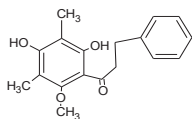
## ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ХАЛКОНСОДЕРЖАЩЕЙ ФРАКЦИИ ВОДЯНИКИ ЧЕРНОЙ (*EMPETRUM NIGRUM L.*)

*Е.А. Безверхняя<sup>1,2</sup>*

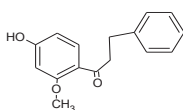
<sup>1</sup>ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Томск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава РФ, Томск, Россия

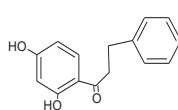
Эпилепсия является одним из наиболее распространенных по всему миру хронических неинфекционных заболеваний нервной системы, которое распространено среди детей и подростков, взрослых и пожилых, мужчин и женщин. Известен широкий спектр синтетических противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота, карбамазепин, барбитураты). Одним из значительных побочных эффектов антиконвульсантов считается нейротоксичность. Также установлено, что все антиконвульсанты в той или иной степени обладают тератогенным действием. Это делает актуальным поиск новых средств, обладающих противосудорожной активностью, но не вызывающих серьезных побочных эффектов. Препараты растительного происхождения, обладая рядом известных конкурентных преимуществ при терапии хронических и/или пожизненных патологий, являются перспективными кандидатами для решения данной проблемы. Несомненный интерес представляют растения рода *Empetrum*, которые широко применялись в традиционной медицине Сибири, Дальнего Востока и Тибета для лечения судорожных состояний, заболеваний нервной системы, параличей. На базе кафедры фармацевтического анализа СибГМУ исследован химический состав ацетоновой фракции из побегов водяники черной. Впервые выделено и установлено строение 4 соединений флавоноидной природы – 2',4'-дигидрокси-3',5,-диметил-6'-метокси- $\alpha,\beta$ -дигидрохалкон (*анголетин*), 2'-метокси-4'-гидрокси-  $\alpha,\beta$ -дигидрохалкон (*метилэмпетрон*), 2',4'-дигидрокси- $\alpha,\beta$ -дигидрохалкон (*эмпетрон*), 2',4'-дигидроксихалкон.



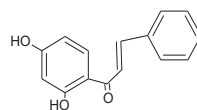
*Анголетин*



*Метилэмпетрон*



*Эмпетрон*



*2',4'-дигидроксихалкон*

В результате проведенного скрининга на наличие противосудорожной активности халконсодержащей ацетоновой фракции водяники черной (*Empetrum nigrum L.*) на моделях судорог, индуцированных различными судорожными агентами – стрихнином, коразолом, максимальным электрошоком (МЭШ), установлен противосудорожный эффект, выраженный в различной степени. При этом исследуемая фракция достоверно увеличивала продолжительность жизни экспериментальных животных, а также повышала их выживаемость по сравнению с контрольной группой. Основываясь на ранее проведенных исследованиях фармакологической активности халконсодержащей фракции, в ходе которых было выявлено наличие антиоксидантной, антигипоксической, церебропротекторной активности, и сопоставив с данными скрининга противосудорожной активности, можно сделать выводы о предположительном механизме действия исследуемой фракции. Так как в экспериментах выявлен противосудорожный эффект различной степени выраженности на различных моделях судорог, то можно предположить неспецифический мультитаргетный механизм противосудорожного действия, связанный с повышением резистентности нейронов к оксидативному стрессу.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРЫ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИМЕБОНА НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И РАСТВОРИМОСТЬ

***С.В. Блохина, М.В. Ольхович, А.В. Шарапова***

*Институт химии растворов Российской академии наук, г. Иваново  
e-mail: svb@isc-ras.ru*

С целью разработки лекарственных соединений, обладающих нейрокорректирующей активностью, синтезированы производные препарата Димебон с различными заместителями в положении 8 тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индольного фрагмента молекул (-Н, -СН<sub>3</sub>, -ОСН<sub>3</sub>, -F, -Cl). Установлено, что все полученные соединения могут модулировать глутамат-зависимый захват ионов кальция в синапсомы коры мозга крыс. Наиболее высокую ингибирующую активность в широком концентрационном интервале (0,01 - 10) мкМ, сравнимую с действием Димебона, проявили незамещенное производное и соединение с метокси- заместителем. Ингибирующее действие соединений с атомами галогенов ниже, в то время как метил-производное при высоких концентрациях даже потенцирует процесс захвата. На основе сравнения ингибирующей способности синтезированных соединений и Димебона можно заключить, что биологическая активность веществ зависит не только от природы введенных заместителей, но и от структуры фрагмента, связанного через этильный линкер с атомом азота пиррольного цикла.

Влияние синтезированных соединений на функциональную активность АМРА - рецепторов исследовано на одиночных изолированных нейронах Пуркинью, выделенных из мозжечка головного мозга крыс. Добавление в омывающий нейрон раствор изученных соединений приводило к концентрационно - зависимому изменению амплитуды токов по сравнению с контролем. Наиболее высокую активность в данном тесте (~150 % от контроля) проявило незамещенное производное, а также соединения с метильной группой и атомом фтора.

Растворимость изученных производных измерена в растворах, моделирующих физиологические среды организма: буфере рН 7,4, 1-октаноле и гексане, в интервале температур 293,15 - 313,15 К. Все исследованные соединения имеют низкую растворимость в буфере рН 7,4, значения которой при температуре 298,15 К находятся в интервале (1,86 - 46,2)·10<sup>-6</sup> мол. долей. Установлено, что в порядке повышения водной растворимости вещества располагаются в ряд: -Н < -СН<sub>3</sub> < -Cl < -ОСН<sub>3</sub> < -F. Растворимость веществ в гексане почти на порядок выше, чем в буферном растворе, но не превышает величины 4,87·10<sup>-4</sup> мол. доли при стандартной температуре. Значения растворимости веществ в 1-октаноле (0,71 - 5,40)·10<sup>-4</sup> мол. доли в исследованной температурной области. Введение метил- и метокси- заместителей в бензольное кольцо незначительно повышает растворимость соединений в спирте по сравнению с гексаном. Противоположный эффект обнаружен при замещении атома водорода в бензольном кольце на атомы галогенов: значения растворимости производных в 1-октаноле ниже, чем в гексане. Термодинамические и протолитические свойства соединений использованы для обсуждения полученных результатов.

На основе данных по растворимости и способности синтезированных веществ блокировать глутамат-индуцированный захват ионов кальция проведено сравнение биологической активности соединений при концентрации 1 мкМ, соответствующей максимальной активности Димебона в данном тесте. Выполненный анализ показал, что лучшие показатели ингибирования наблюдаются у производных с метокси-группой и атомом фтора в качестве заместителей. Указанные соединения обладают наибольшей растворимостью в буфере рН 7,4 и, кроме того, фтор-производное лучше, чем другие вещества растворяется в гексане и 1-октаноле.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-43-370016).*

## ПОЛУЧЕНИЕ СЕВОФЛУРАНА ИЗ ДОСТУПНОГО СЫРЬЯ

*С.М. Изумнов, В.Э. Бойко, А.В. Силько*

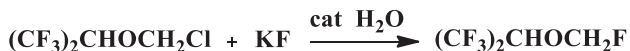
*ЗАО НПО ПИМ-Инвест*

Севофлуран один из наиболее широко используемых анестетиков, в частности для амбулаторного обезболивания.

Впервые его получили взаимодействием гексафторизопропанола с параформом, в присутствии фторсульфоновой кислоты.

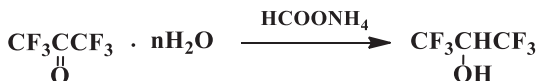


Нами же был разработан и запатентован способ получения севофлурана реакцией гексафторизопропанола с параформом и хлорсульфоновой кислотой с последующим фторированием в присутствии фторидов щелочных металлов.



Гексафторизопропанол получают из окиси гексафтопропилена путем изомеризации окиси с последующим восстановлением гексафторацетона. Восстановление ведут в присутствии катализаторов гидрирования, которые крайне чувствительны к содержанию различных примесей в гексафторацетоне, что в свою очередь требует высокой степени чистоты гексафторацетона.

В связи с этим нами разработан новый способ получения гексафторизопропанола без стадии гидрирования по представленной ниже схеме:



По разработанной методике запущено производство севофлурана фармакопейного качества, мощностью 3 тонны в год.

## **БЛОКИРОВАНИЕ FGFR-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ПОВЫШАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТОК ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ К ИНГИБИТОРАМ ДНК ТОПОИЗОМЕРАЗЫ II ТИПА**

*П.Д. Дунаев, А.Р. Галембикова, С.В. Бойчук*

*Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия*

*Актуальность.* Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) - мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта, развивающиеся из интерстициальных клеток Кахаля, обладающих пейсмейкерной активностью и задающих ритм сокращений полых органов желудочно-кишечного тракта. Препаратом первой линии в терапии ГИСО является иматиниб — ингибитор рецепторной тирозин-киназы КИТ, мутации в гене которой приводят к развитию ГИСО. Продемонстрировано, что ингибиторы ДНК-топоизомеразы II типа (доксорубин, этопозид) способны оказывать цитостатический и про-апоптотический эффекты в отношении различных клеточных линий ГИСО. В тоже время, было показано, что у иматиниб-резистентных клеток ГИСО активируется тирозинкиназный рецептор для фактора роста фибробластов 2 типа (FGFR-2). Активация FGFR-сигнального пути имеет важное значение в развитии резистентности клеток ГИСО к таргетным и химиопрепаратам

Цель работы – изучить влияние ингибирования FGFR-сигнального пути на механизмы чувствительности иматиниб-резистентных клеток ГИСО T1R к ингибиторам ДНК топоизомеразы II типа

*Материалы и методы.* Иमतиниб-резистентные клетки ГИСО T1R культивировали в питательной среде RPMI-1640 (с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиков) в чашках Петри р60 в стандартных условиях ( $t = 37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ ). При конfluenceности 60-70% к клеткам добавляли ингибитор FGFR-сигнального пути – BGJ398 («SelleckChem», США) в дозе 1мкмоль (инкубация 24 часа). Далее к клеткам добавляли ингибитор ДНК-топоизомеразы II типа доксорубин («Sigma», США) в дозе 0,25мкг/мл (инкубация 48 часов). В другие чашки Петри р60 с клетками ГИСО T1R добавляли доксорубин без предварительной инкубации с препаратом BGJ398. Далее проводили микроскопию клеток. Методом иммуноблоттинга исследовалась экспрессия маркеров апоптоза (PARP, Caspase-3), маркеров двунитевых разрывов ДНК (pH2AX), белка репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации (Rad51).

*Результаты.* После добавления доксорубина в культуры клеток ГИСО T1R, преинкубированных с препаратом BGJ398, отмечалась массовая гибель опухолевых клеток по механизму апоптоза. При микроскопии отмечалось большое количество флотирующих клеток. Методом иммуноблоттинга была выявлена высокая экспрессия маркеров апоптоза (расщепленные формы PARP и Caspase-3). В тоже время, доксорубин (без преинкубации с BGJ398) оказывал незначительный цитостатический эффект. Кроме того, в условиях преинкубации с препаратом BGJ398 у клеток ГИСО T1R после добавления доксорубина снижалась экспрессия белка Rad51.

*Выводы.* Блокировка FGFR-сигнального пути повышает чувствительность иматиниб-резистентных клеток ГИСО T1R к малым дозам ингибиторов ДНК топоизомеразы II типа (доксорубин). Под влиянием доксорубина происходила массовая гибель опухолевых клеток по механизму апоптоза, что связано с возникновением двунитевых разрывов ДНК. Кроме того, вследствие блокировки FGFR-сигнального пути в клетках нарушалась работа системы репарации ДНК (о чем свидетельствует низкая экспрессия белка Rad51), что также способствовало их гибели.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-04-00158).*

## ИСТОРИЯ ОТНОШЕНИЙ КАМФЕЦИНА И ГЕМАГГЛЮТИНИНА: ДИНАМИКА И ЭНЕРГИЯ

**С.С. Борисевич<sup>1</sup>, М.А. Гуреев<sup>2</sup>, В.В. Зарубаев<sup>3</sup>, О.И. Яровая<sup>4</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Уфимский институт химии УФИЦ РАН, г. Уфа; <sup>2</sup>Первый МГМУ им. Сеченова, г. Москва; <sup>3</sup>Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург; <sup>4</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск

Ранее нами было показано, что продукт взаимодействия камфоры и аминокэтанола – камфецин, проявляет выраженную противовирусную активность против ряда штаммов вируса гриппа за счет ингибирования гемагглютинина (НА) [1,2]. Мы предполагаем, что камфецин может связываться в двух активных сайтах: в месте пептида слияния и рядом с местом протеолиза. Первый сайт был рассмотрен на основании литературных данных [3]: модельное соединение – ингибитор НА *трет*-бутилгидрохинон располагается в месте пептида слияния и образует водородные мостики с окружающими аминокислотами. Результаты генетического эксперимента по секвенированию камфецин-резистентного штамма вируса гриппа показали, что произошла мутация валина в лейцин в положении 615, что подтверждает наличие

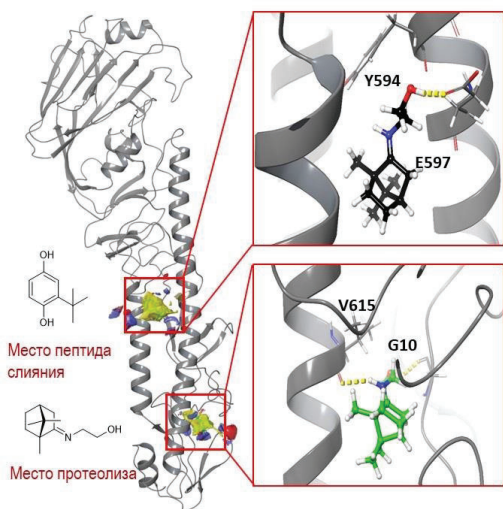


Рис. 1. Расположение камфецина в активных сайтах гемагглютинина.

дополнительно сайта связывания лиганда с белковой единицей. Результаты молекулярного докинга показывают, что аффинность камфецина к обоим активным сайтам примерно одинаковая. Агент образует ряд водородных мостиков с Y594 и E597 в верхнем сайте связывания, а также с G10 и, что немаловажно, с V615 в нижнем сайте (рис. 1). Однако в приближении статических расчетов определить степень влияния камфецина на НА достаточно сложно. Вопрос о механизме ингибирования НА остается открытым. Возможно, камфецин стабилизирует НА связываясь в месте пептида слияния, а возможно в месте протеолиза. Также существует вероятность, что выраженная противовирусная активность камфецина является результатом комплексного воздействия на белок: связываясь в обоих активных сайтах, камфецин препятствует изменению конформации

белка, тем самым снижая его подвижность. Раскрыть данную гипотезу позволит изучение молекулярной динамики гемагглютинина с камфецином и без, при различных pH среды, с формированием профиля свободной энергии, дающего критериальную оценку стабильности лиганд-белкового комплекса, что в свою очередь, даст ответ на вопрос о реализуемости комплексного взаимодействия.

### Литература

- [1] A. Sokolova, O. Yarovaya, A. Shernyukov et al *Eur J. Med. Chem.* (2015), 105, 263-273.
- [2] V. Zarubaev, E. Pushkina, S. Borisovich et al, *Virology.* (2018), 524, 69-77.
- [3] R. Russell, P. Kerry, D. Stevens et al *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* (2008), 105, 17736-17741.

## ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ ПИРАЗОЛЫ - ПРИВИЛЕГИРОВАННЫЕ СКАФФОЛДЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

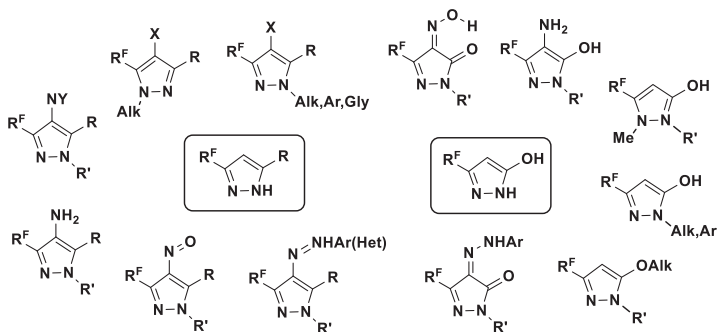
**Я.В. Бургарт, Е.В. Щегольков., Н.А. Агафонова,  
А.Е. Иванова, Н.А. Елькина, В.И. Салоутин**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского  
Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург*

Пиразольный мотив представляет собой удобный скаффолд для построения мультифункциональных соединений, способных различным образом связываться с биомолекулами, что обуславливает появление выраженного биологического действия. Функционализация пиразольного остова позволила получить значительный ряд препаратов различного назначения, применяющихся в лечебной практике или успешно прошедших клинические испытания. В ряду этих препаратов всем известные лекарства: анальгин, фенилбутазон, целебрекс и др.

В докладе обсуждаются особенности получения полифторалкилсодержащих пиразолов и пути их модификации. Широкий круг химических превращений (реакции алкилирования, рибозилирования, алкокси- и гидроксиметилирования, нитрозирования, азосочетания, восстановления, кросс-сочетания и др.) использован для функционализации пиразольного скелета. Реализация химической программы исследований позволила синтезировать значительный ряд полифторалкилпиразолов с различным набором заместителей во всех положениях, перспективных для биологического тестирования.

### Вариативность пиразольных структур



Биологическое тестирование позволило выявить в ряду модифицированных пиразолов соединения с перспективной антибактериальной, антифунгицидной, антирадикальной и цитотоксической активностью, а также с высоким анальгезирующим, противовоспалительным действием. В докладе определены закономерности «структура – активность», влияющие на проявление того или другого вида биологического действия. В результате показано, что фторсодержащие пиразолы обладают множественной биологической активностью, при этом характер активности определяется природой заместителей.

*Работа выполнена при поддержке РФФ (грант № 16-13-10255).*

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЛЕЙОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ СЕТЕВОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

***П.М. Васильев<sup>1</sup>, А.А. Спасов<sup>1</sup>, О.Н. Чупахин<sup>2</sup>, А.П. Сарapultцев<sup>2</sup>, Л.Р. Яналиева<sup>1</sup>***

*<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет*

*<sup>2</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина*

Многие лекарственные средства проявляют плейотропные эффекты, что давно наблюдается в клинике и в настоящее время является общепризнанным фактом. Большинство таких препаратов было найдено в результате эмпирического поиска и только потом было выявлено их полифункциональное действие. Априори, любое лекарственное вещество, будучи высокоактивной субстанцией, так или иначе взаимодействует с несколькими белками-мишенями, т.е. эффект любого препарата носит плейотропный характер. Современная глобальная парадигма научного познания все более смещается от редукционизма к холизму, в связи с чем все заболевания рассматриваются, прежде всего, как мультифакторные, а основной стратегией разработки лекарств становится поиск мультитаргетных соединений. Наиболее удобным способом моделирования взаимодействия нескольких белков-мишеней между собой является биологическая сеть. На основе этой концепции системной биологии возникла сетевая фармакология, рассматривающая действие лекарственного соединения одновременно на несколько биомишеней, с учетом их взаимного влияния друг на друга.

Рассмотрены 14 основных узлов сигнального пути RAGE–NF- $\kappa$ B и выявлены 78 видов биомишеней; проведен текст-майнинг, выделено 34 релевантных биомишени и 826 их 3D-моделей; после верификации отобрано 22 валидных биомишени и 66 их 3D-моделей. Методами молекулярной механики и квантовой химии построены 3D-модели 183 известных RAGE-ингибиторов. В программе AutoDock Vina выполнен ансамблевый докинг этих соединений в сайты 66 3D-моделей 22 валидных белков-мишеней, определены минимальные энергии докинга  $\Delta E$ . Сформирована обучающая выборка по уровню активности и аффинности 183 известных RAGE-ингибиторов в отношении 22 белков-мишеней, включающая 4026 значений  $\Delta E$ . По методике искусственных многослойных перцептронных нейронных сетей с архитектурой «узкого горла» с помощью программы Statistica построена классификационная ансамблевая модель плейотропного действия RAGE-ингибиторов на белки сигнального пути RAGE–NF- $\kappa$ B, точность которой, по данным ROC-анализа, составила 90% ( $p < 0.001$ ) для высокого уровня RAGE-ингибирующей активности. Анализ чувствительности полученной нейросетевой модели показал, что для высокого уровня RAGE-ингибирующей активности наиболее значимыми биомишенями являются 8 сигнальных киназ ERK2, MAPK14, JNK1, JNK3, PRKCA, PRKCG, PRKCD, PRKCQ и транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B1. Таким образом, известные высокоактивные RAGE-ингибиторы, по сути, являются ингибиторами сигнальных киназ. Полученная модель используется для направленного поиска высокоактивных системных полифункциональных мультитаргетных RAGE-ингибиторов для лечения патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

Для 40 производных 1,3,4-тиадиазина, корректоров системного стрессорного ответа, с помощью программы AutoDock Vina выполнен ансамблевый докинг в сайты 14 белков-мишеней, релевантных экспериментальному профилю фармакологической активности этих соединений. На основе спектров минимальных энергий докинга  $\Delta E$ , по методике искусственных многослойных перцептронных нейронных сетей с «узким горлом» в программе Statistica построена регрессионная модель плейотропной аффинности 1,3,4-тиадиазинов к серотониновому транспортеру SERT, достоверность которой составила  $p < 5 \cdot 10^{-7}$ . Анализ чувствительности полученной нейросетевой модели показал, что для SERT-ингибирующей активности 1,3,4-тиадиазинов наиболее значимыми биомишенями являются: транспортеры NET, DAT, GAT1; рецепторы DRD2, GABA-A; тирозин-киназа JAK3. Полученная модель используется для направленного поиска в ряду производных 1,3,4-тиадиазина высокоактивных корректоров системного стрессорного ответа.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18-015-00499).*

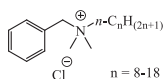


# СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БИС-ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АММОНИЯ НА ОСНОВЕ ПИРИДИНА

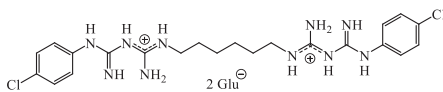
**А.Н. Верещагин**

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва*

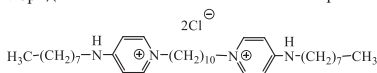
В настоящее время на Российском рынке медицинских изделий значительная часть антисептических средств сделано на основе четвертичных аммониевых соединений (ЧАС). Наиболее известные и эффективные антисептики на основе моно-ЧАС – бензалконий хлорид, цетилпиридиний хлорид, мирамистин, на основе бис-ЧАС – хлоргексидин, алексидин, октенилпир, местамидин. Действующим веществом двух последних препаратов является биспиридиновая четвертичная соль октенидина дигидрохлорид, производимая в Германии.



Бензалкония хлорид



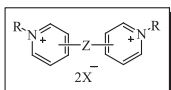
Хлоргексидина биглюконат



Октенидина дигидрохлорид

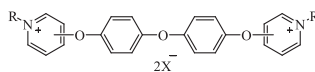
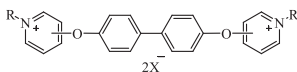
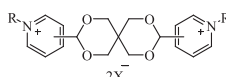
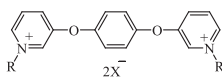
Известно, что различные штаммы бактерий, в том числе патогенных со временем вырабатывают резистентность к известным противомикробным лекарственным средствам, в частности к хлоргексидину и октенидину [1,2]. Поэтому поиск новых химических веществ, обладающих биоцидными свойствами против широкого спектра патогенных и условно патогенных микроорганизмов, а также вирусов, является очень важным.

В настоящей работе предложен оригинальный подход к синтезу нескольких новых типов ЧАС на основе солей пиридина. Путем варьирования спейсера между двумя пиридиновыми ядрами получены бис-ЧАС, обладающие выраженной антибактериальной активностью против широкого спектра высокорезистентных патогенных бактерий (как грамположительных, так и грамотрицательных) и грибов, превосходящей активностью известных антисептиков. Несомненным преимуществом полученных биспиридиновых солей является их высокая селективность действия против таких патогенов, как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*.



R = C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, n = 7-16

X = Cl, Br, I



*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 17-73-20260.*

## Литература

- [1] L. Thomas, J.-Y. Maillard, R.J. Lambert, A.D. Russell, *J. Hosp. Infect.* **2000**, 46, 297.  
 [2] M.J. Shepherd, G. Moore, M.E. Wand, J.M. Sutton, L.J. Bock, *J. Hosp. Infect.* **2018**, 100, e23.

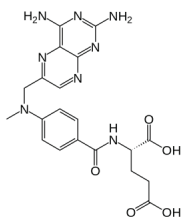
## НОВЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ МЕТОТРЕКСАТА НА ОСНОВЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВЫХ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ КООРДИНАЦИОННЫХ ПОЛИМЕРОВ

*Т.В. Волкова, И.Л.Критский, И.В. Терехова*

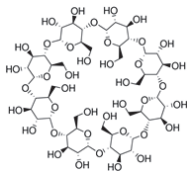
*<sup>1</sup> Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Россия, 153045  
Иваново, ул. Академическая, 1.  
Тел.: +7(4932)351545. E-mail: vtv@isc-ras.ru*

Металлоорганические координационные полимеры (MOF) на основе циклодекстринов представляют собой относительно новый класс материалов с развитой пористой структурой, включающей в себя как полости исходного циклодекстрина, так и новые полости, образованные посредством координации металла. Такие структуры имеют высокую удельную поверхность и проявляют способность к инкапсулированию активных фармацевтических ингредиентов, как в поры, так и на поверхности. Изменение условий синтеза позволяет получать MOF с различными свойствами из одних и тех же компонентов. Исследования показали ряд преимуществ композитов на основе MOF для улучшения фармацевтически важных свойств лекарственных веществ: увеличение растворимости, скорости растворения, устойчивости, периода полураспада в плазме крови, что в целом способствует повышению биодоступности.

Объектом исследования в данной работе является лекарственное соединение - метотрексат (MTX) - 2,4-диамино-N10-метилпропилглютаминная кислота, используемое для лечения ряда раковых заболеваний, лейкемии, а также аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Тем не менее, низкий профиль растворимости в кислых средах, высокие дозы и длительное применение вызывают токсические эффекты и ограничивают терапевтическое использование MTX. В ходе исследования методом диффузии паров растворителя был осуществлен синтез  $\gamma$ ЦД-MOF из  $\gamma$ -ЦД и КОН и произведена загрузка MTX в  $\gamma$ ЦД-MOF двумя методами: методом пропитывания и сокристаллизации. Выявлено влияние способа загрузки на эффективность инкапсулирования.



метотрексат (MTX)



$\gamma$ -циклодекстрин

Полученные композиты были охарактеризованы методами РФА, ИК-спектроскопии и электронной микроскопии. Изучена скорость растворения MTX, загруженного в  $\gamma$ ЦД-MOF, в простых буферах и биорелевантных средах, а также измерена проницаемость через искусственный барьер Pectearad™ с целью выявления влияния включения MOF на скорость прохождения через биологические мембраны. Полученные в работе данные могут представлять как фундаментальный, так и фармакологический интерес в плане повышения биодоступности метотрексата.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 18-29-04023).*

## НОВЫЕ КАСКАДНЫЕ РЕАКЦИИ ФУНКЦИОНИЗИРОВАННЫХ АЦЕТАЛЕЙ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

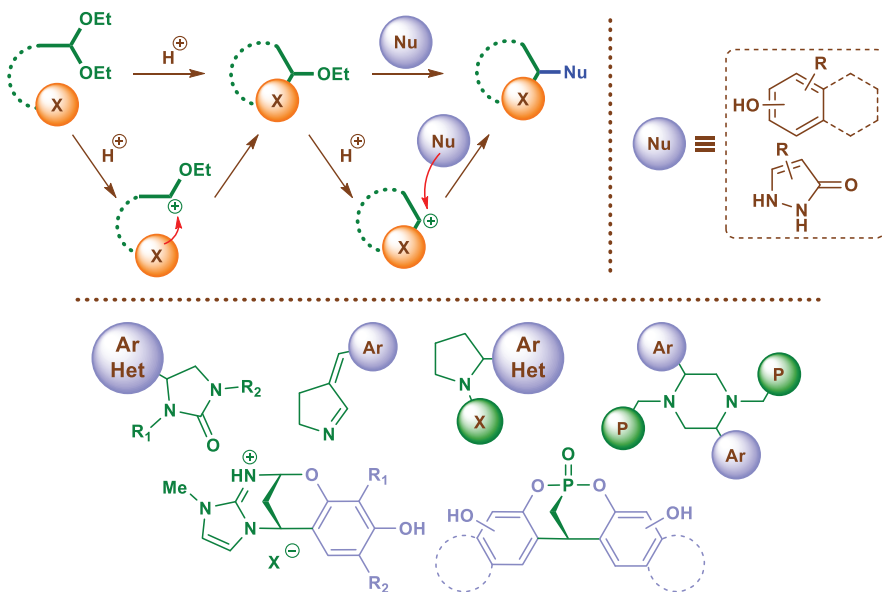
*А.Р. Бурилов, А.С. Газизов, А.В. Смолобочкин, Е.А. Аникина, А.С. Меляшова, Л.И. Вагапова, Ю.М. Садыкова, М.А. Пудовик*

*ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН*

*E-mail: burilov@iopc.ru*

Ацетали, имеющие в своём составе функциональные группы, находят широкое применение в синтезе гетероциклических соединений, при этом важную роль играют их реакции с ароматическими и гетероароматическими нуклеофилами. В большинстве подобных реакций ароматический нуклеофил входит в состав молекулы ацетала, реакциям с внешними по отношению к ацеталу ароматическими нуклеофилами уделено значительно меньшее внимание.

В настоящем докладе обобщены результаты систематических исследований новых каскадных кислотно-катализируемых реакций функционализированных ацеталей с ароматическими или гетероциклическими нуклеофилами и продемонстрирован их значительный потенциал в синтезе различных классов неизвестных ранее гетероциклических соединений.



*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных - докторов наук (№ МД-585.2019.3).*

## ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПАЦИЕНТА

*О.Ф. Веселова<sup>1</sup>, И.В. Гацких<sup>1</sup>, О.С. Медведев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России  
<sup>2</sup>МГУ имени М. В. Ломоносова

Основная задача клинической медицины при проведении фармакотерапии - получение терапевтического эффекта при минимально возможных проявлениях побочных эффектов, применяемых лекарственных препаратов. Получение оптимального соотношения эффективности и безопасности терапии возможно при использовании адресного подхода к выбору лекарственного средства, что лежит в основе персонализированной медицины. Давно известный факт, что терапевтический эффект и переносимость одних и тех же лекарственных препаратов у различных пациентов неодинаковы. Фармакологический ответ и безопасность лекарств зависит не только от генетических особенностей пациентов, но что указывают сегодня большое количество научных трудов, но и от других факторов. Например, от их образа жизни, характера питания, сопутствующих заболеваний. Согласно результатам исследования Sophie Niel et al., [1] более высокое потребление богатых инулином овощей в течение 2-х недель приводило к увеличению количества *Bifidobacterium*, к снижению бактерий семейства Clostridiaceae и тенденция к снижению Oxalobacteraceae, т.е. к нормализации микрофлоры кишечника. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали связь между качественными и количественными изменениями микробиоты и синдромами, ассоциированными с неправильным питанием. Речь, в частности, идет об ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете (СД) 2 типа, атеросклерозе.

Козлов И.Г. обращает внимание на то, что изменение микробиоты кишечника сопряжено с нарушением барьерной функции мукоз-ассоциированной лимфоидной ткани и развитием хронических воспалительных заболеваний ЖКТ [2]. Целостность барьера и отсутствие, либо наличие агрессии со стороны патогенных микроорганизмов могут влиять на фармакокинетику лекарственных препаратов. В свою очередь, лекарственные средства могут менять состав микробиоты.

В настоящее время в научной литературе помимо диетотерапии и применения пре- и пробиотиков активно обсуждаются эффекты лекарственных препаратов, в частности метформина, на модуляцию микробиоты. Установлено, что метформин влияет на синтез ГПП-1, и, не исключено, что указанный эффект реализуется через микробиоту и синтез короткоцепочечных жирных кислот [3]. Однако не изучена взаимосвязь микробиоты кишечника с переносимостью метформина. Как простой, неинвазивный и высокоинформативный метод диагностики лактазной недостаточности - водородный дыхательный тест- может быть использован для прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа? Поиск ответов на поставленные вопросы послужат основой для исследовательской работы авторов.

Таким образом, дальнейшее изучение микробиоты и ее влияние на эффективность и безопасность фармакотерапии позволит в клинической практике реализовать персонализированный подход к выбору лекарственных препаратов.

### Литература

- 1 Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans <https://academic.oup.com/ajcn/advance-article-abstract/doi/10.1093/ajcn/nqz001/5479239>.
2. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия Козлов И.Г. // «РМЖ» №8(1), 2018.
3. Н.Э. Хачатурян, Л.В. Егшатын Модуляция кишечной микробиоты метформином// Эффективная фармакотерапия, 43/2017.



## СИНТЕЗ ЕНДИИНОВЫХ СТРУКТУР, КОНДЕНСИРОВАННЫХ С 1,2,3-ТРИАЗОЛЬНЫМ ЦИКЛОМ

А.И. Говди,<sup>1</sup> Н.А. Данилкина,<sup>1</sup> П.В. Токарева,<sup>1</sup> В.В. Фролова,<sup>2</sup> А.М. Румянцев,<sup>1</sup>  
И.А. Балова<sup>1</sup>

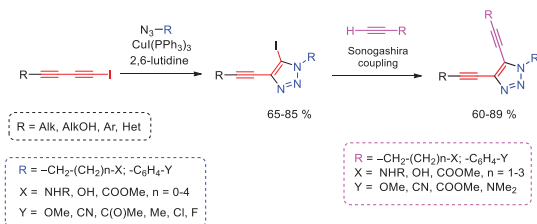
<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ),  
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,  
ул. проф. Попова, 14, Санкт-Петербург  
e-mail: [n\\_govdi@mail.ru](mailto:n_govdi@mail.ru)

Одним из рациональных подходов для создания новых биологически-активных веществ является дизайн и синтез новых соединений на основе структурной оптимизации молекул с известными биологическими свойствами. К таким молекулам, в частности, относятся производные 1,2,3-триазола. Cu-Катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC) известно как синтетический метод, позволяющий быстро получать 4-замещенные-1,2,3-триазолы с высокими выходами и региоселективностью.

Нами было показано, что использование данного метода для 1-иодбута-1,3-динов и органических азидов позволяет получать 4-этинил-5-иод-1,2,3-триазолы, являющиеся полезными строительными блоками для синтеза триазол-конденсированных ендиновых систем, а также представляющие большой интерес ввиду их возможной дальнейшей синтетической модификации.

Для региоселективного получения обозначенных 5-иод-4-этинил-1*H*-1,2,3-триазолов при помощи CuAAC, наиболее эффективной оказалась каталитическая система Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> / 2,6-лутидин [1].



Последующее использование реакции Соногаширы позволяет получать разнообразные 4,5-диэтинил-1*H*-1,2,3-триазолы с хорошими выходами. Ендины, аннелированные с триазольным циклом, являются ценными соединениями для последующих модификаций с применением методов внутримолекулярных циклизаций. Ендины, содержащие метоксиметильную группу и нуклеофильные функции при тройных связях могут быть использованы как исходные соединения в синтезе аналогов ендиновых антибиотиков по реакции Николаса.

Было установлено, что некоторые 4-этинил-5-иод-1,2,3-триазолы и 4,5-диэтинил-1*H*-1,2,3-триазолы проявляют противомикробную активность и практически не обладают цитотоксичностью. Данный факт является важным ввиду обнаруженных интересных оптических свойств у 4,5-бис(арилэтинил)-1,2,3-триазолов, что может найти применение в оптическом биоимиджинге.

*Работа поддержана грантом РФФИ мол-а 18-33-01213. Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ: «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и Ресурсного Образовательного Центра по направлению химия.*

[1] Govdi A.I.; Daniilina N.A.; Ponomarev A.V.; Balova I.A. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (4), 1925.

**МЕТОДЫ МЕТАБОЛОМИКИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ТОКСИКОЛОГИИ**

***Н.В. Гончаров<sup>1,2</sup>, Е.И. Савельева<sup>1</sup>, В.Е. Соболев<sup>1,2</sup>, Г.В. Каракашев<sup>1</sup>, Н.А. Самченко<sup>1</sup>,  
А.Ю. Токарев<sup>1</sup>, М.А. Ленинский<sup>1</sup>, А.И. Уколов<sup>1</sup>, Е.Д. Кесених<sup>1</sup>, В.И. Захаров<sup>1</sup>***

*<sup>1</sup> НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл.*

*<sup>2</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург*

Цель диагностики – это определение состояния пациента, которое характеризуется изменением комплекса физиолого-биохимических показателей (биомаркеров). Идеальный биомаркер обладает высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической значимостью. Одно из направлений поиска новых биомаркеров – метаболомика, или наука о метаболоме. Метаболом – это конечный продукт генома, по сути это совокупность всех низкомолекулярных метаболитов клетки, ткани или организма. Метаболомика – это методология химического и биохимического анализа, направленная на исчерпывающее определение метаболитов в биологических жидкостях и тканях. Основные методы метаболомики – ЯМР-спектроскопия и хроматомасс-спектрометрия. ЯМР-спектроскопия используется для поиска низкомолекулярных метаболитов в крови, моче, сыворотке, тканях. Преимущества ЯМР - простота пробоподготовки и интерпретации спектра, высокая производительность. Основной недостаток - низкая чувствительность, достаточная для определения лишь тех метаболитов, концентрации которых относительно велики. Метод ВЭЖХ-МС намного более чувствителен при определении низкомолекулярных (до 3000 Да) метаболитов и даже пептидов. В то же время, метод ВЭЖХ-МС имеет ограничения при определении многих низкомолекулярных соединений, например, жирных кислот.

Исследование метаболомных аспектов в фармакологии и токсикологии – новейшие направления аналитической токсикологии, получившие названия «фармакометаболомика» и «токсикометаболомика». Фармакометаболомика позиционируется в первую очередь как часть «персонализированной медицины», т.е. такого подхода к диагностике и терапии заболеваний, который бы в комплексе учитывал особенности генотипа человека, его протеомный и метаболомный статус. В отличие от этого, генотип и протеомный статус гораздо меньше интересуют токсикометаболомику; однако, предметом исследования токсикометаболомики являются не только последствия воздействия ксенобиотиков. Основная задача токсикологической науки 21-го века - определение механизмов действия веществ, идентификация «путей токсичности» с использованием высокопроизводительных «омик»-технологий. Ключевыми понятиями токсикометаболомики являются «пути токсичности» и «сигнатуры токсичности», формирующие представления о динамике развития интоксикации. Токсикометаболомика призвана интегрировать наши представления о токсикокинетики химических соединений и токсикодинамике физиолого-биохимического ответа на токсическое воздействие, конкретизировать представления о гомеостазе, стрессе и механизмах адаптации к воздействию чужеродного химического соединения. Результатом такой интеграции может стать полное картирование «путей токсичности» и создание «токсома» - целостного представления о механизмах действия веществ, о взаимосвязи между дозой, временем и последствием воздействия. Идея «расшифровки» токсома исходит из постулата о конечности сигнальных и метаболических путей, в том числе «путей токсичности». Главным результатом создания токсома может стать возможность определения нетоксических количеств веществ (т.е. таких количеств, при которых НЕ происходит запуск тех или иных путей токсичности). Такое своеобразное действие "от обратного" - уникальная методологическая возможность.

## ИССЛЕДОВАНИЕ НУТРИЦЕВТИКОВ, ПОВЫШАЮЩИХ ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

*Н.В. Гончаров<sup>1,2</sup>, И.В. Миндукиев<sup>2</sup>, Е.А. Корф<sup>2</sup>, А.В. Новожилов<sup>2</sup>, Т.В. Тавровская<sup>2</sup>,  
Е.В. Байдюк<sup>2,3</sup>, Е.А. Скверчинская<sup>2</sup>, В.Е. Соболев<sup>1,2</sup>, В.И. Шмурак<sup>2</sup>, А.И. Кривченко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл.

<sup>2</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

Поиск препаратов природного происхождения, снижающих утомление и повышающих физическую работоспособность, является одним из важнейших направлений научных исследований в области спортивной физиологии и медицины. Действие ряда нутрицевтиков, к которым относится декофеинизированный экстракт зеленого чая (ЭЗЧ), связано с усилением катаболизма жиров и нейтрализацией активных форм кислорода (АФК). С использованием модели принудительного плавания мы показали связь между экспрессией генов, ответственных за синтез основных белков регуляции баланса ионов кальция, и ультраструктурными характеристиками быстрых (*m. extensor digitorum longus*, EDL) и медленных (*m. soleus*, SOL) скелетных мышц в условиях продолжительной физической нагрузки. В мышцах SOL не было изменений в уровне транскрипции исследованных генов, тогда как в мышцах EDL адаптация к нагрузкам связана с усилением системы откачки ионов  $Ca^{2+}$  из саркоплазмы и удержания их в цистернах ретикулума, где главным буфером кальция является кальсеквестрин. У крыс, получавших ЭЗЧ, не только в EDL, но и в SOL выявлено статистически значимое повышение экспрессии генов *CASQ1*, *SERCA1*, *SERCA2*, *RyR1*, *CACNA1*. Кроме того, мы апробировали хлорид аммония (ХА) в самостоятельном виде и в сочетании с ЭЗЧ как стимулятор физической работоспособности. В модели принудительного плавания установлен стимулирующий эффект ХА, превышающий действие ЭЗЧ. Выявлены разнонаправленные адаптивные изменения некоторых биохимических показателей плазмы крови и эритроцитов крыс в группах с применением ЭЗЧ и ХА, а также усиление действия препаратов на продолжительность выполнения плавательной нагрузки при совместном их использовании. У крыс группы ЭЗЧ адаптация к физической нагрузке происходит главным образом за счет увеличения средней площади митохондрий в мышцах SOL, тогда как в быстрых мышцах EDL средняя площадь и объемная плотность митохондрий уменьшается. У крыс группы ХА адаптация обусловлена увеличением средней площади митохондрий в мышцах EDL, при этом средняя площадь Т-трубочек уменьшается в этих мышцах и наблюдается увеличение доли продольных Т-трубочек, свидетельствующих о разрывах мышечных волокон. Комплекс ХА+ЭЗЧ обеспечивает аддитивность функционального эффекта за счет увеличения средней площади и объемной плотности митохондрий в мышцах EDL, средней площади Т-трубочек в мышцах SOL и EDL, а также их количества в мышцах EDL.

Сравнение эффективности двух доз разных солей аммония, хлорида и карбоната (КА), на продолжительность плавания и уровень лактата крови позволил установить более высокую эффективность ХА в дозе 20 мг/кг по сравнению с дозой 10 мг/кг, тогда как повышение дозы КА до 20 мг/кг снижало эффективность по сравнению с КА 10 мг/кг. Уровень лактата через 5 мин после предельной нагрузки в последний день эксперимента был максимальным у контрольных крыс, тогда как в группах, получавших ХА в дозах 10 и 20 мг/кг (ХА10 и ХА20), а также в группе КА10 уровень лактата был ниже на 23-33%. Через сутки после окончания цикла принудительного плавания установлены изменения абсолютного и относительного количества гранулоцитов, лимфоцитов, естественных киллеров, наивных и зрелых эффекторных клеток, величины иммунорегуляторного индекса. Выявленные изменения свидетельствуют о развитии воспалительных процессов в группе положительного контроля, тогда как применение солей аммония не только способствует повышению выносливости в период ежедневной предельной нагрузки, но и предотвращает нарушение либо ускоряет восстановление физиологического равновесия субпопуляций лимфоцитов.

*Работа выполнена в рамках госзадания № АААА-А18-118012290142-9.*



## ГИДРОГЕЛИ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ С ПОЛИМЕРНЫМ СШИВАТЕЛЕМ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ: ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА

*М.Ю. Горшкова, И.Ф. Волкова, Э.С. Григорян*

*ИНХС им. А.В.Топчиева РАН 119991, Москва, Ленинский пр-т, 29*

*mgor@ips.ac.ru*

Природные полисахариды не токсичны, биосовместимы, биодеградируемые, способные проявлять мукоадгезионные свойства, являются перспективной основой разнообразных продуктов для биомедицинского применения, в том числе систем доставки лекарственных веществ. Альгинат натрия, выделяемый из бурых водорослей, представляет собой полисахарид, несущий в каждом звене карбоксильные группы, что определяет возможность получения на его основе гидрогелей, микро- и наночастиц. Именно гидрогели – 3-х мерные сетки полимерных цепей сшитых ковалентными или солевыми связями, являются наиболее распространенной формой применения этого полисахарида. Чаще всего для получения альгинатных гелей используют хлорид кальция, однако гели, сшитые солевыми связями, обладают ограниченной стабильностью. Получение стабильных систем обеспечивают химические сшивки, но для этого необходимо проведение модификации полисахаридов, либо применения полифункциональных реагентов и органических растворителей, что может вызывать проявление токсичности геля. В последнее время получили развитие альтернативные способы получения гидрогелей без использования органических растворителей и потенциально токсичных веществ. Как правило в таких методах используются полимеры, содержащие группы, способные образовывать водородные, либо эфирные связи.

В настоящей работе гидрогели на основе альгината натрия получали с использованием в качестве сшивателя чередующегося сополимера малеинового ангидрида с метилвиниловым эфиром - сополимера Гантес, который широко применяется в фармацевтической промышленности в качестве вспомогательного компонента. Для получения гидрогелей использовали образцы Гантреза с молекулярной массой 7.5 и 41 КДа. Исследование методом ИК-спектроскопии типа связи в полученных гелях показано, что прогрев смесей компонентов при температуре 80°C приводит к образованию эфирных связей. Вместе с тем, при комнатной температуре образуются гели, сшитые водородными связями. Изучено влияние соотношения компонентов, длины цепи сшивателя и условий сшивки на свойства гелей. Степень набухания гелей в зависимости от условий их получения изменялась в широких пределах. Для гелей, обладающих стабильностью в физиологических условиях, степень набухания составляла 10 - 16. Структура поверхности гелей изучали методом сканирующей микроскопии. Возможность использования полученных гелей в качестве систем доставки лекарств изучена на примере модельного лекарственного вещества – лидокаина. Показано что, изменение условия получения гелей - температурного режима сшивки и длины цепи сшивателя, определяющих формирование различной структуры гелей, позволяет регулировать скорость выделения лекарства.

Полученные гидрогели представляются перспективными для разработки биомедицинских материалов: инъекционных систем доставки лекарств, трансдермальных систем, покрытий на раны, бактерицидных покрытий на катетеры и импланты.

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ КТ-МЕТОК ДЛЯ ИММУНОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

*Е.Д. Грибова<sup>1</sup>, П.П. Гладышев<sup>1</sup>, Ю.В. Туманов<sup>2</sup>, С.А. Новикова<sup>1</sup>,  
Е.В. Андреев<sup>1</sup>, С.В. Дежуров<sup>3</sup>, Д.В. Крыльский<sup>3</sup>, В.В. Зосимов<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Государственный университет «Дубна», Московская область, г. Дубна, Россия

<sup>2</sup> Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор, Новосибирск, Кольцово, Россия

<sup>3</sup> ФГУП «НИИ прикладной акустики», Московская область, Дубна, Россия

Современная медицинская диагностика опасных инфекционных и резистентных заболеваний требует обнаружения сверхмалых концентраций белковых, молекулярных и клеточных биомаркеров на фоне большого числа различных биологических компонентов. При этом высокая чувствительность анализа достигается путем введения в аффинные биореагенты меток с определенными физико-аналитическими свойствами. Важным и широко распространенным диагностическим методом в медицине, основанном на иммунохимических взаимодействиях, являются иммунохроматографические методы анализа (ИХА). Основными биореагентами в иммунохимических методах анализа являются поликлональные и моноклональные антитела к определяемым биомаркерам заболеваний и инфекций и аналоги антител, в качестве которых могут выступать рекомбинатные белки, пептиды и миниантитела. В настоящее время количественные методы ИХА развиваются быстрыми темпами, обуславливая необходимость поиска и создания новых меток белков, отвечающих ряду требований: возможность детекции при очень низких концентрациях, способность легко образовывать конъюгаты, отсутствие неспецифических взаимодействий конъюгированной метки с другими компонентами аналитической системы, возможность длительного хранения, низкая себестоимость и др. Этим требованиям полностью отвечают квантовые точки (КТ), которые являются биомаркерами нового поколения и обладают рядом уникальных оптических свойств: широким спектром поглощения, узким и симметричным пиком флуоресценции с настраиваемой длиной волны, высокой яркостью флуоресценции и непревзойденной фотостабильностью. Причем проблема токсичности в этом случае не стоит так остро как в терапии и не ограничивает типы используемых КТ-меток.

Продолжается совершенствование методов синтеза «классических» КТ в неполярных и полярных средах, методы их гидрофилизации и функционализации. На данный момент существуют два основных метода синтеза коллоидных КТ: высокотемпературный металлоорганический синтез (ВМС), с получением на выходе гидрофобных КТ, и низкотемпературный «зеленый» синтез в полярных средах – водный коллоидный синтез (ВКС). С помощью ВМС получают КТ с узким пиком люминесценции и большим квантовым выходом, но в этом синтезе используются органические растворители, высокие температуры и, кроме того, полученные данным методом КТ гидрофобны и требуют проведения дополнительной модификации, в ходе которой сильно снижается квантовый выход. Метод ВКС является более дешевым, наименее токсичным, при этом он также обеспечивает хороший квантовый выход и высокую степень монодисперсности полученных наноструктур. Кроме того, в методе ВКС непосредственно получаются гидрофильные КТ, что исключает дополнительную стадию гидрофилизации, необходимую в случае ВМС. Все это стимулирует развитие ВКС КТ для биомедицинских целей. В докладе рассмотрены последние достижения в области синтеза многослойных КТ методом ВМС и ВКС, в том числе флуоресцирующих в ближней ИК-области спектра, где наблюдается «окно прозрачности» биологических матриц, и их применения для иммунохимических методов анализа. Проведен анализ спектральных характеристик различных КТ и их конъюгатов с аффинными биореагентами.

## ГАЗООБРАЗНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ МИКРОБИОТЫ КАК БИОМАРКЕР ПАТОЛОГИИ

*М.А. Дмитриенко, Е.О. Коломина, А.М. Иванова*

*ООО “Ассоциация Медицины и Аналитики”*

Живой организм – это постоянно действующий биореактор, в котором происходит множество реакций синтеза, трансформации и разложения. Большая часть этих процессов приходится на микроорганизмы микробиоты. Сравнение параметров характеристических процессов, а также состава метаболитов, образующихся в ходе жизнедеятельности в нормальном и патологическом состоянии, позволяет выявить источники, локализацию, пути преобразования и экскреции и таким образом определять состояние макроорганизма. В лабораторной диагностике обычно используются жидкие и твердые метаболиты, диагностика по газообразным и летучим веществам применяется реже.

С давних времен запах, исходящий от больного, помогал врачам в постановке диагноза больному. Сначала – феноменологически, а по мере развития аналитического аппарата и изучения существа метаболических процессов появилась возможность планомерного исследования и создания теоретического фундамента диагностики состояния человека по составу газообразных биомаркеров.

Сегодня используется ряд дыхательных тестов: определение алкоголя в выдыхаемом воздухе, водородный тест, УВТ, АВТ. В перспективе - разработка тестов для определения диабета и патологии обмена; онкологических заболеваний; эффективности диализа; контроля достаточности тренировок у спортсменов, а также сжигания жира у худеющих людей и др.

Механизм образования и выделения газообразных биомаркеров можно рассмотреть на примере диагностики хеликобактериоза по продуктам биохимической реакции ферментативного гидролиза карбамида – аммиака и диоксида углерода. Разработаны методы неинвазивной диагностики инфекции НР по каждому из этих метаболитов (УВТ и АВТ). В мире в настоящее время наиболее распространено тестирование по изотопно меченому диоксиду углерода ( $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ), в то время как определение по аммиаку является более эффективным и безопасным для пациента.

Детальное рассмотрение проблемы определения НР позволило разработать алгоритм разработки нового метода диагностики. Факторами, определяющим эффективность диагностики, являются базовая биохимическая реакция, а также газообразный аналит, по которому можно отслеживать ее ход. Большое значение имеет выбор типа детекторной системы и ее характеристик. Разрабатываемое оборудование и методики проведения обследования пациентов должны соответствовать принципам доказательной медицины, для этого необходимо оценивать их преаналитическую, аналитическую и физиологическую адекватность. Приводятся примеры реализации описанного подхода и результаты их применения в медицинской практике.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГЕНА iNOS/STAT, ВОЗБУЖДАЕМОГО ИНТЕРФЕРОНОМ, В КЛЕТКЕ RAW-264.7, ЗАРАЖЕННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

*С. Долгорсүрен<sup>2</sup>, М. Батхишиз<sup>3</sup>, Ц.Билигсайхан<sup>1</sup>, С.Цогтсайхан<sup>1</sup>, Л.Энхсайхан<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Монгольский национальный университет медицинских наук, <sup>2</sup>Монгольский университет фармацевтических наук, <sup>3</sup>Научный и технологический центр

Цирроз печени обусловленный вирусом гепатита С и первичный рак печени продолжают нести большие ущербы здоровью населения и экономике нашей страны. Хотя клетка гепатоцита является основной целью заражения, существует трудности при изучении зараженной HCV клеточной культуры печени в *in vitro*. Поэтому исследовали с использованием линию аналогичных фибробласт и гепатоцит клеток, образуя модель заражения HCV, сравнив передачи сигналов и экспрессию белков, молекул при зараженном и обычном состояниях. То, что изучено как происходит противодействие иммунитета против HCV заражения с помощью выявления путем передачи JAK-STAT сигналов последовательных образований белков и молекул с участием IFN- $\gamma$  и INN в дальнейшем будет основой многих значимых исследований, которые будут проводиться в нашей стране.

**Цель:** Изучить активности гена iNOS/STAT, возбуждаемого в модели клетки RAW-264.7, зараженной вирусом гепатита С, меняемую в результате фосфорилирования серина и тирозина STAT1.

**Материал и методика:** RAW-264.7 клетки были выращены при 37 °C, в среде влажностью 5% CO<sub>2</sub>, содержащей смесь неактивной 10%-ой FBS (сыворотка плаценты коровы), смесь антибиотиков (пенициллин G, стрептомицин). После удостоверения заражения клетки RAW-264.7 вирусом HCV и путем RT-PCR анализа определили PHX вируса HCV обработали IFN- $\gamma$  и INN, проводили анализы по определению выхода продукции азотных окислов, реального времени цепной реакции полимеразы и иммуноблота, также оценено выявление молекулы иммунного белка. IFN- $\gamma$  увеличивает в клетке RAW-264.7 выход окислов азота в зависимости от дозы и срока действия. Если IFN- $\gamma$  в отдельных дозах 10 нг/мл и 25 нг/мл увеличивает выход окислов азота до 40-46  $\mu$ M, то когда находится под действием HCV, в течение 36 и 48 часов оказывает подавляющее влияние на выход окислов азота. Также определено, что в группе, зараженной HCV, меньше выход окислов азота, чем в группе не зараженной HCV. Из результатов времени цепной реакции полимеразы видно, что в контрольной группе не были обнаружены mPHX iNOS. По сравнению с контрольной группой IFN- $\gamma$  отдельно 9.6 раз увеличивал выявление iNOS mPHX. А под действием HCV наоборот подавлял возбуждаемую при помощи IFN- $\gamma$  экспрессию iNOS mPHX.

После обработки INN (Imiquimod) дозой 10 мкг/мл, в течение 1 часа выращенную клетку RAW-264.7 добавили дозу IFN- $\gamma$  25 нг/мл на 24 часа и оценили экспрессию белка iNOS и p-S727 и p-Y701 фосфорилирование белков STAT1.

Из результатов анализа иммуноблота в группе с HCV, iNOS возбуждаемый с помощью IFN- $\gamma$  оказывал подавляющее влияние на p-S727 и p-Y701 фосфорилирование белков STAT1. Также при совместной INN и IFN- $\gamma$  обработке клетки смогли уменьшить iNOS, p-S727 STAT1 и p-Y701 фосфорилирование белков STAT1.

Из данных результатов видно, что подтверждается подавление HCV экспрессии гена и белков (iNOS, p-S727 STAT1, p-Y701 STAT1) в клетке RAW-264.7, возбужденных при помощи отдельного IFN- $\gamma$  или совместного INN и IFN- $\gamma$ .

1. В клетке RAW-264.7 вирус HCV оказывает ограничивающее действие на уровне конечной продукции (NO-) передачи сигнала.
2. В клетке RAW-264.7 вирус HCV оказывает ограничивающее действие на уровне (iNOS mPHX) передачи сигнала гена IFN- $\gamma$ .
3. В клетке RAW-264.7 вирус HCV оказывает ограничивающее действие на уровне передачи сигнала гена IFN- $\gamma$  фосфорилирование белков (iNOS, p-S727, STAT1, p-Y701 STAT1).

## АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОФАРМКОТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

*К.С. Дядина, Т.А. Бережнова, Я.В. Кулинцева*

*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко, кафедра фармакологии, г. Воронеж, ул. Студенческая 10,  
394036, Россия, e-mail: [dyadina\\_2017@mail.ru](mailto:dyadina_2017@mail.ru)*

Последнее десятилетие характеризуется ростом гнойно-воспалительных заболеваний органов женской половой сферы. В патогенезе заболеваний значимую роль играют расстройства механизмов антиинфекционной резистентности. Стойкая разбалансировка защитных реакций в конечном итоге приводит к снижению сопротивляемости организма, индукции хронических патологических процессов и их рецидивам. Ситуация лечения больных женщин осложняется еще двумя важными факторами: высокой антибиотикоустойчивостью причинной микрофлоры и усугублением иммунопатологии традиционными лекарственными средствами. Стойкая разбалансировка защитных реакций, в конечном счете, приводит к снижению сопротивляемости организма к инфекционным и другим факторам, индукции хронических патологических процессов и их рецидивам [1,2,3].

Целью нашего исследования является повышение эффективности консервативного лечения заболеваний женской половой сферы за счет дополнительного назначения больным местных и системных модуляторов иммунитета и их комбинации.

Нами были обследованы 205 пациентов женского пола, страдающие гнойно-воспалительными заболеваниями органов малого таза. В качестве клинических симптомов были выбраны: тазовые боли, выделение белей, фебрильная температура, увеличение придатков матки и т.д. Кроме указанного у пациенток определяемого из цервикального канала. Дополнительно с помощью частотного и результирующего частотного анализов в крови выявляли лабораторные маркеры воспаления – лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты и СОЭ.

В ходе нашего исследования было выявлено, что дополнительное назначение больным женщинам иммунокорректирующей терапии при использовании данных методов обследования и анализа полученных результатов, существенно повышает клиническую эффективность базового лечения заболевания, в разной, но не в максимально степени нормализует измененные бактериологические и рутинные гематологические показатели.

### Литература

- [1] Земсков А.М. Неортодоксальные феномены и парадоксы клинической иммунологии / А.М. Земсков, Т.А. Бережнова, Я.В. Кулинцева, К.С. Дядина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 347-356.
- [2] Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018616529. Дополнительный метод диагностики патогенеза гнойно-воспалительных заболеваний / Земсков А.М., Бережнова Т.А., Кулинцева Я.В., Земскова В.А. ; ВГМУ им. Н.Н. Бурденко ; опубл. 01.06.2018.
- [3] Земсков А.М. Лабораторные показатели, как маркеры диагностики и иммунотерапии инфекций / А.М. Земсков, В.М. Земсков, Т.А. Бережнова, В.А. Земскова, Я.В. Кулинцева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 4. – С. 186-193.

## ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

*С.А. Еремин*

*Химический факультет, Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия. e-mail: [eremin\\_sergei@hotmail.com](mailto:eremin_sergei@hotmail.com)*

Одними из основных загрязнителей окружающей среды и продуктов питания являются низкомолекулярные органические соединения различных классов, таких как пестициды, микотоксины, антибиотики, детергенты и др. Большинство из них токсичны и стойкие к разложению. Количество таких веществ и их токсичность для человека и животных все больше возрастает. Причем их количество и концентрация варьируется от очень низких (нг/л) до огромных (мг/мл). Поэтому, для определения органических веществ необходимы высокочувствительные и высокопроизводительные аналитические методы анализа. Такой массовый скрининг на многочисленные токсиканты должен проводиться быстро, просто, дешево и количественно. Сейчас для определения органических веществ используются в основном хроматографические методы, которые позволяют определять сотни веществ за один анализ, однако не позволяют проводить анализ большого количества образцов. Для скрининга и непрерывного мониторинга уровня органических веществ все больше находят применение биохимические, и, в частности, иммунохимические методы, основанные на использовании антител как специфических распознающих веществ. Будут рассмотрены особенности получения иммунореагентов и создания иммунохимических тест-систем на органические вещества.

### *Благодарности:*

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, уникальный идентификатор проекта RFMEFI60417X0198 «Разработка автоматического анализатора и серии тест-систем для выявления нежелательных примесей, включая антибиотики и микотоксины, в пищевых и сельскохозяйственных продуктах методом хемиллюминесценции»

### **Литература**

- [1] Maksim A. Burkin, Gennady B. Lapa, Inna A. Galvidis, Konstantin M. Burkin, Alexander V. Zubkov, Sergei A. Eremin. Three steps improving the sensitivity of sulfonamide immunodetection in milk. *Anal. Methods*, 10(48), 5773-5782 (2018).
- [2] Boroduleva, Anna; Manclús, Juan; MONTOYA, ANGEL; Eremin, Sergei. Fluorescence polarization immunoassay design for rapid screening of the pesticides thiabendazole and tetraconazole in wheat. *Anal. Bioanal. Chem.*, 410(26), 6923-6934 (2018).
- [3] Elena A. Zvereva, Anatoly V. Zherdev, Andey A. Formanovsky, Ramadan A. Abuknesha, Sergei A. Eremin, Boris B. Dzantiev. Fluorescence polarization immunoassay of colchicine. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 159, 326–330 (2018).
- [4] Qiyi He, Xiping Cui, Ding Shen, Yingshan Chen, Zhengyun Jiang, Rui Lv, Sergei A. Eremin, Suqing Zhao. Development of a simple, rapid and high-throughput fluorescence polarization immunoassay for glycocholic acid in human urine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 158, 431-437 (2018).
- [5] Yao Liu, Lan-Teng Wang, Kai Zhou, Sergei A. Eremin, Xin-An Huang, Yuan-Ming Sun, Zhen-Lin Xu, Hong-Tao Lei. Rapid and homologous immunoassay for the detection of herbicide propisochlor in water. *Food Agric. Immunol.* 29(1), 67-83 (2018).

## ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ БИМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТОНКИХ ПЛЁНОК НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

**Ю.В. Жуйкова<sup>1</sup>, С.А. Ахмедова<sup>2</sup>, А.А. Зубарева<sup>1</sup>, В.П. Варламов<sup>1</sup>, Н.С. Сергеева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Институт биоинженерии, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН*

<sup>2</sup> *МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Радиологии» Минздрава России*

Материалы, сконструированные на основе полимеров природного происхождения, таких, как полисахарид хитозан, интенсивно изучаются в последние годы. Это связано с их преимуществами по сравнению с синтетическими материалами, прежде всего хорошей биологической совместимостью с живыми тканями, низкой токсичностью, биоразлагаемостью. Такие материалы находят применение в различных областях биологии и медицины, например в тканевой инженерии. С помощью метода послойной сборки были сформированы покрытия на основе хитозана. Поверхностные свойства были исследованы с помощью атомно-силовой микроскопии. Были выявлены зависимости структурных особенностей получаемых тонкопленочных покрытий от физико-химических характеристик исходных полимеров. В процессе послойной сборки исследованы изменения поверхности на каждом этапе формирования мультислойной пленки, изучены некоторые механические параметры. Определены оптимальные условия формирования покрытий, подобраны толщина и состав полимерной пленки.

Наноструктурированные пленки могут найти применение в биомедицине в качестве покрытия металлических костных имплантатов с целью улучшения их биосовместимости. Была изучена возможность покрытия полимерной пленкой образца сплава на основе титана (NiTi). Такие материалы используются в ортопедии для создания инженерно-медицинских конструкций и должны обладать достаточной биологической совместимостью. Наблюдали хорошие матричные свойства поверхности, модифицированной пленкой из 4 слоев последовательно нанесенных друг на друга хитозана и к-каррагинана (ХКХК), по отношению к клеткам остеосаркомы линии MG-63.

Исследование острой цитотоксичности образцов с помощью МТТ-метода показало, что титановые образцы с полимерным покрытием на основе хитозана, к-каррагинана не являются цитотоксичными. Индекс токсичности образцов NiTi составлял 9,7 через 24 часа и 22,2 спустя 72 часа, а для покрытия из 4 слоев хитозана и каррагинана, соответственно, 5,6 и -8,8. При этом прирост популяции клеток при их культивировании в вытяжках составил для пленки ХКХК 102,2 %, что в два раза больше, чем для образца NiTi без полимерного покрытия. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что нанесение на поверхность пластин NiTi полимерного покрытия приводит к снижению токсичности материала.

Таким образом, результаты демонстрируют перспективы применения тонких пленок на основе природных полисахаридов в области костной инженерии в качестве покрытий, улучшающих биологическую совместимость материалов на основе титана.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00186 мол. а.*

## ПОЛИМЕРНЫЕ НОСИТЕЛИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С СОБСТВЕННОЙ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

О.В. Жукова<sup>1</sup>, Е.В. Архипова<sup>1</sup>, С.А. Рябов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России,  
Нижний Новгород

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.  
Лобачевского, 603950, г. Нижний Новгород, пр.Гагарина, 23

Классическими средствами для лечения опухолевого процесса являются цитостатические химиотерапевтические препараты, мишенями которых являются нуклеиновые кислоты и сигнальные пути, регулирующие клеточную пролиферацию. Эффективность традиционных методов лечения (хирургического, химио- и лучевой терапии) в последние годы не увеличивается, что обуславливает поиск новых подходов.

Полимерные носители расцениваются как перспективные средства доставки лекарств, поскольку они улучшают растворимость гидрофобных веществ, увеличивают время циркуляции и способны улучшить профиль биораспределения низкомолекулярного лекарственного средства.

Полимеры-носители были синтезированы на основе метакриловой и акриловой кислот методом контролируемой радикальной полимеризации. В результате были получены полимеры с оптимальными молекулярно-массовыми характеристиками ( $M_n = 7 - 40$  кДа; ММР = 1.1 – 1.6).

Исследование цитотоксического действия полимерных систем будет проводиться с использованием МТТ-теста, основанного на способности митохондриальных дегидрогеназ в жизнеспособных клетках восстанавливать тетразолиевый краситель 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид (МТТ) в формазан, который кристаллизуется внутри клетки. Для исследования ответа клеток на воздействие определяется концентрация препарата, при которой жизнеспособность теряют 50% клеток (IC50).

Для изучения функциональной активности макрофагов при воздействии полимерных производных метакриловой кислоты использован метод оценки поглотительной способности макрофагов по поглощению частиц латекса; метод восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-метод) для оценки цитотоксического действия посредством механизмов окислительного стресса в фагоцитирующих клетках; метод люминолзависимой хемиллюминесценции для определения кислороднезависимой активности грануляцитарно – макрофагальных клеток.

Изучение влияния полимерных носителей на цитокиногенез оценено в экспериментах *in vitro* с иммунокомпетентными клетками. В ходе эксперимента фиксировали методом иммуноферментного анализа количество про- и противовоспалительных цитокинов (IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1), синтезированных при инкубации макрофагов в присутствии полимеров и без них.

В ходе исследования были получены полимерные системы с доксорубицином, 5-фторурацилом и цис-платином. Изучение качественного и количественного состава полученных полимерных систем физико-химическими методами (ИК, УФ, ЯМР).



# СИНТЕЗ ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫХ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ ЧЕРЕЗ ВВЕДЕНИЕ АЛКИЛЬНОЙ ГРУППЫ К УГЛЕРОДНОМУ АТОМУ ЦИКЛИЧЕСКИХ $\alpha$ -*tert*-БУТИЛНИТРОНОВ

**И.Ф. Журко<sup>1</sup>, С.А. Добрынин<sup>1</sup>, Ю.И. Глазачев<sup>2</sup>, Д.А. Комаров<sup>1,2</sup>, А.А. Бобко<sup>3</sup>, И.А. Кирилук<sup>1</sup>**

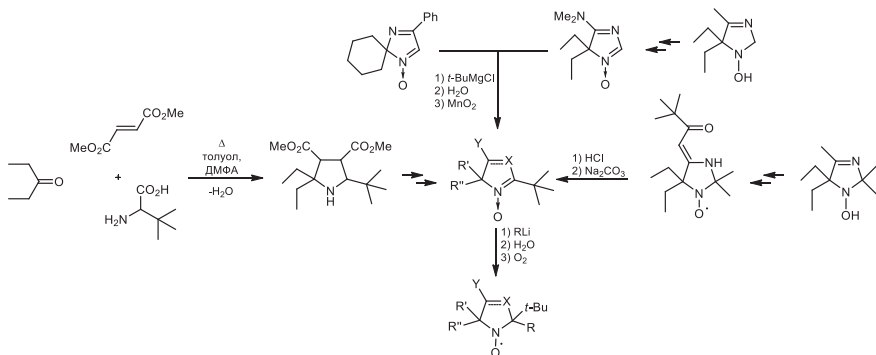
<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

<sup>2</sup>Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН

<sup>3</sup>Department of Biochemistry, West Virginia University

В последние годы достигнут значительный прогресс в разработке эффективных спиновых зондов для исследований с привлечением ЭПР- и ЯМР-спектроскопии в структурной биологии, биофизике и медицине. Нитроксильные радикалы (НР), наиболее часто используемые для изучения живых объектов, отличаются доступностью, сравнительно низкой токсичностью, небольшими размерами и легко варьируемая структура. Одной из основных проблем использования НР для проведения исследований *in vivo* является их склонность к восстановлению биогенными низкомолекулярными антиоксидантами и ферментативными системами. Эффективный способ повышения устойчивости к восстановлению - введение в ближайшее окружение нитроксильной группы 4-х объемных заместителей. Такие НР называют пространственно затрудненными. В настоящее время наиболее устойчивыми к восстановлению среди известных НР признаны 2,2,5,5-тетраэтилзамещенные производные пирролидина [1,2].

Было бы логично предположить, что введение в ближайшее окружение нитроксильной группы *tert*-бутильного заместителя, обладающего наибольшим объемом среди алкильных групп, позволит получить нитроксильные зонды с весьма привлекательными свойствами. Однако синтез *tert*-бутилзамещенных соединений является нетривиальной задачей. В данном исследовании мы показали, что *tert*-бутилзамещенные НР могут быть получены с высокими выходами через реакции циклических  $\alpha$ -*tert*-бутилнитронов с литийорганическими соединениями. Разработаны методы синтеза исходных  $\alpha$ -*tert*-бутилнитронов ряда 2*H*- и 4*H*-имидазола, пирролина. Устойчивость наиболее интересных из полученных соединений к восстановлению изучена в модельных системах, гомогенатах тканей и изолированных органах.



Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 18-53-76003 ЭРА\_a, 17-03-01132 А.

## Литература

1. Paletta J. T. et al. //Organic letters. – 2012. – V. 14. – N 20. – P. 5322-5325.
2. Dobrynin S. A. et al. //The Journal of organic chemistry. – 2018. – V. 83. – N 10. – P. 5392-5397.

## БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИПЕПТИДОВ И ИХ СОПОЛИМЕРОВ С ПОЛИВИНИЛСАХАРИДОМ В КАЧЕСТВЕ СИСТЕМ ДОСТАВКИ

*Н.Н. Зашихина<sup>1</sup>, М.Л. Левит<sup>1</sup>, И.И. Тарасенко<sup>1</sup>, А.В. Добродумов<sup>1</sup>, Е.Г. Коржикова-Влах<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Большой пр., 31, В.О., г. Санкт-Петербург, 199004, Россия*

*<sup>2</sup>Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет  
Университетский пр., 26, Петергоф, г. Санкт-Петербург, 198504, Россия*

*e-mail: nzashihina@bk.ru*

Среди разнообразных амфифильных сополимеров биосовместимые и биодеградируемые сополимеры являются наиболее перспективными для создания систем доставки лекарств. В качестве макромолекулярной основы для их получения значительный интерес представляет использование биодеградируемых полимеров на основе  $\alpha$ -аминокислот и их сополимеров с поливинилсахаридами (гликополимерами). Аминокислоты, являясь продуктами биодеградации соответствующих полимеров, усваиваются организмом или выводятся из него естественными метаболическими путями. В свою очередь, комбинирование полиаминокислот и поливинилсахаридов позволяет повысить устойчивость полимерных систем к биодеградации, а следовательно, обеспечить пролонгированное действие лекарственных форм.

В работе был разработан подход к получению новых гибридных сополимеров на основе винилсахаридов и  $\alpha$ -аминокислот, заключающийся в последовательном использовании методов контролируемой радикальной полимеризации с обратимой передачи цепи и полимеризации с раскрытием цикла N-карбоксиянгидридов  $\alpha$ -аминокислот и синтезирован ряд сополимеров поли(2-деокси-2-метакриламидо-D-глюкозы)- $\beta$ -поли(L-лизин-co-L-фенилаланин) (PMAG-b-P(L-Lys-co-L-Phe)). Частицы на основе синтезированных полимеров были получены методом инверсии фаз, их морфологию, размер и  $\zeta$ -потенциал исследовали методами динамического рассеяния света (ДРС) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ).

Исследование биологических свойств: цитотоксичность, скорость проникновения в раковые клетки и скорость захвата макрофагами, проводили в сравнении с катионными и анионными аналогами – частицами на основе статистических сополимеров поли(L-лизин-co-D-фенилаланин) (P(L-Lys-co-D-Phe)) и P(L-Lys-co-D-Phe), покрытых гепарином (P(L-Lys-co-D-Phe)-HEP). Присутствие гликополимера (PMAG) или полисахарида (HEP) на поверхности полимерной частицы частично нивелировало ее взаимодействие с белками сыворотки и клетками за счет экранирования положительного заряда лизина и, как следствие, цитотоксичность частиц по сравнению с катионными частицами на основе статистических сополимеров значительно снижалась. Введение нейтрального блока PMAG в структуру частицы, сильно уменьшало поглощение частиц макрофагами по сравнению с катионными и анионными аналогами, что будет способствовать увеличению времени циркуляции таких частиц в кровотоке.

На основе синтезированных сополимеров были получены инкапсулированные формы паклитаксела, изучены основные закономерности процесса инкапсулирования и характеристики полученных систем. Применение инкапсулированных форм паклитаксела позволило добиться сопоставимой эффективности, а в некоторых случаях увеличить биологическую активность вещества на клетках легочной аденокарциномы человека A549 ( $EC_{50} = 1.0\text{--}22.3$  нг/мл,  $t=72$  ч) и клетках рака молочной железы человека MCF-7 ( $EC_{50} = 0.5\text{--}24.0$  нг/мл,  $t=72$  ч) по сравнению с коммерчески доступным препаратом «паклитаксел-ЛЭНС» ( $EC_{50}$  (A549) = 2.0 нг/мл,  $EC_{50}$  (MCF-7) = 3.3 нг/мл,  $t=72$  ч).

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-01018.*

## ИЗУЧЕНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ И АДАПТОГЕННЫХ СВОЙСТВ ФЛАВОНОИДОВ НА МОДЕЛИ ПЛОДОВОЙ МУШКИ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Е.Н. Прошкина<sup>1</sup>, Е.А. Лаишманова<sup>3</sup>, Н.В. Земская<sup>1,4</sup>, Е.В. Щеголева<sup>1</sup>, А.А. Москалев<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар; <sup>2</sup>Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва; <sup>3</sup>Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный; <sup>4</sup>Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар; e-mail: [kateplus@mail.ru](mailto:kateplus@mail.ru)

Одним из наиболее доступных способов воздействия на скорость старения организма и повышения его адаптивных способностей является применение фармакологических препаратов и природных биологически активных веществ. Флавоноиды представляют собой группу природных полифенольных соединений, которые оказывают антиоксидантное, антинеопластическое, антигипергликемическое, кардио- и нейропротекторное действие. С использованием модельного организма, плодовой мушки *Drosophila melanogaster*, нами проведено комплексное исследование геропротекторных и адаптогенных свойств флавоноидов кверцетина, (-)-эпикатехина, нарингина, лютеолина и хризина. В частности, изучено их влияние на продолжительность жизни, возрастную динамику физиологических показателей (плодовитости и двигательной активности), устойчивость к различным повреждающим агентам (гамма-излучению, прооксиданту параквату, гипертермии и голоданию). С целью оценки вклада молекулярно-генетических механизмов в наблюдаемые эффекты проанализировано изменение транскрипционной активности генов, связанных с регуляцией стресс-ответа и продолжительности жизни.

Воспроизводимое увеличение продолжительности жизни при долговременном (в течение всей жизни имаго) добавлении в пищу дрозофилам флавоноидов в концентрации 0.3-1.0 мкМ было показано только для лютеолина и хризина. Однако применение кверцетина и (-)-эпикатехина в течение 10 суток, как в начале, так и в середине жизни имаго также продлевало жизнь мушкам. Флавоноиды (-)-эпикатехин, нарингин, лютеолин и хризин стимулировали устойчивость к окислительному стрессу (20 мМ паракват) и острому воздействию гамма-излучения в дозе 1000 Гр. Длительное применение флавоноидов вызывало снижение двигательной активности самцов дрозофилы, но оказывало стимулирующее влияние на активность и плодовитость самок. Флавоноиды кверцетин и (-)-эпикатехин повышали транскрипционную активность генов, отвечающих за стресс-ответ и долгожительство, в частности, генов детоксикации свободных радикалов (*Sod1*), ответа на тепловой шок (*Hsp70*), координации ответа на повреждение ДНК (*Gadd45*), эксцизионной репарации ДНК (*Mus210*) и репарации двунитевых разрывов ДНК (*Spn-B*). Кроме того, нарингин, лютеолин и хризин стимулировали индуцибельность гена *GstD1*, который является мишенью ключевого регулятора антиоксидантной защиты – транскрипционного фактора *Nrf2*, в ответ на обработку прооксидантом паракватом.

Полученные данные по эффектам изученных флавоноидов на продолжительность жизни, физиологические показатели, стрессоустойчивость и изменение транскрипционной активности генов стресс-ответа и долгожительства указывают на их горметическое действие. Выступая в роли мягких стрессоров, флавоноиды стимулируют защитные механизмы, что приводит в ряде случаев (при небольших концентрациях и кратковременном применении) к продлению жизни и повышению стрессоустойчивости. Однако при длительном применении их стрессорирующее воздействие преобладает, что может вызывать негативные эффекты. Следовательно, использование флавоноидов в качестве геропротекторных и адаптогенных препаратов требует расчета эффективных и безопасных концентраций.

Исследования выполнены в рамках государственного задания по теме «Разработка геропротекторных и радиопротекторных препаратов» № АААА-А19-119021590022-2 и гранта Президента Российской Федерации № МК-1229.2019.4.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОЖИДАНИЯ ОТ ВНЕДРЕНИЯ ЛЕКАРСТВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ ПОСРЕДСТВОМ P2-РЕЦЕПТОРОВ

*А.У. Зиганин<sup>1</sup>, Л.Е. Зиганинина<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет*

*<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет*

P2-рецепторы, основным эндогенным медиатором которых является аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), широко распространены в органах и тканях человека. Известно, что в физиологических условиях роль P2-рецепторов в большинстве случаев не является ведущей, они лишь дополняют или модулируют действие основных нейромедиаторов (ацетилхолина, норэпинефрина). Однако при патологических процессах роль P2-рецепторов резко возрастает и часто выходит на ведущие позиции в патогенезе того или иного заболевания. Это открывает перспективы для создания новых лекарств, действующих посредством вовлечения P2-рецепторов. Исследования последних десятилетий свидетельствуют о реальной возможности использования агонистов и антагонистов P2-рецепторов в клинической практике. Одним из значительных достижений фармакологии в последние десятилетия стало внедрение в клиническую практику антагонистов тромбоцитарных P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (тиклопидин, клопидогрел) в качестве эффективных антиагрегантов, которые широко используются для профилактики различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Другим направлением клинического применения препаратов, воздействующих посредством P2-рецепторов, стало внедрение агониста P2Y<sub>2</sub>-рецепторов диквафосола, который в настоящее время одобрен для применения в Японии при лечении синдрома «сухого глаза» как стимулятор выработки внутриглазной жидкости и муцина. Различные другие агонисты и антагонисты P2-рецепторов проходят в настоящее время различные стадии доклинического и клинического испытания [1]. Большое разнообразие и широкая представленность P2-рецепторов делают их очень привлекательными в качестве потенциальных мишеней действия новых лекарственных препаратов, поэтому исследования в этой области безусловно являются актуальными. Очевидно, что в связи с ростом заинтересованности к этой области многих фармацевтических компаний уже в ближайшем будущем можно ожидать появления новых лекарственных препаратов, являющихся агонистами или антагонистами P2-рецепторов, которые будут эффективны при лечении различных заболеваний человека.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Республики Татарстан в рамках научного проекта № 18-44-160009.*

### Литература

[1] Burnstock G. Purinergic Signalling: Therapeutic Developments. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 661. doi: 10.3389/fphar.2017.00661.

## СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ СМЫСЛА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ФАРМАКОЛОГИИ

Л.Е. Зиганина<sup>1</sup>, А.У. Зиганин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет

Современное состояние научных исследований в области медико-биологических наук и здравоохранения в целом вызывает тревогу и серьезные опасения своим неоправданным избытием или многократной повторностью при отсутствии воспроизводимости результатов, выборочным представлением результатов и отсутствием систематического подхода к постановке вопроса исследования. К преодолению этого глобального вызова внимание приковано еще с 2005 года, однако, даже качественно проведенные клинические исследования, опубликованные в самых престижных медицинских журналах, продолжают выбирать исследования для цитирования на основе личных предпочтений и стратегических соображений авторов. В 2009 году был введен термин «научно-обоснованные исследования», чтобы обозначить новый подход, направленный на преодоление этой практики, которая стала по всему миру основой пустых растрат колоссального масштаба на исследование. Очевидно, что эти растраты несут дополнительный риск бесполезного, ненужного вреда по отношению к участникам исследований, пациентам и добровольцам в клинических исследованиях, и животным – в экспериментальных исследованиях. В век всеобщего цифрового информационного пространства, доступности электронных баз данных не только исследований, но и систематических обзоров высокого качества, флагманом в разработке которых является Кокрейновское сотрудничество, и следующие за ним многочисленные центры и группы ученых по синтезу доказательств, не должно оставаться оправданий от уклонения от систематического подхода к определению вопроса исследования и использования систематических оценок результатов предыдущих исследований для планирования и разработки новых [1].

В докладе буду представлены результаты реализации этого подхода при проведении экспериментальных исследований в фармакологии на животных и результаты анализа представления результатов клинических исследований в соответствии с всемирно признанными едиными стандартами к представлению результатов клинических исследований CONSORT (от английского CONSolidated Standards Of Reporting Trials – Единые стандарты представления результатов испытаний), и предложены направления преодоления кризиса.

*Работа выполняется частично за счёт средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.*

### Литература

[1] Towards evidence based research. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, Jamtvedt G, Nortvedt MW, Christensen R, Chalmers I. *BMJ*. 2016 Oct 21;355:i5440. doi: 10.1136/bmj.i5440

## ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЕ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*Зильберг Р.А., Дубровский Д.И., Загитова Л.Р., Яркаева Ю.А., Майстренко В.Н.*

*Башкирский государственный университет, г. Уфа  
e-mail: [ZilbergRA@yandex.ru](mailto:ZilbergRA@yandex.ru)*

Интерес к энантиоселективным вольтамперометрическим сенсорам обусловлен потребностью фармацевтики и медицины в доступных и технологичных портативных устройствах, которые позволяют проводить анализы без сложного процесса предварительной пробоподготовки, для экспрессного контроля качества лекарственных средств и биологически активных добавок.

В настоящее время распознавание оптически активных лекарственных соединений и контроль качества таких препаратов с применением вольтамперометрических сенсоров носит ограниченный характер. Это связано с недостаточной селективностью сенсоров и ограниченным числом определяемых компонентов.

Мультисенсорные системы типа «электронный язык» на основе массива неспецифических сенсоров с хемометрической обработкой данных в какой-то мере позволяют преодолеть отмеченные недостатки. При этом энантиоселективность, которая необходима для надежного распознавания оптически активных компонентов лекарственных препаратов, может быть достигнута за счет применения хиральных модификаторов.

Нами рассмотрены некоторые стратегии получения энантиоселективных электродов на основе ряда электродных материалов (стеклоуглерод (СУЭ), графит, графитированная термическая сажа Carbolblack C, золото) с использованием хиральных модификаторов различной природы:

- полимерные композиты на основе полиариленфталидов с циклодекстринами;
- супрамолекулярные структуры урацила, меламина и циануровой кислоты;
- природные полимеры на основе хитозана.

Полученные электроды отличаются хиральными свойствами с точки зрения рецепторной способности по отношению к оптически активным соединениям, представляющим интерес в качестве лекарственных средств (атенолол, пропранолол) и биологически активных пищевых добавок (триптофан, тирозин, метионин).

С использованием методов вольтамперометрии, импедансной спектроскопии, молекулярно-динамического моделирования и атомно-силовой микроскопии оптимизированы условия модифицирования электродов. Установлены аналитические характеристики сенсоров, условия регистрации вольтамперограмм энантиомеров в лекарственных препаратах, пищевых добавках, биологических жидкостях и предложены оптимальные варианты методов хемометрической обработки данных.

Показана возможность использования предложенных мультисенсорных систем типа "электронный язык" для установления производителя лекарственных средств, содержащих оптически активные действующие вещества, их подлинности и качества.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 16-13-10257.*

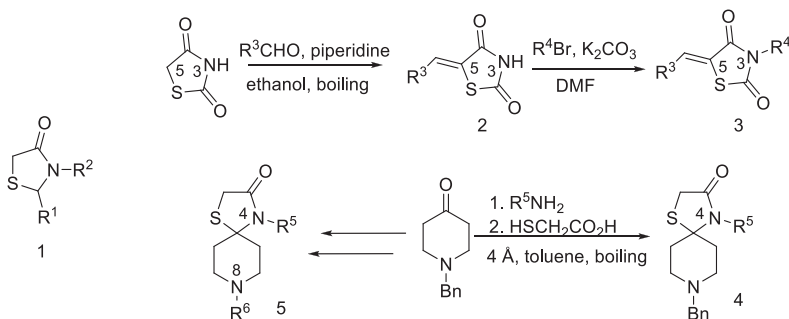
# СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИН-2,4-ДИОНА И 1-ТИА-4,8-ДИАЗАСПИРО[4.5]ДЕКАН-3-ОНА КАК ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ АГЕНТОВ

Д.И. Иванкин<sup>1,2</sup>, М.С. Борисова<sup>2</sup>, Д.Н. Соколов<sup>2</sup>, О.А. Лузина<sup>2</sup>, Т.Г. Толстикова<sup>1,2</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, Новосибирск, Пирогова, 2  
<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, Проспект академика Лаврентьева, 9

E-mail: [idi5b@yandex.ru](mailto:idi5b@yandex.ru)

Гетероциклические соединения на основе 1,3-тиазолидина получили большое распространение в области медицинской химии из-за широкого спектра фармакологического действия [1]. Ранее, в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН были получены производные тиазолидин-4-она (соединения 1), которые проявили высокую противоязвенную активность *in vivo* на индометациновой модели. Поэтому, для расширения ряда новых гетероциклических соединений, обладающих противоязвенной активностью, нами были синтезированы новые производные на основе тиазолидин-2,4-диона, содержащие различные заместители в положениях 3 и 5 (соединения 2 и 3), а также тиазолидин-4-она с различными заместителями в 4 и 8 положениях (соединения 4 и 5).



Скрининг на противоязвенную активность *in vivo* на индометациновой модели на крысах показал, что некоторые из новых соединений в дозе 100 мг/кг обладают антиязвенным действием, близким к противоязвенному средству "омепразол" в той же концентрации.

## Литература

- [1] Kaur Manjal S. et al. Bioorganic Chemistry Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones : A review // Bioorg. Chem., 2017. V. 75. P. 406–423.  
 [2] Патент РФ №2643669.

## ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОБИОТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

А.Ю. Иванова<sup>1,2</sup>, М.А. Белоусова<sup>1</sup>, С.С. Трунов<sup>1</sup>, О.С. Медведев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, г. Москва  
e-mail: gff-inastya@yandex.ru

Согласно современным научным данным, молекулярный водород обладает высокой антиоксидантной активностью (Nature Medicine, 2007, v13, 6, p 688-694). Единственным источником продукции водорода у человека и животных является ферментативная активность микробиоты толстого кишечника. Увеличение выработки водорода путем повышения ферментативной активности микробиоты потенциально позволит повысить эффективность в борьбе со многими неинфекционными заболеваниями (сердечно-сосудистыми, эндокринными и др.), возникновение которых обусловлено окислительным стрессом.

Одним из возможных способов модификации активности микробиоты кишечника является изменение рациона питания. В настоящем исследовании изучались эффекты 18-недельного использования диет с высоким содержанием жиров с различным содержанием насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, а также заменителей молочного жира на уровень функциональной активности микробиоты кишечника у крыс.

Исследование проведено на 60 аутбредных самцах-крысах стока Wistar в течение 18 недель. Крысы были разделены случайным образом на 6 групп. Контрольная группа получала полнорационный корм для лабораторных животных «ЧАРА» с калорийностью 270 ккал/100г. В опытных группах крысы получали корм с повышенной на 11% калорийностью (300 ккал/100г) за счет эквивалентных добавок одного из жиров - молочного жира, пальмового масла, масла с высоким содержанием транс-изомеров жирных кислот, спреда на основе заменителя молочного жира (ЗМЖ) Эколакт и спреда на основе ЗМЖ, обогатленного масляной кислотой. Ежеженедельно регистрировали изменение веса животных и скорость потребления корма. В начале и в конце эксперимента определяли липидный профиль (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) и уровень глюкозы в сыворотке крови на биохимическом анализаторе Architect с8000, Abbott (США). Для определения функциональной активности микробиоты кишечника у крыс после 18 недель кормления измеряли уровень водорода в выдыхаемом воздухе после лактулозной нагрузки (2 г/кг) натощак в течение 8 ч. Измерение уровня водорода проводили на анализаторе Лактофан-2 с электрохимическим сенсором (ООО «АМА», Россия). Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6,0.

Изменение рациона питания за счет повышения количества жиров приводило к изменению липидного профиля крови крыс. Так, статистически значимый прирост уровня холестерина ( $p<0,01$ ), триглицеридов ( $p<0,01$ ), глюкозы ( $p<0,01$ ) наблюдался в группе животных, получавшей повышенное содержание транс-изомеров жирных кислот. При этом прирост массы тела в данной группе был достоверно снижен по отношению к контрольной группе ( $p<0,01$ ). Добавление в рацион питания спреда на основе заменителя молочного жира Эколакт приводило к достоверному повышению функциональной активности микробиоты толстого кишечника крыс – количество водорода в выдыхаемом воздухе было выше, по сравнению с контрольной группой животных ( $p<0,05$ ). При этом в группе животных, получавших повышенное содержание транс-изомеров жирных кислот отмечалась тенденция к снижению уровня водорода в выдыхаемом воздухе.

Таким образом, в результате работы было показано, что изменение рациона питания за счет изменения жирового состава пищи влияет на функциональную активность микробиоты толстого кишечника крыс и изменяет продукцию эндогенного молекулярного водорода.



## ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПЕРМСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ

*Ю.Н. Карпенко, Т.Л. Малкова*

*ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь*

В Пермской государственной фармацевтической академии с 1993 года действует как самостоятельное структурное подразделение учебно-научно-производственный комплекс «Региональный испытательный центр (РИЦ) «Фарматест», в течение длительного времени аккредитованный Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии как технически компетентный и независимый. В составе центра функционируют лаборатории, выполняющие испытания лекарственных средств и пищевых продуктов на хозяйственной основе. Кроме того, РИЦ «Фарматест» является базой для проведения дополнительной учебной работы: производственной практики студентов и интернов по фармацевтическому анализу, курсов повышения квалификации преподавателей и практических работников. Имеющееся в РИЦ оборудование и актуализированный фонд нормативной и информационно-справочной литературы используется студентами, аспирантами, докторантами и сотрудниками ПГФА при выполнении дипломных, диссертационных и научно-исследовательских работ.

В последние годы структура центра значительно изменилась, и в настоящее время помимо производственной деятельности «Фарматест» осуществляет и научно-исследовательскую деятельность. В составе центра появились новые отделы, связанные с клиническими и доклиническими фармакокинетическими исследованиями, с исследованиями новых психоактивных веществ.

Специалисты центра активно участвуют в доклинических исследованиях лекарственных средств и биологически активных соединений, в том числе синтезированных в академии. Необходимо отметить, что исследования на доклиническом этапе включают широкий спектр испытаний, в том числе это и разработка методов контроля качества, стандартизация новых биологически активных веществ (БАВ) и создание нормативной документации, устанавливающей требования к качеству лекарственного средства. На базе РИЦ «Фарматест» разработаны проекты нормативной документации на созданные в академии лекарственные средства: субстанцию местного анестетика бромокана и лекарственные формы на его основе, ряд субстанций производных пирролин-2-она, обладающих ноотропным действием, субстанцию Аллатрама, обладающего противовоспалительными свойствами, и гипотензивного соединения пефармина.

С 2012 года сотрудники центра участвуют в многочисленных проектах, обеспечивая аналитическую часть клинических и доклинических фармакокинетических исследований. Лаборатории РИЦ оснащены современным высокочувствительным хроматографическим оборудованием (жидкостные хроматографы со спектрофотометрическим и tandemным масс-спектрометрическим детектированием, газовые хроматомасс-спектрометры), а также вспомогательным оборудованием, необходимым для пробоподготовки биологических объектов. Все разрабатываемые биоаналитические методики, используемые как в доклинических, так и в клинических исследованиях, валидируются в соответствии с требованиями, предъявляемыми к данному виду методик Министерством здравоохранения Российской Федерации, и международными требованиями.

В настоящее время опыт участия центра в фармакокинетических исследованиях насчитывает более 70 проектов, включая доклинические и клинические исследования новых биологически активных соединений и лекарственных средств, а также исследования биоэквивалентности воспроизведенных препаратов. Результаты работы специалистов РИЦ «Фарматест» выражаются в научных отчетах, принимаемых МЗ РФ при вынесении решения о выпуске импортзамещающих препаратов Российскими производителями.

# АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ НЕЗАМЕЩЕННЫХ $\beta$ -ПРОЛИНОВЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ

***А.А. Кирсанова, М.Н. Соколов, К.В. Кудрявцев***

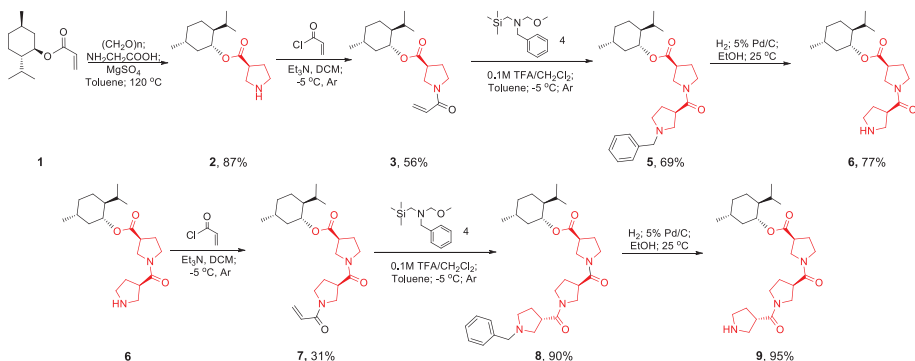
*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет  
Ленинские горы 1/3, г. Москва, 119991, Российская Федерация*

*e-mail: [kudr@med.chem.msu.ru](mailto:kudr@med.chem.msu.ru)*

Циклоприсоединительная олигомеризация представляет собой новый метод синтеза функционализированных  $\beta$ -пролиновых олигопептидов, не требующий дополнительных синтетических стадий по введению или удалению защитных групп и активации карбоксильной функции при наращивании  $\beta$ -пептидной цепи [1-4].

В отличие от получения функционализированных аналогов, при получении незамещенных  $\beta$ -пролиновых олигопептидов требуется генерирование нестабилизированных азометиновых илидов (АИ). В настоящей работе были использованы различные способы генерирования АИ, что позволило расширить границы применения метода циклоприсоединительной олигомеризации в асимметрическом варианте (Схема 1).

*Схема 1.*



Применение последовательности реакций ацилирования акрилоилхлоридом, 1,3-дипольного циклоприсоединения и каталитического дебензилирования позволило получить хиральный тример **8**, имеющий упорядоченный незамещенный  $\beta$ -пролиновый молекулярный каркас, без использования классических подходов пептидной химии.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01260 мол. а).*

## Литература

- [1] K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, A. V. Churakov, S. Wiedmann, B. Luy, C. Muhle-Goll, N. S. Zefirov, S. Bräse // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2013**. – Vol. 52, N 48. – P. 12736–12740.
- [2] K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, C. Muhle-Goll, A. V. Churakov, M. N. Sokolov, A. V. Dyuba, A. M. Arutyunyan, J. A. K. Howard, C. C. Yu, J. H. Guh, N. S. Zefirov, S. Bräse // *Org. Lett.* – **2015**. – Vol. 17, N 24. – P. 6178–6181.
- [3] K. V. Kudryavtsev, C. C. Yu, P. M. Ivantcova, V. I. Polshakov, A. V. Churakov, S. Bräse, N. S. Zefirov, J. H. Guh // *Chem. Asian J.* – **2015**. – Vol. 10, N 2. – P. 383–389.
- [4] K. V. Kudryavtsev, A. B. Mantsyov, P. M. Ivantcova, M. N. Sokolov, A. V. Churakov, S. Bräse, N. S. Zefirov, V. I. Polshakov // *Org. Lett.* – **2016**. – Vol. 18, N 18. – P. 4698–4701.

## ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАНОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДОКСОРУБИЦИНА НА ОСНОВЕ PLGA МЕЖДУ ПЛАЗМОЙ И ФОРМЕННЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ КРОВИ

Т.С. Ковшова<sup>1,2</sup>, Н.С. Осипова<sup>2</sup>, А.В. Белов<sup>2</sup>, О.О. Максименко<sup>2</sup>, С.Э. Гельперина<sup>2</sup>, В.Ю. Балабаньян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Ленинские Горы, д.1, Москва, 119991, Россия

<sup>2</sup> ООО «Технология Лекарств», Московская область, Химки, ул. Рабочая, д 2а, 141400, Россия

**Введение:** Системы доставки лекарственных веществ (ЛВ) на основе полимерных наночастиц (НЧ) представляют собой твердые НЧ, содержащие адсорбированное в полимерной матрице ЛВ. При введении в кровь ЛВ постепенно выделяется из наночастиц. Таким образом, фармакокинетика наносомальных форм определяется поведением в организме как свободного — выделившегося в процессе циркуляции — лекарственного вещества (ЛВ), так и ЛВ, связанного с его носителем. Особенностью фармакокинетики наносомальных форм является также различное распределение ЛВ и НЧ между форменными элементами крови и плазмой. Целью настоящего исследования являлась оценка связывания *in vitro* с эритроцитами крови человека наночастиц на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот, нагруженных противоопухолевым антибиотиком доксорубицином (Dox-PLGA), с различным профилем высвобождения доксорубицина.

**Методы:** Dox-PLGA на основе PLGA Resomer® 502H (Evonik, Германия) были получены методом «двойных эмульсий». В качестве внешней водной фазы использовали 1% раствор ПВС в фосфатном буфере при pH 7,4 (Dox-PLGA/7,4) и 6,4 (Dox-PLGA/6,4). Кинетику высвобождения доксорубицина из НЧ *in vitro* определяли в 1% растворе полоксамера 188 и в плазме (37°C). Для оценки степени связывания свободного и наносомального Dox с эритроцитами крови человека НЧ инкубировали с цельной кровью на КЗ-ЭДТА; через 5, 15, 30 мин плазму отделяли центрифугированием. Содержание доксорубицина в плазме оценивали методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием по методике, основанной на экстракции доксорубицина при разрушении НЧ и осаждении белков плазмы смесью ДМСО и ацетонитрила (1:1) с добавлением 0,1% муравьиной кислоты.

**Результаты:** Средний размер наночастиц Dox-PLGA/7,4 и Dox-PLGA/6,4 составил 114 нм ( $\zeta$ -потенциал -9,5 мВ) и 142 нм ( $\zeta$ -потенциал -4,8 мВ), соответственно. Наночастицы Dox-PLGA/6,4, по сравнению с Dox-PLGA/7,4, отличались более низкой степенью включения (79% и 92%, соответственно) и более высокой скоростью высвобождения доксорубицина *in vitro*. Предел количественного определения доксорубицина в плазме составил 2 мкг/мл, степень экстракции - 96-104%. Сравнение коэффициентов распределения кровь-плазма ( $K_{\text{Blood/Plasma}}$ ) и эритроциты-плазма ( $K_{\text{RBC/Plasma}}$ ), рассчитанных по методу [1], показало, что связанный с НЧ доксорубицин связывается с эритроцитами в меньшей степени, чем свободный доксорубицин, причем чем выше процент включенного доксорубицина, тем меньше  $K_{\text{Blood/Plasma}}$  и  $K_{\text{RBC/Plasma}}$ . Для Dox-PLGA/6,4, отличающихся значительной скоростью высвобождения на начальном этапе (burst-effect), выявлена зависимость доли свободного доксорубицина (60-90%) и коэффициентов связывания с эритроцитами от исходной концентрации НЧ. В случае Dox-PLGA/7,4, 50% доксорубицина при любом разбавлении остается связанным с матрицей НЧ в течение около 6 ч инкубации в приемной среде, вследствие чего  $K_{\text{Blood/Plasma}}$  и  $K_{\text{RBC/Plasma}}$  в изученном диапазоне концентраций  $K_{\text{Blood/Plasma}}$  и  $K_{\text{RBC/Plasma}}$  не зависели от разбавления.

**Выводы:** Коэффициенты распределения доксорубицина между плазмой и форменными элементами крови зависели от скорости высвобождения доксорубицина из наночастиц Dox-PLGA, концентрации НЧ и времени их инкубации в крови.

1. Yu S. et al. Rapid Commun Mass Spectrom. 2005; 19(2):250-4.

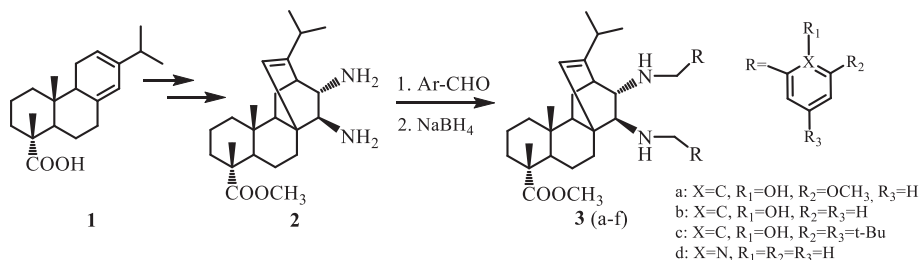
## НОВЫЕ ХИРАЛЬНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ ДЛЯ НИТРОАЛЬДОЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И ОКИСЛЕНИЯ ПРОХИРАЛЬНЫХ СУЛЬФИДОВ

***В.Н. Конев, З.П. Пай, Т.Б. Хлебникова***

*Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.5,  
Новосибирск 630090, Россия, e-mail: konevv@catalysis.ru*

Природные хиральные соединения являются удобными и доступными строительными блоками в дизайне и синтезе новых оптически активных веществ с заданными свойствами: хиральных катализаторов, реагентов для разделения и анализа смесей энантиомеров, фармацевтических и агрохимических препаратов. В качестве катализаторов энантиоселективных превращений успешно используются металлокомплексы с хиральными лигандами на основе аминокислот, монотерпенов, углеводов, алкалоидов.

Вследствие недостаточного разнообразия легковоспроизводимых методов стереоселективной гетерофункционализации дитерпенов их применение как в асимметрическом катализе, так и в синтезе практически важных хиральных веществ, исследовано в гораздо меньшей степени. В связи с этим нами предложена стратегия N-функционализации дитерпенов, содержащихся в сосновой живице - многотоннажном продукте лесопереработки. В результате проведенных исследований разработаны удобные способы синтеза ряда хиральных полифункциональных азотсодержащих производных левопимаровой кислоты **1**. С высокими выходами синтезированы *транс*-1,2-диамин **2** [1], диизоцианат, ряд диазотетринов и диаминофенолов [2].



Взаимодействием хирального 1,2-диамина (**2**) с различными производными салицилового альдегида были получены бисальдимины. Восстановление синтезированных альдиминов боргидридом натрия привело к новым диастереомерно чистым аминам **3(a-f)**. Строение и оптическая чистота всех соединений было подтверждено комплексом физико-химических данных [2]. Асимметрическая индукция полученных оптически чистых соединений в составе металлокомплексных медь- и ванадий содержащих катализаторов изучена в реакциях нитроальдольной реакции и окисления прохиральных органических сульфидов водным раствором пероксида водорода.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Института катализа СО РАН (проект № АААА-А17-117041710081-1).*

### Литература

- [1] Конев В.Н., Хлебникова Т.Б., Пай З.П., Химия в интересах устойчивого развития. 2011. Т. 19. № 2. С. 165-168.  
 [2] Khlebnikova T.B., Konev V.N., Pai Z.P., Tetrahedron. 2018. V. 74. N 2. P. 260-267.

## ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДОСТАВКИ РНК И ДНК

***В.А. Коржиков-Влах, Ю.М. Пилипенко, М.А.Хазанова, Т.Б. Тенникова***

*Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии,  
Лаборатория биогридных технологий*

В настоящее время достаточно актуальны исследования по созданию невирусных систем направленной доставки лекарственных генетических конструкций в клетки-мишени. В качестве таких носителей были предложены наночастицы на основе интерполиэлектролитных комплексов, способные обеспечивать проникновение генетического материала в клетку, защищая переносимые молекулы от деградации *in vivo*.

В данной работе были получены и исследованы в качестве систем невирусной доставки генов интерполиэлектролитные комплексы поли(L-лизина) или хитозана с гепарином. Было изучено влияние молекулярной массы полиэлектролитов и соотношения заряженных групп в системе на размер и стабильность образующихся частиц. Показано, что в оптимизированных условиях образуются частицы с размером равным  $80 \pm 3$  нм и с  $\zeta$ -потенциалом, равным  $-32 \pm 1$  мВ. Эффективность инкапсулирования модельных соединений – олиготимидина и растительной ДНК, составила от 80 до 95 %. Изучен механизм высвобождения олиго- и полинуклеотидов, состоящий в вытеснении одним электролитом другого. Процесс высвобождения по-разному протекает в различных средах.

Особый интерес представляют системы доставки, предохраняющие лекарство от действия агрессивной среды организма и системного распределения до проникновения во внутриклеточное пространство целевых клеток, но способные быстро высвобождать лекарство внутри клеток. Для этого необходимо разработать специальные «умные» системы, чувствительные к внешним стимулам. В частности, для этого можно использовать шитые полимерные частицы, в которых шивки образованы специальными бифункциональными молекулами-линкерами, стабильными во внеклеточной среде, но деградирующими внутри клеток, например, при кислых рН или в присутствии специфических ферментов, а также под воздействием фото-облучения. Подобные линкеры были синтезированы и использованы в данной работе. Исследована возможность высвобождения, индуцированного указанными факторами.

Большое значение имеет использование обсуждаемых систем для доставки плазмидных ДНК (пДНК) и малых интерферирующих РНК (миРНК) в клетки с целью направленной регуляции активности определенных генов. Поэтому для оценки эффективности трансфекции при использовании полученных наночастиц в качестве модельных препаратов были выбраны миРНК, вызывающая нокдаун экспрессии зеленого флуоресцирующего белка, и плазмидная ДНК, содержащая ген люциферазы. Эффективность трансфекции и проникновение частиц в клетки были показаны методами флуоресцентной микроскопии и проточной цитометрии.

В ходе работы также было показано, что исследуемые системы наночастиц не являются цитотоксичными. Таким образом, полученные рН-, ферментативно- и фоточувствительные интерполиэлектролитные комплексы являются перспективными носителями для доставки генетических конструкций.

*Работа была выполнена при финансовой поддержке Мегагранта Правительства РФ (№ 14.W03.31.0025).*

## НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИАМИНОКИСЛОТ ДЛЯ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Е.Г. Коржикова-Влах<sup>1,2</sup>, О.М. Осипова<sup>1</sup>, Е.Г. Стулова<sup>1</sup>, В.А. Коржиков-Влах<sup>1</sup>,  
Т.Б. Тенникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет  
Университетский пр., 26, Петергоф, г. Санкт-Петербург, 198504

<sup>2</sup>Институт Высокмолекулярных соединений, Российская академия наук  
Большой пр., 31, В.О., г. Санкт-Петербург, 199004  
e-mail: vlakh@mail.ru

В настоящее время, к консервативным способам лечения заболеваний глаза относятся местная терапия с использованием глазных капель, наносимых на роговицу, а также инъекционная терапия в стекловидное тело. Из всех возможных способов лечения серьезных патологических состояний глаза местная терапия характеризуется наименьшей эффективностью, а, кроме того, сопряжена с риском возникновения побочных эффектов в передних структурах глаза. Известно, что большинство глазных капель, помещенных на поверхность глаза, выводятся менее чем за 30 секунд за счет моргания и слезотечения. Кроме того, эпителий роговицы практически непроницаем для любого вещества, с молекулярной массой более 500, что также ограничивает возможность применения большинства препаратов в виде местных лекарственных форм. В целом, менее 5% местно вводимых лекарств попадают во внутриглазные ткани. Инъекционная терапия демонстрирует значительно большую эффективность, однако необходимость многочисленных инъекций в глаз оказывается травмирующим фактором для пациента.

В современной медицине существует несколько групп соединений, которые требуют эффективных и усовершенствованных систем доставки для проявления своего фармакологического действия. Например, новые технологии в области малых интерферирующих РНК предлагают огромные возможности для модификации клеточных процессов, но РНК не может проникать через клеточные мембраны. РНК необходимо носить в виде инъекций и доставлять к внутриклеточным целям с помощью специальных носителей. Также, ключевыми препаратами, используемыми при лечении многих глазных заболеваний, включая кератит, аллергический конъюнктивит, макулярный отек, и т.д., являются кортикостероиды. Высокая гидрофобность этих препаратов препятствует их эффективному действию, особенно для офтальмологических целей. Подобные вещества обычно применяются в виде липосомальных лекарственных форм, эффективность которых на поверхности глаза крайне низка. Инъекционное применение дексаметазона достаточно эффективно, но требует курсовой терапии с ежедневным введением препарата. Таким образом, наиболее перспективным решением проблемы, направленной на снижение инъекционной нагрузки, а также решения проблем внутриклеточной доставки препаратов, является создание систем доставки лекарств, которые уменьшают осложнения и повышают эффективность лечения.

В рамках доклада будут представлены и обсуждены данные по синтезу амфифильных сополимеров на основе аминокислот, формированию наночастиц на их основе, рассмотрены особенности инкапсулирования дексаметазона и РНК в полученных наночастицы, а также профили высвобождения указанных веществ в буферной среде и витреальной жидкости. Кроме того, будут представлены данные по цитотоксичности полученных систем доставки для клеток ретины и результаты биологического тестирования полученных систем *in vitro*.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ в рамках Мегагранта № 14.W03.31.0025. В работе использовано оборудование научного парка СПбГУ: РЦ «Магнитно-резонансные методы исследования» и РЦ «Методы анализа состава вещества».*

## КОНЬЮГАТЫ НАНОЧАСТИЦ С КОЛЛОИДНЫМИ КВАНТОВЫМИ ТОЧКАМИ ИЗ ПОТЕНЦИАЛЬНО НЕТОКСИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ СИСТЕМ ТЕРАНОСТИКИ

*Д.В. Королев<sup>1,3</sup>, М.С. Истомина<sup>1,2</sup>, М.С. Чуро<sup>1,2</sup>, Н.В. Евреинова<sup>1,4</sup>, Г.А. Шульмейстер<sup>1</sup>, В.А. Мошников<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, <sup>2</sup>СПбГЭТУ «ЛЭТИ» им. В.И. Ленина (Ульянова), <sup>3</sup>ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)*

Флуоресцентная визуализация, как основная составляющая тераностики, является одним из самых популярных способов отображения в биомедицинских науках как на клеточном уровне *in vitro*, так и в естественных условиях *in vivo* [1]. Перспективным материалом для этого могут выступать карбоксилированные коллоидные квантовые точки (ККТ) из потенциально нетоксичных материалов [2,3].

Целью работы являлась разработка конъюгатов наночастиц кремнезема (НЧК) и магнитных наночастиц (МНЧ) с коллоидными квантовыми точками  $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ . В качестве спейсера использовался природный биополимер, имеющий функциональную аминогруппу – хитозан.

В работе исследовано нанесение оболочки хитозана на НЧК и МНЧ. Для этого 150 мг хитозана растворяли в 30 мл водного раствора 5% органической кислоты. Были исследованы одноосновная: уксусная; двухосновные: щавелевая, янтарная, винная и трехосновная лимонная кислоты. Затем к 50 мг НЧК или МНЧ добавляли 2 мл раствора хитозана, диспергировали в течение 5 минут на ультразвуковом диспергаторе УЗД-2 и одновременно добавляли 5% раствор аммиака до образования опалесцирующего коллоидного раствора.

Эффективность нанесения оболочки хитозана исследовалась по емкости иммобилизации флуоресцентного красителя индоцианина зеленого (ИЦЗ). Из раствора щавелевой кислоты оболочка хитозана не образуется при любых исследованных условиях. Наиболее эффективной оказалась оболочка, полученная из раствора хитозана и лимонной кислоты. Возможно, в этом случае кислота работает как сшивающий агент, повышая эффективность. На хитозановый спейсер привитый на НЧК и МНЧ были иммобилизованы ИЦЗ и ККТ.

Значения полной световой отдачи всех синтезированных образцов достаточны для проведения визуализации на флуоресцентном томографе. Наилучшие результаты показали образцы с хитозановым спейсером, синтезированным из янтарной и винной кислот:  $1,647 \times 10^{11}$  и  $1,524 \times 10^{11} \frac{\text{ф/с}}{\text{мкВт/см}^2}$  соответственно.

### Литература

1. Wu Q., Merchant F. A., Castleman K. R. *Microscope Image Processing*. — Academic Press, New York, NY, USA, 2008. — 585 p.
2. Исследование возможности использования коллоидных квантовых точек на основе  $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$  для флуоресцентного имиджинга в сравнении с флуорофорами, закрепленными на поверхности наночастиц / Истомина М.С., Постнов В.Н., Королев Д. В. И др.// Трансляционная медицина, 2017; 4 (4). – С. 43–52.
3. Исследование особенностей коллоидных квантовых точек  $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$  и наночастиц хитозана, меченных индоцианином зеленым, в качестве флуоресцентной метки для биомедицинских применений / Истомина М. С., Мазинг Д. С., Королев Д. В. и др.// Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2018; 17(1). – С. 74–82.

## ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

Г.В. Проскурин<sup>1</sup>, Н.А. Слесарчук<sup>1,2</sup>, Т.Д. Никитин<sup>1,2</sup>, А.А. Чистов<sup>1</sup>, К.А. Сапожникова<sup>1</sup>,  
Е.В. Хватов<sup>1,3</sup>, А.А. Орлов<sup>2,3</sup>, Е.В. Черкда<sup>4</sup>, А.В. Галочкина<sup>4</sup>, А.А. Штро<sup>4</sup>, В.А. Брылёв<sup>1</sup>,  
В.А. Коршун<sup>1</sup>, А.В. Аралов<sup>1</sup>, Д.И. Осолодкин<sup>2,3</sup>, А.В. Устинов<sup>1</sup>

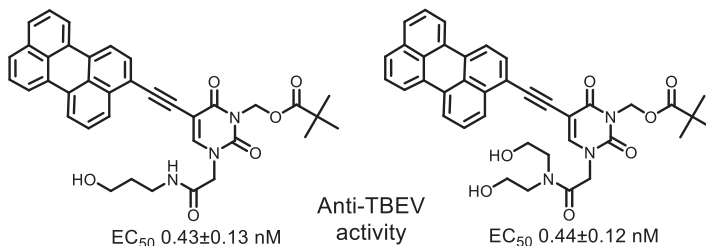
<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва;  
e-mail: v-korshun@yandex.ru

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет

<sup>3</sup>Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов  
им. М.П. Чумакова, Москва

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург

Открытая нами ранее высокая противовирусная активность перилентинильных производных пиримидиновых нуклеозидов в отношении широкого спектра оболочечных вирусов [1–3] побудила нас получить большое число аналогов этих соединений для исследования связи активности со структурой и уточнения фармакофорного скаффолда. Оказалось, что модификация углеводного фрагмента может привести к более активным веществам [4]. Более того, углеводная и даже пиримидиновая часть молекулы не являются необходимыми структурными фрагментами для проявления противовирусной активности [5–8]. Недавно мы показали, что модификация 5-(перилен-3-илэтинил)урацила по положениям 1 и 3 приводит к более активным и лучше растворимым соединениям, нежели исходные нуклеозиды. На рисунке приведены структуры двух субнаномольных ингибиторов репродукции вируса клещевого энцефалита (ТБЕV) *in vitro* [8]. В настоящее время проводится исследование активности подобных соединений в отношении других оболочечных вирусов.



Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ 15-15-00053.

## Литература

1. St. Vincent M.R. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2010**, *107*, 17339–17344.
2. Colpitts C.C. et al. *J. Virol.*, **2013**, *87*, 3640–3654.
3. Orlov A.A. et al. *MedChemComm*, **2016**, *7*, 495–499.
4. Proskurin G.V. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *155*, 77–83.
5. Aralov A.V. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *138*, 293–299.
6. Hakobyan A. et al. *J. Gen. Virol.*, **2018**, *99*, 148–156.
7. Speerstra S. et al. *Antivir. Res.*, **2018**, *149*, 164–173.
8. Chistov A.A. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *171*, 93–103.



## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ – ИНГИБИТОРОВ СУР17А1 – СО СТЕРОИД-МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИМИ ИЗОФЕРМЕНТАМИ ЦИТОХРОМА P450

*Р.А. Масамрех<sup>1,2</sup>, А.С. Латышева<sup>1</sup>, М.Г. Завьялова<sup>1</sup>, А.В. Кузиков<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

<sup>2</sup> *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ)*

Современной стратегией лечения рака предстательной железы является как применение ингибиторов ключевого фермента биосинтеза андрогенов – цитохрома P450 17A1 (СУР17А1), так и антагонистов андрогенового рецептора опухолевых клеток. Препарат абиратерон (17-(3-пиридил)андроста-5,16-диен-3β-ол) является эффективным ингибитором СУР17А1 и «золотым стандартом» в лечении рака предстательной железы. Однако, существенные побочные эффекты абиратерона обуславливают поиск новых эффективных и более безопасных препаратов. Галетерон (17-(1H-бензимидазол-1-ил)андроста-5,16-диен-3β-ол) находится на стадии клинических испытаний в качестве противоопухолевого препарата для лечения рака предстательной железы. Новое противоопухолевое соединение – 2'--{{(E)-3β-гидроксиандрост-5-ен-17-илиден}метил}-4',5'-дигидро-1',3'-оксазол – эффективно ингибирует активность СУР17А1 и подавляет рост клеток линий рака предстательной железы (LNCaP и PC3) [1] и перспективно в качестве кандидата для создания противоопухолевого препарата.

Поскольку вышеупомянутые противоопухолевые соединения имеют стероидную структуру, имеется высокая вероятность их взаимодействия со стероид-метаболизирующими изоферментами цитохрома P450. Выявление таких взаимодействий позволяет спрогнозировать возможные побочные действия и оптимизировать применение данной группы препаратов.

Нами исследовано взаимодействие абиратерона, галетерона и 2'--{{(E)-3β-гидроксиандрост-5-ен-17-илиден}метил}-4',5'-дигидро-1',3'-оксазола со стероид-метаболизирующими изоферментами цитохрома P450 человека – СУР3A4, СУР19A1, СУР51A1. Также методом дифференциальной абсорбционной спектроскопии было исследовано взаимодействие галетерона с ключевым ферментом биосинтеза кортикостероидов – СУР21A2 – в контексте сравнения взаимодействия абиратерона с данным изоферментом цитохрома P450. Все исследуемые соединения взаимодействуют с СУР3A4, что может с высокой вероятностью обуславливать межлекарственные взаимодействия на уровне СУР3A4-зависимого метаболизма ксенобиотиков. Выявлены субстратные свойства исследуемых соединений по отношению к СУР51A1 [2], что даёт возможность предположить изменение их фармакологического эффекта при взаимодействии с данным изоферментом. Показано, что, в отличие от абиратерона, галетерон взаимодействует с СУР21A2 по I спектральному типу, что позволяет предположить субстратные свойства галетерона по отношению к СУР21A2. Полученные результаты расширяют представления о фармакокинетике и фармакодинамике исследуемых противоопухолевых препаратов и потенциальных противоопухолевых соединений.

*Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 18-315-00043 мол\_а.*

### Литература

- [1] V.A. Zolotsev, Y.V. Tkachev, A.S. Latysheva, V.A. Kostin, R.A. Novikov, V.P. Timofeev, G.E. Morozevich, A.V. Kuzikov, V.V. Shumyantseva, A.Y. Misharin // *Steroids* – **2018**. – Vol. 129, – P. 24–34.
- [2] R. Masamrekh, A. Kuzikov, A. Veselovsky, I. Toropygin, T. Shkel, N. Strushkevich, A. Gilep, S. Usanov, A. Archakov, V. Shumyantseva // *J. Inorg. Biochem.* – **2018**. – Vol. 186, – P. 24-33.

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

**Я.В. Кулинцова, Т.А. Бережнова, К.С. Дядина**

*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко, кафедра фармакологии, г. Воронеж, ул. Студенческая 10, 394036, Россия, e-mail: [kulintsova@mail.ru](mailto:kulintsova@mail.ru)*

Лечение гнойно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы, на сегодняшний день, является актуальной проблемой современной фармакологии[1]. У большинства пациентов, особенно у возрастных женщин в климактерическом периоде, наблюдается тенденция к формированию и рецидивированию циститов, что является причиной развития вторичных заболеваний с высоким риском хронизации [2]. Поэтому современной является постановка вопроса о разработке обоснованной терапии обострения хронического цистита, учитывающей не только применение традиционных препаратов, но и их комбинации с модуляторами системного и местного иммунитета [3].

Целью нашего исследования было повышение эффективности и оптимальности терапии гнойно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов.

Под наблюдением находилось 200 пациентов, страдающих хроническим циститом в стадии обострения, которые подвергались объективному долабораторному, клинико-лабораторному и иммуно-метаболическому обследованию. Основным принципом объективизации клинико-лабораторного обследования больных являлась стандартизация сроков обследования, формирование адекватных групп сравнения – здоровых лиц, пациентов, получающих контрольное лечение, использование панели современных клинико-лабораторных методов, методов адекватного математического анализа результатов, таблица 1.

Таблица 1. Распределение больных согласно вариантов лечения и сроки обследования.

Лечение	Количество больных	
	7-10 сутки	3-4 месяца
Традиционное лечение (Тл)	25	20
+кипферон (Тл+Кф)	25	
+суперлимф (Тл+Сл)	25	
+имунофан (Тл+Иф)	25	
+галавит (Тл+Гл)	25	
+Тл+Сл+Иф	25	20

Проведенное исследование позволило выявить группы риска среди пациентов по образованию иммунопатологических синдромов. Было установлено, что спустя несколько месяцев позитивный клинико-бактериологический эффект традиционного лечения утрачивается и приводит к рецидиву заболевания. В свою очередь, назначение дополнительной системной иммуностропной терапии способствовало повышению эффективности традиционного лечения, снижению сроков госпитализации и хронизации процесса с последующей инвалидизацией, что имеет важное социально-экономическое значение.

Данное исследование доказывает феномен утраты клинической действенности традиционной фармакотерапии пациентов и ее сохранение за счет назначения комбинации модуляторов в остром периоде процесса, что предотвращает рецидивирование гнойно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы.

### Литература

1. Kulintsova, Y.V. Immunotherapy in the treatment of chronic cystitis / Y.V. Kulintsova, A.M. Zemskov, T.A. Berezhnova // *Research Results in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 4, № 4. – P. 65-77.
2. Земсков А.М. Неортодоксальные феномены клинической иммунологии / А.М. Земсков, Т.А. Бережнова, К.С. Дядина, Я.В. Кулинцова // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 584-592.
3. Земсков А.М. Иммунозависимые заболевания / А.М. Земсков, В.А. Земскова, Т.А. Бережнова, К.С. Дядина, Я.В. Кулинцова, А.В. Ларин, Д.И. Коруняк // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. – 2018. – № 71. – С. 97-104.

## РАЗРАБОТКА ПОДХОДА К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ С ТЕРПЕНОИДАМИ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГОНИСТОВ FFA1

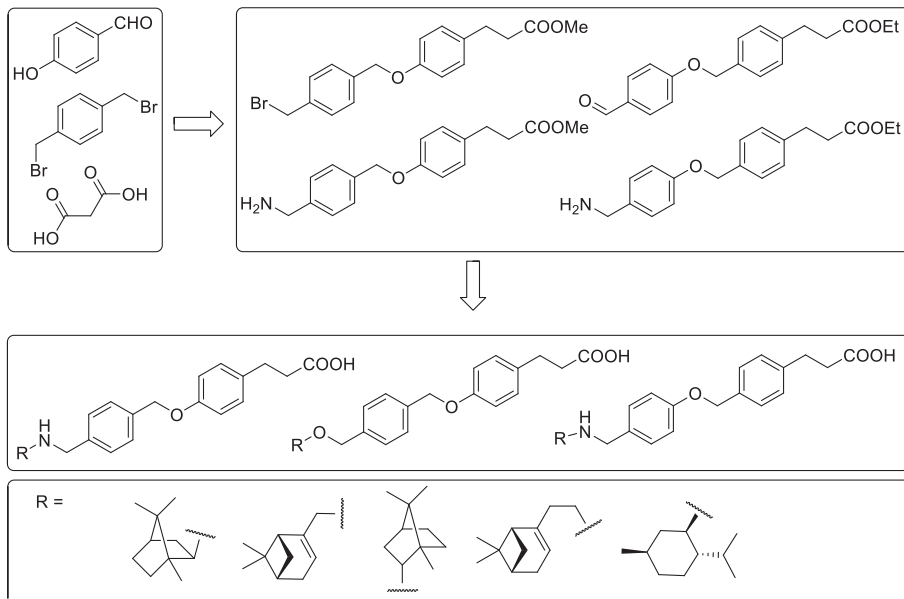
**С.О. Куранов<sup>1</sup>, О.А. Лузина<sup>1</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, 630090, Россия,  
Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9

<sup>2</sup>Новосибирский Государственный Университет, 630090, Россия, Новосибирск, Пирогова, 2

Сахарный диабет второго типа (СД-2) – метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, связанной с инсулинорезистентностью тканей. Перспективной мишенью для терапии СД-2 считается рецептор на свободные жирные кислоты FFA1, активация которого приводит к глюкозозависимому увеличению секреции инсулина [1]. Как было показано [2], производные фенилпропановой кислоты способны активировать данный рецептор.

Используя коммерчески доступные 4-гидроксибензальдегид, парадибромксилол, производные малоновой кислоты были синтезированы скаффолды, содержащие фармакофорный фрагмент фенилпропановой кислоты и функциональную группу, для дальнейшей дериватизации. При реакции синтезированных скаффолдов с различными терпеноидами (борниламин, миртеналь, борнеол, ментол и нопол) были получены потенциальные агонисты рецептора.



[1] T. Tomita, et al. Front Endocrinol (Lausanne). 2014, 26, 5, 152.

[2] G. Milligan, et al. Br J Pharmacol. 2015, 172, 13, 3254.

## ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ СОЛЮБИЛИЗИРОВАННОГО УБИХИНОЛА НА РАЗВИТИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (МОНОКРОТАЛИНОВАЯ МОДЕЛЬ) У КРЫС

*Т.А. Куропаткина<sup>1</sup>, Ш.П. Абдуллаев<sup>1</sup>, Н.В. Панькова<sup>2</sup>, Н.С. Шаповал<sup>1</sup>, Н.А.Медведева<sup>2</sup>,  
О.С.Медведев<sup>1</sup>*

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, 1 – факультет фундаментальной медицины; 2 – биологической факультет  
e-mail: [Osyphide0@gmail.com](mailto:Osyphide0@gmail.com)*

Легочная гипертензия – серьезное заболевание, характеризующееся патологическими изменениями сосудов малого круга кровообращения, их ремоделингом, гипертрофией правого желудочка (ГПЖ) сердца и стойким увеличением систолического правожелудочкового давления (СПЖД). По статистике легочной гипертензией страдает около 1% взрослого населения. Данное заболевание носит продолжительный характер, диагностируется преимущественно на поздних стадиях и в основном приводит к неблагоприятному исходу.

Среди широко используемых на сегодняшний день методов изучения легочной гипертензии на животных выделяют гипоксическую и монокроталиновую модели. В случае последней развитие заболевания происходит после однократной инъекции раствора монокроталина (МКТ), в результате чего возникает воспалительная реакция в легочных сосудах: повреждаются эндотелиальные клетки. Все это ведет к дисфункции эндотелия, возрастанию сосудистого сопротивления, увеличению СПЖД и ГПЖ сердца.

В настоящее время медикаментозная терапия легочной гипертензии имеет широкое применение, однако ввиду некоторых патогенетических особенностей заболевание тяжело поддается фармакологической коррекции, в связи с чем процесс поиска более эффективных средств и терапевтических схем продолжается. Перспективным направлением является применение средств, предупреждающих повреждение клеток свободными радикалами – антиоксидантов, ярким представителем которых является убихинол (восстановленная форма CoQ10). Кроме того, CoQ10 участвует в процессе клеточного дыхания, что может положительно влиять на течение изучаемой патологии.

В ходе эксперимента использовали самцов крыс популяции Wistar, которым через одну неделю после инъекции монокроталина и далее с интервалом в 7 дней внутривенно вводился 1% раствор убихинола, что позволило быстро и продолжительно создавать высокую концентрацию в плазме крови животных. В связи с тем, что тяжесть заболевания зависит от продолжительности наблюдения, было решено сравнить эффекты применения убихинола через 21 и 28 дней после начала эксперимента.

По результатам проведенных экспериментов было показано, что двукратное внутривенное введение препарата убихинола в течение 21 дня после инъекции МКТ достоверно снижает ГПЖ, не изменяя при этом величину СПЖД. Трехкратное введение в течение 28 дней после инъекции МКТ не сопровождается статистически значимым снижением основных диагностических параметров, но характеризуется уменьшением массы легких, что может свидетельствовать о снижении патологических изменений структуры и отека легких. Кроме того, как двукратное, так и трехкратное введение, увеличивают эндотелий-зависимое расширение легочных сосудов и сдвигают содержание метаболитов оксида азота в сторону содержания NO<sup>2-</sup>, что, вероятно, способствует увеличению синтеза NO в организме животных.

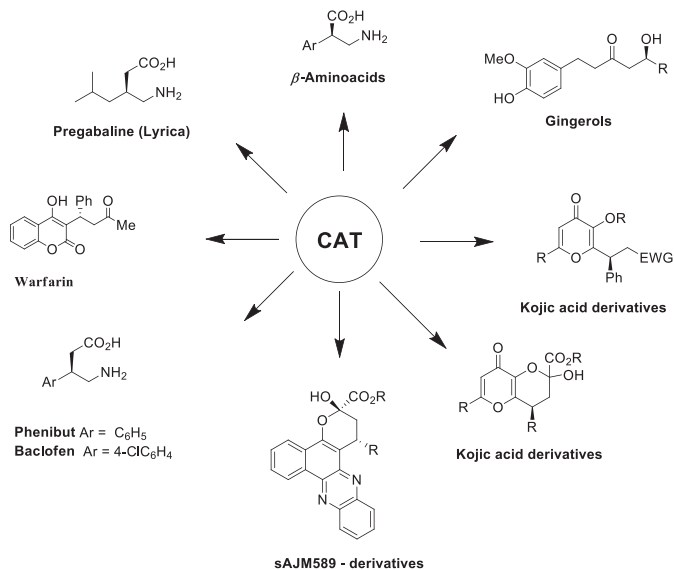
Таким образом, внутривенное введение солюбилизированной формы 1% убихинола в зависимости от тяжести заболевания может облегчать степень его развития или снижать сопутствующие симптомы, что позволят рассматривать применение данного препарата в качестве средства дополнительной терапии легочной гипертензии.

## ОРГАНОКАТАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*А.С. Кучеренко*

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)*

В последние время активное развитие получила новая область органической химии, получившая название «асимметрический органокатализ». Основная задача данного направления - изучение возможностей проведения асимметрических реакций, используя в качестве катализаторов небольшие органические молекулы, как правило, природные аминокислоты, некоторые амины и их производные. Несомненным преимуществом органокатализаторов является отсутствие атомов тяжелых металлов, поэтому актуальным является их применение для синтеза биологически активных соединений и лекарственных препаратов в стерео- и энантиоиндивидуальном виде (схема 1). К тому же, условия проведения органокаталитических реакций просты и, как правило, не требуют использования инертной атмосферы и могут быть осуществлены в нетрадиционных для органической химии «зеленых» средах (вода, сверхкритические флюиды).



*Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта РФФ 16-13-10470-П.*

## ПРИРОДНЫЕ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ТЕРПЕНОИДЫ – ПЛАТФОРМА ДЛЯ НОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

А.В. Кучин, Я.А. Гурьева, И.А. Дворникова, С.А. Попова, И.В. Федорова, И.Ю. Чукичева

*Институт химии Коми НЦ УрО РАН*

В настоящее время по-прежнему актуальной остается проблема поиска малотоксичных фармаконов с высокой терапевтической активностью. Большой интерес представляет получение гибридных молекул, сочетающих фармакологические свойства с адресной доставкой, способностью к структурным взаимодействиям с биосистемой, а также молекул, содержащих несколько реакционных центров. Подобные полифункциональные соединения по биологическому действию во многих случаях существенно превосходят используемые аналоги. Природные и полусинтетические терпеноиды являются удобной платформой для создания таких полифункциональных молекул – перспективных фармацевтических субстанций.

Терпеноиды обладают широким спектром биологического действия в живой природе, их структурное разнообразие представлено практически всеми классами органических соединений, они могут быть получены из возобновляемого растительного сырья в виде индивидуальных стереоизомеров. Все это определяет их ценность в качестве стартовых соединений для синтеза огромного количества новых хиральных производных. Разнообразные структуры встречающихся в природе химических соединений могут быть синтезированы с помощью относительно простых химических превращений. На основе природных терпеноидов нами получены новые вещества и материалы с ценными практическими свойствами и широкого спектра назначения [1-3].

Пренилированные производные ароматических соединений повсеместно распространены в природе и участвуют в регулировании жизненных процессов. Диметилхромановое кольцо присутствует в многочисленных природных и синтетических объектах. Установлен потенциал диметилхроманов в качестве химиотерапевтических и химиопротективных кандидатов. Нами разработаны способы получения с хорошим препаративным выходом аналогов природных фенольных соединений: эфиры хроманового типа, кумарины, халконы, пренилфенолы, производные коричной кислоты, диарилалканониды, содержащих в своей молекуле терпеновый фрагмент [2]. Синтезированные производные исследовали на цитотоксичность, антиоксидантную активность, выявлены адаптогенные и антиоксидантные свойства.

В Институте химии Коми НЦ УрО РАН на основе 2,6-диизоборнил-4-метилфенола, полученного в результате алкилирования фенола камфеном, разработаны фармацевтические субстанции, для которых определен широкий спектр фармакологической активности, установлен механизм действия (исследования проводятся совместно с НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, г. Томск) [3].

*Работа выполняется при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-03-00950).*

### Литература

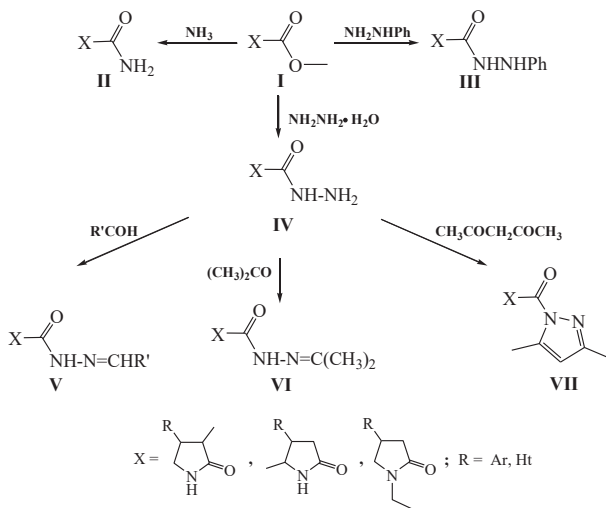
1. Л.Л. Фролова, Д.В. Судариков и др. ЖОРХ. 2017, 53, 338; Y.A. Gur'eva, I.N. Alekseev et al. *Inorg. Chim. Acta.* 2018, 477, 300/
2. I.Yu. Chukicheva, I.V. Fedorova et al. *Chem. Natur. Comp.* 2016, 52, 165; I.Yu. Chukicheva, I.V. Fedorova et al. *Chem. Natur. Comp.* 2018, 54, 1; I.Yu. Chukicheva, I.V. Fedorova et al. *Chem. Natur. Comp.* 2018, 54, 875; S.A. Popova, O.G. Shevchenko et al., *Chem. Biodiversity.* 2019, 16, e1800317; E.V. Buravlev, I.V. Fedorova, O.G. Shevchenko, A.V. Kutchin. *Chem. Biodiversity.* 2019, 16, e1800637.
3. M.B. Plotnikov, O.I. Aliev et al. *Pharm. Chem. J.* 2018, 51, 863; Т.М. Плотникова, Г.А. Чернышева и др. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2018, 165, № 5, 601; И.Ю. Чукичева, Е.В. Буравлев и др. *Изв. АН. Серия хим.* 2019, 5, 993; Т.Г. Боровская, С.И. Камалова и др. *Бюлл. эксперимент. биол. и мед.* 2019, 167, № 5, 541.

# АМИДЫ, ГИДРАЗИДЫ 2-ПИРРОЛИДОН-3(5)-КАРБОНОВЫХ И 1-УКСУСНЫХ КИСЛОТ: СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

***С.В. Макаренко, О.С. Васильева, Е.С. Остроглядюв***

*Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена*

Взаимодействие эфиров 2-пирролидон-3(5)-карбоновых и 1-уксусных кислот с N-нуклеофилами (аммиаком, гидразином, фенилгидразином) и последующие реакции полученных гидразидов с карбонильными соединениями открывают широкие возможности для синтеза новых потенциально биологически активных типов аналогов рацетамов, содержащих одновременно несколько фармакофорных групп – лактамный, пиразольный гетероциклы, гетарильные заместители, амидную, гидразидную функции, арилиденные фрагменты. Так, аммонолиз *rel-3R,4S-4-гет(арил)-2-пирролидон-3-* и *rel-4R,5R 4-(гет)арил-2-пирролидон-5-карбоксилатов (I)* аммиаком в водном или спиртовом растворе завершился образованием диастереооднородных амидов (II). Изучены реакции эфиров 4-(гет)арил-2-пирролидон-3(5)-карбоновых и 1-уксусных кислот (I) с гидразин гидратом и фенилгидразином. Разработаны препаративно удобные методы синтеза диастереооднородных гидразидов (IV) и фенилгидразидов (III). На основе реакций конфигурационно однородных гидразидов (IV) с гет(арил)альдегидами и ацетоном получены потенциально биологически активные N'-(гет)арилиден- (V) и N'-изопропилиденкарбогидразиды (VI). Особый интерес представляли реакции гидразидов (IV) с ацетилацетоном, так как они привели к синтезу мало изученных оригинальных 4-(гет)арил-3(5)-[(3,5-диметилпиразол-1-ил)карбонил]- и 4-(гет)арил-1-[(3,5-диметилпиразол-1-ил)карбонилметил]-2-пирролидонов (VII), содержащих одновременно лактамный и пиразольный фармакофорные гетероциклы.



Строение синтезированных соединений (II-VII) комплексно охарактеризовано методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии с использованием HMQC, HMBC и NOESY экспериментов, а также метода рентгеноструктурного анализа. Установлено, что в растворе карбогидразиды (V) и (VI) существуют в виде смеси *E'*- и *Z'*-конформеров (относительно амидной связи (O)C–N) *E*-геометрического изомера (относительно связи C=N). По данным РСА в кристалле карбогидразидные заместители в обеих молекулах имеют только *E'*,*E*-геометрию.

## ДОКИНГ ГИАЛУРОНИДАЗЫ С НЕСУЛЬФАТИРОВАННЫМИ ФРАГМЕНТАМИ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ ДЛЯ ДИЗАЙНА НОВЫХ БИОМАКРОМОЛЕКУЛ ЛЕКАРСТВЕННОГО НАЗНАЧЕНИЯ

***А.В. Максименко, Р.Ш. Бибилашвили***

*Институт экспериментальной кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

Эффективность цифровизации данных опирается на создание информационно-технологических платформ (IT-платформы), предоставляющих пользователям возможность осуществления новых исследовательских подходов к решению актуальных задач. IT-платформа выступает фундаментом онлайн-сервисов, помогая разным пользователям обмениваться знаниями и достигать ускоренного решения важных текущих и глобальных проблем. Облачные технологии или облачные вычисления, формирующие современные технологии распределенной обработки цифровых данных, способствуют эффективному применению компьютерных ресурсов в виде онлайн-сервисов. Они располагают к себе удобством использования таких инструментов и объединению специалистов разного профиля для совместного решения новых научно-медицинских задач. Молекулярный докинг оказался продуктивным подходом для оценки взаимодействия 3D модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы (БТГ) с короткоцепочечными фрагментами гликозаминогликанов (ГАГ) – тримером хондроитинсульфата (ХС) и тетрамером гепарина (ГП). ГП инактивирует фермент, а ХС проявляет протективный эффект (при занятости ХС 4-5 центров связывания с полностью предотвращалось денатурирующее действие ГП лиганда).

Сложность белок-ГАГ взаимодействий, во многом, связана с конформационной гибкостью и основными видами сульфатирования ГАГ. Эти данные обусловили выполнение молекулярного докинга БТГ с нессульфатированной формой ГАГ – хондроитином (ХН, его димером и тримером). БТГ насыщалась при связывании ХН лигандами: четыре лиганда на одну молекулу фермента максимально. Встречались молекулы биокатализатора с тремя связанными ХН лигандами (25 %), очень редко – с двумя и никогда – с пятью. Почти всегда были заняты центры/участки на молекулярной поверхности фермента, обозначенные как ch1, ch3 и ch6. По величинам свободной энергии связывания выстраивался ряд центров присоединения ХН лигандов. Позиция ch6 характеризовалась величиной свободной энергии - (620-690) ккал/моль для тримера ХН, центр ch3 отличала величина - (310-420) ккал/моль, а для центра ch1 оценивалась в - (280-320) ккал/моль. Среди остальных обнаруженных восьми мест связывания ХН лигандов на БТГ: ch2 и ch7 ассоциировались (с равной вероятностью как четвертый центр присоединения) с величиной свободной энергии – (120-140) и – (150-180) ккал/моль. Центры связывания ch8 и ch5 были заняты редко, а центр ch4 – только однажды. Практический интерес вызывают центры ch6, ch3 и ch1, значимость остальных пренебрежимо мала.

Конформационные изменения БТГ (без ХН лигандов) были заметны уже при 37 °С (310 К) и выше в течение 35 нсек. Инактивирующий эффект был вызван притяжением отрицательно заряженного конца петли по остатку Glu-105 и положительно заряженных участков вокруг Arg-59 и Arg-96. Деформация молекул БТГ без ХН лигандов была необратима и снижение температуры не восстанавливало её исходного вида. Строение активного центра БТГ искажалось обратимо, но субстратная долина оказывалась полностью закрыта для вхождения.

Присоединение ХН тримеров по центрам ch6, ch3 и ch1 на БТГ повышало температуру денатурации биокатализатора примерно на десять °С и меняло характер конформационных переходов в молекуле фермента. Было обнаружено, что ХН лиганды оказывают стабилизирующее действие на структуру БТГ, регулируя её ферментативную активность.

*Настоящее изучение выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант 18-015-00056) и Министерства здравоохранения Российской Федерации.*



# РЕЦИКЛИЗАЦИЯ *ОРТО*-ДИАРИЛИЗОКСАЗОЛИН-N-ОКСИДОВ В СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ИЗОКСАЗОЛЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

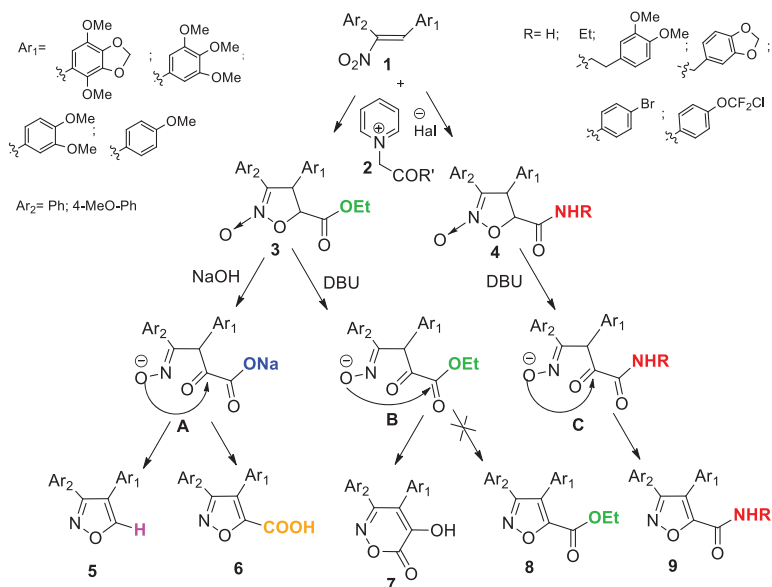
*А.С. Максименко<sup>1</sup>, В.П. Кислый<sup>1</sup>, Я.В. Зубавичус<sup>2</sup>, В.В. Семенов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН Москва, Ленинский просп., 47.

<sup>2</sup>НИИ Курчатовский институт Москва, пл. Академика Курчатова, д.1

Для орто-диарилзамещенных изоксазолов известно несколько видов биологической активности. Противоопухолевую активность данный класс веществ проявляет ингибируя полимеризацию тубулина [1], а также, при наличии карбоксамидной группы у гетероцикла, ингибируя белок теплового шока 90 (HSP90) [2]. Примечательно, что активность проявляют как 4,5-диарил-, так и 3,4-диарилизооксазолы, но для последних не было найдено удобного способа получения без примеси соответствующего изомера.

Таким образом, в данной работе был разработан новый и эффективный метод получения 3,4-диарилизооксазолов с возможностью внедрения функциональных групп в пятое положение.



Целевые 5-незамещенные изоксазолы **5** были получены рециклизацией 5-карбамоилизооксазолин-N-оксидов **3** действием 2% NaOH в этаноле [1]. Смена основания на ДБУ неожиданно привела к оксазинуону **7**, тогда как этиловый эфир **6** не был получен в данной реакции. Структура оксазинона **7** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. Изоксазолы **9**, содержащие карбоксамидную группировку в 5-ом положении, были получены рециклизацией соответствующих изоксазолин-N-оксидов **4**.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 18-13-00044.*

## Литература

- Chernysheva, N., Maksimenko, A., Andreyanov, F., Kislyi, V., Strelenko, Y., Khrustalev V., Semenova, M., Semenov V. *Eur. J. Med. Chem.* **146**, 511-518 (2018)
- <https://www.rscb.org/structure/2VCJ>

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ WBSCR27, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ ВИЛЬЯМСА

*С.С. Марьясина,<sup>1</sup> С.Ф. Chang,<sup>2</sup> П.В. Сергиев,<sup>1</sup> В.И. Польшаков<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия*

<sup>2</sup> *Genomics Research Center, Academia Sinica, Taipei, Taiwan*

Синдром Вильямса – сравнительно редкое генетическое нарушение, встречающееся приблизительно у одного из 10 тысяч рожденных детей. Больные обладают умственной отсталостью (IQ ~ 56), для них характерны особые психологические проявления (добродушие, приветливость, послушание), они страдают от патологий сердечно-сосудистой системы, а также отличаются своеобразной внешностью, придающей сходство с изображениями эльфов в английской мифологии, из-за чего эту болезнь иногда называют “синдром лица эльфа”. Причиной возникновения синдрома Вильямса является гемизиготная делеция участка 7-й хромосомы, на котором находится около 26 генов. Одним из генов, подвергающихся делеции, является ген, кодирующий белок WBSCR27.

Единственное, что было известно о белке WBSCR27 до начала нашего исследования – его аминокислотная последовательность, позволившая отнести его к семейству SAM-зависимых метилтрансфераз - ферментов, переносящих метильную группу с молекулы кофактора S-аденозил-L-метионина (SAM) на биологические субстраты (ДНК, РНК, белки или малые молекулы, рис. 1). Метилтрансферазы играют регуляторную роль в организме, и, следовательно, WBSCR27 может оказаться ответственной за развитие некоторых патологий, ассоциированных с синдромом Вильямса.

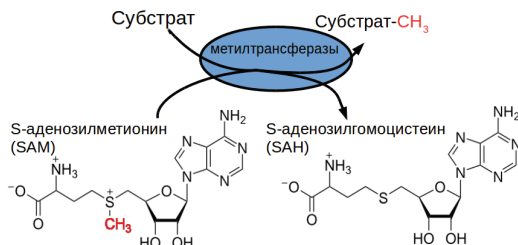


Рис. 1. Метилтрансферазы – ферменты, переносящие метильную группу с молекулы SAM на субстраты (ДНК, РНК, белки или малые молекулы).

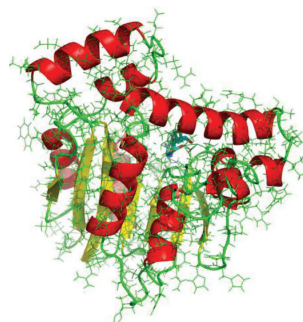


Рис. 2. Структура метилтрансферазы WBSCR27 в комплексе с S-аденозил-L-гомоцистеином.

В работе методами спектроскопии ЯМР исследованы структура в растворе (рис. 2), динамические и функциональные свойства белка WBSCR27. Проводится поиск субстратов метилтрансферазной активности этого фермента. Полученные данные призваны внести вклад в установление роли белка WBSCR27 в развитии синдрома Вильямса.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 14-14-00598).*

## ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ НА ПРИМЕРЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА И МИКРОБИОТЫ

*О.С. Медведев, А.Ю. Иванова, С.С. Трунов, Н.А. Медведева*

*Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова*

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе многих заболеваний человека и животных в связи с нарушением функциональных характеристик большинства компонентов клеток – ДНК, ферментов, клеточных мембран и белков, связанных с транспортировкой внутрь клеток ионов и большинства метаболитов. Теоретически, в связи с этим, можно ожидать высокой эффективности препаратов с антиоксидантными свойствами в профилактике и лечении патологий, вызванных усиленным образованием активных форм кислорода, в первую очередь гидроксил радикала и пероксинитрила. Однако в клинической практике эффективность антиоксидантов не всегда удается подтвердить, что ряд авторов связывают с разным уровнем активности эндогенной антиоксидантной системы.

На кафедре фармакологии ФФМ МГУ накоплен большой опыт по изучению препаратов, содержащих окисленную (убихинон) или восстановленную (убихинол) формы CoQ10. Наши и литературные данные подтверждают, что наилучший эффект (кардиопротективный и нейропротективный) достигается при введении экзогенного препарата на фоне сниженных уровней эндогенного CoQ10. Это требует определения эндогенных уровней антиоксиданта перед назначением терапии CoQ10. К недостаткам CoQ10 следует отнести его низкую биодоступность, составляющую единицы процентов. В связи с этим наше внимание привлекли научные публикации об антиоксидантных свойствах молекулярного водорода (NATURE MEDICINE 2007, 13 (6), 688-694). После этой публикации появились сотни исследований, в которых авторы вводили водород испытуемым и лабораторным животным в виде насыщенной водородом воды, физиологического раствора, или добавляли водород во вдыхаемом воздухе. Анализ опубликованных результатов 321 исследования показал, что в случае моделей оксидативного стресса положительный эффект отмечался в 69.8% случаев (Ichihara et al. Medical Gas Research (2015) 5:12). При других моделях заболеваний положительный эффект вводимого извне молекулярного водорода составлял от 21 до 45%.

Наша гипотеза заключается в том, что отсутствие эффекта водорода в ряде исследований может зависеть от повышенного уровня эндогенного молекулярного водорода, который исключительно генерируется микробиотой толстого кишечника в процессе ферментации углеводов и других субстратов.

Для оценки уровня водорода, генерируемого в толстом кишечнике нами разработана экспериментальная установка для определения концентрации молекулярного водорода в выдыхаемом крысами воздухе. В качестве детектора уровня водорода использовали прибор Лактофан 2, производства Германии и России. Для изучения роли различных жиров на состав микробиоты проведена серия исследований на 60 крысах, которым в течение 18 недель давали стандартный корм "Чара" с добавкой 11% по калорийности жиров, различающихся по соотношению насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Концентрацию водорода определяли 3 раза в день при нормальном кормлении, а также в тесте с нагрузкой лактулозой.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности изменения выделения водорода микробиотой при различных диетах, что может служить неинвазивным методом оценки степени "здорового питания", что крайне важно для профилактики инфекционных заболеваний и снижения смертности.

В последующем планируется с использованием газового хроматографа определять не только водород, но и метан, который в кишечнике образуется из водорода. Оценка влияния различных групп препаратов (ингибиторов глюкозидазы, статинов, метформина и других) на выделение антиоксиданта водорода и метана позволит выявить новые стороны в механизме действия указанных групп препаратов.

## ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ПРОЯВЛЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Н.А. Медведева*

Биологический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова  
namedved@gmail.com

Вопрос о пол-зависимом проявлении различных физиологических и патологических процессов является одним из актуальных вопросов последнего десятилетия. Длительное время в экспериментах использовались только самцы животных, что безусловно позволяло получать более стабильные результаты, учитывая циклические колебания женского полового гормона у самок. Но при клинических исследованиях было замечено, что женщины легче переносят геморрагический шок, миокардиальную ишемию-реперфузию, некоторые заболевания дыхательной системы. Эксперименты на животных подтвердили эти наблюдения. Были выявлены влияния женского полового гормона на висцеральные функции. Оказалось, что эстрогены подавляют транскрипцию бета-1 адренорецепторов в миокарде в норме и при ишемии-реперфузии, что оказывает кардиопротективное действие. Кроме миокарда женский половой гормон оказывает влияние на функцию сосудистой и дыхательной систем. Свое действие половые гормоны осуществляют через специфические рецепторы, которые локализованы внутри клетки, так называемые ядерные рецепторы, активация которых приводит к изменению синтеза различных белков, т.е. долговременной регуляции. Однако, в течение последних 15 лет было показано, что существуют рецепторы на мембране клеток к женскому половому гормону эстрадиолу (Э), активация которых вызывает быстрые регуляторные влияния гормона. Одним из первых таких эффектов был выявлен эндотелий-зависимый расширительный эффект, позволивший говорить об протективном действии эстрадиола в отношении сердечно-сосудистой системы и величины артериального давления. Эстрадиол через специфические мембранные рецепторы эндотелиальной клетки активирует синтез оксида азота, который вызывает расслабление гладкой мышцы сосуда и уменьшение сосудистого сопротивления и артериального давления. Этими данными объясняют в настоящее время тот факт, что женщины болеют в меньшей степени многими заболеваниями сердечно-сосудистой системы по сравнению с мужчинами. Однако, с течением времени выяснилось, что не во всех случаях наблюдается протективный эффект эстрадиола. Были выявлены осложнения у женщин, принимавших Э в постменопаузу. Кроме того, при клинических исследованиях было замечено, что женщины болеют некоторыми заболеваниями чаще, чем мужчин. Одним из таких заболеваний является легочная гипертензия (ЛГ), а само явление получило название “эстрадиолового парадокса” В наших экспериментах на животных (крысы) было показано, что имеется конститутивный эффект эстрадиола на кровообращение в дыхательной системе особей женского пола, приводящий к уменьшению систолического давления в правом желудочке сердца (СПЖД) в норме. При ЛГ уменьшение уровня эстрадиола в организме самки приводило к увеличению степени развития заболевания. Эксперименты на изолированных легочных сосудах показали, что протективный эффект действия эндогенного эстрадиола при ЛГ связан не только с синтезом эндотелий-зависимых расширительных факторов, но и с уменьшением реактивности к главному сосудосуживающему агенту для легочной системы – серотонину. У самцов гонадоэктомию не влияла кровообращения в легких ни в норме, ни при ЛГ. Введение эстрадиола гонадоэктомированным самцам с ЛГ вызывало усиление развития заболевания. Эффект, по-видимому, связан с нарушением соотношения половых гормонов в организме животного.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СИНТЕЗА И ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СОЛЕЙ ФОСФОНИЯ В ФАРМАКОЛОГИИ

**В.Ф. Миронов, О.В. Цепалева, А.В. Немтарев, Н.Р. Хасиятуллина, Д.А. Татаринов**

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, 420088, Арбузова, 8. E-mail: mironov.iopc.ru*

Соли фосфония проявляют важные с практической точки зрения свойства, такие как антигипоксическая, антимикробная, антипаразитарная активность; в комплексах с металлами их используют в качестве контрастных реагентов и средств визуализации опухолей, биоцидов, магнитных ионных жидкостей. Они входят в состав электролитов и экстрагентов металлов, используются для модификации целлюлозы, а также в качестве компонентов гибридных наночастиц для применения в медицине и др. Соли фосфония находят широкое применение в органическом синтезе (органокатализаторы различных реакций, ионные жидкости, прекурсоры в реакции Виттига и Апелля, пептидосочетающие реагенты, промежуточные соединения в синтезе производных четырех- и пятикоординированного фосфора и т.д.) [1]. Триарилфосфониевая группа благодаря своему делокализованному положительному заряду и высокой гидрофобности позволяет конъюгированным с ней определенным образом как известным, так и новым лекарственным молекулам легко проникать не только через клеточные мембраны, но и преодолевать высокий мембранный потенциал митохондрий, в частности – митохондрий опухолевых клеток [2], способствуя накоплению в них целевых лекарственных молекул. С учетом того, что нарушения метаболического характера в митохондриях ответственны за возникновение онкологических мутаций в клетке [3], важное значение приобретает направленное введение липофильных катионов тетра- и триарилфосфония в противоопухолевые соединения, которое заметно повышает в ряде случаев их эффективность, благодаря адресной доставке в опухолевые клетки. Кроме того, и сами соли фосфония проходят предклиническое исследование как весьма эффективные ингибиторы сигнальных путей для роста и пролиферации опухолевых клеток [4]. В докладе проанализированы методы получения солей функционально замещенных солей фосфония и способы их конъюгации с противоопухолевыми молекулами, рассмотрены новые подходы, заключающиеся во взаимодействии солей N-трифенилфосфония с эпоксидами, терпеноидами, нафто- и бензохинонами [5], а также методы циклизации и рециклизации фосфогетероциклов под действием реагентов Гриньяра. С использованием рассмотренных методов получены производные, проявляющие высокую антимикробную и противоопухолевую активность [6]. На различных примерах показаны следствия введения фосфониевого заместителя в противоопухолевые соединения.

### Литература

- [1] M.Selva, A.Perosa, G.Fiorani. *Phosphonium salts and P-ylides*. In book: *Organophosphorus Chemistry*. RSC. 2019, 48, 145-198.
- [2] (a) J.Zielonka, J.Joseph, A.Sikora et al. *Chem. Rev.* 2017, 117, 10043-10120; (b) V. Kalyanaraman, G. Cheng, M.Hardy et al. *Redox Biology*. 2018, 14, 316-327.
- [3] C.-H.Yao, R.Wang, et al. *eLife*. 2019, 8, e41351. Doi 10.7554/eLife.41351.
- [4] M.Millard, D.Pathania, Y.Shabaik et al. *PLoS ONE*. 2010, 5, e13131.
- [5] (a) О.В.Цепалева, В.Ф.Миронов, Б.И.Хайрутдинов и др. *ЖОрХ*. 2014, 50, 933-934; (b) V.F.Mironov, N.R.Khasiyatullina, D.V.Krivolapov. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 7132-7134; (c) Н.Р.Хасиятуллина, В.Ф.Миронов. *ЖОрХ*. 2019, 55, 160-164; (d) Н.Р.Хасиятуллина, А.М.Вазыхова, В.Ф.Миронов. *ЖОХ*. 2017, 87, 2084-2086; (e) N.R.Khasiyatullina, V.F.Mironov, A.D.Voloshina, A.S.Sapunova. *Chem. Biodiversity*. 2019, 16, e1900039.
- [6] (a) Н.Р.Хасиятуллина, В.Ф.Миронов, А.В.Богданов и др. *Хим.-Фарм. ж.* 2009, 43, 20-23; (b) D.A.Tatarinov, D.M.Kuznetsov, A.D.Voloshina et al. *Tetrahedron*. 2016, 72, 8493-8501; (d) N.R.Khasiyatullina, A.M.Vazykhova, V.F.Mironov et al. *Mendeleev Commun.* 2017, 27, 134-136; (e) O.V.Tsepaeva, A.V.Nemtarev, T.I.Abdullin et al. *J. Nat. Prod.* 2017, 80, 2232-2239.

## **НУКЛЕОЗИДЫ: СТРУКТУРА, СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

***С.Н. Михайлов***

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Вавилова 32, Москва, РФ  
e-mail: smikh@eimb.ru*

Нуклеозиды широко распространены в природе и обладают широким спектром биологической активности (противоопухолевая, противовирусная, цитокининовая антипротозойная, противовоспалительная и др.) Природные нуклеозиды были найдены в ДНК, РНК, входят в состав нуклеотидов и коферментов. Из тРНК выделено более 120 минорных нуклеозидов, в различных природных источниках обнаружено 200 нуклеозидных антибиотиков и около 100 дисахаридных нуклеозидов, в структуре которых имеются дополнительные функциональные группы и гидрофобные остатки. Нуклеозидная библиотека состоит из около 600 соединений и является перспективной основой для создания новых биологически активных соединений. В лекции будут приведены примеры из исследований Лаборатории дизайна и синтеза биологически активных нуклеозидов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 16-14-00178).*

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ИНТЕРПОЛИЭЛЕТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ

*Р.И. Мустафин*

*Казанский государственный медицинский университет, Институт фармации, Казань, Российская Федерация, 420126, Ф. Амирхана, 16*

Рассмотрены основные тенденции комбинирования химически комплементарных типов (мет)акриловых сополимеров фармацевтического назначения в пероральных системах доставки с модифицированным высвобождением (матричные таблетки, сферы, гранулы, капсулы микро- и наноразмерного диапазона) и технологических приёмов, используемых при их получении, включая покрытие различными типами оболочек. Отмечено, что в основе процессов, контролирующих высвобождение активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), лежит рН-зависимое межмакромолекулярное взаимодействие реакционно-способных групп между парой противоположно заряженных сополимеров как внутри полимерных матриц, так и внутри многослойных и комбинированных покрытий, позволяющих регулировать как степень, так и время выхода АФИ из лекарственной формы. Использование данного принципа позволяет разрабатывать время- и рН-чувствительные системы с целенаправленной доставкой АФИ в заданные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): ротовая полость, желудок, тонкий и толстый отдел кишечника, с точки зрения оптимальных зон всасывания используемых АФИ.

Анализ этих процессов имеет ключевое значение для расширения представлений о механизмах, лежащих в основе транспорта АФИ из рассматриваемых типов систем и способах их коррекции, изменением макромолекулярных параметров, а также перспективности использования самих интерполиэлектролитных комплексов - ИПЭК, как нового класса носителей при конструировании современных саморегулирующихся, в зависимости от значения рН физиологических сред ЖКТ, пероральных систем доставки АФИ, принадлежащих к различным классам в соответствии с биофармацевтической классификационной системой. Будет также рассмотрена возможность конструирования поликомплексных систем доставки, обеспечивающих повышение биодоступности лекарств для лечения патологических состояний ЦНС, включая нейродегенерацию и коррекцию психосоциальных нарушений поведения при расстройствах аутистического спектра.

*Исследования поддержаны грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 18-00-01658 (в части изучения направленной доставки лекарств для коррекции аутизма).*

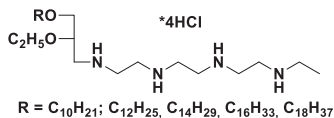
## СИНТЕЗ ЛИПОФИЛЬНЫХ ПОЛИАМИНОВ С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИИ УГИ

***А.И. Ничуговский, А.А. Хрулёв, К.А. Перевощикова, М.А. Маслов***

*МИЭРА – Российский Технологический Университет  
e-mail: ashpwnz77@gmail.com*

В настоящее время остро стоит проблема возникновения резистентности у раковых клеток к различным противоопухолевым агентам. В связи с этим поиск новых противоопухолевых агентов является одной из главных задач современной онкологии.

Одним из перспективных классов противоопухолевых агентов показали себя алкильные глицеролипиды, содержащие в своей структуре поликатионный домен – триэтилтетрамин. Такие соединения проявляют противоопухолевую активность в микромолярных концентрациях.



Одним из недостатков таких соединений является их многостадийный синтез (13 стадий), где ключевой реакцией является конъюгирование бромпроизводного диглицерида с селективно защищённым полиамином, которая протекает с низкими выходами.

Известен способ получения простых полиаминов при помощи многокомпонентной реакции на основе изонитрилов. Целью нашей работы было впервые синтезировать липофильные полиамины с помощью модифицированной реакции Уги, которая отличается от обычной реакции Уги использованием диамина. Реакции проводились в эквимолярных соотношениях реагентов при кипячении в метаноле. Продукты реакции были выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле. Структуры подтверждены методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрией высокого разрешения.

Амин	Кислота	Альдегид	Изоцианид	Продукт	Выход, %
		CH <sub>2</sub> O	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> NC		80
		CH <sub>2</sub> O	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> NC		47
		CH <sub>2</sub> O			69
		CH <sub>2</sub> O			55

***Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (17-03-01354).*

### Литература

Pirali T. et al. A concise entry into nonsymmetrical alkyl polyamines // Organic letters. – 2008. – Т. 10. – №. 19. – С. 4199-4202.



## БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНОВ И ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ

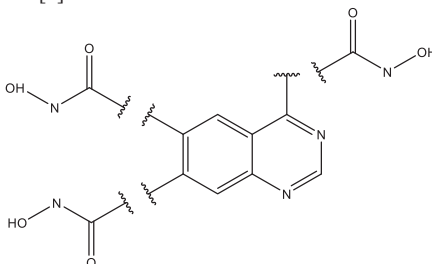
**В.Н. Осипов,<sup>1,2</sup> А.Н. Балаев,<sup>1</sup> К.А. Охманович,<sup>1</sup> А.В. Громыко,<sup>1</sup> А.В. Колотаев,<sup>3</sup>  
Д.С. Хачатрян<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>АО «Фарм-Синтез», 121357, Москва, ул. Верейская, 29, стр. 134,  
e-mail: ovp65@yandex.ru

<sup>2</sup>НИИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе д. 23

<sup>3</sup>НИЦ «Курчатовский институт» - ИРЕА, 107076, Россия, Москва, Богородский вал.

Создание мультифункциональных гибридных препаратов стало новым перспективным методом терапии многофакторных заболеваний, таких как рак и неврологические расстройства. С помощью одного соединения, действующего на несколько мишеней, может быть значительно повышена эффективность лечения [1]. Гидроksamовые кислоты и хинаязолины являются уникальными фармакофорными группами, которые широко используются в медицинской химии [2,3]. Совмещение этих функциональных групп в одной молекуле приводит к лучшему терапевтическому эффекту, благодаря связыванию с несколькими мишенями и синергетическому действию [4].



В докладе обсуждается стратегия создания бифункциональных соединений посредством конъюгации гидроksamовых кислот с хинаязолиновым фрагментом. Производные гидроksamовых кислот рассматриваются по большей части в качестве ингибиторов гистондеацетилаз [2].

Представлены результаты работы по синтезу новых соединений содержащих гидроksamовую кислоту в различных положениях хинаязолинового цикла. Синтезированные соединения являются потенциальными бифункциональными противоопухолевыми агентами, действующими как на гистондеацетилазы, так и на различные тирозинкиназы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации (Соглашение № 075-11-2018-172 от 03.12.18) Уникальный идентификатор проекта RFMEFI62418X0051.

### Литература

1. Berube G. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2016, **11**, 281.
2. Gupta S. P. *Hydroxamic acids. A unique family of chemicals with multiple biological activities.* – Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013. – P. 312.
3. Khan I. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016, **24**, 2361.
4. Hesham H.M., Lasheen D.S. *Medicinal Research Reviews*. 2018, **38**, 2058.

## ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА ПОИСКА И ИЗУЧЕНИЯ НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Остерман И.А.<sup>1,2</sup>, Сергиев П.В.<sup>1,2</sup>, Богданов А.А.<sup>1</sup>, Донцова О.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Сколковский институт науки и технологий;

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

С каждым годом растет количество устойчивых к имеющимся антибиотикам бактериальных штаммов, уже есть бактерии устойчивые ко всем известным антимикробным препаратам. В связи с этим поиск новых антибиотиков становится одной из главных задач молекулярной биотехнологии.

Нами была разработана система для высокопроизводительного поиска новых антибиотиков с одновременным определением механизма их действия. Определение механизма действия антибиотика совершенно необходимо для создания реального лекарственного препарата, в тоже время аналогов разработанному подходу, позволяющих определять механизм действия в высокопроизводительном формате практически не существует. Разработанный метод позволяет анализировать как библиотеки органических соединений – потенциальных новых антибиотиков, так и продукты природного метаболизма почвенных бактерий или грибов, известных продуцентов антибиотиков.

Для того, чтобы можно было уже на этапе скрининга определять механизм действия антибиотиков была создана, а затем усовершенствована, репортерная генно-инженерная конструкция pDualrep2 на основе двух флуоресцентных белков. Одна из важнейших мишеней антибиотиков в бактериальной клетке это рибосома, молекулярная машина, занимающаяся синтезом белков. С помощью разработанной репортерной конструкции стало возможным в одном недорогом тесте выявлять антибиотики, подавляющие биосинтез белка, а также вызывающие повреждения ДНК. Система была применена для скрининга нескольких тысяч природных соединений, а также десятков тысяч искусственно созданных органических веществ. Были обнаружены новые природные ингибиторы синтеза белка – амикумацин А, тетрациномицин Х и клебсазолицин, а также подробно изучен ингибитор ДНК-гиразы – нибомидин. Впервые показана антибактериальная активность ряда синтетических молекул, которые могут стать основой для разработки новых лекарств.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-34-20055.*

# РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО АГЕНТА КАМФЕЦИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫСЫ И ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕЩЕСТВА МЕЖДУ КОМПОНЕНТАМИ КРОВИ

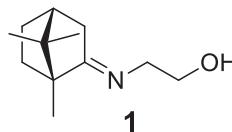
*А.А. Охина<sup>1,2</sup>, А.Д. Рогачев<sup>1,2</sup>, О.И. Яровая<sup>1,2</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, просп. Лаврентьева, 9

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, Новосибирск, Пирогова, 1

E-mail: [alina.okhina@mail.ru](mailto:alina.okhina@mail.ru)

При пероральном или внутривенном введении ксенобиотика в организм происходит его попадание в кровотоки напрямую или после стадии всасывания. Компоненты крови, такие как форменные элементы (клетки) и белки, могут связывать вещество и переносить его, выступая в роли транспорта. При этом изменение степени связывания вещества с компонентами под воздействием каких-либо факторов может существенно изменить его фармакокинетику, что необходимо учитывать при терапии несколькими лекарственными препаратами. Кроме того, знание распределения вещества между компонентами крови позволит провести наиболее рациональный выбор биологической жидкости для количественного анализа вещества. Такой подход обеспечивает максимально возможную чувствительность в биоанализе и поиск нижнего предела количественного определения с высокой точностью [1].



Ранее была разработана методика количественного определения **1** в цельной крови крыс методом ВЭЖХ-МС/МС [2]. В данном исследовании была разработана и валидирована методика количественного определения камфецина **1** в плазме крови крысы с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС. Методика была валидирована по следующим параметрам: селективность, нижний предел количественного определения, калибровочная зависимость, точность и прецизионность, перенос, стабильность. Была получена калибровочная зависимость в диапазоне концентраций 10-5000 нг/мл. Разработанная методика была применена к исследованию распределения камфецина между форменными элементами и плазмой крови.

Изучение распределения камфецина было проведено при разных температурах и разном значении гематокрита для концентраций 50, 250, 1000 и 2500 нг/мл в крови. Показано, что для всех концентраций и всех температур найденная концентрация камфецина в плазме составляет 76-100% от первоначальной концентрации камфецина в крови. Было рассчитано, что около 40% вещества связывается с клетками крови, а остальная часть вещества остается в плазме. Была исследована обратимость процесса адсорбции камфецина на форменных элементах крови. Обнаружено, что происходит его частичная обратимая адсорбция на форменных элементах крови. При этом количество адсорбированного вещества на одном форменном элементе (клетке) линейно зависит от его количества в крови в широком диапазоне концентраций, температур, гематокрита. Для проведения фармакокинетических исследований возможно использование плазмы крови, поскольку концентрация камфецина в ней практически совпадает с таковой в цельной крови. Это облегчает процедуру пробоподготовки и тем самым изучение фармакокинетики вещества.

## Литература

1. M. Romanski, A. Zacharzewska, et. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2018, v.43, p. 565–571.
2. A. D. Rogachev, O. I. Yarovaia, et. al. J. Chrom. B, 2016, v. 1036-1037, p. 136-141.

## БУДУЩЕЕ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ: СБЫВАЮТСЯ ЛИ ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПРОГНОЗЫ?

*Е.М. Панина*

*Бюро медицинской и фармацевтической информации «РИХТ»  
Подольск, Московская обл. e-mail: ekaterina.panina@richt.ru*

Прогнозирование тенденций развития различных областей человеческой деятельности, в том числе научной, является важным условием адекватного и эффективного планирования и адаптации к быстро изменяющимся условиям внешней среды. Медицинская химия не является исключением, и довольно часто эксперты разных уровней высказывают прогностические суждения относительно перспектив развития, тенденций, и проблем, которые будут актуальны в ближайшие годы (в свете крайне высокой динамичности современной науки и общества более-менее общепринятым рассматриваемым временным горизонтом можно считать 15-20 лет). Представляется интересным обобщить суждения такого рода, чья релевантность может быть оценена уже в настоящий момент, а также выявить основные элементы прогностических утверждений, высказываемых специалистами непосредственно в настоящее время.

На основании публикаций 2006-2012 гг. [1,2] можно сделать ряд довольно очевидных выводов, к которым склоняется большинство авторов, а именно – к 2020-2025 годам мы будем наблюдать возрастание значимости компьютерных технологий, в том числе с элементами искусственного интеллекта, для повседневной работы медицинского химика, увеличение числа проектов по исследованию и созданию малых молекул, увеличение числа пептидов среди новых препаратов и т.д. Другие предположения выглядят не столь тривиально, как, например, распространенное утверждение о неизбежном повороте медицинской химии к биологии и рассмотрению молекулярных процессов в мишени как патофизиологических. Утверждения, делаемые различными авторами относительно институциональной структуры, в рамках которой будут разрабатываться лекарственные препараты, довольно схожи, но однозначно оценить их невозможно, поскольку имеются как яркие примеры, их подтверждающие, так и абсолютно противоположные.

В докладе будут представлены результаты анализа ряда прогностических утверждений, которые могут быть оценены на сегодняшний день, а также актуальных прогнозов, сделанных в 2017-2019 гг. [3,4] и предложен ряд выводов и объяснений, которые, возможно, и не имеют практической ценности, но как минимум способны пробудить научное любопытство и фантазию.

### Литература

1. Satyanarayanajois SD, Hill RA. Medicinal chemistry for 2020. Future Med Chem. 2011; 3(14):1765–1786.
2. Hoffmann, T., Metternich, R. The Future of Medicinal Chemistry. Angew. Chem. Int. Ed. 2012; 51: 8670-8671
3. Campbell I., Macdonald SJ., Procopiou PA. Medicinal chemistry in drug discovery in big pharma: past, present and future. Drug Discov Today. 2018 Feb;23(2):219-234.
4. Dahms HU. Challenges in Medicinal Chemistry. J Chem Bio and Med Chem. November-2017;1(1):3.

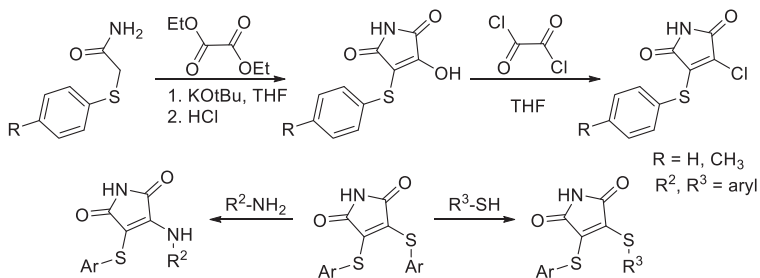
## СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(ТИОАРИЛ)МАЛЕИМИДА

***А.А. Панов, А.Ю. Симонов, С.Н. Лавренов, Е.Е. Быков, А.М. Королёв, А.С. Тренин***

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе», 119021, Россия, г. Москва, ул.Большая Пироговская, 11, стр. 1.  
e-mail: [7745243@mail.ru](mailto:7745243@mail.ru)

Среди производных малеимида были найдены вещества с разнообразной биологической активностью, однако поиск методов синтеза новых соединений продолжается. Нами были впервые получены производные 3-(тиоарил)-4-гидроксималеимида и 3-(тиоарил)-4-хлормалеимида, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью.

При изучении химических свойств родственных соединений было обнаружено, что 3,4-бис(тиоарил)малеимида реагируют с N- и S-нуклеофилами, давая продукты замещения. Подобная реакция, происходящая в живом организме, может существенно повлиять на биологическую активность соединений.



Квантовохимические расчёты показали, что реакция замещения также возможна для 3-(индол-1-ил)-4-(тиоарил)малеимидов – соединений, обладающих антибактериальным эффектом и способных препятствовать возникновению множественной лекарственной устойчивости. Данные расчётов позволяют судить о реакционной способности, устойчивости в организме, и возможно, биологической активности новых соединений.

*Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10300П).*

1. Тренин А.С., Лавренов С.Н., Мирчинк Е.П., Исакова Е.Б., Бычкова О.П., Симонов А.Ю., Лакатос С.А., Цвигун Е.А. Новые биологически активные соединения в ряду производных 3-(индол-1-ил)-, 3-(N-аминоарил)- и 3-(S-тиоарил)малеимида // Антибиотики и химиотерапия – 2017 – Т. 62. – № 1-2. – С. 3-9.
2. Panov A.A., Lavrenov S.N., Simonov A.Y., Mirchink E.P., Isakova E.B., Trenin A.S. *J. Antibiot.* **2019**, 72 (2), 122. DOI 10.1038/s41429-018-0122-3.
3. Panov A. A., Simonov A. Yu., Lavrenov S. N., Lakatosh S. A., Trenin, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 103.

## МИКРОБИОТА ЖЕЛУДКА И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОБИОТИКОВ В ЭРАДИКАЦИИ *H. PYLORI*

Е.А. Корниенко <sup>1</sup>, Н.И. Паролова <sup>1</sup>, С.В. Иванов <sup>2</sup>, М.М. Захарченко <sup>3</sup>, Д.С. Полев <sup>4</sup>,  
П.А. Зыкин <sup>4</sup>, Ю.Д. Кондратенко <sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск

<sup>3</sup> ООО «Крафт», Санкт-Петербург

<sup>4</sup> СПбГУ, Санкт-Петербург

Инфекция *H. pylori* меняет состав желудочной микробиоты. Пробиотики могут оказывать прямое антагонистическое воздействие на *H. pylori* за счет своих метаболитов. На базе ДГКБ №5 Санкт-Петербурга в 2015-2017 гг. было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности *L. reuteri* DSMZ17648 (Lr) как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнения к эрадикационной терапии омепразол+ амоксициллин + метронидазол + висмут (ОАМВ) в течение 10 дней. В исследование было включено 103 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет (55 мальчиков и 48 девочек) с подтвержденным *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом. Все дети были рандомизированы на 3 группы методом случайной выборки в зависимости от примененной схемы лечения. Курс Lr в подгруппе А продолжался в течение 28 дней, а в подгруппе В - в течение 56 дней. Контроль эффективности эрадикации проводился с помощью эндоскопического исследования, гистологии, экспресс-теста на уреазу (ХЕЛПИЛ), дыхательного теста с аммиаком (ХЕЛИК), подсчетом в биоптатах слизистой антрального отдела и тела желудка количества бактерии *H. pylori*, воспалительного и атрофического индекса. Эрадикация *H. pylori* была достигнута на монотерапии Lr у 50% через 28 и 60% через 56 дней; на адьювантной терапии Lr 60% через 28 и 77,8% через 56 дней; и в группе плацебо 68,8% через 28 и 56 дней. Клинические проявления, воспалительные и атрофические изменения во время лечения Lr значительно и достоверно уменьшились. Монотерапия Lr по эффективности была сопоставима со стандартной терапией (Табл. 1).

Табл. 1. Эффективность схем терапии инфекции *H. pylori*.

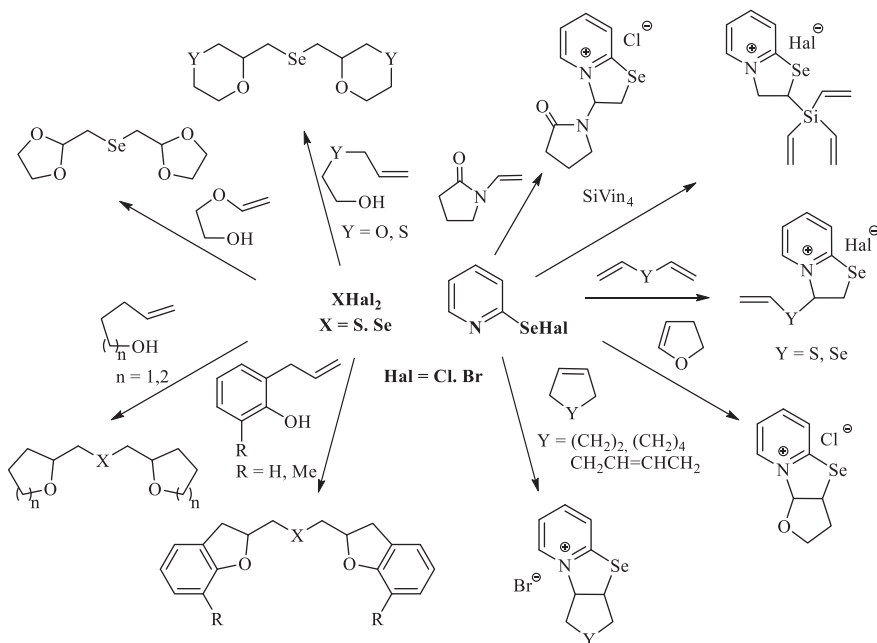
Группа	Схема лечения	Продолжительность приема препаратов (дни)	Количество человек (n)	Эффективность эрадикации (%)
1А	<i>L.reuteri</i> DSMZ17648	28	17	50
1В	<i>L.reuteri</i> DSMZ17648	56	20	60
2А	Схема эрадикации (О+А+М+В) + плацебо	10	16	68,8
		28		
2В	Схема эрадикации (О+А+М+В) + плацебо	10	16	68,8
		56		
3А	Схема эрадикации (О+А+М+В) + <i>L.reuteri</i> DSMZ17648	10	16	60
		28		
3В	Схема эрадикации + <i>L.reuteri</i> DSMZ17648	10	18	77,8
		56		

## ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ И КОНДЕНСИРОВАННЫМ ХАЛЬКОГЕНОРГАНИЧЕСКИМ СОЕДИНЕНИЯМ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

***В.А. Потапов, М.В. Мусалов, Р.С. Ишигеев, В.А. Якимов, С.И. Удалова, Л.А. Иванова,  
Е.О. Куркутов, А.Г. Хабибулина, С.В. Амосова***

*Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1, Иркутск,  
664033, Россия, e-mail: v.a.potapov@mail.ru*

Разработаны фундаментальные синтетические подходы к функциональным и конденсированным халькогенорганическим соединениям с потенциальной биологической активностью с использованием халькоген-центрированных электрофильных реагентов селена, серы и теллура. На основе реакций циклофункционализации и аннелирования дигалогенидами селена, дихлоридом серы и тетрагалогенидами теллура функциональных ненасыщенных субстратов разработаны эффективные фундаментальные подходы к новым семействам гетероциклических и конденсированных соединений с высокими выходами. Систематически изучены реакции 2-пиридинхалькогенилгалогенидов с функциональными алкенами, которые приводят к соединениям, содержащим пиридиновый цикл конденсированный с халькогенсодержащими гетероциклами. Примеры данных подходов с использованием 2-пиридинселенилгалогенидов и дигалогенидов селена и серы приведены на схеме.



*Авторы благодарят РНФ (грант № 18-13-00372) за финансовую поддержку.*

## ИЗУЧЕНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ *IN VITRO* И *IN VIVO* НА ПРИМЕРЕ АДАптиРОВАННОГО ВАРИАНТА ВИРУСА ГРИППА В

Е.А. Прокопьева<sup>1,2</sup>, О.Г. Курская<sup>1</sup>, М.В. Соломатина<sup>1</sup>, И.А. Соболев<sup>1</sup>, Т.А. Мурашкина<sup>1</sup>,  
А.А. Дёрко<sup>1</sup>, К.В. Корчагина<sup>3</sup>, А.Ю. Юнусова<sup>3</sup>, А.Ю. Алексеев<sup>1</sup>, А.М. Шестопалов<sup>1</sup>,  
С.В. Сысолятин<sup>4</sup>, А.Б. Ворожцов<sup>5</sup>, О.Е. Ваизова<sup>6</sup>, Е.Ю. Шерстобоев<sup>7</sup>, К.А. Шаршов<sup>1</sup>,  
А.М. Дыгай<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный  
исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

ул. Тимакова, 2, Новосибирск, 630117, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет

ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>3</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения  
Российской академии наук, ул. Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Институт проблем химико-  
энергетических технологий Сибирского отделения РАН, ул. Социалистическая, 1, Бийск,  
659322, Россия

<sup>5</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, пр. Ленина, 36,  
Томск, 634050, Россия

<sup>6</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
"Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, 634050, Россия

<sup>7</sup>НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского  
национального исследовательского медицинского центра РАН, пр. Ленина, 3, Томск, 634028,  
Россия

Вирус гриппа В является причиной ежегодных сезонных подъёмов заболеваемости, вызывает серьезные респираторные заболевания, особенно часто среди детей. Получен адаптированный вариант вируса гриппа В штамм В/Novosibirsk/40/2017-МА, моделирующий у экспериментальных животных летальную гриппозную инфекцию с выраженными клиническими признаками заболевания. Описаны деструктивные изменения в лёгких, головном мозге и кишке, нарастающие в ходе инфекции. Вирусологический анализ внутренних органов (лёгкие, головной мозг, печень, сердце, почки, селезёнка) выявил репликацию вируса гриппа только в лёгких. На данной модели гриппозной инфекции проведена оценка эффективности противовирусных лекарственных средств (осельтамивира этоксисукцинат и Тамифлю®) *in vivo* и *in vitro*. Доказана высокая эффективность инновационного лекарственного средства осельтамивира этоксисукцинат. Полученный антигенно актуальный штамм вируса гриппа В/Novosibirsk/40/2017-МА может быть использован для оценки эффективности противогриппозных препаратов, а также в качестве дополнительного инструмента прогнозирования эффективности вакцины против дрейфующих штаммов.

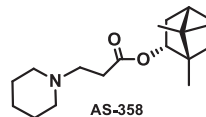
Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» № 14.Н08.11.0136 и за счёт средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук № МК-3318.2019.4.



## ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ, РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ И ПРОВЕДЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОВОГО АНТИФИЛОВИРУСНОГО АГЕНТА

***В.П. Путилова<sup>1,2</sup>, А.Д. Рогачев<sup>1,2</sup>, А.В.Зайковская<sup>3</sup>, О.И. Яровая<sup>1,2</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>***

<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, Новосибирск, Пирогова, 1;  
<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, пр. Ак. Лавреньева, 9;  
<sup>3</sup>ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», 630559, Россия, Новосибирская обл., пос. Кольцово; e-mail: [valya1put1@gmail.com](mailto:valya1put1@gmail.com)



Представленная работа посвящена разработке методики количественного определения нового антифиловирусного препарата, 1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-илового эфира 3-пиперидин-1-ил-пропановой кислоты (агент AS-358), в биологических объектах, в частности, в крови лабораторных животных. Данное соединение показало активность как с использованием псевдовирусных частиц, так и в отношении «живых» вирусов Марбург и Эбола [1]. Следующим этапом в изучении агента является проверка его действия с использованием животных моделей, однако такие эксперименты являются крайне дорогостоящими, поскольку они могут проводиться исключительно в биолабораториях BSL4. Для выявления дозы и режима введения соединения необходимо изучить его фармакокинетический профиль.

В результате данного исследования разработан метод анализа агента AS-358 с использованием метода ВЭЖХ-МС/МС, а также изучена его стабильность в цельной крови и плазме крови крысы. Показано, что вещество деградирует в данных биологических жидкостях, причем период полураспада составляет 15-25 минут, однако обнаружено, что оно относительно стабильно в крови, содержащей в качестве консерванта NaF.

Учитывая полученные данные, мы разработали методику количественного определения агента AS-358 в цельной крови крысы методом ВЭЖХ-МС/МС, которая была валидирована по параметрам: линейность, селективность, нижний предел количественного определения, перенос, точность, прецизионность, стабильность в автосамплере. Данная методика использования для предварительного исследования фармакокинетики вещества.

При введении вещества в виде суспензии его смеси с мелом его максимальное содержание достигается через 1 час и составляет около 550 нг/мл (Рис. 1). Через 2 часа после введения наблюдается снижение концентрации до 200 нг/мл, однако затем снова происходит ее рост. Через 3 часа концентрация AS-358 достигает значений около 400 нг/мл, после чего происходит плавное снижение. При введении вещества с крахмалом наблюдается схожая кинетика накопления и выведения, однако максимальная концентрация вещества существенно ниже.

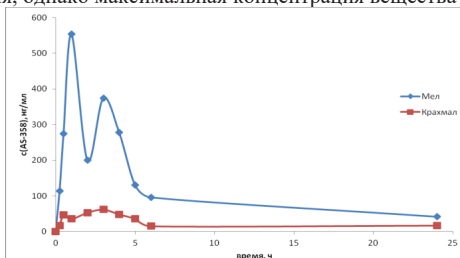


Рис. 1. Зависимость концентрации соединения AS-358 в крови крысы (нг/мл) от времени при п/о введении его в виде суспензии с мелом (1:3) и в крахмале в дозе 200 мг/кг.

### Литература

[1] Патент RU 2 649 406.

## ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА *APIACEAE* КАК НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ АГЕНТЫ

Л.Д. Раднаева<sup>1</sup>, Э.Э. Шульц<sup>2</sup>, Б.М. Урбагарова<sup>1</sup>, С.М. Гуляев<sup>3</sup>, В.В. Тараскин<sup>1</sup>,  
С.М. Николаев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Байкальский институт природопользования СО РАН, г. Улан-Удэ, Россия.

<sup>2</sup>ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН», г. Улан-Удэ, Россия.  
E-mail: [radld@mail.ru](mailto:radld@mail.ru)

Нейродегенеративные заболевания представляют собой группу хронических и прогрессирующих нарушений, характеризующихся постепенной количественной потерей нейронов в дискретных областях центральной нервной системы в результате прогрессирующей их дегенерации. В механизме прогрессирования болезни Паркинсона (ПД), Альцгеймера (БА) и Хантингтона вовлечены множественные патологические процессы, включая оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию, глутаматную эксайтотоксичность и агрегацию белков. Одним из направлений поиска и разработки новых лекарственных средств является структурная модификация скелетов активных природных соединений как новых нейропротективных агентов. Такими привилегированными структурами по праву считаются фенольные соединения, в частности кумарины и хромоны из растений семейства *Apiaceae*. Выбор объектов исследования обусловлен активным использованием последних в традиционной и народной медицинах. Были исследованы экстракты вздутоплодника сибирского *Phlojodicarpus sibiricus* и сапожниковии растопыренной *Saposhnikovia divaricata*. Установлено, что экстракт вздутоплодника сибирского повышает уровень АТФ на 50%, активность Н<sup>+</sup>-АТФазы и пируваткиназы в 1,5 и 1,7 раз соответственно, в сравнении с контрольной группой животных. Показано, что экстракт вздутоплодника сибирского оказывает антиамнестическое действие при скополамин-индуцированном повреждении памяти у крыс и представляется перспективным объектом для дальнейшего изучения и разработки средства для коррекции когнитивных расстройств у больных, страдающих болезнью Альцгеймера и заболеваниями мозга сосудистого или смешанного генеза. Экстракт сапожниковии растопыренной обладает выраженным церебропротекторным действием в дозе 100 мг/кг при ишемии головного мозга у крыс и значительной антиоксидантной активностью, способной влиять на течение ишемии головного мозга. Исследование химического состава растений показало, что корни вздутоплодника сибирского содержат пиранокумарины. Химический состав корней сапожниковии растопыренной представлен фуру- и пиранокумаринами, а также биологически активными хромонами, такими как симифугин, хамаудол и их гликозиды.

Таким образом, учитывая высокую нейропротекторную активность исследуемых экстрактов, нами начаты работы по исследованию активности индивидуальных веществ и их селективным трансформациям, с целью повышения их нейропротекторных свойств.

## ЭФИРНЫЕ МАСЛА РАСТЕНИЙ РОДА *ARTEMISIA* L. ФЛОРЫ БУРЯТИИ И МОНГОЛИИ

***Т.Э. Рандалова*<sup>1</sup>, *С.В. Жигжитжапова*<sup>2</sup>, *Л.Д. Раднаева*<sup>1,2</sup>, *Е.П. Дыленова*<sup>1,2</sup>, *С. Рэнцэбямбаа*<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», Улан-Удэ, Россия, E-mail: [soktoevate@gmail.com](mailto:soktoevate@gmail.com)

<sup>2</sup>ФГБУН Байкальский институт природопользования СО РАН, Улан-Удэ, Россия

Род *Artemisia* L. (Польнь), является одним из крупнейших и в филогенетическом отношении, наиболее молодым и совершенным родом семейства сложноцветных – *Asteraceae* (Compositae). Данный род охватывает более чем 500 видов, из которых на территории РФ и стран СНГ встречается 174 вида, на территории Сибири 76, в Бурятии произрастает 46 видов и в Монголии - 96. Многие полыни являются источниками биологически активных веществ и обладают широким спектром фармакологических свойств. Известно, что наиболее распространенным классом БАВ полыней являются терпеновые соединения, к которым относятся эфирные масла. Нами исследован химический состав эфирных масел 15 видов полыней, произрастающих на территории России (Республика Бурятия) и Монголии. Среди них помимо широкоареальных (полынь холодная *Artemisia frigida* Willd., полынь Адамса *Artemisia adamsii* Bess., полынь однолетняя *Artemisia annua* L. и др.) имеются и эндемичные виды (полынь якутская *Artemisia jacutica* Drob., и полынь клейковатая *Artemisia subviscosa* Turcz. ex Bess.). Образцы для изучения были собраны с 2007 по 2018 г.г., в разных районах Республики Бурятия, Иркутской области и Монголии, на разных фазах развития растений. Анализ компонентов эфирных масел проводили методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 6890 с квадрупольным масс-селективным детектором MSD 5973N. В исследовании использовалась тридцати метровая кварцевая колонка HP-5ms с внутренним диаметром d=0,25мм, толщина пленки 0,25µм (сополимер – 5%, дифенил – 95% диметилсилоксан), газ-носитель – гелий, скорость потока 1,5 мл/мин, температура испарителя 280°C, колонки 50°C (2 мин), 50-200°C (4°C/мин), 200-280°C (20°C/мин). 280°C (изотерма 5 мин), источника ионов 170°C, интерфейса между газовым хроматографом и масс-селективным детектором 280°C. Энергия ионизирующих электронов равна 70эВ, объем пробы равен 1 мкл раствора с разделением потока 20:1. Процентный состав эфирных масел вычисляли по площадям газо-хроматографических пиков без использования корректирующих коэффициентов. Качественный анализ основан на сравнении индексов удерживания и полных масс-спектров анализируемых компонентов с данными библиотеки хромато-масс-спектрометрических данных летучих веществ растительного происхождения Ткачева А.В., библиотек NIST 02, 08, 14. Анализ компонентного состав эфирных масел различных видов полыней показал, что до 90% соединений, содержащихся в образцах относятся к моно- и бициклическим монотерпеноидам и сесквитерпеноидам. Среди компонентов масла особый интерес представляет хамазулен – бициклический сесквитерпеноид, обладающий противовоспалительным, анальгетическим, а также регенирирующим действием. В исследованных нами образцах эфирных масел, выделенных из *A. sieversiana*, *A. macrocephala*, *A. jacutica* доминирующим компонентом является хамазулен (до 25%).

# СРАВНЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА *IN VIVO* И *IN VITRO* ПРОТИВОВИРУСНОГО АГЕНТА КАМФЕЦИНА С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ВЭЖХ-МС/МС

А.Д. Рогачев<sup>1,2</sup>, О.И. Яровая<sup>1,2</sup>, А.В. Фатьянова<sup>2</sup>, В.А. Лавриненко<sup>2</sup>, Е.В. Амосов<sup>1</sup>,  
В.В. Зарубаев<sup>3</sup>, А.Г. Покровский<sup>2</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>

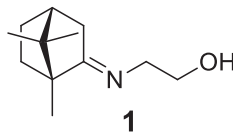
<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, просп. Лаврентьева, 9

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, Новосибирск, Пирогова, 1

<sup>3</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

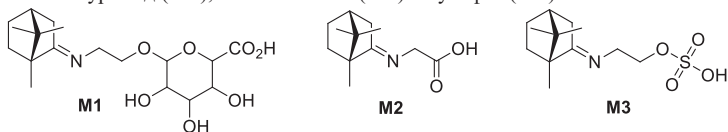
E-mail: rogachev@nioch.nsc.ru

Разработка новых биологически активных агентов, а также всестороннее изучение их свойств является актуальной задачей медицинской химии. Исследование фармакокинетики кандидатных лекарственных препаратов необходимо при проведении их доклинических испытаний. Ранее в ЛФВ НИОХ СО РАН было разработано производное камфоры, камфецин (**1**), проявившее высокую активность против вируса гриппа АН1N1 [1]. В рамках исследования фармакокинетики была разработана и валидирована методика количественного определения **1** в цельной крови крыс методом ВЭЖХ-МС/МС [2]. В данной работе с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС исследован метаболизм камфецина в гепатоцитах печени крыс, а также после перорального введения крысам.



Метаболизм камфецина *in vitro* изучали в микросомальной фракции печени человека и крыс в присутствии кофактора окислительных ферментов НАДФН и кофактора фазы глюкуронидации УДФГК. Для этого камфецин в концентрации 0.5 мкМ инкубировали с микросомальной фракцией печени человека и крыс на шейкере при 37°С в присутствии НАДФН (кофактор I фазы метаболизма) и УДФГК (кофактор II фазы метаболизма). Через 0, 5, 10, 15, 20 и 30 мин проводили отбор проб из инкубационной среды и осаждение белков в пробах ацетонитрилом. Количество оставшегося вещества в супернатантах определяли с помощью ВЭЖХ-МС/МС. В результате исследования было установлено, что субстанция не подвергается метаболизму ни в первой фазе окисления, ни во второй фазе глюкуронидации.

Для изучения метаболизма *in vivo* камфецин вводили крысам перорально, после чего собирали мочу животных. Образцы смешивали с метанолом, центрифугировали, разбавляли водой и анализировали методом ВЭЖХ-МС. Хроматограммы данных образцов сравнивали с хроматограммами холостых образцов мочи методом мультивариантного анализа с поиском главных компонент, после чего были найдены переменные (молекулярные ионы), появляющиеся после введения вещества крысам и предположительно соответствующие его метаболитам. Фрагментация данных молекулярных ионов, а также анализ их методом масс-спектрометрии высокого разрешения показал, что основными метаболитами камфецина являются его глюкуронид (**M1**), иминокислота (**M2**) и сульфат (**M3**).



Работа поддержана грантом РНФ №15-13-00017.

## Литература

1. V.V. Zarubaev, A.V. Garshinina, et. al. Antivir. Res., 2015, v. 120, p. 126-133.
2. A. D. Rogachev, O. I. Yarovaia, et. al. J. Chrom. B, 2016, v. 1036-1037, p. 136-141.
3. A. D. Rogachev, O. I. Yarovaia, et. al. J. Pharm. Biomed. Anal., 2018, v. 161, p. 383-392.

## СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ О-, N-, F-СОДЕРЖАЩИХ ТИОТЕРПЕНОИДОВ

**С.А. Рубцова<sup>1</sup>, Д.В. Судариков<sup>1</sup>, Е.С. Измestьев<sup>1</sup>, С.В. Пестова<sup>1</sup>, Ю.В. Гырдымова<sup>1</sup>,  
О.М. Лезина<sup>1</sup>, О.Н. Гребёнкина<sup>1</sup>, О.Г. Шевченко<sup>2</sup>, А.В. Кучин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Институт химии Коми НЦ УрО РАН ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,  
Сыктывкар, Россия, 167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48  
[rubtsova-sa@chemi.komisc.ru](mailto:rubtsova-sa@chemi.komisc.ru)

<sup>2</sup> Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,  
Сыктывкар, Россия, 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28

Синтезирована большая серия полифункциональных серосодержащих моно-, сескви- и дитерпеноидов и установлена зависимость структура – биологическая активность.

Показано, что сульфанилимины неоментанового и изоборнанового рядов обладают мембранопротекторной и антиоксидантной активностью на модели окислительного гемолиза эритроцитов теплокровных животных. Способность монотерпеновых сульфидов и сульфоксидов с углеводными фрагментами защищать клетки в условиях острого окислительного стресса зависит от строения углеводного фрагмента: сульфиды и сульфоксиды с галакто- и фруктопиранозным фрагментами оказались более активными по сравнению с соединениями с глюкопиранозным фрагментом. Наибольшую мембранопротекторную активность показали как симметричные, так и несимметричные дисульфиды, имеющие в составе *цис*-миртанильный и миртенильный фрагменты, при этом активность соединений с галактопиранозным фрагментом несколько выше, чем у аналогичных структур с фруктопиранозным фрагментом. Введение этанового мостика между атомами серы приводит к снижению токсичности *бис*-сульфидов по сравнению с дисульфидами, не содержащими подобный фрагмент, а также к увеличению мембранопротекторной и антиоксидантной активности по сравнению с сульфидом и дисульфидом. Изучение антиоксидантной активности монотерпеновых тиотриазолов показало, что сульфиды с карановыми фрагментами превосходят по активности аналогичные соединения с неоментановым заместителем. Сесквитерпеновые тиолы, ди- и *бис*-сульфиды кариофиллановой структуры проявляют антиоксидантные свойства, а 4,5-эпоксиариофилланил-15-тиол практически полностью ингибирует гемолиз эритроцитов крови млекопитающих. Первичный скрининг кариофиллановых сульфидов на противогрибковую активность показал, что наилучшую активность в отношении *S. Albicans* проявляет сульфид с *n*-нитро бензильным фрагментом.

Установлено, что некоторые сульфен- и сульфенимины, а также фторсодержащие сульфинамиды на основе 4-карантиола проявляют антибактериальную и противогрибковую активность в отношении *Acinetobacter baumannii* и *Candida albicans*. Тиолсульфонаты пинановой структуры показали активность в отношении *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* и *Cryptococcus neoformans*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-03-00951 а) и Комплексной программы УрО РАН (проект № 18-3-3-17 с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН. Исследования мембранопротекторных и антиоксидантных свойств соединений проводились в ЦКП «Молекулярная биология» ИБ Коми НЦ УрО РАН.

## ПРОБЛЕМЫ ХИМИКО-АНАЛИТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Е.И. Савельева, Т.И. Алюшина, Г.В. Каракашев, А.С. Радилос*

*ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России  
188 663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмолковский  
[niigpeh@rihophe.ru](mailto:niigpeh@rihophe.ru)*

Регулирование аналитических исследований в фармацевтической разработке имеет ряд специфических особенностей, обуславливающих серьезные риски для лабораторий, которые принимают решение расширить сферу деятельности в этом направлении. По нашему опыту, ключевым параметром при разработке и валидации биоаналитической методики является нижний предел количественного определения (НПКО) - нижняя точка градуировочной характеристики. Согласно действующим правилам, этот предел должен быть не выше, чем 5 % от наименьшей величины  $S_{max}$  во всем объеме фармакокинетических данных. Если литературные прообразы методики ориентированы на те же условия, что и в планируемом исследовании (способ введения, доза, характер лекарственной формы), существует множество неаналитических причин к тому, чтобы для нескольких индивидов были получены неожиданно низкие в сравнении с литературными значениями  $S_{max}$ . Даже если градуировочную характеристику методики удастся сместить в область более низких концентраций, валидационные испытания по всем параметрам: селективность; влияние матрицы, степень извлечения аналита, стабильность градуировочной характеристики, точность, прецизионность и др., - приходится проводить повторно. Причем, такие характеристики, как долгосрочная стабильность, для более низких концентраций аналита, в срочном порядке получить нельзя. Таким образом, если исследуемый препарат характеризуется высокой фармакокинетической вариабельностью, в методике необходим «запас по чувствительности». Так, при испытаниях аналога препарата акинетон с ожидаемым для исследованной дозы  $S_{max}$  (3 – 6) нг/мл с учетом полученных в исследовании  $S_{max}$  пришлось переработать методику и заново провести валидационные испытания, вчетверо понизив НПКО (50 пг/мл вместо 200 пг/мл), что потребовало применения техники ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения и увеличило затраты лаборатории на амортизацию оборудования.

Сложившаяся практика при исследовании фармакокинетики одного лекарственного вещества использовать в качестве внутреннего стандарта другое может приводить к ошибкам не только вследствие нарушений протокола кем-либо из добровольцев, но и вследствие способности к кумуляции и длительному выведению некоторых лекарственных средств.

Несмотря на то, что, как правило, требуется измерение концентраций неизменного препарата, форма его существования в плазме крови также имеет значение. В частности, воспроизводимые результаты при определении концентраций редокс-пары убихинол/убихинон удается либо для суммы аналитов, либо в случае предварительной обработки плазмы восстановителем.

На этапе разработки биоаналитической методики важно исследовать влияние природы антикоагулянта на ее валидационные характеристики. Так, при определении висмута (препарат Де-Нол) в плазме крови воспроизводимые результаты удастся получить только при использовании ЭДТА в качестве антикоагулянта, одновременно выполняющего функцию хелатирующего агента.

Таким образом, некоторые рекомендации по отбору, первичной подготовке и хранению биопроб аналитическая лаборатория должна дать клиническому/доклиническому подразделению еще на этапе планирования исследования.

## ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ТУБЕРКУЛОСТАТИКОВ В РЯДУ ФТОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

**В.И. Салоутин, О.Г. Худина, Е.В. Шегольков., Ю.С. Кудякова,  
К.В. Щербаков, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского  
Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург*

Туберкулез является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний в мире. В качестве приоритетного направления борьбы с туберкулезом в мире можно выделить разработку новых эффективных и безопасных противотуберкулезных препаратов. Потребность в создании новых препаратов обусловлена возрастанием в последние годы числа штаммов микобактерий туберкулеза, обладающих множественной устойчивостью к существующим лекарственным препаратам. Помимо этого, практически все медицинские препараты, применяемые для лечения туберкулеза, вызывают побочные токсические эффекты.

Поиск новых туберкулостатиков нами реализуется в ряду фторорганических соединений. Фармакологическая перспективность препаратов, содержащих атом фтора, обусловлена их уникальными химическими и физическими свойствами, которые влияют на биологическую активность таких соединений.

Исследованию противотуберкулезной активности была подвержена значительная выборка фторсодержащих соединений различных классов. Скрининг был проведен в ряду полифторалкилзамещенных открыто-цепных и гетероциклических производных 1,3-дикарбонильных соединений, а также салициловых кислот и бензопиранов, содержащих атомы фтора в ароматическом ядре. Противотуберкулезное действие изучено в опытах *in vitro* в отношении лабораторного штамма микобактерий туберкулеза H<sub>37</sub>Rv. Для наиболее активных соединений дополнительно исследована активность по отношению к штаммам *M. avium*, *M. terrae* и МЛУ. В качестве препаратов сравнения использованы изониазид, пипразинамид и ПАСК. В результате скрининга выявлены группы наиболее активных соединений. В докладе обсуждаются методы синтеза исследуемых соединений и зависимость «структура – свойство».

Среди производных полифторсалициловой кислоты наибольшую противотуберкулезную активность показала 3,4-дифторбензойная кислота в сочетании с низкой острой токсичностью. В ряду полифторбензопиранов перспективное действие показали 7-аминозамещенные 3-(1-аминоэтилен)трифторбензопиран-2,4-дионы. Показано, что варьирование заместителя при аминогруппе в 2-аминометилен-3-оксоэфирах является новым направлением в получении большого ряда соединений с противотуберкулезной активностью. Соединения с высоким туберкулостатическим действием найдены в ряду полифторалкилсодержащих пиридонов, пипразолов и азолазинов. Поиск туберкулостатиков в ряду 2-гидроксииминсодержащих гетероциклов был наиболее успешным, поскольку выявлены бензодиазепиноны с туберкулостатической активностью на уровне изониазида, но с меньшей острой токсичностью.

Результаты исследования свидетельствуют о большом потенциале фторорганических соединений для создания новых высокоэффективных туберкулостатиков.

*Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 16-13-10255).*

## ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ КАК МИШЕНЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА В СПЕЦИФИЧЕСКОМ ТКАНЕВОМ МИКРООКРУЖЕНИИ

*Д.А. Атякшин, Н.Ю. Самодурова*

*НИИ экспериментальной биологии и медицины, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко*

В формировании патологического очага важное значение имеет состояние специфического тканевого микроокружения, представленного сосудами, клеточным компонентом и экстрацеллюлярным матриксом. Каждый орган обладает специализированными клеточными ансамблями тканей, которые используют для поддержания местного гомеостаза собственные регуляторные механизмы. В управлении клеточными кооперациями активно принимают участие тучные клетки (ТК), осуществляя мониторинг большинства ключевых параметров клеточного микроокружения (Krystal-Whittemore M., Dileepan K.N., Wood J.G., 2016; Atiakshin D.A. et al., 2017). Уникальность ТК заключается в сочетании адаптированного сенсорного аппарата к информационно значимым сигналам интегративно-буферной метаболической среды и полифункционального эффекторного аппарата, представленного секретомом. Происходящие изменения тканевого микроокружения регистрируются ТК с помощью широкого спектра рецепторов. ТК секретируют с высокой избирательностью богатый арсенал биологически активных веществ, который можно подразделить на преформированные медиаторы и медиаторы, вновь синтезируемые в процессе активации ТК. С помощью компонентов секретома ТК тесно интегрированы в генез адаптивных и патологических состояний, представляя собой не только информативный маркер прогрессирования заболеваний, но и перспективную терапевтическую мишень. Особое значение представляют собой специфические протеазы тучных клеток – триптаза и химаза, секреторные пути которых представляют собой различные варианты выведения веществ во внеклеточный матрикс с высокой избирательностью на внешние вызовы (U. Blank et al. 2014; Vukman K.V. et al., 2017; Atiakshin et al. (2018).

Накопленные экспериментальные данные о биогенезе и эффектах триптазы ТК позволяют считать ее многофункциональным медиатором со специфическими молекулярно-клеточными механизмами. Особый интерес триптаза вызывает в патогенезе аллергии и воспаления при заболеваниях различных систем организма, включая сердечно-сосудистую, дыхательную, пищеварительную, нервную, опорно-двигательный аппарат и кожу, в реализации канцерогенеза, а также при изучении адаптивных механизмов тканей в различных условиях внешней среды, в том числе, состоянии микрогравитации (Atiakshin et al., 2018). Химаза заслуживает особый интерес в свете фундаментальных проблем онкологии, что оправдывает поисковую работу по дальнейшему изучению специфических протеаз ТК как в фундаментальных исследованиях, так и практическом здравоохранении.

Использование молекулярного водорода, как вещества с антиоксидантными свойствами, патогенетически является важнейшим механизмом для снижения секреторной активности ТК, и, как следствие, новой возможностью по уменьшению воспалительного фона в специфическом тканевом микроокружении. Это способствует эффективному лечению ассоциированных с ТК патологических состояний, прежде всего аллергического характера. Различные способы применения молекулярного водорода могут выступать блокаторами секреторной деятельности ТК, ограничивая их потенции к формированию провоспалительного фона в специфическом тканевом микроокружении, и может быть полезным в терапии заболеваний различных систем воспалительного и аллергического генеза.

Таким образом, тучные клетки тесно вовлечены в эффекты молекулярного водорода на уровне специфического тканевого микроокружения, и могут обеспечивать его известные антиаллергические, противовоспалительные, антиапоптозные, иммуномодулирующие, вазотропные и ремоделирующие внеклеточный матрикс индуктивные влияния.



## ОЦЕНКА МУТАГЕННОСТИ И ГЕНОТОКСИЧНОСТИ ТАБЛЕТОК ГЕСТОБУТАНОИЛА В КРАТКОСРОЧНЫХ ТЕСТАХ

Е.Д. Свешникова,<sup>1</sup> А.Н. Усенко,<sup>1</sup> Ю.О. Полякова,<sup>1</sup> Т.А. Федотчева,<sup>1,2</sup> Н.Л. Шимановский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1., Россия

<sup>2</sup>ФГБНУ ВИЛАР, 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7 стр.1, Россия; e-mail: [tfedotcheva@mail.ru](mailto:tfedotcheva@mail.ru)

С целью оценки безопасности таблеток Гестобутаноил (ГБ) с высокоактивным гестагеном – бутиратом 17 $\alpha$ -ацетокси-3 $\beta$ -окси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-она, разработанным для коррекции состояний гестагенной недостаточности у женщин [1], было исследовано мутагенное и генотоксическое действие ГБ в краткосрочных тестах.

Результаты подсчета клеток красного костного мозга мышей, получавших циклофосамид 20 мг/кг в качестве положительного контроля и карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) в качестве негативного контроля, а также экспериментальных групп мышей, получавших внутрижелудочно таблетки ГБ разово в субтоксической дозе 25 мг/кг и в течение 4 дней в терапевтической дозе 0,25 мг/кг показали, что ГБ не вызывает индукцию микроядер как при однократном, так и многократном введении. Эти результаты указывают на отсутствие генотоксического действия Гестобутаноила на клетки костного мозга мышей *in vivo*.

В тесте на выявление генных мутаций (тест Эймса) на *Salmonella typhimurium* штаммах TA100 и TA98 показано отсутствие мутагенного действия ГБ в диапазоне концентраций от 0,3125 мМ до 10<sup>-2</sup> М.

В тесте на повреждение ДНК методом щелочного электрофореза *in vivo* (метод ДНК-комет) было установлено генотоксическое действие циклофосамида, который вводился однократно в концентрации 20 мг/кг в качестве положительного контроля, и не установлено генотоксическое действие ГБ, введившегося внутрижелудочно в дозе 0,25 мг/кг многократно в течение 4 дней и однократно в субтоксической дозе 25 мг/кг.

Методом ДНК-комет *in vitro* при инкубации в течение 18 ч установлено генотоксическое действие ГБ на клетках аденокарциномы рака шейки матки линии HeLa в концентрации 10 мкМ, равной его IC<sub>50</sub> [2]. В такой же концентрации ГБ не вызывал генотоксического действия.

Полученные в краткосрочных тестах результаты свидетельствуют об отсутствии мутагенного и канцерогенного действия ГБ, на клетки костного мозга мышей, на лимфоциты мононуклеарной фракции крови человека и в тесте Эймса на штаммах *Salmonella typhimurium*.

### Литература

[1] Патент РФ №2684917 от 5.07.2018г. «Пероральная форма гестаген-содержащей композиции для лечения женщин с состояниями гестагенной недостаточности и способ ее получения»

[2] Семейкин А.В., Карева Е.Н., Федотчева Т.А., Лунина А. С., Левина И.С., Ржевников В.М., Шимановский Н.Л. Влияние производных прогестерона на жизнеспособность и экспрессию мРНК эстрогенного рецептора альфа в клетках HeLa. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79. – № 9. – С. 22-24.

## ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У КРЫС С МОДЕЛЬЮ АУТИЗМА. МИШЕНИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

***И.И. Семина, Д.О. Никитин, А.В. Никитина, Е.В. Валеева, Е.В. Шиловская***

*Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация, 420012, ул.Бутлерова, 49*

Расстройства аутистического спектра (РАС) обусловлены нарушением развития нервной системы, характеризуются дефицитом коммуникативных и социальных навыков и в настоящее время представляют собой глобальную социально значимую проблему. В этиологии РАС важное значение играет сочетанное неблагоприятное воздействие биологических и социальных факторов - генетических, аутоиммунных, метаболических, токсических и других, в результате чего могут поражаться различные области головного мозга и нарушаться функции нейротрансмиттеров

Целью настоящего исследования является изучение поведенческих нарушений у крыс с моделью аутизма, сопоставление этих нарушений с изменением экспрессии генов основных нейромедиаторных систем в головном мозге крыс для последующей разработки подходов к коррекции этих нарушений лекарственными средствами.

*Методы исследования.* Нами была использована вальпроевая модель аутизма у животных, при которой нарушения поведения имеют значительное сходство с поведением людей с РАС. Изучение изменений эмоционально-поведенческих реакций, тревожность и когнитивные функции у крыс с вальпроевой моделью аутизма изучали на установках «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Экстраполяционное избавление, «Темно-светлая камера», «Лабиринт Барнс», «Поведение отчаяния» (НПО «Открытая наука», Россия). Для выявления особенностей социального взаимодействия и поведения животных использовали установку «Трехкамерный социальный тест» и расширенный вариант теста «Открытое поле» (взаимодействие с несоциальными объектами). При проведении тестов осуществлялась видеорегистрация поведения животных в течение времени, предусмотренного методиками, с использованием видеотрекинга и компьютерной программы Noldus (Нидерланды). Генетические исследования проведены путем выделения матричной РНК из головного мозга крыс и изучения экспрессии генов нейромедиаторных систем, которые вовлечены в механизмы аутизма - дофаминергической, серотонинергической, ГАМК-ергической, глутаматергической систем (гена SLC7A5, гена HTR3A, гена HTR3C, гена DRD1, гена DRD3, гена GABRA4, гена GABRB1, гена GRM7) методом ПЦР в реальном времени (амплификатор CFX96, BioRad) с последующим многофакторным анализом полученных данных с использованием статистических моделей программ STATISTIKA и пакета программ InStatGraphPad.

*Результаты* проведенных исследований показали, что крысы с моделью аутизма демонстрируют в разной степени выраженные нарушения поведенческих реакций, в том числе, показатели тревожности и изменения социального поведения по сравнению с контрольными животными. Результаты исследования экспрессии генов нейромедиаторных систем выявили изменения, которые в некоторой степени ассоциируются с поведенческими изменениями, причем в разной степени выраженности у самцов и самок. Выявленные нарушения поведения могут являться мишенями для воздействия лекарственными средствами различных групп с целью коррекции поведенческих нарушений у животных с моделью аутизма и разработки на их основе подходов для трансляционных исследований и последующей разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению больных с РАС.

*Исследование поддержано грантом РФФИ 18-00-01658 КОМФИ.*

## **ТРЕБОВАНИЯ ФАРМИНДУСТРИИ К СВОЙСТВАМ И КАЧЕСТВУ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

**Ю.В. Скорняков**

*ООО «ГЛОБАЛХИМФАРМ», г. Москва, skorn506@mail.ru*

Как немецкая классическая философия, классическая английская политическая экономия и французский утопический социализм являются тремя источниками и тремя составными частями марксизма, стабильное воспроизводимое производство, высочайшая степень очистки и всеобъемлющий контроль качества продукта представляют собой три составные части успеха в промышленном производстве активных фармацевтических субстанций (АФС).

От органической химии, как высокоточного инструмента по созданию сложных (и очень сложных) молекул, до последнего времени, не требовалось решение задач, связанных с высоким и воспроизводимым качеством получаемых продуктов. В отличие от потребностей химической литературы и промышленности, 9-я Европейская и 14-я Фармакопея РФ ставят очень жесткие рамки по качеству фармацевтических субстанций. Узкий диапазон содержания влаги, низкое, и строго нормируемое содержание ООР (учитывается содержание ООР на уровне 1-2 ppm) и содержание единичной «родственной» примеси менее 0,1%! Суммарное содержание примесей 0,3-0,5%!!!

В докладе будут рассмотрены основные отличия производства, обеспечения и контроля качества АФС и ГЛС, в сравнении с обычным химическим производством.

### **Литература**

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».
3. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 18 декабря 2015 г. № 4148 «О внесении изменений в приказ № 916».

## КУРКУМИН-СОДЕРЖАЩИЕ ВОЛОКНА НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

П.П. Снетков, М.В. Успенская, С.Н. Морозкина, Р.О. Олехнович

*Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург  
e-mail: ppsnetkov@itmo.ru*

В настоящее время биомедицина остро нуждается в эффективных регенеративных материалах и системах адресной доставки лекарственных препаратов. Одним из перспективных направлений в этой области является создание волокнистых материалов на основе биополимеров: хитозана, гиалуроновой кислоты, фиброина шёлка и т.п. Подобные материалы могут выступать в качестве самостоятельных раневых покрытий, но при введении в полимерную матрицу фармакологических субстанций эффективность таких материалов увеличивается. При этом за счёт оболочки из биodeградируемого полимера обеспечивается пролонгированное и направленное действие введённого лекарственного препарата.

Однако получение волокнистых материалов на основе биополимеров является непростой задачей. Это объясняется, в том числе, разной природой используемых полимеров и лекарственных препаратов: биополимеры, большей частью, являются гидрофильными, а фармакологические субстанции – гидрофобными (этим так же объясняется низкая растворимость неинкапсулированных препаратов в биологических средах организма). Стоит отметить, что растворы гидрофильных полимеров обладают высокими значениями электропроводности, что затрудняет получение волокон методом электроформования, являющимся на сегодняшний день самым эффективным и технологичным.

Тем не менее, несмотря на высокие значения вязкости, электропроводности и поверхностного натяжения растворов гиалуроновой кислоты, в предыдущем исследовании [1] нами получены частицы и волокна на её основе. При этом в отличие от иностранных коллег, нами не были использованы полимеры-носители, такие как полиэтиленоксид или поливиниловый спирт. Помимо этого, в качестве бинарной смеси растворителей впервые использовалась дистиллированная вода и диметилсульфоксид (ДМСО), разрешённый для самостоятельного применения в медицине.

В докладе будут представлены первичные результаты получения волокон на основе гиалуроновой кислоты, содержащие куркумин. Последний был выбран в качестве активного компонента из-за его противовоспалительных, антибактериальных и противоопухолевых свойств [2]. Стоит отметить, что, несмотря на гидрофобную природу куркумина, гиалуроновая кислота образует с ним метахроматический комплекс [3]. Это подтверждается изменением окраски полимерного раствора. Предполагается, что за счёт введения куркумина в состав полимерной матрицы, полученные волокнистые материалы найдут широкое применение как в регенеративной медицине, так и при разработке систем адресной доставки лекарств.

### Литература

- [1] Snetkov P.P., Uspenskaia T.E., Uspenskaya M.V., Rzametov K.S. Effect of technological parameters on electrospinnability of water-organic solutions of hyaluronic acid // 19th International Multidisciplinary Scientific GeoConference Surveying Geology and Mining Ecology Management, SGEM-2019 – 2019, Vol. 19, No. 6.1, pp. 175-182.
- [2] Hewlings S.J., Kalman D.S. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. Foods. – 2017, Vol. 6, No. 10, pp. 92-102.
- [3] Хабаров, В.Н., Бойков, П.Я., Селянин, М.А. Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине. – М.: Практическая медицина. 2012. – 224 с.: ил.

# ПЕПТИДНО-НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ НА ОСНОВЕ УПОРЯДОЧЕННОГО $\beta$ -ПЕПТИДНОГО КАРКАСА

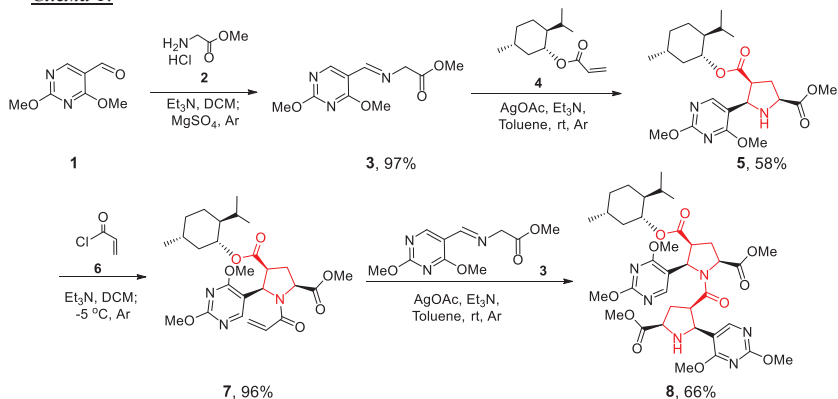
***М.Н. Соколов, К.В. Кудрявцев***

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет  
Ленинские горы 1/3, г. Москва, 119991, Российская Федерация*

*e-mail: [kudr@med.chem.msu.ru](mailto:kudr@med.chem.msu.ru)*

Пептидно-нуклеиновые кислоты (ПНК) представляют собой гибрид олигонуклеотида и пептида и способны формировать специфичные антипараллельные дуплексы со спиральной структурой между двумя комплементарными молекулами ПНК, а также высокочеткие специфичные дуплексы антипараллельной и параллельной направленности с ДНК и РНК [1]. В настоящей работе разрабатывается синтетический подход к новым ПНК, имеющим  $\beta$ -пептидный каркас. Основой разрабатываемого метода является *циклоприсоединительная олигомеризация* [2]. Использование пиримидинового альдегида **1** в синтетической цепочке позволяет формировать  $\beta$ -пролиновый альтернированный дипептид **8**, и, в перспективе, олигопептид (Схема 1).

## Схема 1.



Деметилирование соединения **8** и его длинноцепочечных производных приведёт к  $\beta$ -пролиновым олигопептидам с урацильными остатками на периферии.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01260 мол\_а).*

## Литература

- [1] С.И. Анцыпович // Успехи химии. – 2002. – Т. 71, Вып. 1. – С. 81–96.  
[2] К. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, A. V. Churakov, S. Wiedmann, B. Luy, C. Muhle-Goll, N. S. Zefirov, S. Bräse // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52, N 48. – P. 12736–12740.

## РАЗРАБОТКА ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ДОСТУПНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАМФОРЫ

*А.С. Соколова<sup>1</sup>, Д.В. Баранова<sup>1,2</sup>, О.И. Яровая<sup>1,2</sup>, А.В. Зыбкина, Д.Н. Шербаков<sup>3</sup>,  
Н.И. Бормотов<sup>3</sup>, Л.Н. Шишкина<sup>3</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>*

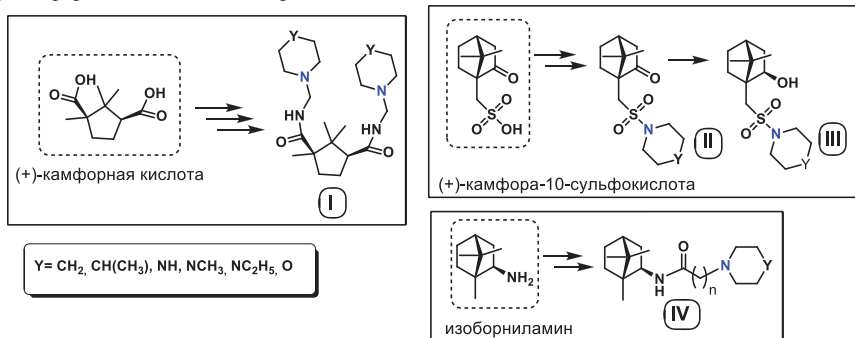
<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,  
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лавреньева 9

<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова 1

<sup>3</sup> ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора

E-mail: [asokolova@nioch.nsc.ru](mailto:asokolova@nioch.nsc.ru)

Инфекционные заболевания представляют собой одну из основных проблем здравоохранения и, как следствие, приносят большой ущерб для национальной экономики и мировой экономики в целом. Вследствие увеличения туризма и глобализации торговли, распространение инфекционных агентов становится быстрее и шире. Поэтому разработка эффективных противовирусных агентов является актуальной задачей медицинской химии. Целью данной работы является трансформация производных камфоры для изучения их ингибирующей активности в отношении различных вирусных инфекций. На схеме представлены синтезируемые производные на основе (1S)-(+)-камфора-10-сульфоукислоты, (+)-камфорной кислоты и изоборнилиамина.



Была исследована противовирусная активность синтезированных производных в отношении филовирусов (вирус Эбола и Марбург), ортопоксвирусов (вирус осповакцины, вирус экстремелии, вирус натуральной оспы), флавивирусов (вирус желтой лихорадки, вирус клещевого энцефалита). Среди производных камфорной кислоты **I** наибольшую ингибирующую активность в отношении псевдовируса Эбола показало соединение, включающее 4-этилпиперазиновый цикл (Y=NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Кроме того, большинство данных производных эффективно ингибируют гликопротеин вируса Марбург (GP MARV). Вместе с тем, обнаружено, что производные 10-камфорасульфокислоты **II** ингибируют гликопротеин вируса Эбола (GP EBOV) эффективнее, чем GP MARV. При этом наиболее эффективными ингибиторами GP EBOV среди соединений, содержащих карбонильную группу, оказались производные содержащие в качестве гетероцикла морфолин и триазол или этильные заместители у атома азота. Интересно отметить, что при восстановлении производных **II** в соответствующие спирты **III** наблюдалось значительное уменьшение токсичности и увеличение ингибирующей активности. Амиды **IV**, на основе изоборнилиамина показали высокую противовирусную активность, как в отношении ортопоксвирусов, так и в отношении филовирусов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ проекта 19-73-00125).

## ОСОБЕННОСТИ МОДИФИКАЦИИ ПОЛИЛАКТИДА МОНОМЕТАКРИЛОВЫМ ЭФИРОМ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ В СРЕДЕ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО ДИОКСИДА УГЛЕРОДА

*А.Б. Соловьева,<sup>1</sup> Глаголев Н.Н.,<sup>1</sup> Минаев Н.В.,<sup>2</sup> Тимашев С.Ф.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической физики им. Н.Н.Семенова РАН, Москва,<sup>2</sup>Институт проблем лазерных и информационных технологий Российской академии наук, Троицк, Российская Федерация  
ann.solovieva@gmail.com*

Проблема модификации полимеров и сополимеров эфиров молочной кислоты в последние годы становится особенно актуальной в связи с развитием регенеративной медицины и тканевой инженерии, когда для восстановления твердых и мягких тканей используются пространственно-сшитые матрицы на основе биорезорбируемых полимеров, прежде всего, полилактидов (ПЛА). Полилактиды являются самыми изученными и одними из наиболее востребованных для имплантологии полимеров благодаря возможности получения из возобновляемых источников, исходной биосовместимости, способности полностью резорбироваться и элиминироваться из организма естественным путем (цикл Кребса). Одним из перспективных путей контролируемого изменения физико-механических свойств биоразлагаемых материалов на основе ПЛА может оказаться химическая модификация концевых функциональных групп полилактидов путем введения в макромолекулы полимеризационно-способных группировок, что позволит получать имплантаты на основе таких полимеров методом лазерной стереолитографии. Однако практические работы в этом направлении сдерживает малая реакционная способность концевых (гидроксильных и карбоксильных) групп в полиэфирах.

В данной работе в среде сверхкритического диоксида углерода (ск- $\text{CO}_2$ ) осуществлена двухстадийная реакция модификации концевых гидроксильных групп полилактида по реакции уретанообразования с введением в макромолекулы метакрилатных группировок и выделением в качестве промежуточных продуктов диизоцианатных производных ПЛА, последующее взаимодействие которых с монометакриловым эфиром этиленгликоля приводило к образованию ПЛА, содержащего полимеризационно-способные метакрилатные группировки. Выбор сверхкритического диоксида углерода в качестве среды для проведения процесса обусловлен специфическими свойствами сверхкритических флюидов, прежде всего, сочетанием свойств газов при высоких давлениях (низкая вязкость, высокий коэффициент диффузии) и жидкостей (высокая растворяющая способность). [C.A. Ecker, B.L. Knutson. Fluid Phase Equilib., v. 83, p. 93>100, 1993.].

С помощью одно- или двухфотонной полимеризации далее были получены трехмерно-сшитые композиции, пригодные для изготовления имплантатов. Полноту протекания реакции контролировали методами ГПХ и ИК-спектроскопии. Показано, что проведение реакции в две стадии повышает выход метакрилизованного полилактида. Методом наноидентирования определены локальные механические характеристики сшитых систем (модуль Юнга) и показано, что оптимальное сочетание жесткости и хрупкости фотоотвержденных композиций определяется количеством сшивающего агента и методом отверждения. Наиболее перспективные образцы были получены при содержании сшивающего агента (в роли которого выступал олигоуретанметакрилат, побочный продукт метакрилирования ПЛА), 15% масс и использовании двухфотонной фотополимеризации. Полученные из модифицированного полилактида материалы не обладают цитотоксичностью, и могут быть использованы в тканевой инженерии и регенеративной медицине для получения трехмерных сшитых структур (скаффолдов) методом стереолитографии.

*Работа выполнена в рамках госзадания (тема V. 46.14, № 0082-2014-0006) и при поддержке РФФИ (проект 18-29-06019 мк).*

## ВЛИЯНИЕ ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ

*Ю.А. Сорокина<sup>1</sup>, Л.В. Ловцова<sup>1</sup>, А.Л. Ураков<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

*Цель.* Исследование генетически детерминированной предрасположенности к инсулинорезистентности может служить подходом к персонализации фармакотерапии сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) для достижения наилучшего контроля над заболеванием.

*Материалы и методы.* Объектом изучения была цельная кровь и плазма крови пациентов. Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) определяли в капиллярной крови на глюкометрах «Акучек Актив» натощак и выражали в ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) определяли на жидкостном хроматографе Bio-Rad со стандартными наборами (Франция). Уровень С-пептида оценивали с помощью диагностических иммуоферментных тест-систем «Mercodia C-peptide ELISA specific». Расчет индекса НОМА2-IR производили с помощью программы НОМА2 Calculator ver 2.2.3 (норма 0,5-1,4), (Diabetes trials unit University of Oxford). Обследованы пациенты с сахарным диабетом 2 типа (89 человек), которым был назначен метформин в дозе по 850 мг 2 раза в сутки. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) гена синтазы окиси азота 3 *eNOS3* (C786T) выявляли методом ПЦР с детекцией в реальном времени. Оценка результатов исследования проводилась по группам гаплотипов полиморфных генов: rs2070744 гена эндотелиальной синтазы оксида азота (СС; СТ; ТТ). Через 3 месяца назначенной медикаментозной терапии проводилось повторное обследование. Оценка уровня значимости различий между двумя выборками с помощью непараметрических критериев.

*Результаты и обсуждение.* По полу, возрасту, индексу массы тела представители трех гаплотипов статистически значимо не отличались. Представители СС гаплотипа имели статистически значимо более низкий уровень HbA<sub>1c</sub> (\* $p=0,03$ ), а наличие С аллеля ассоциировано с более низким показателем НОМА2-IR (СС  $p=0,01$ , СТ  $p=0,04$ ). После 3 месяцев применения метформина уровень гликированного гемоглобина и глюкоза плазмы натощак снизились статистически значимо во всех подгруппах обследованных. У представителей гомозиготы по аллелю 2 (ТТ) уровень С-пептида значимо снизился, в то время как в подгруппах СС и СТ данный показатель статистически значимо возрос (Таблица 1).

Таблица 1 - Динамика показателей в зависимости от гаплотипа rs 2070744 (Ме [25p;75p])

Показатель	Гаплотип (частота)		
	СС (0,133)	СТ (0,284)	ТТ (0,583)
HbA <sub>1c</sub> до, %	6,90 [6,70;7,30]	7,70 [7,10;7,85]	7,40 [7,00;8,00]
HbA <sub>1c</sub> через 3 мес., %	5,80 [5,00;6,90]* $p=0,035$	6,95 [6,50;7,70]* $p=0,0268$	6,60 [6,30;7,60]* $p=0,0265$
ГПН до, ммоль/л	7,70 [7,35;8,05]	7,90 [6,60;9,00]	8,05 [6,20;10,00]
ГПН через 3 мес., ммоль/л	6,30 [6,00;7,40]* $p=0,014$	6,90 [6,50;8,00]* $p=0,028$	7,30 [5,40;8,60]* $p=0,01$
С-пептид до, нг/мл	1,85 [1,20;2,20]	2,14 [1,48;2,80]	2,14 [1,60;3,14]
С-пептид через 3 мес., нг/мл	2,37 [2,05;2,70]* $p=0,027$	2,90 [1,98;3,20]* $p=0,042$	1,95 [1,04;2,65]* $p=0,041$
НОМА-IR до	1,22 [1,02; 1,98]	1,58 [1,20 ;2,61 ]	2,34 [ 1,73; 2,69]
НОМА-IR через 3 мес.	1,83 [1,60;2,10]	1,64 [1,45;2,51 ]	2,03 [1,79 ; 2,28]

Примечание: \* – уровень статистической значимости различий между показателями до и через 3 месяца терапии.

При краткосрочном наблюдении динамика показателя НОМА2-IR между гаплотипами не была статистически значимой, что требует дальнейшего исследования динамики показателей гликемии и контроля инсулинорезистентности у пациентов с СД 2 типа при применении метформина.



## ПОДБОР СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ТАБЛЕТОК ГЕСТОБУТАНОИЛ 2 МГ

*Е.С. Степанова*

*Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6  
e-mail: stepanova\_25@inbox.ru*

Исследование нового оригинального лекарственного препарата при помощи теста «Растворение» как правило ставит перед собой следующие задачи: оценить влияние различных характеристик лекарственного препарата на растворимость фармакологического средства, а также использовать данный тест для контроля качества лекарственного препарата.

**Целью настоящей работы** было подобрать универсальную среду растворения пригодную для изучения растворимости Гестобутаноила и проведения рутинного анализа качества лекарственного препарата – таблетки Гестобутаноил 2 мг.

Для теста Растворение в ОФС 1.4.2.0014.15 предлагается использовать водные растворы с различными значениями pH в пределах, соответствующих желудочному и кишечному соку, а также растворы, содержащие поверхностно активные вещества (ПАВ). В частности, особенный интерес представляют биорелевантные среды, имитирующие внутренние среды организма. Из-за высокой стоимости одного из компонентов биорелевантной среды FaSSiF – таурохолатата натрия в литературе предлагают замену данного компонента на твин-80. Различие между таурохолатом натрия и твин-80 состоит в физико-химической природе веществ – таурохолат натрия представляет собой ионогенное ПАВ, тогда как твин-80 неионогенное. Исходя из этого в исследование была дополнительно включена среда с другим ионогенным ПАВ – додецилсульфатом натрия.

**Материалы и методы.** Растворение объединенного образца – 4-х таблеток Гестобутаноила проводили на аппарате лопастная мешалка в следующих средах: 0,1M раствор хлористоводородной кислоты, фосфатные буферные растворы с pH 4,5 и 6,8, буферный фосфатный раствор с pH 6,8 и 3% додецилсульфата натрия, аналог биорелевантной среды FaSSiF, где твин-80 добавляли в различных количествах (0,05, 0,5 и 2%).

В среде додецилсульфата натрия был проведен дополнительный эксперимент по растворению эквивалентного количества субстанции Гестобутаноила.

**Результаты и обсуждение.** Гестобутаноил не растворяется в водных растворах, не содержащих ПАВ, не зависимо от pH среды. Включение в состав среды растворения твин-80 в концентрации 0,5% и более привело к появлению эффекта светорассеивания образующимися мицеллами и невозможности спектрофотометрического детектирования. При концентрации твина-80 0,05% в среде растворения эффект светорассеивания отсутствовал, но Гестобутаноил не обнаруживался через 45 минут от начала теста.

В случае использования 3% додецилсульфата натрия в среде растворения признаков светорассеивания не обнаруживалось. Гестобутаноил хорошо растворялся в данной среде. Параллельно проведенный тест Растворение для таблеток и субстанции выявил, что субстанция растворяется хуже – за одно и то же время в раствор из субстанции перешло в 1,5 раза меньше Гестобутаноила чем из таблеток. Т.е. вспомогательные вещества, включенные в лекарственную форму, значительно улучшают растворимость Гестобутаноила.

**Выводы:** Наиболее универсальной средой для изучения растворимости таблеток Гестобутаноила является среда, в состав которой входит ионогенное ПАВ додецилсульфат натрия. Было выявлено положительное влияние вспомогательных веществ на растворимость фармакологического средства из лекарственной формы в сравнении с чистой субстанцией. Твин-80 в небольших концентрациях не обладает достаточной способностью растворить Гестобутаноил, а при повышении его концентраций делает невозможным спектрофотометрический анализ из-за проявления светорассеивающего эффекта.

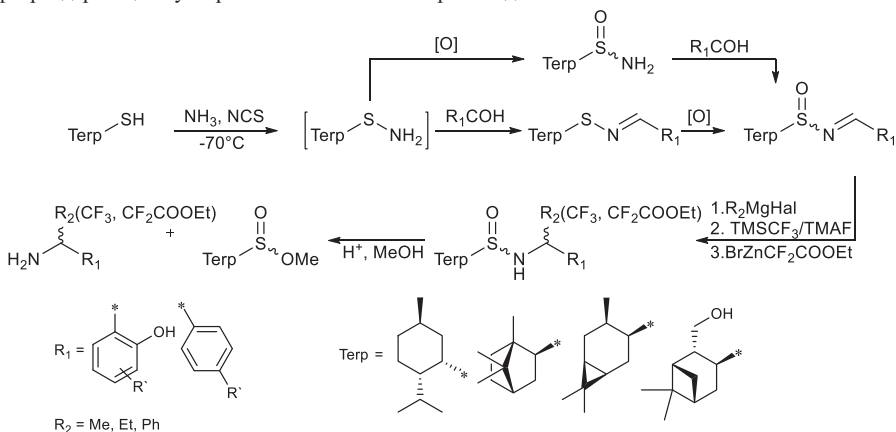
## МОНОТЕРПЕНОВЫЕ СУЛЬФЕН- И СУЛЬФИНИМИНЫ: АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Д.В. Судариков, Ю.В. Крымская, Н.О. Ильченко, С.А. Рубцова, А.В. Кучин

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук  
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

Использование терпеновых тиолов, как источников хиральности при синтезе аминопроизводных, позволяет получить хиральные энантиомерно чистые сульфенимины с заданной конфигурацией стереоцентров. Кроме того, применение различных исходных терпеноидов на первых стадиях синтеза целевых сульфениминов создает вариативность результатов по выходам и диастереоселективности конечных продуктов.

Предложенная работа включает синтез аминопроизводных терпеноидов, используемых как в качестве прекурсоров для последующего асимметрического синтеза сульфениминов, так и в качестве индивидуальных аминоксодержащих веществ, потенциально являющихся биологически активными; изучение закономерностей реакций асимметрического синтеза, обнаружение стереохимических особенностей синтеза и окисления сульфанил-, сульфенил- и фторсодержащих субстратов на основе монотерпеноидов.



Амидирование и реакция конденсации монотерпеновых тиолов с арил альдегидами приводит к сульфениминам с хорошими выходами. Проведено их асимметрическое окисление хиральными и ахиральными окислительными системами с образованием соответствующих сульфениминов. Нами предложен удобный способ синтеза хиральных первичных сульфениминов из тиолов в одну стадию. Реакция конденсации первичных сульфениминов с альдегидами также приводит к соответствующим сульфениминам. *N*-замещенные фторсодержащие сульфенимины получены путем присоединения фторсодержащих реагентов Рупперта-Пракаша и Реформатского к сульфенимину.

Согласно результатам испытаний, фторсодержащие сульфенимины и некоторые сульфенимины показали антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, а также противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*. Сульфенимины обладают способностью защищать эритроциты теплокровных в условиях окислительного стресса *in vitro*.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-03-00951).

## ВЛИЯНИЕ БИКОЛОКЕТОНА ИЗ *LESPEDEZA BICOLOR* НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ WNT В КЛЕТКАХ РАКА ТРИЖДЫ-ОТРИЦАТЕЛЬНОГО РАКА ГРУДИ ЧЕЛОВЕКА

Д.В. Тарбеева<sup>1</sup>, С.А. Федорев<sup>1</sup>, А.С. Благодатский<sup>2</sup>, А.М. Клименко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук, 690022, пр-т 100 лет Владивостоку, Владивосток, Россия; <sup>2</sup>Дальневосточный федеральный университет, 690920, поселок Аякс 10, Владивостокский городской округ, Россия

Известно, что полифенольные метаболиты растений рода *Lespedeza* обладают существенной противоопухолевой активностью [1,2]. Однако механизмы их противоопухолевого действия на сегодняшний день не исследованы.

Одним из способов воздействия на опухолевую клетку является подавление активности Wnt/ $\beta$ -катенин зависимого внутриклеточного сигнального каскада. Это один из важнейших сигнальных путей, контролирующий пролиферацию и дифференцировку клеток. Повышение активации каскада Wnt может приводить к развитию злокачественных опухолей во многих тканях, особенно в толстой кишке, печени и молочной железе. В связи с этим поиск низкомолекулярных биорегуляторов, способных оказывать влияние на внутриклеточный сигнальный путь Wnt, является актуальной задачей биомедицинских исследований.

Ранее мы сообщали о выделении из коры стеблей *L. bicolor* ряда новых пренилированных птерокарпанов [1]. В отличие от птерокарпанов, стильбеноид биколокетон, также выделенный из *L. bicolor*, не обладал цитотоксическими свойствами, но оказался способен ингибировать внутриклеточный сигнальный путь Wnt [3]. Для определения механизма противоопухолевого действия этого соединения необходимо было установить, на каком уровне Wnt-каскада по отношению к  $\beta$ -катенину находится «мишень» для действия биколокетона (рис. 1). Для этого мышинные фибробласты, продуцирующие белок Wnt3a, активирующий Wnt каскад, инкубировали с биколокетонем в концентрации 150 и 50 мкМ в течение 24 ч. Разделение белков клеточного лизата было проведено методом электрофореза в полиакриламидном геле. Содержание  $\beta$ -катенина относительно тубулина определяли методом иммуноблоттинга. Показано, что при действии биколокетона на внутриклеточный сигнальный путь Wnt продукция  $\beta$ -катенина не снижается, следовательно, «мишень» действия этого соединения находится ниже  $\beta$ -катенина и ниже протеинкиназы GSK3 $\beta$ .

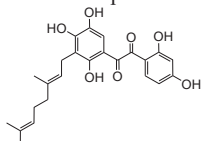


Рис. 1. Структура биколокетона

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-34-00502 мол\_а).*

### Литература

1. S. Ullah, Methanolic extract from *Lespedeza bicolor*: potential candidates for natural antioxidant and anticancer agent, J. Tradit. Chin. Med. 37 (4) (2017) 444–451.
2. D.V. Tarbeeva, S.A. Fedoreyev, M.V. Veselova, A.S. Blagodatski, A.M. Klimenko, A.I. Kalinovskiy, V.P. Grigorchuk, D.V. Berdyshev, P.G. Gorovoy, Cytotoxic polyphenolic compounds from *Lespedeza bicolor* stem bark, Fitoterapia 135 (2019) 64–72.
3. Tarbeeva D., Fedoreyev S., Blagodatski A., Klimenko A., Veselova M., Gorovoy P. Cytotoxic and Wnt-inhibiting activity of polyphenolics from *Lespedeza bicolor* and *Ampelopsis japonica* // 30th International symposium on the chemistry of natural products, Athens, Greece, Nov. 25–29, 2018 : proc. and abstrs. – Athens, 2018. – SL-043.

## **“GENOME MINING” И БЕЛКОВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ БИОКАТАЛИЗАТОРОВ, БИОСЕНСОРОВ И ПОИСКА ЛЕКАРСТВ ПРОТИВ БИОПЛЕНОК ПАТОГЕНОВ**

***В.И. Тишков<sup>1,2,3</sup>, А.А. Пометун<sup>1,2,3</sup>, Д.Л. Апрошенко<sup>1,3</sup>, П.Д. Паришин<sup>4,5</sup>, Р.П. Ковалевский<sup>1,3</sup>, М.А. Эльдаров<sup>2</sup>, Т.С. Юрченко<sup>1,3</sup>, К.М. Бойко<sup>2</sup>, М.Г. Хренова<sup>1,2</sup>, В.Б. Урлахер<sup>4</sup>, С.С. Савин<sup>1,3,4</sup>***

<sup>1</sup>*Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;* <sup>2</sup>*Институт биохимии им. А.Н.Баха и Центр Биоинженерии ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия*

<sup>3</sup>*ООО "Инновации и высокие технологии МГУ", Москва, Россия*

<sup>4</sup>*Институт биохимии, Дюссельдорфский университета им. Г.Гейне, Дюссельдорф, Германия*

В настоящее время ферменты находят все более широко применение на практике в качестве биокатализаторов в процессах тонкого органического и хирального синтеза, создания высокочувствительных биосенсоров. Однако природные источники не удовлетворяют большинству задач в силу низкой каталитической эффективности против неприродных молекул, несовпадением рН-оптимумов активности и стабильности требованиям конкретного процесса или условиям анализа. Ферменты также используются как мишени при разработке лекарств против патогенных микроорганизмов. Особенно это актуально для борьбы с биопленками патогенов, против которых широко используемые антибактериальные препараты оказываются неэффективными. В силу высокой стоимости большинства ферментов для снижения их себестоимости в общей стоимости процесса необходимо получать биокатализаторы с заданными свойствами, которые наиболее оптимальны для конкретной задачи. К сожалению, классические методы скрининга источников ферментов, а также простое применение методов неупорядоченного и направленного мутагенеза очень часто не позволяют решать поставленные задачи с высокой эффективностью и малой трудоемкостью.

В данном докладе будут рассмотрены методы начального поиска интересных ферментов на основе анализа геномов с последующей инженерией с помощью рационального дизайна. На основании данного подхода были клонированы гены формиатидегидрогеназы (ФДГ) из дрожжей и патогена. Ферменты были закристаллизованы и была определена их 3D структура. Новые ФДГ продемонстрировали улучшенные активность или каталитическую эффективность, более высокую термостабильность по сравнению с ранее описанными ФДГ. Структура ФДГ из патогенна также была взята за основу для поиска лекарств против биопленок патогенна. Также из дрожжей были клонированы три гена оксидазы D-аминокислот (ДААО), одна из которых имела самую высокую активность с D-аланином, а вторая оказалась новым, ранее не описанным типом ДААО. Вторая ДААО является оптимальной для создания биосенсоров на D-аминокислоты, играющих ключевую роль в регуляции нервной деятельности.

Второй подход включает создание гибридных белков на основе ФДГ и монооксигеназы. Объединение этих ферментов в одну цепь приводит к сближению активных центров и более эффективному переносу субстратов и продуктов между их активными центрами. В случае фьюжена ФДГ и цитохром P450 монооксигеназы VM3 (используется для синтеза лекарств) было проведено моделирование общей структуры VM3 отдельно и двух вариантов слитого белка, общий размер которого составил  $1200 \times 2 = 2400$  аминокислот. Получены четыре генно-инженерные конструкции (ФДГ1-VM3, VM3-ФДГ1, ФДГ2-VM3, VM3-ФДГ2), проведена экспрессия гибридных ферментов в активном виде. На ряде субстратов VM3 была показана более высокая эффективность фьюженов по сравнению со смесью отдельных ферментов.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты 17-04-01469, 17-04-01662, 17-04-01487, 18-34-00594 и 18-34-20098), гранта РФФИ и Правительства Москвы 19-34-70036, РНФ (грант 18-74-00146) и DAAD (стипендия ПДП).*

## ПЕПТИДНЫЕ АКТИВАТОРЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ: ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

***В.И. Тишков<sup>1,2,3</sup>, Д.М. Хушнупьян<sup>3,4</sup>, А.А. Полозников<sup>4,5</sup>, Н.А. Смирнова<sup>4</sup>, И.Г. Газарян<sup>1,3,4</sup>***

*<sup>1</sup>Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, 119991 Москва, Ленинские Горы, д.1, стр.3, Россия; <sup>2</sup>Институт биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071 Москва, Ленинский пр. д.33, стр.2;<sup>3</sup>ООО "Инновации и высокие технологии МГУ", Москва, Россия, 109559 Москва, Цимлянская ул., д.16, оф.96;<sup>4</sup>Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела 1;<sup>5</sup>Федеральный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4*

Стехиометрические антиоксиданты оказались неспособны купировать развитие болезней, сопровождающихся острым или хроническим окислительным стрессом, поэтому в последнее десятилетие предпринимаются попытки разработать препараты, направленные на активацию антиоксидантной генетической программы. Экспрессия белков и ферментов антиоксидантной защиты регулируется на транскрипционном уровне за счет активации так называемого ARE (antioxidant respond element) участка в промоторах соответствующих генов, с которыми связываются транскрипционные факторы семейства NF-E2 (nuclear factor erythroid-derived 2), главным из которых является Nrf2, известный как «мастер-регулятор» антиоксидантного ответа. В отсутствие окислительного стресса Nrf2 связывается белком-регулятором - Keap1, входящим в убиквитинлигазный комплекс Cul3-Rbx1-E3, обеспечивающий убиквитинирование Nrf2, приводящее к последующей протеасомной деградации. Алкилирующие активаторы типа куркумина и сульфорафана хорошо известны, и механизм их действия состоит в модификации активных цистеинов Keap1, приводящей к высвобождению белка Nrf2 и последующей активации антиоксидантной программы. Как превентивная мера данный механизм хорошо себя зарекомендовал. Однако, при наличии заболевания, связанного с прогрессирующим окислением внутриклеточных компонентов, использование алкилирующих агентов приводит к дополнительной нагрузке на клетку. Поэтому наибольший интерес представляют «неэлектрофильные» активаторы, работающие по принципу конкурентного вытеснения Nrf2 из комплекса с Keap1. Нами были синтезированы Nrf2-пептиды, содержащие мутации по типу физиологического активатора Nrf2 - белка p62, и проникающие в клетку благодаря ТАТ-лидерной последовательности. Несмотря на значительное улучшение параметров связывания Keap1 при введенных мутациях, определяемых в гомогенном анализе, в биологических репортерных системах эффективная действующая концентрация улучшенных пептидов составляла десятки микромолей. Наблюдаемый сдвиг констант активации в биологических и клеточных системах на несколько порядков в область высоких микромолярных концентраций при наномолярных значениях констант диссоциации был отмечен и для небольших молекул, действующих по механизму вытеснения Nrf2 из комплекса с Keap1. Нами установлено, что главной причиной понижения эффективности действия активаторов «вытеснения» является высокая микромолярная концентрация Keap1 в клетках млекопитающих. Решением проблемы является направленная доставка алкилирующих агентов к Keap1 как с помощью Nrf2 пептидов, содержащих С-концевой про-оксидантный мотив, так и включение алкилирующего мотива в структуру низкомолекулярных «неэлектрофильных» активаторов. В этом случае удастся значительно повысить специфичность алкилирующих агентов к мишени – белку Keap1, и тем самым уменьшить их токсичность для клетки. Данный подход обещает быть перспективным для лечения как острых, так и хронических нейродегенеративных заболеваний.

*Работа финансируется по проекту РФФИ № 17-04-01480а.*

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ И ДИЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОФЛОРЫ КАК НОВЫЙ ПОДХОД К УЛУЧШЕНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

С.С. Трунов, А.Ю. Иванова, О.С. Медведев

*Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва  
e-mail: sergey.vava@mail.ru*

**Введение.** В настоящий момент интерес к микробиому кишечника набирает стремительный рост. Новейшие методики метагеномного анализа, трансплантации фекальных масс и исследования биоплатов кишечника открыли ряд важных свойств кишечной микрофлоры. Большое количество исследований показало, что фактор микробиоты является существенным в развитии ряда сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, метаболических, а также иммунных заболеваний. Исследования в данной области несут массу ограничений и трудностей, связанных главным образом с невозможностью культивирования большинства бактерий кишечника - одно из последних глобальных исследований микробиома позволило открыть 45% новых видов бактерий кишечника (Nayfach S., 2019). Находясь на пути своего становления, разработки и исследования в данной области подлежат детальному и критическому осмыслению.

**Цель.** Поиск и изучение путей изменения состава и функциональной активности кишечного микробиома с целью благоприятного воздействия на состояние организма. Определение спектра потенциальных метаболитов, синтезируемых бактериями ЖКТ, которые обладают биологической активностью и терапевтическим потенциалом.

**Материалы и методы.** Обзор литературных данных по заданной проблематике.

**Результаты.** Наибольшее количество микроорганизмов ЖКТ находится в толстом кишечнике. Являясь преимущественно анаэробными, они ферментируют глюкозу с образованием молекулярного водорода, двуокиси углерода и короткоцепочных жирных кислот (КЖК). Среди синтезируемых КЖК главным образом преобладают ацетат, пропионат и бутират (в соотношении 60:20:15), которые обеспечивают до 10% ежедневной энергетической потребности организма. Кроме того, различные КЖК участвуют в процессе дифференциации эпителия толстого кишечника, обладают противовоспалительными свойствами и являются защитным фактором при развитии сахарного диабета 1-го и 2-го типов. Молекулярный водород устраняет влияния наиболее активных окислительных радикалов (ОН·;ONOO·) как напрямую, так и посредством регуляции генов, обладая антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим свойствами. Молекулярный водород является исходным продуктом синтеза метана и сероводорода, физиологическая роль которых исследована недостаточно. Различные представители бактерий синтезируют указанные продукты в разных количествах, в разных соотношениях и некоторые из них вступают в конкуренцию за водород и КЖК, снижая его всасывание в системный кровоток. Исследования показывают, что диета с высоким содержанием ненасыщенных жиров, пищевых волокон и ацетата увеличивают количество бактерий-продуцентов КЖК и водорода, обуславливая тем самым их благоприятное влияние на метаболизм. Продукцию водорода увеличивают акарбоза и лактулоза, которые также показывают значительный противовоспалительный эффект в эксперименте. Статины (ловастатин) достоверно снижают синтез метана у жвачных животных, что потенциально может служить путем для повышения выработки водорода. Определенными свойствами, модулирующими микрофлору в отношении выработки желчных кислот обладает также метформин.

**Выводы.** Настоящая работа показывает значительный потенциал микробиоты как объекта воздействия лекарственных средств и пищевых факторов. Дальнейшие исследования в данной области помогут сделать значительный вклад в развитие персонализированной медицины.

## ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ И ОПТИЧЕСКИЕ БИОСЕНСОРНЫЕ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

**Ю.В. Туманов, П.П. Гладышев,<sup>1</sup> В.М. Генералов, Б.Н. Зайцев, А.Н. Болдырев, Е.Д. Грибова,<sup>1</sup> А.С. Сафатов**

*Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор, Новосибирск, Кольцово, Россия*

*<sup>1</sup>Государственный университет «Дубна», г. Дубна, Россия*

Одним из важных и активно развивающихся направлений наномедицины является разработка биосенсорных систем на основе моно- и многофункциональных платформ, сочетающих функции твердой матрицы (подложки), проводника и преобразователя сигнала. Наибольший прогресс в этом направлении достигнут в области электрохимических биосенсоров. Особенности различных модификаций электрохимических биосенсорных устройств, например, на основе полевых транзисторов, открыли много возможностей применения электрохимических детекторов в аналитической химии и биосенсорных системах. В биоанализе наиболее чувствительное обнаружение целевых аналитов обычно осуществляется с использованием иммунохимических форматов типа сэндвич-анализа. В этом направлении чувствительность и специфичность, а также высокий уровень интеграции и потенциал для достижения высокой пропускной способности с использованием электрохимических биосенсоров способствовали развитию широкого спектра разработок в направлении обнаружения *in situ* малых молекул и белков для *in vitro* и *in vivo* приложений, а также для диагностики и приложений для персонализированного здравоохранения. Принцип действия таких иммуносенсоров основан на иммунохимическом взаимодействии биологических биореагентов иммуносенсора (антител, антигенов) с исследуемым материалом, в результате чего изменяются оптические, электрохимические и другие характеристики среды, которые регистрируются с помощью физического преобразователя этих изменений в электрический сигнал. Представляемый доклад посвящен разработке наносенсорных устройств на основе нанопроволочных полевых транзисторов для выявления биомаркеров инфекционных заболеваний и особо опасных патогенов различной этиологии. Процесс получения такого биочипа связан с созданием рабочей ячейки путем проведения модификации поверхности биочипа функциональными химическими реагентами с закреплением биореагентов на поверхности затвора полевого транзистора (в частности кремниевого, для которого иммобилизация биореагента осуществляется на слое диоксида кремния), обеспечивая их ковалентную или физическую иммобилизацию. В качестве примера рассматривается возможность применения электрохимических сенсоров на основе полевых транзисторов для диагностики туберкулеза. Основные белки, проявляющие наиболее высокую специфичность в диагностике туберкулеза, относятся к ранним секреторным белкам *M. tuberculosis* – ESAT-6, CFP10 и MPT64. Они интересны тем, что гены, кодирующие эти белки, присутствуют в геноме патогенных микобактерий, вызывающих туберкулез у человека, и одновременно отсутствуют во всех вакцинных штаммах *M. bovis*. Клонирование генов, кодирующих выбранные для исследования белки, проводили по известной технологии получения рекомбинантных ДНК. В работе был также исследован укороченный рекомбинантный белок вируса Эбола, С-концевая аминокислотная последовательность которого, кодируемая геном нуклеопротеина, содержала функционально-активные эпитопы. N-концевая аминокислотная последовательность, представленная фрагментом глутатионтрансферазы (GST-фрагмент), необходима для облегчения выделения рекомбинантного белка с помощью аффинной хроматографии и сорбции на твердых матрицах. В докладе также рассматриваются сенсоры с другими процессами генерации аналитического сигнала. В частности рассматриваются форматы, основанные на оптических метках с использованием в качестве меток AuNPs, квантовых точек, графена, ферментов, органических молекул, ДНКзимов, дендримеров и т.д.



**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА РАСТЕНИЙ РОДА  
ВОЛОДУШКА ФЛОРЫ БУРЯТИИ И МОНГОЛИИ****Ж.А. Тыхеев<sup>1,2</sup>, В.В. Тараскин<sup>1</sup>, Л.Д. Раднаева<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>ФГБУН Байкальский институт природопользования СО РАН, 670047, Россия, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, д. 6.<sup>2</sup>Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова, 670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина 24 «а»

Наиболее перспективными источниками биологически активных соединений являются растения природной флоры благодаря значительности ресурсной базы, возможностям интродукции и последующего плантационного культивирования. Особый интерес вызывают растения рода *Vupleurum* L., содержащие целый комплекс БАВ, обладающий рядом фармакологической активности. Нами начато комплексное изучение химического состава некоторых видов данного рода. Российские ученые связывают фармакологическую активность растений рода *Vupleurum* L. преимущественно с действием флавоноидов надземной части и предлагают использовать как сырье для получения препаратов, обладающих гепатопротекторной и желчегонной активностями. Так, нами в надземной части *B. scorzonrifolium* флоры Бурятии и Монголии определено суммарное содержание фенольных соединений (флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, дубильные вещества). В то время как китайские и корейские ученые интенсивно изучают корни володушки, биологическая активность которых связана с метаболитами корней – сайкосапонинами, обладающими выраженной противовоспалительной, иммунорегуляционной, антибактериальной, противовирусной активностями. Нами методом УФ-спектрофотометрии было количественно определено суммарное содержание сайкосапонинов в *B. scorzonrifolium*, *B. bicaule*, *B. sibiricum* флоры Бурятии, а также для сравнения в *B. chinense*. Полученные результаты показывают, что наибольшее суммарное содержание сайкосапонинов обнаружено в корнях *B. bicaule*. Содержание суммы сайкосапонинов в корнях володушки козельцелистной колеблется от 0,61% до 1,50% в зависимости от места произрастания. Методом хромато-масс-спектрометрии с дальнейшей обработкой результатов методом МГК проведено комплексное изучение химического состава эфирных масел и липидной фракции надземной части володушки козельцелистной разных мест произрастания. Установлено, что на состав эфирных масел и липидной фракции оказывают влияния климатические факторы, обуславливающие влагообеспеченность растений семиаридных и аридных территорий.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-000515\_мол\_а и при частичной поддержке программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук в рамках проекта № АААА-А17-117021310252-1.*



## МУЛЬТИТАРГЕТНЫЙ ПОДХОД ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

***Ю.О. Федотова<sup>1,2</sup>, А.В. Кошкина<sup>1</sup>, Т.А. Дудниченко<sup>3</sup>, Д.А. Бараненко<sup>1</sup>***

*<sup>1</sup> Университет ИТМО, <sup>2</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,*

*<sup>3</sup> ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова*

Перименопаузальные расстройства и их фармакотерапия являются одной из актуальных проблем медикобиологической жизни женщин, привлекающей к себе внимание врачей различных специальностей. Прежде всего, это касается диагностики, профилактики и коррекции психоэмоциональных и нейровегетативных расстройств, связанных с климактерическим периодом. Патологические проявления климактерического синдрома влияют на профессиональную деятельность женщин, их социальную активность, межличностные отношения, способствуя формированию у женщин дополнительного психоэмоционального напряжения, что существенно отражается на качестве их жизни. Несмотря на изученность патогенеза и клинических проявлений аффективных расстройств в перименопаузальный период, до настоящего времени, остается много неясных вопросов. Отсутствие четкой картины влияния различных факторов на возникновение аффективных психопатологий депрессивного спектра затрудняет выбор адекватных путей их профилактики и коррекции у женщин перименопаузального возраста. Подбор адекватной терапии эмоционально-аффективных нарушений в перименопаузальный период нередко представляет трудную задачу для врача, поскольку требует учета многих аспектов: анамнестических данных, выраженности и стадии климактерия, особенностей аффективных нарушений. Первым специалистом, к кому обращается женщина с психоэмоциональными нарушениями, оказывается либо терапевт, либо гинеколог или гинеколог-эндокринолог. Так как женщина (а часто, и- специалист, к которому она обращается) склонны связывать, все имеющиеся в анамнезе аффективные расстройства с периодом климакса, то очень часто лечение данных расстройств начинается с применения гормональных средств. Это обусловлено тем, что гинекологи часто объясняют все, имеющиеся в анамнезе психоэмоциональные симптомы только гормональными колебаниями, происходящими в климаксе. Особенно это важно в случае изначально неправильно поставленного диагноза гинекологом, когда все поведенческие нарушения у женщин связываются только исключительно с измененным гормональным фоном в перименопаузальный период, без учета уже ранее возникшего патологического функционирования структур головного мозга (гиппокамп и лимбическая система), непосредственно участвующих в механизмах возникновения аффективных расстройств. К сожалению, пациентки в периоде перименопаузы попадают к психиатру с прежними жалобами после длительного малоэффективного применения гормональных препаратов. Таким образом, на современном этапе при лечении тревожно-депрессивных расстройств в перименопаузальный период перед врачом стоит важная задача индивидуализации терапии, которая возможна только при совместной работе гинеколога и психиатра.

Перименопаузальные расстройства в климактерический период являются сложными и многогранными заболеваниями, при которых имеют место различные патологические процессы, зачастую тесно взаимодействующие и перекрывающиеся. Поэтому терапия с одной мишенью имеет очень ограниченные возможности на успех их излечения. Мультитаргетная терапия, направленная на разные важные патогенетические звенья развития аффективных расстройств, представляется актуальным и многообещающим подходом. При этом, необходимо тщательное изучение механизмов патологии на каждой стадии ее развития и коррекция с учетом этого аспекта.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 16-15-10053 по теме «Изучение роли витамина D в развитии аффективных расстройств у женщин в климактерический период, поиск путей фармакокоррекции» (продление).*

## НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 17-АЦЕТАТА МЕПРЕГЕНОЛА, СОДЕРЖАЩИЕ МОДИФИЦИРОВАННУЮ ГИДРОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ В 3-ЕМ ПОЛОЖЕНИИ ПРЕГНАНОВОГО КАРКАСА, ИНГИБИРУЮТ КАЛЬЦИЙ-ИНДУЦИРУЕМУЮ, ЦИКЛОСПОРИН-ЗАВИСИМУЮ МИТОХОНДРИАЛЬНУЮ ПОРУ

*Т.А. Федотчева,<sup>1,2</sup> Е.Д. Свешиņикова,<sup>1</sup> Н.И. Федотчев,<sup>3</sup> Кудрявцев К.В.<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д.1.; <sup>2</sup>ФГБНУ ВИЛАР, 117216, г. Москва, ул. Грина, д.7 стр.1; <sup>3</sup>ИТЭБ РАН, 142290, г. Луццо, Московская обл., ул. Институтская, 3; <sup>4</sup>МГУ М.В.Ломоносова, химический факультет, Ленинские горы 1/3, г. Москва, 119991; e-mail: [tfedotcheva@mail.ru](mailto:tfedotcheva@mail.ru)*

При изучении бутирата 17-ацетата мепрегенола (**1**) было обнаружено его прямое регуляторное действие на  $\text{Ca}^{2+}$ -индуцируемую, циклоспорин-зависимую митохондриальную пору – МТП [1]. В концентрации 100 мкМ стероид **1** специфически ингибировал открытие поры и восстанавливал мембранный потенциал митохондрий после открытия поры, при этом селективный активатор поры карбоксиатрактилозид снимал протекторный эффект соединения **1**. В аналогичных условиях прогестерон, мегестрола ацетат, и препарат сравнения – гестаген медроксипрогестерона ацетат (МПА) не влияли на индукцию митохондриальной поры ионами  $\text{Ca}^{2+}$  и не оказывали протекторный эффект [2].

Нами синтезированы новые производные 17-ацетата мепрегенола, содержащие модифицированную гидроксильную группу в 3-ем положении прегнанового каркаса. Так же как и гестаген **1**, новые производные в экспериментах на изолированных митохондриях печени крыс ингибировали МТП в концентрации 100 мкМ. В то же время установлено, что как полученные производные 17-ацетата мепрегенола, так и их структурные аналоги – прогестерон, МПА и мегестрола ацетат обладают цитотоксическим действием на опухолевые клетки человека линии Hela, с  $\text{IC}_{50}$  в диапазоне 5-100 мкМ.

Цитотоксическое действие новых производных 17-ацетата мепрегенола реализуется, по-видимому, через связывание с рецепторами прогестерона, а не через внутренний путь инициации апоптоза. Ингибирование открытия митохондриальной поры может оказаться благоприятным физиологическим эффектом для снижения кардиотоксичности стероидных противоопухолевых средств, так как известно, что ингибиторы проницаемости мембран митохондрий обладают кардиопротекторным эффектом. Таким образом, полученные производные 17-ацетата мепрегенола, ингибируя открытие МТП, могут существенно снизить кардиотоксичность цитостатиков, связанную с инициацией апоптоза, и в то же время, оказывать цитотоксическое действие на гормонозависимые опухоли.

Таким образом, нами установлено принципиально новое, зависящее от химической структуры, свойство прогестинов прегнанового ряда, модифицированных остатком (пирролидин)карбоновой кислоты по С3-гидроксильной группе, ингибировать открытие МТП.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-015-00195\_a).*

### Литература

- [1] Fedotcheva N.I., Teplova V.V., Fedotcheva T.A., Rzhelnikov V.M., Shimanovskii N.L. Effect of progesterone and its synthetic analogues on the activity of mitochondrial permeability transition pore in isolated rat liver mitochondria // *Biochemical Pharmacology*. 2009. V. 78. No 8. P. 1060-1068.
- [2] Федотчева Т.А., Одинцова Е.В., Ржевников В.М., Теплова В.В., Федотчева Н.И., Шимановский Н.Л. Влияние стероидных гормонов на тиол-зависимые процессы в митохондриях и опухолевых клетках // *Материалы VIII Междунар. конференции «Биоантиоксидант»*. Москва, 4-6 октября 2010 г. С. 478-479.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ» ИНГИБИТОРОВ TDP1 НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

**А.С. Филлимонов<sup>1,2</sup>, О.А. Лузина<sup>1</sup>, А.А. Чепанова<sup>3</sup>, А.Л. Захаренко<sup>3</sup>, А.В. Колотаев<sup>4</sup>, Д.С. Хачатрян<sup>4</sup>, К.П. Волчо<sup>1</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>, О.И. Лаврик<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

<sup>3</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

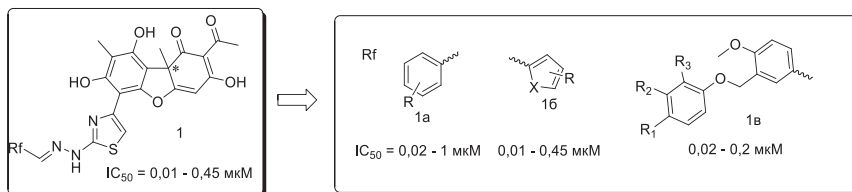
<sup>4</sup>ФГУП "Научно-исследовательский институт химических реактивов и особо чистых химических веществ" НИЦ "Курчатовский институт"

E-mail: alfil@nioch.nsc.ru

Разработка ингибиторов для ферментов репарации ДНК является перспективным направлением противоопухолевой терапии, в частности, терапии лекарственно-устойчивых опухолей. Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) играет решающую роль в репарации повреждений ДНК, образующихся под действием ряда клинически важных противоопухолевых препаратов, что делает её перспективной мишенью при лечении рака.

Известно, что производные усниновой кислоты с арилгидразинотиазольным заместителем (1a) обладают высокой ингибирующей активностью по отношению к Tdp1 [1,2] в диапазоне концентраций  $IC_{50} = 0.026$ -1 мкМ. Для соединения с п-бромфенильным заместителем в гидразиновом фрагменте впервые в мировой практике была продемонстрирована способность значительно усилить противоопухолевый и анти-метастатический эффект топотекана *in vivo* в нетоксичных дозах [3].

В настоящей работе исследовано влияние структуры заместителя в гидразиновом фрагменте молекулы на ингибирующую активность. Показано, что замена ароматического заместителя в гидразиновом фрагменте на гетероароматический (соединения 1б) приводит к повышению ингибирующей активности снижению соединений.



Обнаружено влияние природы заместителя в тиофеновом фрагменте (1b, X=S) на величину синергического эффекта при совместном применении топотекана и ингибитора в тестах *in vitro*. Показано, что структура хирального центра остова усниновой кислоты оказывает влияние на ингибирующую активность при увеличении объёма и длины заместителя (1в).

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (грант 19-13-00040).

### Литература

[1] Пат. 2627764 Российская Федерация

[2] Пат. 2612256 Российская Федерация

[3] A.L. Zakharenko et al. // European Journal of Medicinal Chemistry, 2019, V. 161, Pages 581-593.

## РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕЛЛУРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ АЛКОКСИТЕЛЛУРИРОВАНИЯ СТИРОЛА ТЕТРАГАЛОГЕНИДАМИ ТЕЛЛУРА

*А.Г. Хабибулина,<sup>1</sup> С.И. Удалова,<sup>1</sup> М.В. Мусалов,<sup>1</sup> И.В. Шкурченко,<sup>2</sup> М.В. Мусалова,<sup>1</sup> С.В. Амосова,<sup>1</sup> В.А. Потапов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, д.1, Иркутск, 664033, Россия, e-mail: almah@irioch.irk.ru*

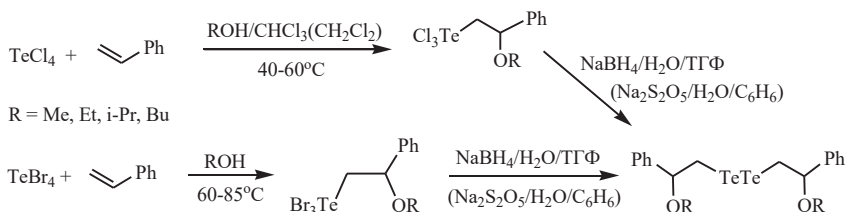
<sup>2</sup>*Иркутский государственный университет*

В последнее время появилось много новых данных о полезных свойствах теллуторганических веществ, что вызвало значительный рост интереса ученых к этому классу соединений. Установлено, что ряд функциональных теллуторганических соединений проявляет высокую биологическую активность при низкой токсичности. Разработка эффективных способов получения перспективных в практическом отношении функциональных теллуторганических соединений является актуальной задачей.

Важным многотоннажным продуктом химической промышленности является стирол. Реакции неорганических реагентов со стиролом при условии селективности и высокого выхода образующихся продуктов могут иметь не только теоретическое, но и практическое значение.

Нами впервые осуществлены и систематически изучены реакции алкоксителлурирования стирола тетрагалогенидами теллура. Реакции алкоксителлурирования стирола тетрабромидом теллура осуществлены при нагревании реагентов в соответствующем спирте (метаноле, этаноле, изопропаноле и 1-бутаноле) с образованием ранее неизвестных трибром(2-алокси-2-фенилэтил)- $\lambda^4$ -телланов с выходами 90-99%.

Реакции алкоксителлурирования стирола тетрахлоридом теллура не могут быть проведены в среде спирта, поскольку в этих условиях наблюдается алкоголиз связи теллурил-хлор. Установлено, что реакции алкоксителлурирования стирола тетрахлоридом теллура эффективно реализуются при нагревании в системах растворителей спирт/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и спирт/ $\text{CHCl}_3$  при объемном соотношении спирт/ $\text{CHCl}_3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1 : 4 и приводят к трихлор(2-алокси-2-фенилэтил)- $\lambda^4$ -телланам с выходами до количественного.



С увеличением длины углеродной цепи спирта и разветвления наблюдается небольшое уменьшение выхода целевых телланов от метанола (выход ~99%) к этанолу (96-97%), изопропанолу (92-93%) и 1-бутанолу (~90%).

Восстановлением синтезированных телланов в системах  $\text{NaBH}_4/\text{H}_2\text{O/ТГФ}$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5/\text{H}_2\text{O/бензол}$  получены бис(2-алокси-2-фенилэтил)дителлуриды с выходами до 95%.

Таким образом, на основе реакций алкоксителлурирования стирола разработаны региоселективные способы получения ранее неизвестных тригалоген(2-алокси-2-фенилэтил)- $\lambda^4$ -телланов и бис(2-алокси-2-фенилэтил)дителлуридов – перспективных полупродуктов и синтонов для органического синтеза с потенциальной биологической активностью.

*Авторы благодарят РФФИ (грант № 18-03-01007) за финансовую поддержку.*

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ РАСТИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ

*В.Б. Хобракова*

*ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, Улан-Удэ  
ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», Улан-Удэ*

Цель: определение возможности использования некоторых средств растительного происхождения для коррекции экспериментальных вторичных иммунодефицитов.

Материалы и методы: Опыты проведены на мышах линий СВА и F1 (СВАхС57/В1/6). Действие фитосредств на состояние иммунной системы организма изучали как на интактных животных, так и животных, подвергнутых иммунодепрессиям, вызванным цитостатиком азатиоприном, антибиотиком канамицином и противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин). В работе использовали следующие растительные средства: моноэкстракты из лекарственных растений: экстракты сухие из побегов пятилистника кустарникового, корневищ софоры желтоватой, корней и корневищ сабельника болотного; полнэкстракты - многокомпонентные растительные средства тибетской медицины «Иммунополифит», «Нефрофит», «Фитоурсепт», а также индивидуальные соединения из лекарственных растений: моноглокозид сирингарезинола из скорцонеры испанской, флавоноиды из софоры желтоватой (софорафлаванон G и кураринон) и полисахариды из 9 видов растительного сырья (аира болотного, астрагала перепончатого, софоры желтоватой, мяты перечной, зопника клубненосного, шлемника байкальского, кардамона настоящего, имбиря лекарственного, лиственницы сибирской). В качестве препарата сравнения использовали экстракт элеутерококка колючего. Состояние клеточного иммунитета оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ, гуморального - по количеству антителиобразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по A.J.Cunningham, макрофагального - по фагоцитозу перитонеальных макрофагов мышей в отношении *Staphylococcus aureus* по И.С.Фрейдлин.

Результаты: На основании полученных данных установлено, что исследуемые фитосредства способны ослаблять супрессивное действие иммунодепрессантов на показатели основных звеньев иммунного ответа, что выражается в восстановлении индекса реакции ГЗТ, количества АОК, активности и интенсивности макрофагов до уровня таковых у интактных животных. Исследуемые средства не изменяют показатели иммунитета у интактных животных, что характерно для истинных иммуномодуляторов, эффективных в условиях повреждения иммунитета. Изученные фитосредства по выявленному эффекту сопоставимы с таковым препарата сравнения - экстракта элеутерококка колючего. Эффективность исследуемых средств обусловлена большим разнообразием содержащихся в них биологически активных веществ, преимущественно, флавоноидами, дубильными веществами, полисахаридами, сапонинами, витаминами, обладающими выраженной иммуномодулирующей активностью. Нами определена выраженная иммуномодулирующая активность индивидуальных веществ: флавоноидов софоры желтоватой - софорафлаванона G и кураринона, лигнанового моноглокозида сирингарезинола из культивируемых клеток скорцонеры испанской и полисахаридов из 9 видов растительного сырья при азатиоприновой иммуносупрессии. Установлена зависимость степени выраженности иммуномодулирующей активности растительных полисахаридов от их структуры: чем больше степень разветвления, тем выше активность. Так, для линейного глюкоана астрагала перепончатого она минимальная, а для глюкоана кардамона настоящего со степенью разветвления 46% - наибольшая.

Выводы: Наличие выраженных иммуномодулирующих свойств у исследуемых растительных лекарственных средств при экспериментальных иммуносупрессиях позволяет рекомендовать их для включения в медицинскую практику с целью профилактики и лечения иммунодефицитных состояний, а также проводить целенаправленный поиск новых эффективных и малотоксичных иммунокорректирующих препаратов растительного происхождения, содержащих, преимущественно, вещества фенольной природы и полисахариды.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВАННОЙ СОРБЦИИ БЕЛКОВ С УЧЕТОМ pH РАСТВОРОВ

*Холмуродов Х.Т.<sup>1,2</sup>, Байзунов И.А.<sup>1</sup>, Грибова Е.Д.<sup>1</sup>, Гладышев П.П.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Государственный Университет «Дубна», Российская Федерация, г.Дубна*

<sup>2</sup>*Лаборатория Нейтронной Физики им. И.М.Франка, Объединенный Институт Ядерных Исследований, Российская Федерация, г.Дубна*

Актуальным является моделирование межбелковых взаимодействий, взаимодействий ферментов с коферментами и субстратами, а также сорбции белков с учетом различных химических взаимодействий с растворителя и конкретными фрагментами поверхности растворителя. Эти взаимодействия определяются водородными, гидрофобными, ионными, электростатическими взаимодействиями, а также их комбинации. Особо сильное влияние на конформацию и взаимодействия белков оказывает pH раствора, который определяет ионизационное состояние (заряды) ионогенных групп белков. В [1-3] было промоделировано сорбционное поведение фермента алкогольдегидрогеназы в зависимости pH, состава раствора и свойств сорбирующей поверхности. При этом принималось, что конформация этого белка соответствует его конформации в кристаллической структуре и не меняется при изменении окружающего раствора и поверхности сорбента, что является достаточно грубым приближением. Энергии взаимодействий боковых групп белка с группами на поверхности сорбентов задавались равными энергиям их взаимодействий, найденных из хроматографических данных. Такая модель позволила выявить четкую ориентацию сорбции этого белка на поверхности ионообменных и обратнотазовых сорбентах. Позже была выполнена работа [4] по ориентированной сорбции. Очевидно, что в настоящее время для исследования ориентационных эффектов сорбции целесообразно применять более современные молекулярно-динамические методы расчетов. Часто при исследовании белок-белковых взаимодействий методами молекулярной динамики в явной форме не учитывается изменение ионизации белков при изменении pH. В настоящей работе была предпринята попытка молекулярно-динамического моделирования влияния pH на конформацию белков. Моделирование проводилось в пакете молекулярно-динамического моделирования AmberTools, при этом, выполнены две модельные задачи: программу для генерации pH и программу собственно расчета конформации и сорбции. В ходе работы было выяснено, что непосредственное введение в молекулу белка и создание вокруг нее внешнего окружения из ионов соли ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) влияет на конформацию белка и меняет его ориентацию при сорбции. Таким образом, методы компьютерного молекулярного моделирования позволяют предсказать поведение сорбции белков и спрогнозировать влияние pH раствора на сорбцию.

### Литература

1. Гладышев П.П., Горяев М.И., Шпильберг И.Г., Шаповалов Ю.А. Сорбционная иммобилизация НАД зависимых ферментных систем. Сообщ. I. Влияние электростатических взаимодействий на ориентацию алкогольдегидрогеназы на поверхности носителя Молекулярная биология, 1982, т.16, №5, с.938-942.
2. Гладышев П.П., Горяев М.И., Шпильберг И.Г. Сорбционная иммобилизация НАД зависимых ферментных систем. Сообщ. II. Влияние гидрофобных взаимодействий на ориентацию алкогольдегидрогеназы на поверхности носителя Молекулярная биология, 1982, т.16, №5, с.943-947.
3. Гладышев П.П., Шаповалов Ю. А., Квасова В. П. Реконструированные оксидоредуктазные системы. – Наука. КазССР, 1987.
4. Гладышев П.П. Адсорбция белков на поверхности полимерных и электродных материалах. Эффекты ориентации белков на поверхности и их следствия для реконструированных ферментных и других белковых систем. - Дубна, 2018.

# СИНТЕЗ КОНФОРМАЦИОННО ЖЕСТКИХ СПИНОВЫХ МЕТОК НА ОСНОВЕ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ РЯДА ПИРРОЛИДИНА

Ю.В. Хорошунова<sup>1,2</sup>, Д.А. Морозов<sup>1,2</sup>, А.И. Таратайко<sup>1,2</sup>, Ю.И. Глазачев<sup>2,3</sup>,  
И.А. Кирилук<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НГУ, 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

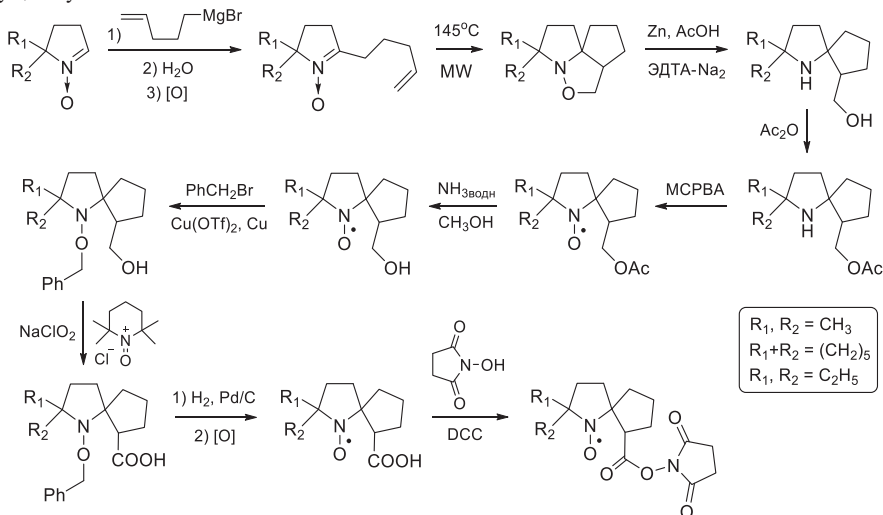
<sup>2</sup>НИОХ СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9

<sup>3</sup>ИХКГ СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, ул. Институтская, 3

E-mail: yulianna-1996@mail.ru

Метод SDSL-PELDOR, использующий нитроксильные радикалы в качестве спиновых меток, позволяет решать одну из актуальных задач структурной биологии – устанавливать пространственное строение биомолекул. Современные тенденции развития этого метода направлены на проведение исследований при комнатной температуре [1] и непосредственно в живых системах [2], что накладывает определенные ограничения на используемые спиновые метки: они должны быть устойчивы в биологической системе, а также обладать значительной конформационной жесткостью, обеспечивающей повышенные времена релаксации. Введение спироциклических заместителей в окружение нитроксильного фрагмента может решить обе эти проблемы.

Недавно нами был предложен метод синтеза нитроксильных радикалов со спиро-2'-гидроксиметилдипирролтановым фрагментом. Ключевой стадией предложенного подхода является внутримолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения алкилнитронов. Функционализация гидроксиметильной группы в таких радикалах открыла возможность получения конформационно жестких спиновых меток с минимальным расстоянием между парамагнитным центром и местом пришивки, аналогов которых в настоящее время не существует.



Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 17-03-01132, 18-53-76003 и РНФ 19-13-00235.

[1] Kuzhelev, A.A., et al. *J. Magn. Reson.* **2016**, 266, 1-7.

[2] Azarkh, M., et al. *Nat. protoc.* **2013**, 8, 131-147.

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НАЦИОНАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

*А.Л. Хохлов*

*ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Важнейшей целью национальной лекарственной политики является обеспечение высокого качества, эффективности, безопасности лекарственных препаратов и своевременный доступ населения РФ к лекарственным препаратам, способным эффективно удовлетворять наиболее насущные нужды здравоохранения.

В настоящее время в связи со стремительным развитием науки и техники в мире постоянно растет количество инновационных препаратов, приносящих прорывные решения для системы здравоохранения. Современные препараты направлены как на полное излечение от заболеваний, так и на перевод социально-значимых заболеваний с высокой летальностью и инвалидизацией в раздел хронических заболеваний с меньшим социальным и экономическим бременем для системы здравоохранения. Параллельно наблюдается тренд развития медицинской сферы и разработки лекарственных препаратов по пути «персонализации», то есть предназначенных для узких групп пациентов. С развитием данного тренда на глобальном уровне идет и изменение подходов к регулированию обращения лекарственных препаратов на всех этапах их жизненного цикла. Это влияет на планирование производства и разработки лекарственных препаратов, а также на их доступность для пациентов при несвоевременной модернизации регуляторных требований в той или иной стране. В системах здравоохранения многих стран разработаны стратегии, направленные на обеспечение скорейшего доступа определенных групп пациентов к жизненно важной и не имеющей аналогов лекарственной терапии, приняты и последовательно реализуются меры стимулирования исследований инновационных препаратов и снижения административной и финансовой нагрузки на проведение исследований новых молекул. Современными направлениями развития фармакологии и фармации являются разработка и внедрение в клиническую практику генотерапевтических препаратов, клеточная и тканевая терапия, антисмысловые олигонуклеотиды и РНК-интерференция, нанолекарственные технологии, проектирование качества, непрерывное производство, 3D-печать лекарств, *in vitro*- и *in silico*-ориентированность доклинической и клинической разработки, моделирование и симуляция всех процессов разработки, производства и контроля качества и т.д. Это требует повышения эффективности системы защиты прав на результаты интеллектуальной деятельности в РФ в сфере обращения лекарственных средств, направленной на создание благоприятной правовой среды для стимулирования инвестиционной деятельности отечественных и зарубежных фармацевтических компаний в направлении развития как собственных инновационных производств, так и локализации R&D исследований и трансфера технологий по производству инновационных лекарственных препаратов на территории РФ.

Указанное требует методологической проработки различных аспектов данных процессов, а также своевременную регуляторную гибкость системы, как на этапах разработки, доклинических и клинических исследований, так и при выводе препаратов на рынок, фармакотерапии в реальной клинической практике.

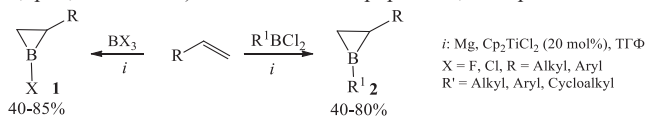


## ХЕМОСЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИИ $\alpha$ -ОЛЕФИНОВ С ДИХЛОРБОРАНАМИ $RBCl_2$ , КАТАЛИЗИРУЕМОЙ $Cr_2TiCl_2$

Л.И. Хусаинова, К.С. Рязанов, Л.О. Хафизова, У.М. Джемилев

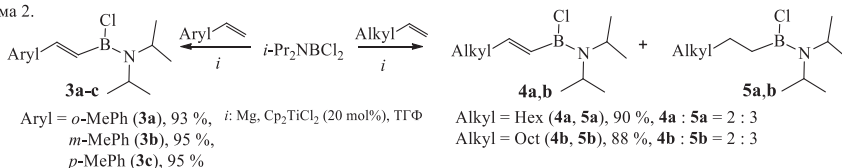
Институт нефтехимии и катализа Российской Академии Наук,  
450075, Уфа, проспект Октября 141, e-mail: khusainova\_ink@mail.ru

Недавно [1-4] мы разработали новый метод каталитического циклоборирования  $\alpha$ -олефинов с помощью тригалогенидов бора ( $BF_3 \cdot TGФ$  и  $BCl_3 \cdot SMe_2$ ), а также алкил,арил,циклоалкилдиборборанов ( $R^1BCl_2$ ) под действием катализатора  $Cr_2TiCl_2$  в присутствии металлического магния (акцептор ионов хлора) с получением соответствующих 1-галоген(алкил,арил,циклоалкил)-2-замещенных бориранов **1,2** с хорошими выходами (схема 1).



При исследовании природы заместителя при атоме бора в дихлорборанах  $R^1BCl_2$  в условиях реакции циклоборирования мы обнаружили, что структура исходного дихлорборана определяющим образом влияет на направление реакций. Так, взаимодействие  $\alpha$ -олефинов с *i*- $Pr_2NBCl_2$  в присутствии магния и катализатора  $Cr_2TiCl_2$  в условиях (олефин : [B] : Mg : [Ti] = 1 : 1.2 : 2 : 0.2, TGФ, 20-22 °С, 8 часов) вместо ожидаемых бориранов приводит к образованию продуктов борилирования и гидроборирования  $\alpha$ -олефинов (схема 2). Следует отметить, что реакция арилзамещенных  $\alpha$ -олефинов в указанной выше реакции приводит к селективному образованию *транс*-1-алкилборанов **3a-c** (реакция борилирования) с выходом 93-95%, в то время как алифатические  $\alpha$ -олефины в тех же условиях приводят к образованию как продуктов борилирования **4a,b**, так и гидроборирования **5a,b** в соотношении 2:3, соответственно, с общим выходом 88-90%.

Схема 2.



Структура выделенных с помощью ректификации соединений **3a-c**, **4a,b** и **5a,b** установлена на основании анализа одномерных спектров ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{11}B$ , а также двумерной корреляционной ЯМР спектроскопии (COSY, HSQC, HMBC).

В докладе обсуждается предполагаемая схема механизма реакции борилирования и гидроборирования  $\alpha$ -олефинов под действием катализатора  $Cr_2TiCl_2$ .

### Литература

1. Л.И. Хусаинова, Л.О. Хафизова, Т.В. Тюмкина, У.М. Джемилев. *Журн. Орг. Хим.*, **2015** (51) 1551-1557.
2. Л.И. Хусаинова, Л.О. Хафизова, Т.В. Тюмкина, У.М. Джемилев. *Журн. Общ. Хим.*, **2016**, 86, 1046-1049.
3. L.I. Khusainova, L.O. Khafizova, T.V. Tyumkina, K.S. Ryazanov, U.M. Dzhemilev. *J. Organomet. Chem.*, **2017** (832) 12-17.
4. L.I. Khusainova, L.O. Khafizova, T.V. Tyumkina, K.S. Ryazanov, N.R. Popodko, U.M. Dzhemilev. *J. Organomet. Chem.*, **2018** (873) 73-77.

## СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК МОНГОЛИИ

*Л. Цэрэндулам*

*Монгольский университет фармацевтических наук, Монголия*

Развитие фармацевтических наук Монголии тесно связано с развитием медицинских наук и в общем его можно разделить на 7 периодов.

I период (начиная с раннего летоисчисления до 209 г. ОЛИ): Период искусства лечения в виде снадобья, основывающегося на наблюдениях;

II период (209-1206 г.г.): Период лечения, основанный на искусстве и определенных медицинских знаниях;

III период (1206-1578 г.г.): Период развития медицинских знаний как самостоятельного учения и начало глобализации мировой медицины;

IV период (1578-1921 г.г.): Период приоритетного развития традиционной медицины из Индии и Тибета;

V период (1921-1940 г.г.): Период интенсивного внедрения медицинских и фармацевтических знаний Европы в виде Советского варианта;

VI период (1940-1990 г.г.): Период пути социалистической теории после становления сферы здравоохранения как самостоятельной сферы науки МНР;

VII период (начиная с 1990 г. по сегодняшний день): Период развития новой мировой глобализации.

Современное знание основано на коренных знаниях монголов, которые развивались столетиями, и на традициях мышления, разума. Монголы издавна ценили умственный потенциал и ранее чем 1700 лет назад имели книги. В первом году государства Юань, т.е. в 1264 г., Хубилай хан создал организацию Институт мудрецов письменности (Институт культуры) и, таким образом, основал нынешнюю Академию. И даже раздавал работающим в данном институте ученые степени.

Развивалась традиционная медицина, исходящая из Индийской Аюрведы, и монголы-кочевники делали эту науку более совершенной, и об этом конкретно упомянуто в сутрах, переданных нам в наследство от предков.

Предки монголов жизненным опытом открыли, что молоко скота, мясо, рога и копыта являются для человека особо значимым лекарством и использовали их для лечения и профилактики. Рашид ад Дин «Судрын чуулган» (Энциклопедическая сутра) отметил, что «Лесные народы, также как монголы, хорошо знают о монгольских лекарствах и хорошо лечат монгольским методом» и это является непоколебимым доказательством того, что среди монголов распространялись лекарства, лечебницы и знание лечить. Также в произведениях «Заметки путешествия Чан Чун Бумбы на западе», «Настоящее о продовольствиях» конкретно описаны вкус и качество многих лекарственных растений, таких как бадан, абрикос, женьшень, грецкий орех, красная смородина, солодка, дикая слива, корень лилии т.д. Также в произведении великого ученого, писателя Цахара гэвша Лувсанчултэма (1740-1810) охарактеризованы лечебные свойства лекарственных веществ около 2500 наименований, широко распространенных в монгольских снадобьях.

В XIX веке, в период развития традиционной медицины Монголии как системы с национальной своеобразной особенностью появились много знаменитых ученых и были изданы значимые произведения с новыми теориями и понятиями. Одним из них является «Лечебные травы - кристалльные четки без грязи, радующие глаза» на тибетском и используемая во многих странах мира. В данную книгу включены 879 видов лекарственных растений и приложены 576 рисунков и пояснений. В ней приведены названия лекарств на тибетском, монгольском и китайском языках, подробно указаны страны, где они растут, их виды, распространение и места обитания, вкус, свойства, те части которые применяются в лекарствах, период их сбора и способ их чистки.

В нашей стране в 1930 г. начали формироваться фармацевтические исследования на научной основе и, начиная с 1950 г., академики Ц. Хайдав и Ц. Ламжав начали проводить исследования лекарственных трав. Академик Ц. Хайдав руководил несколькими экспедициями и впервые зарегистрировал более 400 лекарственных растений, около 100 минералов и примерно 200 целебных животных Монголии, и проводил уточнение наименований.

В настоящее время научные работы по исследованию лекарственных трав в основном проводят Институт Химии и Химической технологии при АН, также Ботанический институт, Корпорация Традиционной медицины и научно-технологического производства, Институт фармакологического исследования корпорации "Монос", Университет фармацевтических наук, Международный институт Монгольской медицины при Национальном университете медицинских наук, Кафедра фармацевтического исследования Сельхозуниверситета и выпускают научные книги, сборники, статьи и рекомендации для массового использования.

По состоянию на конец 2018г. население Монголии достигло 3,238,479 и по сравнению с предыдущим годом выросло на 0,98%. Из них мужчины 1,591,848 и женщины 1,646,631.

По состоянию на 2018 г. по стране действовало 51 фармацевтическое предприятие, 384 организации по снабжению лекарственными препаратами и 1967 аптек, работали 2088 провизоров и 1999 фармацевтов со средним образованием.

Фармацевтические исследования проводятся в целом в направлениях по изучению лекарственных трав, организация и управление фармацевтических дел, технология препаратов, создание новых лекарств, фитохимия, фармакология, фармацевтическое образование, биотехнология препаратов, клиническая фармация, фармакокинетика, фармакоэкономика. В фармацевтической отрасли трудятся более 50 докторов /доктора, кандидаты/ фармацевтических наук, более 30 докторов химических и биологических наук. Если сравнить направления ученых специальностей этих ученых: 38% по фармакогнозии, 22% по организации и управлению фармацевтических дел, по фитохимии 18%, по технологии 18% и по фармацевтическому образованию 4%.

В дальнейшие передовые направления фармацевтического исследования входят:

1. Исследования по фитохимии и фармакологии лекарственных растений, произрастающих в Монголии, и их стандартизация
2. Исследования по выращиванию, акклиматизации и по увеличению резервов редких растений
3. Исследования по внедрению новых технологий в национальном лекарственном производстве и исследования по разработке новых препаратов.
4. Исследования лекарственного сырья растительного, животного и минерального происхождения, входящих в состав рецептов, применяемых в традиционной медицине,
5. Исследования по улучшению качества, доступности, рациональному применению лекарственных препаратов и по фармакоэкономике
6. Исследования по фармацевтическому образованию и качественным кадровым резервам.

# СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ КАМФОРНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

***В.В. Чернышов<sup>1,2</sup>, О.И. Яровая<sup>1,2</sup>, В.В. Зарубаев<sup>3</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>***

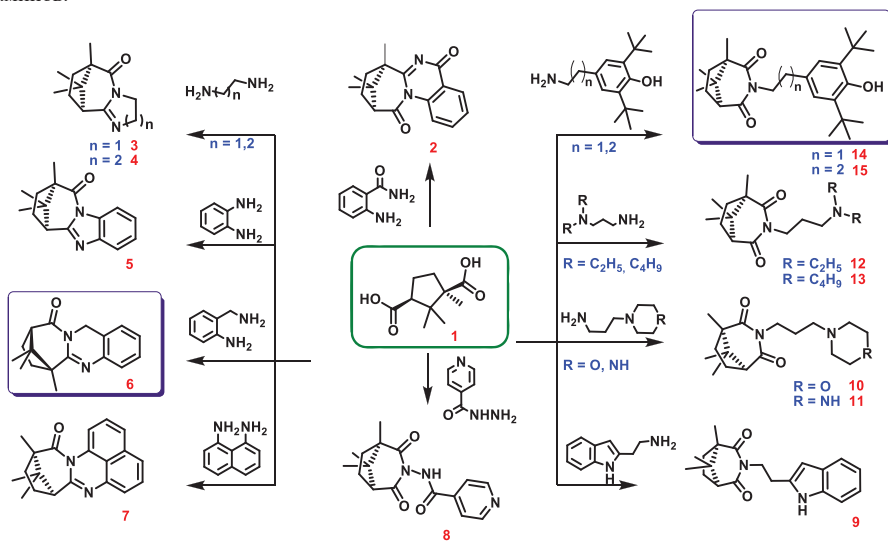
<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова 2

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Россия, Новосибирск, ул. Лаврентьева 9

<sup>3</sup>Институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, кафедра Вирусологии, 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира 14

E-mail: [vladimir.chernyshov2012@yandex.ru](mailto:vladimir.chernyshov2012@yandex.ru)

Использование в качестве структурных блоков терпеновых соединений является одним из важных направлений современной медицинской химии в синтезе новых библиотек биологически активных веществ. Ряд полициклических азотсодержащих соединений (2-7), которые можно отнести к аналогам алкалоидов, был синтезирован одностадийным взаимодействием (+)-камфорной кислоты **1** с диаминами различной структуры<sup>1</sup>. Набор циклических амидов (8-15) был получен взаимодействием кислоты **1** с рядом первичных аминов.



Для всех описанных соединений была протестирована ингибирующая активность по отношению к вирусам гриппа А, вирусу Хантаан, вирусу Зика, вирусу желтой лихорадки. Выявлены соединения, обладающие широким спектром противовирусной активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта № 18-03-00271 А.

[1] Molecular Diversity, First Online: 28 February 2019 doi: 10.1007/s11030-019-09932-9

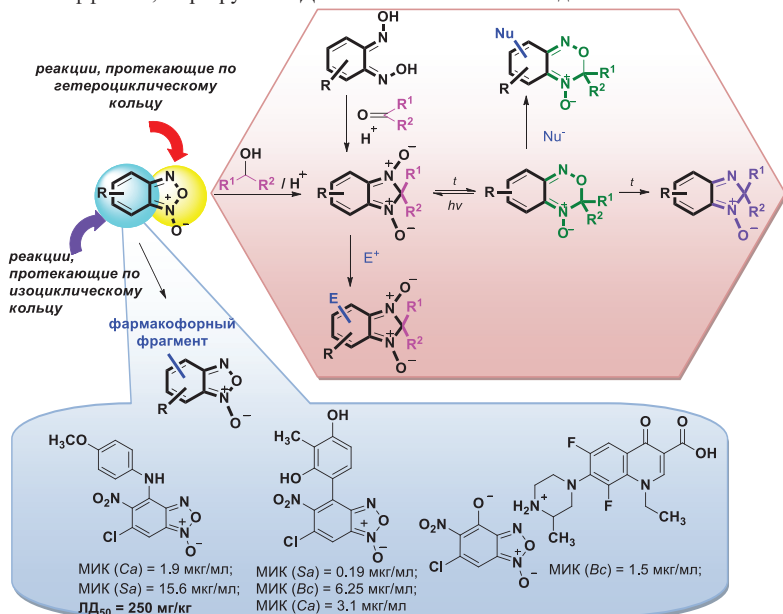
## СОЗДАНИЕ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ НА ПЛАТФОРМЕ БЕНЗОФУРОКСАНОВ

**Е.А. Чугунова,<sup>1</sup> Н.И. Акылбеков,<sup>2</sup> В.А. Самсонов,<sup>3</sup> А.Д. Волошина,<sup>1</sup> А.Р. Бурилов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, 420088 Казань, ул. Академика Арбузова, 8, Россия, e-mail: [elena-chugunova@list.ru](mailto:elena-chugunova@list.ru)  
<sup>2</sup>Кызылординский государственный университет имени Коркыт Ата, 120014 г. Кызылорда, ул. Айтеке би, 29А, Казахстан

<sup>3</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук», 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9, Россия

Бензо[с][1,2,5]оксадиазол-*N*-оксиды (бензофуруксаны) представляют интерес, являясь перспективной биологически активной платформой. Мы осуществили работу по двум направлениям: реакции замещения, протекающие по изоциклическому кольцу бензофуруксана с образованием ряда «гибридных» соединений, в которых бензофуруксановые фрагменты объединены с различными фармакоформными, и реакции, протекающие по гетероциклическому кольцу, позволившие получить на основе бензофуруксанов различные гетероциклы, такие, как 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды, бензокадазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола. Соединение на основе метилрезорцина и 4,6-дихлоро-5-нитробензофуруксана обладает двойным действием – как против грибов, так и против бактерий. Активность против *Staphylococcus aureus* превосходит такие антибиотики, как Ципрофлоксацин и Офлоксацин. Бактерицидная активность соединения на основе 4,6-дихлоро-5-нитробензофуруксана и Ломефлоксацина в 8 раз превышает активность исходного Ломефлоксацина. Исследованные соединения проявляют низкую гемолитическую активность, не проявляют деструктивных биологических эффектов, не разрушают ДНК и белок клетки и обладают низкой токсичностью.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №18-33-20023.

# СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ГОМОТАУРИНА НА ОСНОВЕ ЛАКТАМОВ, ПИРИДИНОВ И ПИРИМИДИНОВ

А.Д. Шагина, Е.П. Крамарова, Д.А. Борозденко, Т.А. Шмиголь, Ю.И. Бауков,  
Вад.В. Негребецкий

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
117997, Российская Федерация, Москва, улица Островитянова, дом 1

Одним из направлений создания новых перспективных биологически активных соединений является сочетание в одной молекуле различных фармакофорных фрагментов. В этой связи представляют интерес производные *N*-замещенных лактамов и пиримидинов, а также производные *S*-алкилпиридинов, обладающие широким спектром биологической активности. Биологическая активность гомотауринсодержащих циклических амидов на сегодняшний день изучена в значительно меньшей степени.

На основании данных *in silico* (QSAR) нами осуществлен синтез соединений **1а-г**, **2а, б** (Рис. 1.), выбранных в качестве веществ-“лидеров”, путем реакции *N*-силилированных лактамов и пиримидинов с 1,3-пропансультоном, с последующей обработкой полученных сульфокислот CaO или CaCO<sub>3</sub>.

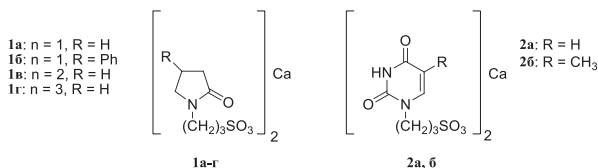
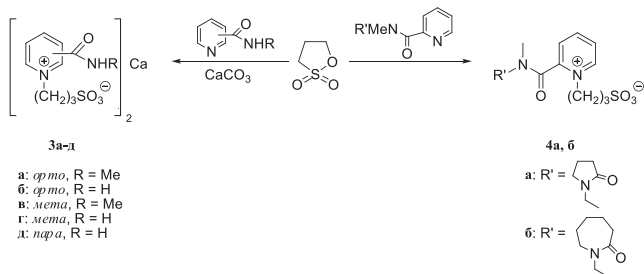


Рис.1

1,3-Пропансультон был использован также для синтеза потенциально биологически активных кальциевых солей (**3а-д**) пиридинсульфонатов действием на амиды пиридинкарбоновых кислот, с последующей обработкой продуктов реакции CaCO<sub>3</sub>. Также мы вводили в реакцию с 1,3-пропансультоном продукт замещения *N*-силилированного амида пиридинкарбоновой кислоты с галогенметиллактамами для получения соответствующих сульфопроизводных (**4а, б**) (Схема).

## Схема



Предварительные тесты по биологической активности на моделях *in vivo* и *in vitro* указывают на потенциальное использование всех синтезированных соединений в качестве антишемических препаратов. Экспериментальные данные хорошо коррелируют с результатами компьютерного прогнозирования с помощью программы *Pass Online*.

**ПОИСК ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ К ФАРМАКОЭПИГЕНОМИКЕ***Н.Л. Шимановский*

*ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ,  
117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация  
e-mail: [shimannn@yandex.ru](mailto:shimannn@yandex.ru)*

Гетерогенность рецепторов, которая определяет возможности создания лекарственных веществ с избирательной активностью, включает сведения о фармакогеномике рецепторных структур, а также ферментов, ответственных за метаболизм и транспорт лекарственных веществ, которые стали основой персонализированной фармакотерапии. Поэтому необходимо уделять специальное внимание не только генетическим детерминантам рецепторов лекарственных веществ, но и их изменчивости в процессе жизни пациента, т.е. вопросам фармакоэпигеномики. Все чаще мы получаем данные об изменении соотношения подтипов рецепторов при той или иной патологии. Показано, что при эндометриозе – патологическом процессе, формирующемся на фоне нарушенного гормонального и иммунного гомеостаза и характеризующимся ростом и развитием ткани, аналогичной по структуре и функции эндометрию, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки, меняется соотношение экспрессии рецепторов прогестерона изоформы А (ПР-А) и рецепторов прогестерона изоформы В (ПР-В) у пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. В группе пациенток с тяжелой формой эндометриоза отношение экспрессия (ПР-А)/экспрессия (ПР-В) составило в среднем 819, в группах пациенток со средней и легкой степенью тяжести эндометриоза – в среднем 415, в группе контроля в среднем 31. Так как ПР-А является функциональным антагонистом ПР-В, то преобладание ПР-А над ПР-В может обуславливать резистентность ткани к прогестерону. В этой связи весьма интересно, что влияя на процессы транскрипции путем метилирования ДНК или ацетилирования гистонов, можно изменять экспрессию генов тех или иных гормональных рецепторов и изменять чувствительность ткани к лигандам с рецепторным механизмом действия. Полученные результаты обсуждаются в аспекте создания инновационных гестагенных препаратов, которые необходимы для персонализированной терапии гормонзависимых заболеваний.

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МОДИФИКАЦИЙ БЕРБЕРИНА НА СПОСОБНОСТЬ ИНГИБИРОВАТЬ TDP1

***Е.Д. Широкова<sup>1,2</sup>, Е.М. Мамонтова<sup>2,3</sup>, О.А. Лузина<sup>1</sup>, А.Л. Захаренко<sup>3</sup>, К.П. Волчо<sup>1</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>, О.И. Лаврик<sup>2,3</sup>***

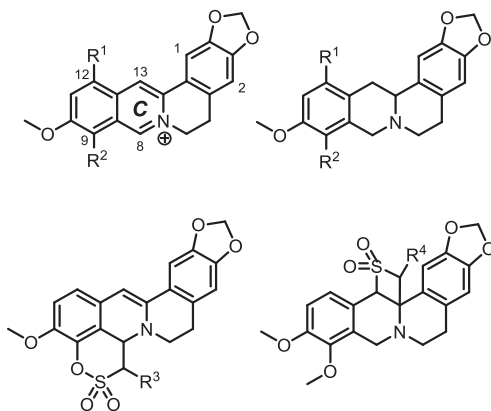
<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, 9

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

<sup>3</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, 8  
E-mail: [liza.shirokova1995@gmail.com](mailto:liza.shirokova1995@gmail.com)

По данным ВОЗ на 2018 год рак является одной из основных причин смертности и находится на втором месте сразу после сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из перспективных направлений, связанных с лечением рака, в современной фармакологии является поиск ингибиторов системы репарации ДНК. К составляющим системы репарации относится тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) – фермент репарации ДНК человека.

Берберин обладает определенным структурным сходством с 7-азаинденоизохинолинами, тройными ингибиторами Tdp1 и двух других ферментов метаболизма ДНК, Tdp2 и Top1 [1], поэтому было целесообразно изучить способность берберинов ингибировать Tdp1. Нами синтезирован ряд новых производных берберина, содержащих различные заместители в 8-, 9-, 12-, 13- положениях берберинового остова, и проверена способность этих соединений ингибировать Tdp1. Установлено, что необходимым фактором для проявления активности является наличие восстановленного кольца C. Введение заместителей в 9- и 12- положения тетрагидроберберинового остова позволило получить производные, проявляющие ингибирующую активность в микромолярных и субмикромолярных концентрациях.



Работа поддержана грантом РНФ (19-13-00040).

[1] Wang et al., J. Med. Chem., 2017, 60, 3275–3288.



# СТРУКТУРНЫЙ ДИЗАЙН ФОСФОРНЫХ АНАЛОГОВ АМИНОКИСЛОТ НА ОСНОВЕ КАТАЛИЗА МЕТАЛЛОФТАЛОЦИАНИНАМИ

***М.В. Шувалов<sup>1,2</sup>, В.Э. Сергунова<sup>1</sup>, Т.А. Подругина<sup>1</sup>, Г.Ф. Махаева<sup>3</sup>***

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия;

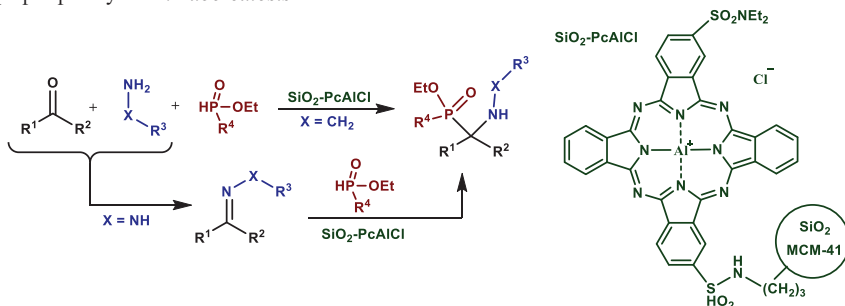
<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия;

<sup>3</sup>Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, Россия. E-mail: [m.v.shuvalov@gmail.com](mailto:m.v.shuvalov@gmail.com)

$\alpha$ -Аминофосфоновые кислоты и их производные являются биозостерными фосфорными аналогами аминокислот и пептидов, вследствие чего способны проявлять широкий спектр биологической активности и выступать в роли ингибиторов ферментов, гербицидов, фунгицидов, противоопухолевых, противовирусных и антибактериальных соединений.

Синтетические подходы к  $\alpha$ -аминофосфонатам известны давно. В основе лежат открытые более 65 лет назад реакции Кабачника-Филдса и Пудовика, для которых к настоящему времени найдено несколько десятков модификаций процесса каталитического гидрофосфорилирования, однако спектр веществ, вводимых в реакцию, ограничен пространственно незатрудненными соединениями, что не позволяет создавать аминофосфонаты с крупными заместителями в Р-С-N узле [1].

Нашей группой разработан каталитический вариант реакций Кабачника-Филдса и Пудовика с использованием металлофталочянинов в качестве гомогенных и гетерогенных катализаторов, что позволило значительно расширить спектр вводимых в реакцию карбонильных и аминных компонент, а также упростить процедуру очистки получаемых веществ [2]. Нами получены труднодоступные другими методами  $\alpha$ -аминофосфонаты, содержащие в Р-С-N узле крупные алкильные и арильные заместители, аминокислоты, гидразоны и вторичные амины, а также их гидрофобные аналоги  $\alpha$ -аминофосфинаты [3]. Биологические испытания полученных соединений выявили у ряда  $\alpha$ -аминофосфонатов наличие антиоксидантной активности, а также способности ингибировать неорганическую пирофосфатазу из *M. Tuberculosis*.



## Литература

- [1]. N.S. Zefirov, E.D. Matveeva, M.V. Shuvalov. *Science of Synthesis: Multicomponent Reactions*, Thieme Germany, Stuttgart, **2013**. Vol. 1. P. 273.
- [2]. E.D. Matveeva, M.V. Shuvalov, T.A. Podrugina, M.V. Proskurnina, N.S. Zefirov *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2015**, 190, 220–231.
- [3]. Шувалов М.В., Маклакова С.Ю., Рудакова Е.В., Н.В.Ковалева, Г.Ф.Махаева, Подругина Т.А. *Ж. Орг. Хим.* **2018**, 88, 9, 1410-1425.

## ХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ *FERULA FOETIDA* И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

К.А. Эшбакова, Ю.Р. Мирзаев, Б.Д. Комилов

Институт химии растительных веществ им.акад.С.Ю.Юнусова АН РУз,  
700170, Ташкент пр. М.Улугбека 77, факс(99871) 120 64 75, e-mail: [e\\_komila@yahoo.com](mailto:e_komila@yahoo.com)

Одним из богатых источников природных соединений, обладающих самым широким спектром биологических свойств являются растения рода *Ferula* (семейство Ариасае). Многие виды *Ferula* успешно применяются в народной медицине, в частности, смола *Ferula foetida* пользуется огромной популярностью среди населения Узбекистана и зарубежом. Смола содержит в своем составе эфирные масла, фосфолипиды, серосодержащие компоненты, кумарины, терпеноиды и т.д.

В народной медицине Востока известно использование *F. foetida* в качестве противосудорожного, спазмолитического, отхаркивающего, ветрогонного средств, наружно – как ранозаживляющее, а также при туберкулёзе, сифилисе, злокачественных опухолях и для улучшения пищеварения при желудочно-кишечных заболеваниях.

*F. foetida* (*F.tadjicorm*)– широко распространённое растение во флоре Центральной Азии.

Методом ВЭЖХ и колоночной хроматографии исследовались химические компоненты смолы и экстракт корней *F. foetida*. В результате исследований выявили, что смолы и экстракт корней *F. foetida* в основном содержат кумарины умбеллиферонового ряда.

Изучалось влияние смолы *F. foetida* на двигательную активность (ДА) по методу Лапина, исследовательскую деятельность по методу *Hall*, на чувство тревоги по методу Килфойл, влияние на чувствительность центоадных α-адрено-рецепторов, Д-рецепторов и влияние на М-холинорецепторы при длительном (45 дн.) введении.

Таким образом, проведенные исследования показали, что смола *F. foetida* оказывает успокаивающее действие на двигательную активность, проявляет значительное доза зависимое α-адрено- и дофаминопозитивное действие, некоторое М-холиноблокирующее и анксиогенное действие.

## ИННОВАЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО КСЕНОНА В СТОМАТОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ

*И.А. Шугайлов,<sup>1</sup> О.Н. Московец,<sup>1</sup> Д.К. Юдин<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Академия Инновационной Стоматологии*

<sup>2</sup>*МНИОИ им.П.А. Герцена*

Адекватное обезболивание в амбулаторной врачебной практике всегда является актуальным вопросом. Проведение манипуляций с минимальным или полным отсутствием местного анестетика, который является причиной 80% всех осложнений связанных с вегетативной и сосудистосердечной системами, становится реальным благодаря новым открытым свойствам медицинского ксенона в сочетании с прочими инновационными методами обезболивания и хирургии. Обладая исключительными вегетокорректирующими, ангиопротекторными и психостабилизирующими свойствами, ксенон уже в субнаркозных дозах позволяет сделать процесс лечения безопасным и комфортным, но вместе с предикацией эндоморфинами за счет электронейростимуляции, а так же заменой традиционного скальпеля на лазерный, стало возможным проведение операций без местной анестезии при полном сознании пациента.

Чрезкожная электронейростимуляция позволяет выработать в опиатэргической системе человека крупномолекулярные опиоды (эндоморфины) и снизить проводимость чувствительных болевых С и А-дельта нервных волокон. Тактильные волокна А-бета остаются напротив активированными. Этот недостаток обходится применением бесконтактного лазера в качестве хирургического агента. Ксенон на протяжении вмешательства не только стабилизирует общий статус пациента, но также увеличивает в несколько раз порог болевой выносливости. После операции отмечается значительно меньший отек и ускоряется послеоперационная регенерация поврежденных тканей.

Исходя из анализа свойств каждого описанного компонента, следует, что такой подход снижает риск от проведения хирургического лечения и применителен в широкой практике.

**МОЛЕКУЛЯРНО МОДИФИЦИРОВАННАЯ ПОВЕРХНОСТЬ ТИТАНА  
АМОРФНЫМИ РЕАКТИВНЫМИ ЗАРОДЫШАМИ ФОСФАТА КАЛЬЦИЯ  
В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ**

***В.И. Путьяев,<sup>1</sup> Е.С. Климашина,<sup>1</sup> А.В. Гаршев,<sup>1</sup> Д.К. Юдин<sup>2</sup>***

*МГУ имени М.В.Ломоносова  
МНИОИ им. П.А. Герцена*

Использование титана в медицине остается безальтернативным в широком ряде клинических ситуаций. Срок его эксплуатации зависит от ряда факторов, в первую очередь от типа остеоинтеграции клеток костного интерфейса принимающего организма. Чистота поверхности не является главным критерием успеха, так как многое зависит от репаративных сил пациента. Сам по себе титан биоинертен, что только на первый взгляд хорошо. Без помощи остеоинтегративным клеткам можно будет рассчитывать лишь на дистантный остеогенез и непродолжительный срок эксплуатации. Если же его поверхность будет маркирована молекулярными мишенями, то такую конструкцию можно считать истинно биоактивной.

Создание на поверхности титана молекулярного комплекса при помощи искусственной плазмы крови человека без белкового компонента (SBF) из аморфных реактивных зародышей фосфата кальция не только не будет препятствовать росту контактного костного интерфейса, как грубые зрелые кристаллоиды, но в свою очередь продлевать сроки эксплуатации до пожизненных без повторных реопераций.

Такая технология позволит сократить реабилитацию, расширить показания для реконструктивных и щадящих методов лечения, снизить риски и повысить общую эффективность лечения.

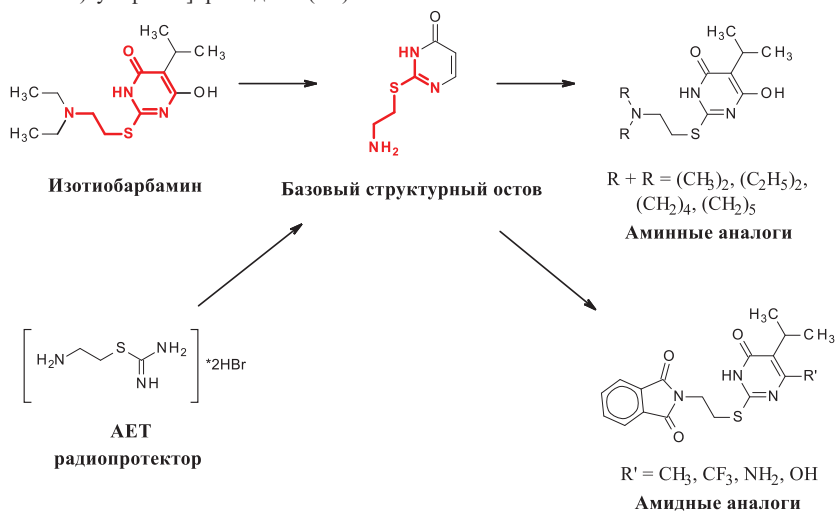
# СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ «ИЗОТИБАРБАМИНА» С ИЗМЕНЁННОЙ ОСНОВНОСТЬЮ И ГИДРОФИЛЬНО-ЛИПОФИЛЬНЫМ БАЛАНСОМ

И.А. Новаков<sup>1</sup>, А.С. Яблоков<sup>1,2</sup>, Д.С. Шейкин<sup>1</sup>, М.Д. Робинович<sup>1</sup>, М.Б. Навроцкий<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Волгоградский государственный технический университет, Российская Федерация, 400005 Волгоград, пр. имени Ленина, 28.

<sup>2</sup> ФГУП Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии ФМБА России, Российская Федерация, 400048, Волгоград, ул. Землячки, 12.

В ходе выполненной работы направленной модификации химической структуры экспериментального актопротектора – изотиобарбамина, был получен и исследован ряд веществ, сохраняющих в своей структуре остов молекулы прототипа – фрагмент 2-[(2-аминометил)сульфанил]пиримидин-4(3H)-она.



Структура полученных веществ была подтверждена совокупностью физико-химических методов анализа. В ходе исследований амидных производных в условиях *in vitro*, была установлена их низкая цитотоксичность, но при этом, в большинстве случаев, не подтвердилась показанная для них ранее анти-ВИЧ-1 активность. Аминовые аналоги на текущий момент проходят этап биологических исследований *in vivo*.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 19-13-00123 «Синтез и исследование новых структурных аналогов изотиобарбамина: потенциальных синтетических адаптогенов и актопротекторов».

# ПРОТИВОРАКОВЫЕ, ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СРЕДСТВА ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ НА ОСНОВЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ

**И.А. Ярёмченко<sup>1,2</sup>, П.С. Радулов<sup>1</sup>, Ю.Ю. Белякова<sup>1</sup>, А.А. Демина<sup>1,3</sup>, F. Fleury<sup>4</sup>,  
А.О. Терентьев<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Россия, Москва, Ленинский проспект, 47

<sup>2</sup> Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, 9

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1-3

<sup>4</sup> UFIP-UMR CNRS 6286, Université de Nantes, 2 rue de la Houssinière, 44322 Nantes, France  
E-mail: ivan-yaremenko@mail.ru

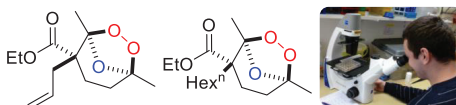
Органические пероксиды обладают значительным потенциалом для создания на их основе новых лекарственных средств и агрохимических препаратов. В последние десятилетия химия органических пероксидов интенсивно развивается благодаря выявлению противомаларийной, антигельминтной, противораковой активности.

Наибольший прогресс в разработке лекарственных средств на основе синтетических пероксидов связан с соединениями, которые содержат озонидную (1,2,4-триоксолановую) группу. Озониды традиционно получают озонированием алкенов или озонлизом  $\alpha$ -метилоксимов в присутствии ациклических или циклических кетонов (Griesbaum coozonolysis). Разработка подходов к синтезу озонидов без использования озона представляет собой важную фундаментальную и практическую задачу.

В наших исследованиях разработан общий подход к синтезу бициклических озонидов на основе реакции взаимодействия  $H_2O_2$  с 1,5-дикетонами. Этот процесс приводит к образованию стереоизомерных мостиковых озонидов и является редким примером селективного синтеза озонидов без использования озона.



**Синтезированы пероксиды с высокой противораковой, противомаларийной и фунгицидной активностью**



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-53-15010 НЦНИ *a*).

## Литература

- [1] Gomes, G.d.P.; Yaremenko, I.A.; Radulov, P.S.; Novikov, R.A.; Chernyshev, V.V.; Korlyukov, A.A.; Nikishin, G.I.; Alabugin, I.V.; Terent'ev, A.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4955.  
 [2] Yaremenko, I.A.; Gomes, G.d.P.; Radulov, P.S.; Belyakova, Yu.Yu.; Vilikotskiy, A.E.; Vil', V.A.; Korlyukov, A.A.; Nikishin, G.I.; Alabugin, I.V.; Terent'ev A.O. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4402.  
 [3] Coghi, P.; Yaremenko, I.A.; Prommana, P.; Radulov, P.S.; Syroeshkin, M.A.; Wu, Y.J.; Gao, J.Y.; Gordillo-Martinez, F.M.; Mok, S.; Wong, V.K.W.; Uthaiybull, C.; Terent'ev. A.O. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 902-908.

## СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ОХОТЫ НА ВИРУСЫ

**О.И. Яровая<sup>1,2</sup>, К.С. Ковалева<sup>1,2</sup>, А.С. Соколова<sup>1</sup>, Н.И. Ворожцов<sup>3</sup>, А.А. Зайковская<sup>4</sup>, С.С. Борисевич<sup>5</sup>, О.В. Пьянков<sup>4</sup>, Ф.И. Зубков<sup>6</sup>, В.В. Зарубаев<sup>7</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет

<sup>3</sup>Московский государственный университет

<sup>3</sup>ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора

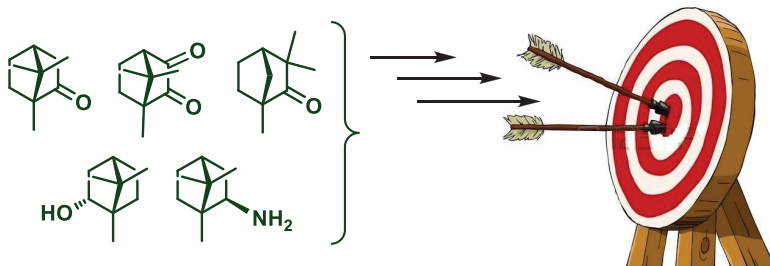
<sup>4</sup>Уфимский институт химии УФИЦ РАН

<sup>5</sup>Российский университет дружбы народов

<sup>6</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

E-mail: [ooo@nioch.nsc.ru](mailto:ooo@nioch.nsc.ru)

Поиск новых противовирусных агентов является одним из приоритетных направлений исследований в современной медицинской химии, что обусловлено распространением широкого спектра вирусных инфекций и появлением новых опасных вирусных болезней, вызываемыми патогенными штаммами вирусов. В последние годы требования к препаратам для профилактики и лечения вирусных инфекций в существенной мере пересмотрены. По мнению специалистов, в первую очередь эти препараты должны быть специфическими ингибиторами вирусной репликации, то есть непосредственно действовать на вирусы. Инновационным подходом в разработке новых противовирусных агентов является использование доступных растительных метаболитов в качестве исходных структурных блоков для синтеза библиотек производных. К числу природных соединений, перспективных в качестве основы для создания новых противовирусных агентов, в первую очередь относятся соединения монотерпенового ряда.



Проведенный масштабный скрининг новых агентов на основе монотерпенов в отношении вирусов гриппа А и В; хантаан-вирусов, вызывающих геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС); филовирусов (Марбург и Эбола); вирусов оспы; вируса желтой лихорадки и вируса Зика позволил выявить агенты, обладающие широким спектром противовирусной активности. Особое внимание уделено изучению механизма действия Камфесина – эффективного агента в отношении вирусов гриппа и стратегии молекулярного моделирования нового класса противовирусных агентов в отношении вирусов, вызывающих ГЛПС.

*Работа поддержана грантом РФФИ №18-03-00680.*

## Литература

1. Antivir. Res., 2015, v. 120, p. 126-133.
2. Europ. J. Med. Chem. 2017. V. 127. P. 661-670
3. Med. Chem. Commun., 2018, V. 9, N 12, Pp 2072-2082
4. Virology, V. 524, November 2018, Pp 69-77
5. Med. Chem. Commun., 2018, V. 9, N 10, Pp 1746-1753
6. Mol Divers 2019. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09932-9>

## **ПОСТЕРНЫЕ ДОКЛАДЫ**



## ДИЗАЙН НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ АЛЬФА-АМИЛАЗЫ НА ОСНОВЕ СУЛЬФАНИЛАЗОЛОВ И ИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ

***Н.С. Ахмадиев,<sup>1</sup> В.Р. Хайруллина,<sup>2</sup> Р.А. Зайнуллин,<sup>3</sup> В.Р. Ахметова,<sup>1</sup> А.Г. Ибрагимов<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>*Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, Российская Федерация, 450075, г. Уфа, пр. Октября, 141*

<sup>2</sup>*Башкирский государственный университет, Российская Федерация, 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32*

<sup>3</sup>*Уфимский государственный нефтяной технический университет, 450065, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1*

E-mail: [nail-ahmadiev@mail.ru](mailto:nail-ahmadiev@mail.ru)

Альфа-амилаза, являясь ферментом пищеварения, расщепляет сложные углеводы до олигосахаридов. Фармакотерапевтический эффект ингибирования  $\alpha$ -амилазы находит применение в качестве мишени для лечения сахарного диабета второго типа, что имеет несомненную актуальность в связи с ростом указанного заболевания [1]. Проблемой медицины является причинно-следственная связь между ожирением и неинсулинзависимым сахарным диабетом 2-го типа.

Ранее нами показано, что бис-пиразол и бис-изоксазол, содержащие в своей структуре дисульфидный линкер, проявляют высокую ингибирующую активность по отношению к ферменту  $\alpha$ -амилаза [2] и обладают низкой степенью токсичности в опытах на лабораторных животных [3].

В продолжение исследования по поиску селективных ингибиторов  $\alpha$ -амилазы и выявления закономерности связи «структура-активность» был получен комбинаторный ряд новых сульфанилазолов, а так же комплексы палладия(II) и меди(II) на их основе. Дизайн моно- и бис-сульфанилазолов осуществлен путем мультикомпонентной реакции ацетилацетона, формальдегида, гидразина (гидроксиламина) и тиолов. Проведена оценка биоактивности позиционированием лигандов в активном центре фермента методом молекулярного докинга с использованием программы LeadIT на примере  $\alpha$ -амилазы, продуцируемой *Aspergillus niger*. Для соединений-лидеров методом *in-vitro* изучена ингибирующая активность в отношении фермента  $\alpha$ -амилазы с определением типа и IC<sub>50</sub> ингибирования. В качестве препарата сравнения было выбрано фармакологически известное лекарственное средство “Глюкобай” с действующим веществом акарбоза.

В докладе впервые будут обсуждены полученные результаты по синтезу, стереохимии и молекулярному докингу серии бис-(O,N,S-гетероциклоалкил)дитиаалканов и их металлокомплексов, обладающих ингибирующей активностью по отношению к  $\alpha$ -амилазе.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Академии наук Республики Башкортостан 17-43-020292 р\_а, гранта Президента РФ НШ 5240.2018.3 и Государственного задания АААА-А19-119022290010-9.*

### Литература

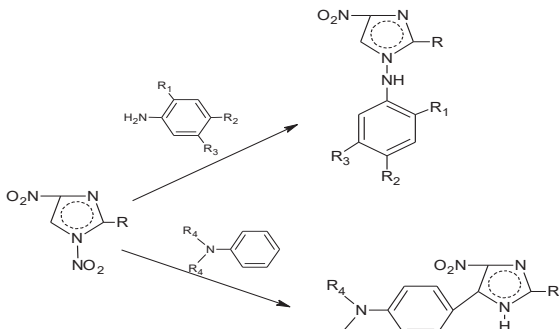
1. Р.В. Кунакова, Р.А. Зайнуллин, Э.К. Хуснутдинова, Б.И. Ялаев, Е.П. Сигура, А.Д. Ильина // *Вестник Академии наук РБ*, **2016**, *21*, 6-15.
2. V. Maksimov, R. Zaynullin, N. Akhmadiev, E.P. Segura-Ceniceros, J. L. Martinez Hernandez, E. Bikbulatova, V. Akhmetova, R. Kunakova, R. Ramos, A. Ilyina. *Med. Chem. Res.*, **2016**, *25*, 1384-1389.
3. V.R. Akhmetova, R.A. Galimova, N.S. Akhmadiev, A.M. Galimova, R.A. Khisamutdinov, G.M. Nurtdinova, E.F. Agletdinov, V.A. Kataev. *Adv. Pharm. Bull.* **2018**, *8(2)*, 267-75.

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НИТРОПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА И БИСИМИДАЗОЛА

*Ахтямова З.Г., Гильманов Р.З., Назарова О.А., Нуруллина Л.Ф.*

*ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»*

Нами изучены реакции конденсации нитроимидазолов с производными анилина, содержащими в своей структуре метильные группы, согласно следующей схеме:



где R = H, -CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> = -CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H, -CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = -NO<sub>2</sub>; R<sub>4</sub> = -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

В качестве субстратов были выбраны 5-нитро-1,2-толуидин, 2,4-диметиланилин, N,N-диметил- и диэтиланилин. Выбор данных субстратов обоснован тем, что N-замещенные имидазолы с метильной группой в структуре привлекают внимание как препараты, имеющие потенциальный интерес для медицины. Лекарственные препараты с -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группой в своей структуре обладают антисептическими свойствами, так же оказывают противомикробное действие с противовоспалительным эффектом. Кроме того, многие средства, понижающие чувствительность нервных окончаний, содержат диэтиламино-, диметиламино производные [1].

Также нитропроизводные имидазола обладают небольшой токсичностью и проявляют широкую активность даже против простейших одноклеточных организмов.

В этом аспекте 2,2<sup>1</sup>-бисимидазол и его замещенные изучены недостаточно. Имеется лишь сообщение [2] об антипротозойной активности метилнитропроизводных 2,2<sup>1</sup>-бисимидазола. В связи с этим были синтезированы ряд соединений на основе тетранитропроизводных 2,2<sup>1</sup>-бисимидазола.

Расчеты, с использованием программы PASS, по поиску биологически активных соединений в области производных нитроимидазолов, показали, что есть большая вероятность проявления ими антипротозойных, противовирусных, хемосенсибилизирующих, радиосенсибилизирующих свойств. Также некоторые продукты могут обладать такими свойствами, как кератолитическими, антиангинальными, противовирусными, сосудорасширяющими, противопаркинсоническими, гипотензивными и противоопухолевыми.

### Литература

1. Фармакология, под. ред. Ю. Ф. Крылова и В. М. Бобырева. - Москва, 1999.
2. Melloni, P. Synthesis and antiprotozoal activity of methyl nitroderivatives of 2,2<sup>1</sup>-bisimidazole / P. Melloni, E. Dradi, W. Logemann, I. de Carneri, F. Tranca // J. Med. Chem. - 1972. - N9. - p. 926-930.

## ОКСАДИАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ГИДРОКСИПИРИДОНА-4 - АНАЛОГИ РЕСВЕРАТРОЛА

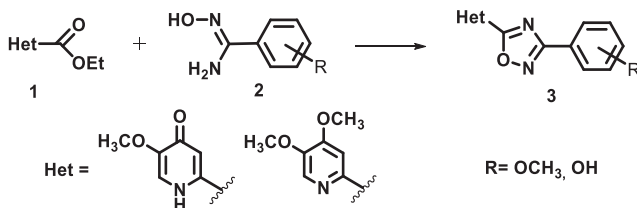
*О.И. Балакирева, А.В. Семенов, А.А. Любителева*

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», 430005, Россия, Саранск, ул. Большевистская, 68

Растительный полифенол стильбеновой природы – ресвератрол – известен широким спектром физиологических эффектов [1], многие из которых базируются на его антиоксидантных свойствах. При этом максимальной активностью обладает более распространенный в природе *транс*-изомер соединения, который, однако, достаточно легко может переходить *цис*-форму, например, при действии УФ-облучения [2].

Исследование посвящено синтезу конформационно жестких аналогов *транс*-ресвератрола путем замены этиленового фрагмента структуры 1,2,4-оксадиазольным линкером. В результате модификации не только сохраняется пространственная ориентация ароматических колец, свойственная *транс*-изомеру, но и система сопряжения между ними, что играет важную роль для антиоксидантной активности соединения. Наряду с указанной модификацией также была проведена биоизостерная замена одного из бензольных колец соответствующими азагетероциклами. Эта трансформация базировалась на ранее полученных нами данных о существенном росте антиоксидантной активности при введении в ресвератрольную структуру 3-гидроксипиридинового фрагмента [3], а также на сведениях о хелатировании фрагментом 3-гидроксипиридона-4 ионов меди и железа – важнейших эндогенных промоуторов окислительных процессов в организме [4].

Ключевой стадией в синтезе целевых соединений стало создание оксадиазольного цикла в реакции эфиров карбоновых кислот (1) с амидоксимами (2).



Полученные производные (3) при сохранении общих пространственных параметров должны обладать более выраженной антиоксидантной активностью по сравнению с прототипом и могут стать хит-соединениями при оценке спектра физиологических эффектов, свойственных ресвератролу.

### Литература

1. J.A. Baur, D.A. Sinclair, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, *5*(6), 493–506.
2. M. Gobec, T. Tomasic, T. Markovic, I. Mlinaric-Rascan, M.S. Dolenc, Z. Jakopin, *Chem.-Biology Interactions.* **2015**, *240*, 200–207.
3. A.V. Semenov, O.I. Balakireva, I.V. Tarasova, A.A. Burtasov, E.V. Semenova, P.S. Petrov, O.V. Minaeva, N.A. Pyataev, *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 1298–1308.
4. H. Schugar, D.E. Green, M.L. Bowen, L.E. Scott, T. Storr, K. Böhmerle, F. Thomas, D.D. Allen, P.R. Lockman, M. Merkel, K.H. Thompson, C. Orvig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1716–1718.

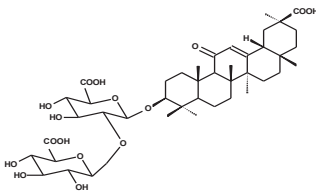
## ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ИНГИБИТОРЫ ВИРУСА ЗИКА

Л.А. Балтина

Уфимский институт химии Уфимского Федерального Исследовательского Центра РАН, 450054, Уфа, проспект Октября, 71, Российская Федерация; e-mail: [baltina@anrb.ru](mailto:baltina@anrb.ru)

Проблема создания новых лекарственных средств для лечения и профилактики вирусных инфекций является в настоящее время одной из наиболее социально и экономически важных задач современной химии и медицины в связи широким распространением ВИЧ инфекции, вирусных гепатитов В и С и появлением новых вирусных инфекций, таких как грипп А/Н1N1, лихорадки Эбола, Денге, Чикунгунья и др. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о новой вирусной угрозе человечеству, вызванной вирусом Зика (ZIKV), распространяемом москитами, родственным флавивирусам желтой лихорадки, Денге и Западного Нила. Вирусом Зика в этом году были заражены 4 млн. человек из 25 стран Латинской Америки и Карибского бассейна [<http://www.europeanpharmaceuticalreview.com/38454/news/>]. Инфицирование ZIKV особенно опасно для беременных женщин, так как может приводить к микроцефалии плода [1,2]. К привилегированной стратегии современной медицинской химии по созданию новых противовирусных агентов относится использование в качестве платформ природных соединений растительного происхождения с установленной активностью [3].

Настоящая работа посвящена синтезу сфокусированной библиотеки производных глицирризиновой кислоты (ГК) – основного тритерпенового гликозида корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и уральской (*Gl. uralensis* Fisher) и скринингу противовирусной активности полученных производных в отношении ZIKV *in vitro*. Реакцией дигидризида ГК с альдегидами получены новые гидразидо-гидразоны. Конденсацией ГК с эфирами L- и D-аминокислот методом активированных эфиров или с помощью 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида синтезированы конъюгаты ГК, содержащие по три или два остатка аминокислот/эфиров, в том числе, аминокислот, входящих в участки связывания протеинов ZIKV. Среди производных ГК впервые найдены высокоактивные соединения, ингибирующие цитопатический эффект, инфекционность и выход вируса ZIKV *in vitro* (исследования противовирусной активности проведены проф. Ч.В.Лин (Китайский медицинский университет, Тайвань, г. Тайчунг).



Работа выполнена при финансовой поддержке международного проекта РФФИ и МНТ Тайваня (грант 18-53-52004 МНТ\_a).

### Литература

- Weaver S.C., Costa F., Garcia-Blanco M.A., Ko A.I., Ribeiro G.S., Saade G., Shi P.-Y., Vasilakis N. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. // *Antiviral Res.*, 2016, 130, 69-80
- Chan J.F.W., Choi G.K.Y., Yip C.C.Y., Cheng V.C.C., Yen K.-W. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. // *J. Infection*, 2016, 72, 507-524
- Martinez J.P., Sasse F., Bronstrup M., Diez J., Meyerhans A. Antiviral drug discovery: broad-spectrum drugs from nature. // *Nat. Prod. Rep.*, 2015, 32, 29-48.

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ СОЛОДКИ

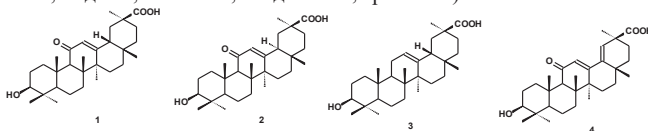
*Л.А. Балтина (мл.), Д.М. Шаяхметова, А.Е. Нугуманова, Л.А. Балтина*

*Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,  
450054, г. Уфа, проспект Октября, 71*

Поиск новых противовирусных агентов среди природных соединений и их производных является одним из современных направлений развития медицинской химии [1]. Доступным представителем пентациклических тритерпеноидов олеананового типа является глицирретовая кислота (ГЛК) (1), выделяемая из корней солодки (*Glycyrrhiza glabra* L., *Gl. uralensis* Fisher), обладающая широким спектром биологической и фармакологической активности [2].

Настоящая работа посвящена синтезу библиотеки производных ГЛК и ее аналогов (2-4) с целью поиска новых ингибиторов вируса Денге (DENV), который появился вновь в последние годы и представляет угрозу здоровью населения более 100 стран по всему миру. Вследствие расширяющейся географической экспансии DENV Всемирная организация здравоохранения объявила DENV основной вирусной угрозой человечеству [3].

Проведены синтетические трансформации ГЛК и родственных тритерпеноидов солодкового корня (2-4) по C30-COOH группе и кольцу А с получением новых азот- и серосодержащих производных. Реакцией гидразидов 3-О-ацетатов ГЛК и 11-дезоксо-ГЛК с ароматическими альдегидами (бензальдегид, 3- и 4-метоксибензальдегиды, 4-оксibenзальдегид) синтезированы замещенные бензальгидразиды. Синтезированы модифицированные по кольцу А производные тритерпеноидов (семикарбазоны, тиосемикарбазоны, индолы, оксазолы, тиadiaзолы, триазины).



Впервые проведено скрининговое исследование ингибирования цитопатического эффекта (cythorathic effect inhibition) (CPE) производных ГЛК в культуре клеток *Vero* в отношении вируса DENV2 (штамм DENV2 16681/1984) в Китайском медицинском университете (г. Тайчунг, Тайвань). Среди исследованных производных ГЛК (бензальгидразидов, семикарбазонов и тиadiaзолов) выявлены соединения с выраженной и высокой противовирусной активностью.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 18-53-52004 МНТ\_а).*

### Литература

- [1] Martinez J.P., Sasse F., Bronstrup M., Diez J., Meyerhans A. Antiviral drug discovery: broad-spectrum drugs from nature. // Nat. Prod. Rep., 2015, 32, 29-48.
- [2] Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск: Акад. Изд-во «Гео», 2007, 311 с.
- [3] Dengue: guedelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2009.

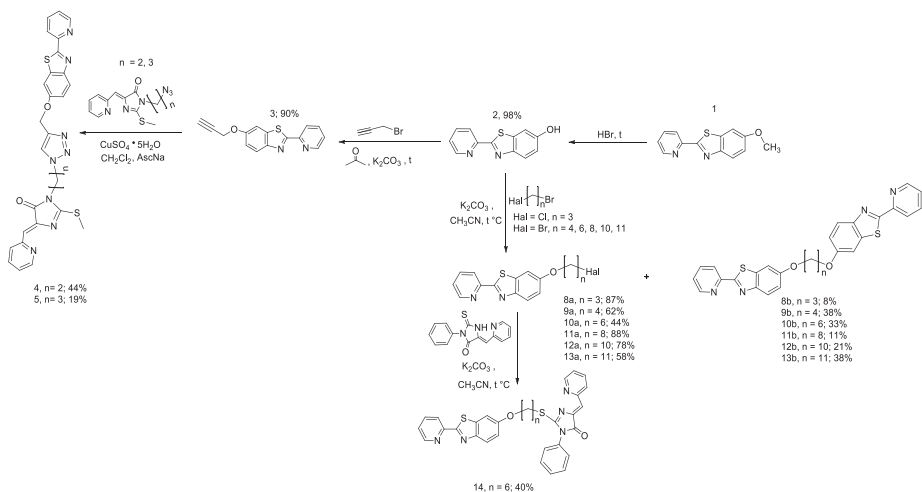
## НОВЫЕ ДИТОПНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛИГАНДЫ С ПИРИДИЛМЕТИЛЕНИМИДАЗОЛОНОВЫМИ И ГЕТАРИЛАЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

***Е.С. Барская, Н.М. Мадатли, М.С. Абрамович, И.О. Салимова, А.В.Березина, И.В. Юдин, Е.К. Белоглазкина***

*Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова  
Ленинские горы, дом 1, строение 3, 119991, Москва, Россия  
E-mail: [elenakovaleva2010@gmail.com](mailto:elenakovaleva2010@gmail.com)*

За последние годы произошел большой скачок в исследовании и разработке новых противораковых препаратов на основе переходных металлов с различными гетероциклическими лигандами для получения более эффективных лекарственных препаратов в клинической практике с низкой токсичностью и более широким спектром действия. Среди таких лигандов большой интерес вызывают производные бензотиазола, триазола и тиогидантоина.

В настоящей работе были получены метокси- и гидроксизамещенные 2-пиридин-2-ил-бензотиазолы **1**, **2**, которые были модифицированы замещенными и незамещенными тиогидантоинами через триазольный и метиленовые линкеры с образованием соединений **4** - **7**, **9** - **11**.



*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 19-33-70089).*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОБОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БЕЛКОВЫХ ГИДРОЛИЗАТОВ

***М. Баяржаргал<sup>1</sup>, Б. Оюунтуяа<sup>1</sup>, Э. Лхагвамаа<sup>1</sup>, А. Энх-Ариун<sup>1</sup>, Л.Д. Раднаева<sup>2,3</sup>, Т. Ган-Эрдэнэ<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Институт химии и химической технологии, Монгольская академия наук,  
пр. Мира, зд. IV МАН, г. Улаанбаатар 13330, Монголия

<sup>2</sup>ФГБУН Байкальский институт природопользования СО РАН,  
670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, д. 6

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО "Бурятский государственный университет", 670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина 24а

Переработка побочных продуктов пищевой промышленности позволяет создавать новые функциональные продукты, что имеет как экономическое, так экологическое значение.

Пивные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* являются богатым источником белка, витаминов, нуклеиновых кислот и минералов, что находит применение в производстве пищевых добавок, косметических и биологически активных препаратов, питательных сред, а также производства кормов.

Нами разработана схема проведения ферментативного гидролиза остаточных пивных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* с применением панкреатических ферментов. Методом замораживания и оттаивания достигается частичное разрушение прочных клеточных стенок субстрата, что облегчает протеолиз белковых компонентов. Физико-химические показатели, полученного гидролизата пивных дрожжей показаны в Табл. 1.

Табл. 1. Физико-химические показатели гидролизатов пивных дрожжей

№	Показатели	Содержание в гидролизате, %	
		пивных дрожжей	смеси пивных дрожжей и молочной сыворотки
1	Аминный азот ( $N_{\text{амин}}$ )	4.7	1.9
2	Общий азот ( $N_{\text{общ}}$ )	8.0	3.8
3	Коэффициент гидролиза ( $N_{\text{амин}}/N_{\text{общ}}$ )	0.5	0.5
4	Зола	7.5	10.9
5	Влага	3.8	3.7
6	Жир	0.5	0.9

Главным недостатком гидролизата пивных дрожжей является его горько-терпкий вкус, что ухудшает потребительские свойства при использовании в белково-питательных смесях.

Другим побочным продуктом пищевой промышленности, представляющим интерес, является молочная сыворотка, содержащая в своем составе до 50% сухих веществ молока. Продукты гидролиза молочной сыворотки имеют приятный вкус и высокие питательные свойства. Поэтому нами предпринята попытка использовать данное сырье для получения гидролизата пивных дрожжей с улучшенными свойствами, частично заменив воду сывороткой. Физико-химические показатели гидролизата смеси пивных дрожжей и молочной сыворотки показаны в Табл. 1 для сравнения с вариантом гидролиза без использования сыворотки.

При этом соотношение сыворотки и воды составляло 1.3:1, концентрация дрожжей 4% (в пересчете на сухие вещества). В обоих вариантах гидролиз проводили при температуре 50-55 °С, фермент, субстратном соотношении 1:14, в течение 5 часов; гидролизную среду высушивали на распылительной сушке (температура входа 170-180 °С, выхода 70-80 °С).

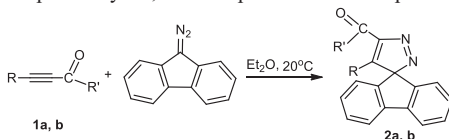
Как видно из данных, приведенных в Табл. 1, коэффициент гидролиза ( $N_{\text{амин}}/N_{\text{общ}}$ ) в обоих гидролизатах имеет одинаковые значения. Это позволило нам сделать сравнение, хотя гидролизаты отличаются по содержанию аминного и общего азота. При сравнении органолептических показателей гидролизат смеси пивных дрожжей и молочной сыворотки имел намного лучший вкус, что создает перспективу для использования в белково-питательных смесях.

# СИНТЕЗ И ТЕРМИЧЕСКИЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ВАН АЛЬФЕНА - ХЮТТЕЛЯ АЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ 3H-ПИРАЗОЛОВ

*Е.В. Безрукова, П.С. Петров, В.А. Калязин*

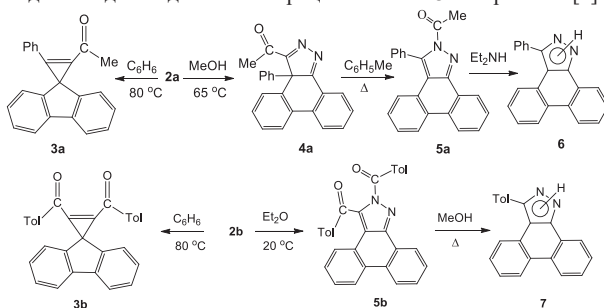
*Мордовский государственный национальный исследовательский университет,  
430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68, [orgchem@mrsu.ru](mailto:orgchem@mrsu.ru)*

При взаимодействии эквимольных количеств ацетиленовых кетонов **1a,b** с 9-диазофлуореном в диэтиловом эфире при 20 °С без доступа света в течение 5–8 суток нами получены продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения – спироциклические 3H-пиразолы **2a**, в соотношении 3 : 1 в первом случае, и 3H-пиразол **2b** – во втором.



Здесь и далее: R= Ph, R'= Me (**a**), R= 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O), R'= 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**).

Доказательство строения соединений **2a**, **2b**, выделенных в индивидуальном виде флеш-хроматографией на силикагеле и кристаллизацией, основано на анализе их ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектров с учетом данных для модельных спироциклических 3H-пиразолов [1].



При кипячении спироциклических 3H-пиразолов **2a**, **b** в бензоле в течение 1 ч происходит их деазотирование с образованием циклопропенов **3a**, **b** соответственно. 3H-Пиразол **2a** при нагревании в метаноле (запаянная ампула, 65 °С) в течение 2.5 ч переходит в 4H-пиразол **4a**. Последний при кипячении в толуоле в параллельно протекающих процессах превращается в течение 3.5 ч в смесь (1 : 4) циклопропена **3a** и N-ацетилзамещенного 1H-пиразола **5a** [2]. Выдерживание последнего в диэтиловом эфире в присутствии диэтиламина дает продукт переаминирования – 1H-пиразол **6**.

3H-Пиразол **2b** при комнатной температуре в растворе диэтилового эфира в течение 15 сут изомеризуется в 1H-пиразол **5b**. Кипячение же соединения **2b** в метаноле ускоряет перегруппировочные процессы, сопровождающиеся декарбонилированием и деацилированием, и приводит к 1H-пиразолу **7**, получающемуся также из соединения **5b** в тех же условиях.

Таким образом, термические 1,5-сигматронные перегруппировки спироциклических 3H-пиразолов **2a**, **b** происходят по схожим схемам в сторону миграции арильного заместителя из положения 3 к атому углерода C<sup>4</sup>, после чего полученный 4H-пиразол превращается в новый 3H-пиразол, и далее в ароматический 1H-пиразол.

## Литература

1. В.А. Васин, Ю.А. Маркелова, Е.В. Безрукова, П.С. Петров, В.В. Разин ЖОрХ. 2016, 52, 11, 1638.
2. Yen Y., Chen S.-F., Heng Z.-C., Huang J.-C., Kao L.-C., Lai C.-C. Liu R.S.H. Heterocycles. 2001, 55, 1859.



## **ВИТАМИН Д<sub>3</sub> ПОТЕНЦИРУЕТ АНТИДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПАРОКСЕТИНА У ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС НА МОДЕЛИ НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО УМЕРЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА**

***Ж.В. Береза<sup>1</sup>, А.В. Кошкина<sup>2</sup>, Ю.О. Федотова<sup>2,3</sup>, Д.А. Бараненко<sup>1</sup>***

*<sup>1</sup>НИИ психиатрии им. М.И. Бехтерева, <sup>2</sup>Университет ИТМО,*

*<sup>3</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН*

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе поведенческих эффектов хронического введения витамина Д<sub>3</sub> в комбинации с ингибитором обратного захвата серотонина, пароксетином у взрослых овариоэктомированных (ОЭ) крыс в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса.

Эксперименты были выполнены на взрослых самках крыс (2,5-3 месяца), подвергнутых тотальной длительной (3 мес.) овариоэктоми (экспериментальная модель менопаузы), идентичной показателям климактерического периода у молодых женщин. Через 3 месяца после операции у взрослых ОЭ была проведена индукция экспериментального аффективного расстройства с помощью методики непредсказуемого умеренного хронического стресса (chronic unpredictable mild stress) в течение 28 дней. На фоне индукции аффективного расстройства часть взрослых ОЭ самок крыс с моделью менопаузы на разных стадиях развития климактерического процесса получала ежедневно холекальциферол (витамин Д<sub>3</sub>) в трех разных дозах (в низкой – 1,0 мг/кг, в средней – 2,5 мг/кг и в высокой – 5,0 мг/кг, подкожно) изолированно или в комбинации с пароксетином (10,0 мг/кг, внутривнутрибрюшинно). Депрессивное поведение животных оценивалась в тесте предпочтения сахарозы, тесте Порсолта и тесте «открытое поле».

Было установлено, что введение витамина Д<sub>3</sub> в высокой дозе (5,0 мг/кг, подкожно) потенцирует антидепрессивный эффект у крыс с экспериментальной менопаузой в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса в сочетании с введением пароксетина (10,0 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) по сравнению с ОЭ крысами с моделью непредсказуемого умеренного хронического стресса ( $P < 0,05$ ). Однако, введение витамина Д<sub>3</sub> в низкой дозе (1,0 мг/кг, подкожно), напротив, блокирует антидепрессивный эффект у крыс с экспериментальной менопаузой по сравнению с ОЭ крысами с моделью непредсказуемого умеренного хронического стресса ( $P < 0,05$ ). С другой стороны, только средняя доза витамина Д<sub>3</sub> (2,5 мг/кг, подкожно) не оказывала какого-либо потенцирующего действия на эффекты пароксетина у крыс с экспериментальной менопаузой в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, хроническое введение витамина Д<sub>3</sub> в высокой дозе потенцирует антидепрессивный эффект пароксетина у взрослых самок крыс с экспериментальной моделью менопаузы в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 16-15-10053 по теме «Изучение роли витамина D в развитии аффективных расстройств у женщин в климактерический период, поиск путей фармакокоррекции» (продление).*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФОРМАТОВ ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ПРОБАХ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

А.Н. Берлина<sup>1</sup>, Н.С. Комова<sup>1</sup>, А.В. Жердев<sup>1</sup>, Б.Б. Дзантиев<sup>1</sup>, С.А. Еремин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии им. А. Н. Баха, Федеральный исследовательский центр  
«Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Россия  
119071, Москва, Ленинский проспект, 33

<sup>2</sup>Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,  
Москва, Россия  
119991, Москва, Ленинские горы, 1, строение 73  
e-mail: [saeremin@gmail.com](mailto:saeremin@gmail.com)

В настоящее время иммунохроматографические тест-системы находят широкое применение в массовой клинической диагностике. Однако выбор иммунохроматографических маркеров и форматов анализа, приводящих к образованию детектируемых иммунных комплексов, может оказать существенное влияние на параметры анализа. В данной работе рассмотрены варианты применения полупроводниковых флуоресцентных наночастиц, квантовых точек, для высокочувствительного определения С-реактивного белка в сыворотке крови человека. Первый вариант предусматривает предварительную инкубацию конъюгата квантовые точки – антитела (КТ-Ат) с пробой сыворотки. Второй вариант осуществляется с традиционной мембранной комплектацией тест-полоски и основывается на иммобилизации конъюгата КТ-Ат на стекловолоконную мембрану с последующим погружением тест-полоски в пробу. В третьем варианте проба наносится выше стекловолоконной мембраны с конъюгатом КТ-Ат, а при погружении тест-полоски в буферный раствор конъюгат вымывается из мембраны замедленно, так как этому препятствует дополнительная мембрана с бычьим сывороточным альбумином, иммобилизованным из высокой концентрации – 10%. Во всех вариантах анализа квантовые точки являлись детектируемым маркером комплекса антитело – С-реактивный белок – антитело, образующегося в ходе иммунохроматографии в аналитической зоне тест-полоски. Детектирование маркера осуществлялось с помощью облучения мембран светом с длиной волны 365 нм, характерной для возбуждения флуоресценции квантовых точек.

Показано, что реализованное в третьем варианте разделение этапов взаимодействия обеспечивает наибольшую чувствительность. Предел обнаружения С-реактивного белка для первого варианта составил 1 нг/мл, для второго – 0,1 нг/мл, для третьего – 0,05 нг/мл. Показана высокая степень воспроизводимости измерений в сериях опытов, а также стабильность тест-систем при хранении.

Данные результаты обеспечивают основу для эффективного мониторинга воспалительных процессов в медицинской диагностике, а также предлагают подходы для снижения пределов детекции других практически значимых аналитов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, соглашение № 14.613.21.0061 от 17 июля 2017 г., уникальный идентификатор проекта RFMEFI61317X0061.

## СОРБЦИЯ ГЛЮКОЗЫ НА ОРГАНО-НЕОРГАНИЧЕСКИХ АМФИФИЛЬНЫХ СОРБЕНТАХ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ В ЭМУЛЬСИЯХ ПИКЕРИНГА

*Д.Н. Боровикова<sup>1</sup>, И.С. Гаркушина<sup>1</sup>, А.С. Панюта<sup>2</sup>, О.А. Писарев<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *Российская академия наук, Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург;* <sup>2</sup> *Санкт-Петербургский государственный политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург*

Создание искусственных рецепторов глюкозы является актуальной задачей в области синтеза селективных гемо- и плазмасорбентов [1]. Повышенный уровень глюкозы (более 5.5 ммоль/л) в крови является одним из факторов риска возникновения метаболического синдрома и важнейшим симптомом сахарного диабета. В интенсивной терапии перспективными представляются экстракорпоральные эфферентные методы коррекции уровня глюкозы в организме. Для развития этих методов существует необходимость создания новых высокоселективных сорбционных материалов.

Целью настоящей работы являлось исследование влияния физико-химических свойств органо-неорганических сорбентов, синтезированных в сложных эмульсиях Пикеринга при различной гидрофобности масляной среды (бутанол, деканол, льняное масло), на сорбцию глюкозы. Сорбенты были синтезированы согласно методу, описанному в [2]. При этом методе синтеза сополимеризация гидроксизетиметакрилата (ГЭМА) и диметакрилатаэтиленгликоля (ДМЭГ) осуществлялась на поверхности наночастиц селена (Se), стабилизированных поливинилпирролидоном (ПВП).

На сорбенте, синтезированном в среде льняного масла при  $C_{Se} = 0.001$  масс. %, сорбция глюкозы практически не осуществлялась. На остальных сорбентах сорбция описывалась изотермами с максимумом (рис. 1). При малых концентрациях глюкозы в растворе сорбция осуществлялась при высокой доступности сорбционных центров, в то время как при высоких концентрациях сорбтива емкость сорбентов была ограничена вследствие образования ассоциатов глюкозы в растворе.

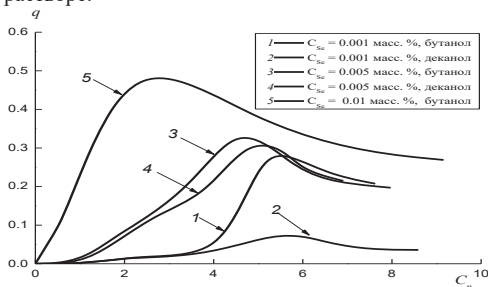


Рис. 1. Изотермы сорбции глюкозы из физиологического раствора на гибридных матрицах ГЭМА-ДМЭГ@Se/ПВП, синтезированных в различных эмульсиях Пикеринга.

Таким образом, максимальная равновесная сорбция глюкозы из водного физиологического раствора наблюдалась на сорбенте, синтезированном при  $C_{Se} = 0.01$  масс. % в среде бутанола.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта № 18-03-00835).*

### Литература

1. Francisco M., Mlinar A.N., Yoo B. et al. // Chem. Engineer. J. 2011. V.172. N P. 184–190.
2. И. В. Полякова, Л. Н. Боровикова, А. И. Киппер, О. А. Писарев//Журнал прикладной химии. 2017. Т. 90. Вып. 6. С.746-755.

## ФЛУОРЕСЦЕНТНО-МЕЧЕННЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫЕ ДЕНДРИМЕРЫ

**В.А. Брылёв<sup>1</sup>, Е.А. Кокин<sup>2</sup>, В.А. Кориун<sup>1</sup>, К.А. Сапожникова<sup>1</sup>, Т.С. Зацепин<sup>3</sup>, А.В. Устинов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва

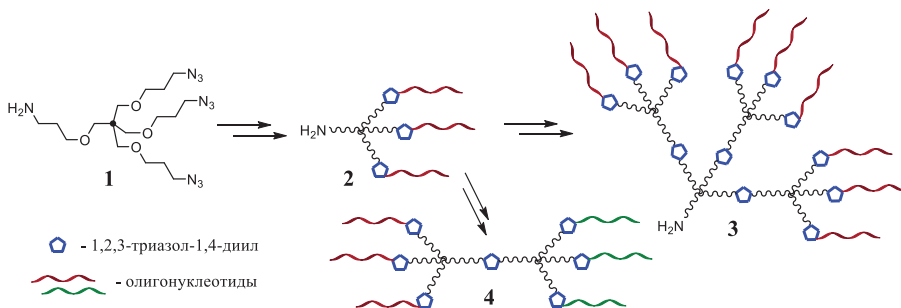
<sup>2</sup>Биологический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва

<sup>3</sup>Сколковский институт науки и технологий, Москва

[v.brylev@yandex.ru](mailto:v.brylev@yandex.ru)

Разветвленные ДНК-содержащие супрамолекулярные структуры представляют интерес в области высокоаффинного мечения, биоимиджинга, а также для направленной доставки биологически активных соединений и антисмысловой терапии [1]. Для получения ковалентно-связанных дендримеров существуют различные подходы, которые, чаще всего, позволяют синтезировать негомогенные дендримеры, содержащие переменное количество олигонуклеотидов в структуре. Получение флуоресцентно-меченных олигонуклеотидных дендримеров представляет еще большую трудность из-за невозможности контролируемого введения флуорофоров в целевую разветвленную супрамолекулу [2].

В качестве разветвляющего реагента нами был получен аминотриазид (1). В ходе последующей реакции алкин-модифицированных олигонуклеотидов с соединением 1 получались дендримеры первого поколения (2), содержащие аминогруппу.



В качестве вспомогательных бифункциональных линкеров были получены новые производные олигоэтиленгликолей – азид- или алкин-содержащие активированные эфиры карбоновых кислот. Данные реагенты могут взаимодействовать с амино-группой конъюгатов вида 2 для введения азидной или алкиновой функции. Преимуществами новых реагентов являются высокая гидрофильность и длина линкерной части, обеспечивающая достаточное удаление олигонуклеотидных фрагментов от точки разветвления. Предложенный метод позволяет получать несимметричные дендримеры, содержащие по три олигонуклеотида двух разных последовательностей (4). Также получены бифункциональные соединения, содержащие в своей структуре цианиновые флуорофоры (Cu3 и Cu5). С помощью флуоресцентных модифицирующих реагентов возможно создание флуоресцентно-меченных олигонуклеотидных дендримеров.

*Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 18-33-01271.*

### Литература

1. H.M. Zhang et al., *Sci. Rep.*, **2015**, 5, 10099.
2. J. Jheng et al., *ACS Nano*, **2013**, 7, 8, 6545.

## **РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ИЗМЕРЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВКАХ К ПИЩЕ И СЫРЬЕ ДЛЯ ИХ ПРОИЗВОДСТВА**

***И.А. Васильева, Г.В. Каракашев, И.О. Костюк, Е.И. Савельева***

*Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России), Санкт-Петербург, Россия*

Необходимым этапом на пути разработки и регистрации биологически активных добавок к пище (БАД) является установление процедур контроля их качества, важнейшие из которых - контроль подлинности и содержания физиологически активных ингредиентов в составе БАД. Гидроксиметилбутират (3-гидрокси-3-метилмасляная кислота) является биогенным веществом с широким спектром действия благодаря своим свойствам – ускорять заживление ран и обеспечивать питательную поддержку для людей с истощением мышц из-за различных заболеваний и людей с низкой физической активностью, в том числе престарелых. Препараты, содержащие гидроксиметилбутират, применяют в качестве специализированной пищевой продукции для увеличения мышечной массы тела и для ускорения восстановления после нервных и физических перегрузок. Однако, регистрация отечественных БАД на основе 3-гидрокси-3-метилмасляной кислоты была невозможна из-за отсутствия до настоящего времени методики измерений её содержания в сырье для производства БАД и готовой продукции. При разработке методик для контроля пищевых продуктов и БАД следует применять оборудование и методы, доступные для широкого круга лабораторий.

В лаборатории аналитической токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России в 2019 году разработана и валидирована методика измерений содержания 3-гидрокси-3-метилмасляной кислоты в специализированной пищевой продукции (пищевая продукция для питания спортсменов, БАД) и сырье для их производства.

Методика основана на приготовлении водных растворов образцов специализированной пищевой продукции и/или сырья и измерении содержания 3-гидрокси-3-метилмасляной кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектором на основе диодной матрицы. Методика позволяет определять содержание 3-гидрокси-3-метилмасляной кислоты в БАД и специализированной пищевой продукции в диапазоне измерений от 100 до 500 мг и массовую долю 3-гидрокси-3-метилмасляной кислоты в сырье от 97 до 100 %. Для хроматографического анализа растворов сырья и готовой продукции применяли колонку с фазой на основе силикагеля с привитыми группами C18, длиной 150 мм, диаметром 4,60 мм, зернением 1,8 мкм.

Методика разработана с учетом требований Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» и предназначена для применения в лабораториях аналитического контроля при производстве БАД и специализированной пищевой продукции.

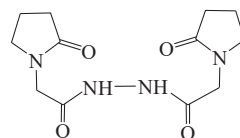
К настоящему времени для оценивания метрологических характеристик методики измерений оценены следующие показатели качества методики: повторяемость, правильность и точность результатов измерений. Методика подготовлена для аттестации в ФГУП «Уральский научно-исследовательский институт метрологии».

## СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ БИС-(2-ПИРРОЛИДОН-3-ИЛ)КАРБОГИДРАЗИНОВ

*О.С. Васильева, Н.В. Городничева, Е.С. Острогладов*

*Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена*

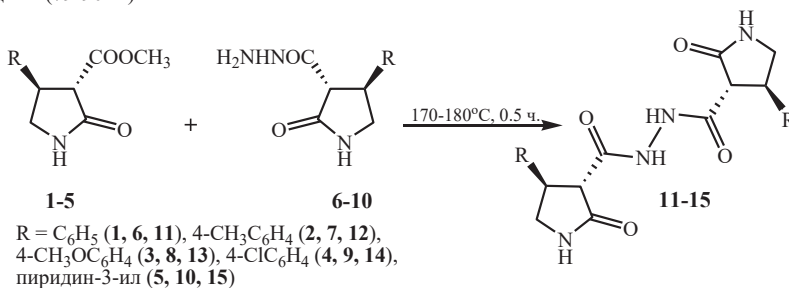
2-Пирролидон является ключевым фармакофорным гетероциклом в структуре широко используемых в медицинской практике ноотропных препаратов – рацетамов [1]. Например, к ним относится препарат дупрацетам (1,2-бис-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетогидразин) [2], в молекуле действующего вещества которого наряду с двумя лактамными циклами присутствует фрагмент бис-ацетогидразина.



*Дупрацетам*

Поэтому, синтез структурно подобных потенциально фармакологически активных субстанций представляет несомненный интерес. Известно, что эфиры и гидразиды 2-пирролидон-3-карбоновых кислот являются ценными веществами для синтеза производных гетерилсодержащих аналогов пирацетама, а также имеют самостоятельное значение как потенциально биологически активные соединения [3].

Нами изучены реакции эфиров (3*R*\*,4*S*\*)-4-(гет)арил-2-пирролидон-3-карбоновых кислот (**1-5**) с гидразидами (3*R*\*,4*S*\*)-4-(гет)арил-2-пирролидон-3-карбоновых кислот (**6-10**). Найдены оптимальные условия их проведения: нагревание реакционной массы при 170-180°C в течение 30 минут. В результате получены бис-(2-пирролидон-3-ил)карбогидразины (**11-15**) с высокими выходами (79-90 %).



Строение синтезированных соединений (**11-15**) подтверждено методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии с использованием HMQC, HMBC и NOESY экспериментов.

Таким образом, успешное завершение реакций эфиров (3*R*\*,4*S*\*)-4-(гет)арил-2-пирролидон-3-карбоновых кислот с гидразидами (3*R*\*,4*S*\*)-4-(гет)арил-2-пирролидон-3-карбоновых кислот открывает путь к синтезу ранее неизвестных типов аналогов дупрацетама оригинального строения, их молекулы одновременно содержат два лактамных цикла, арильный или гетарильный заместители и гидразидную функцию.

### Литература

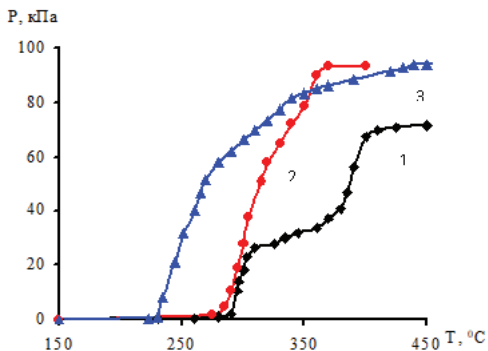
1. Берестовицкая В.М., Тюренков И.Н., Васильева О.С., Перфилова В.Н., Острогладов Е.С., Багметова В.В. Рацетамы: методы синтеза и биологическая активность. Монография. – СПб.: Астерион, 2016. – 287 с.
2. Пат.: DE 2440633. Lange F.-W.; Mueller J. 1976.
3. Городничева Н.В., Острогладов Е.С., Васильева О.С., Пелипко В.В., Гуржий В.В., Берестовицкая В.М., Липина Э.С. *ЖОрХ*. 2016. Т. 52. Вып. 11. С. 1622. [Gorodnicheva N.V., Ostroglyadov E.S., Vasil'eva O.S., Pelipko V.V., Gurzhi V.V., Berestovitskaya V.M., Lipina E.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. № 11. P. 1616].

## ТВЕРДОФАЗНАЯ ТЕРМИЧЕСКАЯ ПОЛИКОНДЕНСАЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ L- $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

***Я.А. Васина, С.В. Митрофанова***

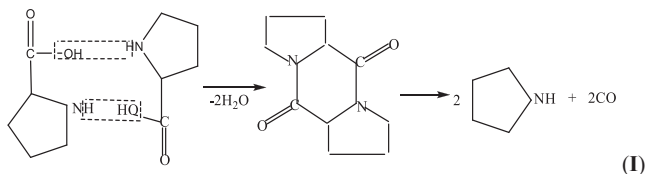
*Нижегородский государственный архитектурно-строительный университет, 603950, Россия,  
г. Нижний Новгород, ул. Ильинская, д.65, e-mail: [vasinayanina@vandex.ru](mailto:vasinayanina@vandex.ru)*

Производные гетероциклических аминокислот представляют собой биологически активные препараты, которые могут быть использованы в медицине и фармацевтике. Характер изменения давления ( $p$ ) летучих продуктов твердофазного превращения в вакууме от температуры ( $T$ ) позволил определить интервал температур, удобный для количественного превращения триптофана (Trp), гистидина (His) и пролина (Pro) (рис).

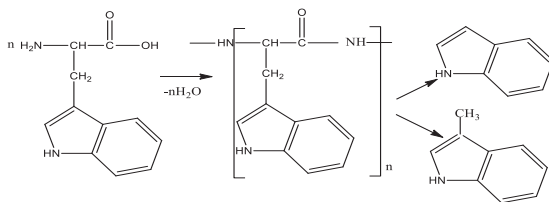


Масс-спектрометрическим, ИК-спектроскопическим и времяпролетной MALDI-TOF MS методами определили состав продуктов реакции для Pro в течение 4 часов при 207 °C и Trp при 240 °C в течение 5 часов. Вероятный механизм представлен для Pro (I) и Trp (II).

Рисунок. Зависимость давления газообразных продуктов разложения Trp (1), His (2) и Pro (3) от температуры



(I)



(II)

Процесс термического превращения His аналогичен превращению Trp, так как строение His повторяет структуру Trp, но вместо индольного гетероцикла в His присутствует имидазольный.

Таким образом, участие гетероциклических аминокислот в процессах поликонденсации и сополимеризации расширяет возможности применения этих аминокислот.

## ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЛИПОСОМЫ С ЛИПОФИЛЬНЫМИ ПРОЛЕКАРСТВАМИ

*Е.Л. Водовозова, Н.Р. Онищенко, А.С. Алексеева, Д.С. Третьякова, Ю.Г. Молотковский*

*ФГБУН Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН  
Москва, E-mail: elvod@lipids.ibch.ru*

Применение липосом – фосфолипидных везикул – в качестве систем доставки лекарств на сегодня является признанным подходом к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни онкологических больных [1]. Средства на основе липосом лидируют среди наномедицинских препаратов, предназначенных для системного введения, поскольку липосомы отличаются наибольшей био- и гемосовместимостью и наименьшей токсичностью. Более того, фосфолипиды сами обладают полезной фармакологической активностью. В последние годы технологии получения липосом усовершенствованы, разработаны методы включения в них самых разных субстанций – от малых молекул до пептидов, олигонуклеотидов и некрупных белков. Однако спектр активных фармсубстанций, представленный в липосомальных препаратах на рынке, невелик. Во многом это связано с проблемой эффективности загрузки наноразмерного носителя. Одним из способов ее решения является включение лекарств в виде липофильных предшественников в липидный бислой липосом. В лаборатории химии липидов ИБХ РАН разработаны липосомы на основе природных фосфолипидов, нагруженные сложноэфирными диолеилглицеридными конъюгатами химиотерапевтических средств – мелфалана и метотрексата (Mlph-DG и MTX-DG, Рис. 1) [2]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что такие липосомы, в том числе оснащенные тетрасахаридным адресом SiaLeX (лигандом селективных, молекул клеточной адгезии) для доставки к ангиогенному эндотелию опухолей, являются перспективными препаратами для онкологической клиники [3-6].

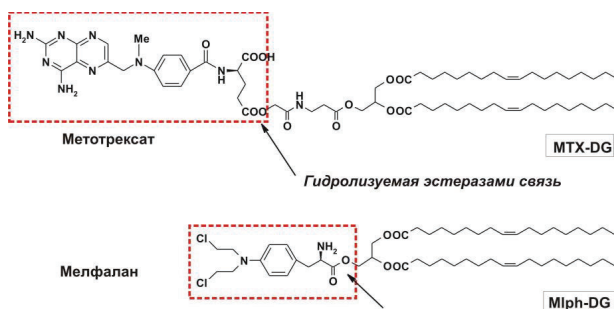


Рис. 1. Структуры липофильных пролекарств Mlph-DG и MTX-DG.

### Литература

- [1] T.M. Allen, P.R. Cullis, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2013**, *65*, 36–48.
- [2] N. Kuznetsova, A. Kandyba, I. Vostrov, V. Kadykov, G. Gaenko, J. Molotkovsky, E. Vodovozova. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2009**, *19*, 51–59.
- [3] Alekseeva A.S., Moiseeva E.V., Onishchenko N.R., Boldyrev I.A., Singin A.S., Budko A.P., Shprakh Z.S., Molotkovsky J.G., Vodovozova E.L. *Int. J. Nanomedicine* **2017**, *12*, 3735–3749.
- [4] Kuznetsova N.R., Stepanova E.V., Peretolchina N.M., Khochenkov D.A., Boldyrev I.A., Bovin N.V., Vodovozova E.L. *J. Drug Targeting* **2014**, *22*, 242–250.
- [5] Alekseeva A., Kapkaeva M., Shcheglovitova O., Boldyrev I., Pazygina G., Bovin N., Vodovozova E. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembranes* **2015**, *1848*, 1099–1110.
- [6] Tretiakova D., Onishchenko N., Boldyrev I., Mikhalyov I., Tuzikov A., Bovin N., Evtushenko E., Vodovozova E. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2018**, *166*, 45–53.



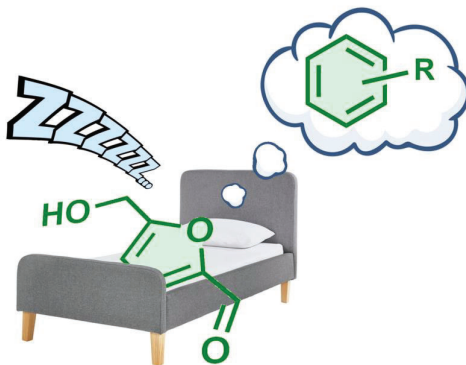
## ПРОСНЕТСЯ ЛИ «СПЯЩИЙ ГИГАНТ» УСТОЙЧИВОЙ ХИМИИ?

К.И. Галкин

Институт Органической Химии Н.Д. Зелинского РАН

E-mail: glnk.ioc@gmail.com

Интеграция возобновляемых биоресурсов в современные технологии в соответствии с принципами зеленой химии и устойчивого развития является одной из ключевых задач химической науки. Наиболее перспективный подход к использованию растительной биомассы включает каталитическое превращение углеводов в низкомолекулярные строительные блоки, так называемые соединения-платформы. 5-Гидроксиметилфурфурол (HMF) является одним из ключевых соединений-платформ. Современный уровень мировых исследований в области синтеза и химии HMF впечатляет: за последние 10 лет было опубликовано более 10 тысяч научных статей и патентов, около 1000 статей публикуется ежегодно. Из-за своего огромного синтетического и коммерческого потенциала, HMF помпезно называют «Спящим гигантом» устойчивой химии. Почему же, несмотря на очень высокую исследовательскую активность, этот «Гигант» до сих пор не проснулся? На наш взгляд, основными препятствиями к коммерциализации HMF являются его нестабильность, а также отсутствие надежного «химического моста» между HMF и большинством наиболее важных нефтехимических аренов и материалов на их основе [1]. Нами также было показано, что одним из возможных способов решения проблемы нестабильности HMF является использование C6-модифицированных углеводов [2,3]. Каталитическая дегидратация таких производных приводит к соответствующим O-модифицированным производным HMF без образования нестабильного HMF в качестве интермедиата. Этот процесс протекает с более высокой селективностью, чем конверсия немодифицированных углеводов в HMF из-за блокирования побочных процессов, связанных с присутствием реакционноспособной гидроксиметильной группы в положении C6.



Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант РНФ № 17-13-01176).

## Литература

- [1] Galkin K.I., Ananikov V.P., *ChemSusChem*, **2019**, 12, 2976
- [2] Galkin K.I., Krivodaeva E.A., Romashov L.V., Zalesskiy S.S., Kachala V.V., Burykina J.V., Ananikov V.P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 8338
- [3] Galkin K.I., Ananikov V.P., *ChemSusChem*, **2019**, 12, 185.

## ПОЛИМЕРНЫЕ СОРБЕНТЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НАНОЧАСТИЦАМИ Vi, С СОБСТВЕННОЙ БАКТЕРИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*И.С. Гаркушина<sup>1</sup>, Л.Н. Боровикова<sup>1</sup>, Е.М. Коротких<sup>2</sup>, Р.А. Кренева<sup>3</sup>, О.А. Писарев<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Институт высокомолекулярных соединений РАН, 199004, Санкт-Петербург, Россия, В.О.,  
Большой пр., д. 31

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-  
Петербург, Россия, ул. Политехническая, д. 29,

<sup>3</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова, 188300, Гатчина, Лен.  
Область, Россия, мкр. Орлова роща, д. 1  
e-mail: [irin-g16@yandex.ru](mailto:irin-g16@yandex.ru)

Реакцией иммунного ответа на повреждение мягких тканей является выделение экссудата, который способствует очищению поверхности раны и последующей репарации тканей. Однако, при нарушении иммунного ответа возникающее воспаление может привести к некрозу тканей, развитию сепсиса, и, как следствие, к потере конечностей и смерти. Применение медицинских сорбентов при лечении воспаления ускоряет процесс заживления раневых поверхностей. Однако, большинство применяемых сорбентов обладают либо бактерицидным, либо дегидратирующим действием.

По типу эмульсии Пикеринга были синтезированы три типа сорбентов: гомополимеры 2-гидроксиэтилметакрилата (ГЭМА) и диметакрилата этиленгликоля (ДМЭГ), а также их сополимер при соотношении сомономеров 50 мас% / 50 мас% (ГЭМА-ДМЭГ). Выбор мономеров осуществлялся с учетом их биосовместимости. Простая эмульсия масло/вода формировалась в результате диспергирования масляных капель мономеров в водном коллоидном растворе предварительно синтезированного наноконплекса Vi-β-ЦД-ПВП при концентрационном соотношении β-ЦД / ПВП: 90 мас% / 10 мас%. Присутствие Vi в матрицах сорбентов было подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.

Было показано, что в присутствии сорбентов на основе ДМЭГ и ГЭМА-ДМЭГ подавлялся рост бактерий *Bacillus subtilis* (Рис. 1). В то время как сорбент на основе ГЭМА не обладал бактерицидной активностью.

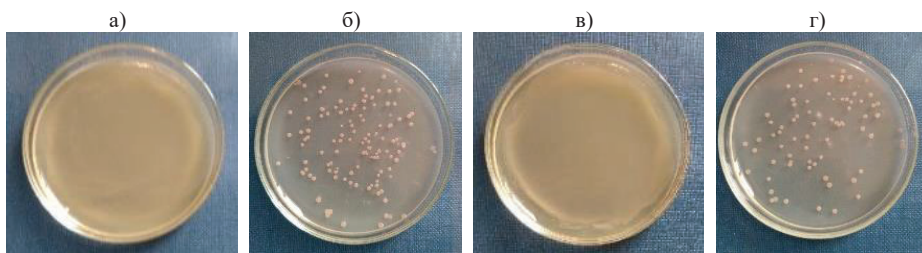


Рис. 1. Бактерицидная активность синтезированных сорбентов. (а – Контроль, б – ДМЭГ, в – ГЭМА, г – ГЭМА-ДМЭГ)

Таким образом, был разработан метод синтеза биосовместимых полимерных Vi-содержащих сорбентов, обладающих собственной бактерицидной активностью.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (код проекта № 18-03-00835).*

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТОЧНОЙ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВМЕСТНЫХ (ВЭЖХ-ЯМР) СПОСОБОВ АНАЛИЗА СЛОЖНЫХ СМЕСЕЙ

*С.И. Селиванов<sup>1</sup>, Н.В. Гончаров<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup> *Институт химии СПбГУ, Санкт-Петербург*

<sup>2</sup> *НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл.*

<sup>3</sup> *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург*

Спектроскопия ЯМР в проточной жидкости является достаточно известным методом исследования состава сложных реакционных смесей и кинетики неравновесных химических реакций [1]. Первые работы по практическому использованию этой разновидности ЯМР-анализа относятся к началу 1970-х годов и основываются на рассмотрении особенностей регистрации сигнала ЯМР при конечном времени пребывания образца в области приемной катушки [2]. С появлением импульсного способа регистрации [3] и созданием специализированных проточных ЯМР-датчиков число работ с использованием проточной методологии и количество публикаций в области изучения механизмов химических реакций и разнообразных биохимических процессов заметно увеличилось. Этому также способствовало революционное развитие за последние 30-40 лет как общей методологии спектроскопии ЯМР [4], так и совершенствование технических характеристик ЯМР-спектрометров, направленное на повышение их чувствительности и разрешающей способности.

Одним из наиболее перспективных направлений увеличения чувствительности спектроскопии ЯМР, несомненно, является миниатюризация приемно-передающей системы [5]. Микродатчики с рабочим объемом 3-5 микролитров, совмещенные с находящейся внутри 8- и даже 5-миллиметровой ампулы проточной системой, внутренний диаметр которой в области регистрации не превышает 1 мм, позволяют за счет уменьшения объема образца улучшать спектральное разрешение, и, одновременно, за счет уменьшения диаметра приемной катушки существенно увеличить его добротность и, соответственно, чувствительность [6]. При решении проблемы переноса с помощью проточной системы небольшого количества раствора с выхода ВЭЖХ к микродатчику ЯМР-спектрометра с последующей синхронизованной регистрацией спектра можно получить наилучший вариант совмещения ВЭЖХ и ЯМР.

В настоящем сообщении рассматриваются существующие варианты тандемного использования ЯМР-спектрометра с другими методами, сопоставляются и оцениваются их возможности и ограничения при исследовании состава биологических жидкостей и других многокомпонентных смесей, а также обсуждаются перспективы использования ЯМР в проточной жидкости при решении задач химии, биологии, медицины и метабономики [7,8].

## Литература

- [1] Селиванов С.И., Ершов Б.А. // Успехи химии, **55**(5), 743–768 (1986);
- [2] Жерновой А.И., Латышев Г.Д. Ядерный магнитный резонанс в проточной жидкости. М.: Атомиздат, 1964. - 253 стр.
- [3] Ernst R. R., Anderson W. A. // Rev. Sci. Instrum., **37**(1), 93–102 (1966);
- [4] Ernst R. R. // Angew. Chem. Int. Ed., **31**(7), 805–823 (1992);
- [5] Olson D.L. et al. // Science **270**(5244), 1967–1970 (1995);
- [6] Carret G. et al. // Anal. Chem., **90**(19), 11169–11173 (2018);
- [7] Гончаров Н.В. и др. // Успехи современной биологии, **135**(1), 3–17 (2015);
- [8] Beckonert O. et al. // Nat. Protoc., **2**(11), 2692–2703 (2007).

## ПРОБЛЕМЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ С АЛЬБУМИНОМ

***Н.В. Гончаров<sup>1,2</sup>, Д.А. Белинская<sup>2</sup>, А.А. Баталова<sup>2</sup>, В.И. Шмурак<sup>2</sup>***

<sup>1</sup> *НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл.*

<sup>2</sup> *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург*

Альбумин – это главный белок крови млекопитающих, где его концентрация составляет 500-700 мкМ. С альбумином способны связываться практически все известные лекарственные препараты и токсические вещества. В разные годы была показана эстеразная (в сайте Садлоу I) и/или псевдоэстеразная (в сайте Садлоу II) активность альбумина по отношению к сложным эфирам и фосфорорганическим соединениям.

Доклиническое тестирование лекарственных препаратов проводится преимущественно на грызунах – мышах и крысах. В некоторых исследованиях показано, что сывороточный альбумин человека (ЧСА) и крысы (КСА) имеют схожие характеристики связывания биологически активных веществ, но существуют данные и о том, что эффективность взаимодействия некоторых ксенобиотиков различается для ЧСА и КСА. Поэтому для правильной экстраполяции на человеческий организм результатов доклинического тестирования, проведенного на крысах, необходим сравнительный анализ связывающей и эстеразной активности ЧСА и КСА. В нашем исследовании на примере *n*-нитрофенилацетата (НФА) и параоксона биохимическими и модельными методами мы изучили связывающую и эстеразную активность ЧСА и КСА, а также влияние экзогенных и эндогенных соединений на эту активность.

Согласно результатам биохимических экспериментов, сайт Садлоу I КСА обладает большей каталитической эффективностью по отношению к НФА, при этом число оборотов у них одинаково. Различия в константах ингибирования КСА и ЧСА в сайте Садлоу II незначительны. Сравнение ферментативной активности двух видов альбумина в отношении НФА и параоксона показало, что сайт Садлоу I ЧСА обладает схожим сродством к этим лигандам, но его параоксоназная каталитическая эффективность в 65 раз ниже эстеразной в отношении НФА. Сайт Садлоу I КСА обладает сродством к параоксону примерно в 3,5 раз ниже по сравнению с НФА, а его параоксоназная каталитическая эффективность на 2 порядка ниже. Фосфорилирование сайта Садлоу II обоих видов альбумина при взаимодействии с параоксоном происходит быстрее ацетилирования этих сайтов, хотя для ЧСА эта разница незначительна.

С помощью ингибиторного анализа выявлено, что для обоих альбуминов ибупрофен (ингибитор сайта Садлоу II) оказывает ингибирующее влияние как на карбоксилэстеразную, так и на параоксоназную активность альбумина. Более того, мы полагаем, что ибупрофен может выступать в роли аллостерического (реципрокного) ингибитора, поскольку обработка и анализ данных не выявили наличия у ибупрофена свойств конкурентного ингибитора эстеразной реакции в сайте Садлоу I. Варфарин (ингибитор сайта Садлоу I) обладает специфическим ингибирующим действием лишь на карбоксилэстеразную активность ЧСА и КСА. Ингибиторный анализ с НФА в качестве субстрата выявил, что олеиновая кислота (ОК) не оказывает ингибирующего эффекта на эстеразную реакцию в сайте Садлоу I ЧСА и КСА, но при этом способна оказывать ингибирующее влияние на псевдокаталитическую активность сайта Садлоу II альбумина. Вычисленная равновесная константа ингибирования  $K_i$  сайта Садлоу II крысиного альбумина оказалась в 5 раз ниже, чем у альбумина человека. Методами молекулярного моделирования было показано, что по отношению к параоксону полифенол резвератрол сильнее влияет на псевдоэстеразную активность КСА по сравнению с ЧСА.

Накопленные данные указывают на то, что эффективность взаимодействия многих лигандов с ЧСА и КСА различна. КСА несколько больше подвержен аллостерической модуляции, чем ЧСА. Полученную информацию необходимо учитывать при анализе результатов доклинического исследования препаратов, взаимодействующих с альбумином.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-015-00304.*

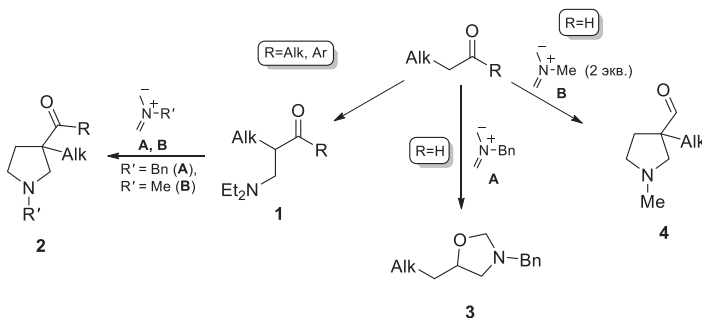
## РЕАКЦИИ НЕСТАБИЛИЗИРОВАННЫХ АЗОМЕТИН-ИЛИДОВ С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ: СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛИДИНОВ И ОКСАЗОЛИДИНОВ

*Е.В. Горбунова, В.С. Мошкин, В.Я. Сосновских*

*Институт естественных наук и математики Уральского федерального университета, Екатеринбург*

Настоящая работа посвящена исследованию реакционной способности нестабилизированных азометин-илидов к СН-кислотным карбонильным соединениям. Мы обнаружили, что кетоны непосредственно с азометин-илидами не реагируют, но основания Манниха **1**, полученные из них, активно вступают во взаимодействие с азометин-илидами, давая замещенные 3-ацилпирролидины **2** с умеренными выходами [1]. Этим методом была проведена реакция с метил(гетеро)арилкетонами, пинаколином и циклоалканонами, в результате которой получены пирролидины, представляющие интерес как билдинг-блоки в синтезе потенциальных лекарственных веществ.

Далее мы изучили реакционную способность азометин-илидов по отношению к алифатическим альдегидам. Оказалось, что структура продукта зависит от строения альдегида и условий протекания реакции. Так, взаимодействие азометин-илида **A**, генерируемого из *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина, с альдегидом протекает по классической схеме [3+2]-циклоприсоединения с образованием 5-алкилоксазолидинов **3** с высокими выходами. В то же время азометин-илид **B**, образующийся из смеси *N*-алкилглицина и параформа, реагирует по типу домино-процесса с образованием 3-формилпирролидина **4**.



*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ (грант № 17-73-20070).*

### Литература

- [1] Gorbunova E.V., Buev E.M., Moshkin V.S., Sosnovskikh V.Y., *Mendeleev Commun.*, **2019**, 29 (2), 145-146.

## ПРОИЗВОДНЫЕ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В СОСТАВЕ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОЧАСТИЦ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

***Н.В. Гроза,<sup>1</sup> А.А. Пузино<sup>1</sup>, Д.А. Юсупова<sup>1</sup>, Е.Д. Никольская<sup>2</sup>, И.В.Иванов<sup>1</sup>, Н.Г. Яббаров<sup>2</sup>***

*<sup>1</sup>МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, 119571, Москва, проспект Вернадского 86, e-mail: grozanv@gmail.com;*

*<sup>2</sup>ОАО Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, 117149, Москва, Симферопольский бульвар 8*

Перспективным направлением при создании противоопухолевых лекарств является разработка препаратов на основе природных соединений, поскольку они способны оказывать минимальный негативный эффект на организм человека. За последние десятилетия была исследована роль жирных кислот в патогенезе опухолеобразования и процессах воспаления, и было установлено, что некоторые из длинноцепных ненасыщенных кислот проявляют цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток благодаря образующимся метаболитам.

Целью данного исследования была разработка методики получения полимерных наночастиц с фенольными производными ненасыщенных жирных кислот (НЖК) на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) как потенциальных противоопухолевых агентов. В качестве мембранотропной компоненты были взяты олеиновая и линолевая кислоты, которые известны и как самостоятельные ингибиторы процессов метастазирования. Матрицей для транспорта частиц в опухолевые клетки были выбраны наночастицы на основе PLGA.

Были синтезированы новые конъюгаты НЖК с замещенными фенолами (сложные эфиры НЖК), и проверена их противоопухолевая активность на линиях опухолевых клеток *HeLa*, *MCF-7* и *MCF-7<sup>adr</sup>* с помощью МТТ-теста после инкубации в течение 72 часов с различными концентрациями конъюгатов (0-150 мкМ). С целью повышения биодоступности достаточно гидрофобных производных было решено синтезировать наночастицы на основе PLGA, нагруженные эфирами НЖК. Были получены наночастицы с включением сложных эфиров ненасыщенных жирных кислот, и исследована их цитотоксическая активность на клеточных линиях *MCF-7*, *SKOV-3* и *K562*. Было установлено, что полученные наночастицы значительно увеличивают биодоступность конъюгатов, а также способствуют увеличению их цитотоксической активности.

Наибольшую цитотоксическую активность в МТТ-тесте проявили производные олеиновой и линолевой кислот с 2,6-диизопропилфенолом в составе PLGA наночастиц:  $IC_{50}$  593 нМ и 10,5 мкМ, для клеточной линии *K562*;  $IC_{50}$  2,15 мкМ и 6,1 мкМ для клеточной линии *MCF-7*;  $IC_{50}$  772,3 нМ и 33,9 мкМ для клеточной линии *SKOV-3*, соответственно.

*Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Минобрнауки РФ, Государственное задание, проект 4.9671.2017/БЧ.*

## РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ЛИПОКСИГЕНАЗ НА АЛЛОСТЕРИЧЕСКОМ УРОВНЕ - ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*А.М. Журавлев, А.Б. Голованов, К.Д. Ганина, Н.В. Грози, И.В.Иванов*

*МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, 119571, Москва, проспект Вернадского 86, e-mail: ivanov\_i@mirea.ru*

ALOX млекопитающих играют одну из ключевых ролей в поддержании липидного гомеостаза живой клетки. Они окисляют полиненасыщенные кислоты с образованием кислородсодержащих производных ненасыщенных жирных кислот, объединенных общим названием оксилипины. Оксилипины участвуют в патогенезе воспалительных и анафилактических заболеваний, атерогенезе, процессах дифференцировки клеток и метастазирования, а также при возникновении резистентности к инсулину и процессах воспаления жировой ткани. ALOX15 и их продукты обладают двойственными патофизиологическими свойствами. С одной стороны, метаболит линолевой кислоты - 13(S)-гидроксиоктадекадиеновая кислота (13-HODE), вызывает положительную регуляцию MAP-киназы и увеличение степени фосфорилирования ядерного рецептора PPAR-гамма. Напротив, метаболит арахидоновой кислоты, 15-(S)-HETE, вызывает отрицательную регуляцию MAP-киназы. Таким образом, эти продукты ALOX15 могут оказывать диаметрально противоположное действие на процессы пролиферации раковых клеток, обладая либо проонкогенной активностью, либо вызывая противоопухолевый ответ.

Несмотря на то, что исследования последних 30 лет были посвящены поиску и созданию лекарственных препаратов, воздействующих не только на биосинтез эйкозаноидов, но и препятствующих их взаимодействию с соответствующими рецепторами, попытки найти специфические ингибиторы ALOX15, которые были бы допущены до клинического использования, не увенчались успехом. Причиной подобных неудач являются значительные пробелы в области знаний фундаментальных основ механизмов регуляции катализа изоферментов ALOX15, молекулы которых обладают высокой степенью конформационной подвижности. Несмотря на то что результаты наших исследований, включая данные малоуглового рентгеновского рассеяния, исследования динамической флуоресценции, направленного мутагенеза, кинетического и компьютерного моделирования позволяют предположить, что именно конформационная гибкость мономеров ALOX15 обеспечивает возможность для их перекрестного взаимодействия посредством образования переходных гетеродимеров в присутствии лиганда, непосредственные экспериментальные данные, подтверждающие возможность протекания ферментативной реакции по этому механизму, а также наличие определенных аллостерических сайтов связывания остаются недоказанными. Явление аллостерической регуляции, при которой эндогенные продукты окисления ПНЖК, а также некоторые из известных на сегодняшний день ингибиторов, могут изменять средство фермента в пользу одного или другого субстрата открывает новые возможности для модулирования активности ALOX15 на основе субстрат-специфических эффекторов ALOX15 (ингибиторов и активаторов).

Таким образом, с целью выявления потенциальных сайтов альтернативного связывания, участвующих в регуляции активности фермента, на основе известных ингибиторов/активаторов ALOX15 нами получен ряд молекулярных эффекторов липоксигеназ, модифицированных фотоаффинными якорными группами. Полученные соединения предполагается использовать в дальнейшем для изучения в ряду структура-функция.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 19-04-00082.*



## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ НАФТОХИНОНОВ МЕТОДОМ DFT

*Н.В. Даниленко<sup>1</sup>, И.А. Щепеткин<sup>2</sup>, А.И. Хлебников<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Научно-образовательный центр Н.М.Кижнера, Томский политехнический университет, Томск 634050, Россия

<sup>2</sup>Отделение микробиологии и иммунологии, Университет штата Монтана, Бозмен, США

Производные нафтохинона, в частности, аналоги витамина К<sub>3</sub> и нафтохиноны растительного происхождения, обладают разнообразными фармакологическими свойствами, включая противомикробный, противовирусный, противовоспалительный и противоопухолевый эффекты [1]. Актуальной задачей является оценка цитотоксичности производных нафтохинона как перспективных противораковых агентов.

Нами проведено исследование методом DFT для группы производных нафтохинона (20 соединений), имеющих заместители в положениях 2 и 3, с целью определить характеристики их электронной структуры, влияющие на цитотоксичность. Оптимизацию геометрии молекул выполняли с использованием функционала BP86 в базе def2-TZVPP, что позволяет получить хорошие результаты для геометрии органических соединений [2]. Затем при найденном геометрическом строении рассчитывали электронную структуру с функционалом ωB97X-D3 в базе 6-311++G(3df,3pd) для уточнения значений орбитальных энергий [3].

В качестве дескрипторов для дальнейшего анализа мы выбрали энергии граничных орбиталей  $E(\text{HOMO})$  и  $E(\text{LUMO})$ , вертикальное сродство к электрону (VEA), химическую жесткость  $\eta$ , абсолютную электроотрицательность  $\chi$  и индекс реакционной способности  $\omega$  [4]. Дескрипторы были использованы в качестве независимых переменных для нахождения парных корреляций со значениями цитотоксичности, выраженными как  $1/IC_{50}$ . Цитотоксическую активность ( $IC_{50}$ ) нафтохинонов определяли *in vitro* против линий опухолевых клеток SW-982, Jurkat, U936 и MCF7.

Мы обнаружили, что энергия LUMO коррелирует с цитотоксической активностью нафтохинонов в отношении SW-982, Т-клеток Jurkat и клеток U936. Отрицательные коэффициенты корреляции для  $E(\text{LUMO})$  (-0.81, -0.66 и -0.69 соответственно) указывают на то, что уменьшение значений данного дескриптора сопровождается возрастанием  $1/IC_{50}$  как меры биологической активности. Значимые положительные корреляции были получены между VEA и  $1/IC_{50}$  для опухолевых линий SW-982 (0.80), Jurkat (0.61) и U963 (0.67), что дополнительно указывает на связь биологической активности с высокой электроноакцепторной способностью исследованных нафтохинонов. Кроме того, величина  $\omega$  удовлетворительно коррелирует с величиной цитотоксичности для всех изученных клеточных линий SW-982 (0.75), Jurkat (0.62), U963 (0.63) и MCF7 (0.63).

Таким образом, электронные свойства, отражающие возможность принимать электрон ( $E(\text{LUMO})$ , VEA) и общую химическую реакционную способность ( $\omega$ ), являются наиболее важными переменными, связанными с цитотоксической активностью изученных нами производных нафтохинона.

*Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект номер 4.8192.2017/8.9).*

1. Bhasin, D., S. N. Chettiar, J. P. Etter, M. Mok and P. K. Li, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2013**, 21(15): 4662-4669.
2. Weigend, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 1057.
3. You-Sheng Lin, Guan-De Li, Shan-Ping Mao, and Jeng-Da Chai, *Journal of Chemical Theory and Computation*, **2013**, 9 (1), 263-272.
4. Mariko Ishihara, Hiroshi Sakagami, *Anticancer Research*, **2007**, 27: 4059-4064.
5. Liao, S. Y., J. C. Chen, L. Qian, Y. Shen and K. C. Zheng, *Eur J Med Chem*, **2008**, 43(10): 2159-2170.



## МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ НАФТОХИНОНА С ФОСФАТАЗОЙ CDC25B

*Н.В. Даниленко<sup>1</sup>, И.А. Щепеткин<sup>2</sup>, А.И. Хлебников<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Научно-образовательный центр Н.М.Кижнера, Томский политехнический университет, Томск 634050, Россия*

<sup>2</sup>*Отделение микробиологии и иммунологии, Университет штата Монтана, Бозмен, США*

Производные нафтохинона являются перспективными соединениями для разработки противоопухолевых агентов, поскольку они обладают широким спектром биологической активности и могут воздействовать на разные сигнальные пути в опухолевых клетках. Исследования противоопухолевых свойств и механизмов действия производных нафтохинона показали, что они могут действовать как ингибиторы ДНК топоизомераз и Cdc25 фосфатаз, участвующих в регуляции клеточного цикла нормальных и опухолевых клеток [1]. Изоформы Cdc25B и Cdc25C играют важную роль в прогрессии G2/M фаз клеточного цикла, тогда как Cdc25A участвует в переходе G1/S [2]. Cdc25 фосфатазы, по-видимому, играют роль в развитии некоторых злокачественных опухолей человека, включая острый миелоидный лейкоз, и поэтому ингибирование Cdc25 фосфатаз рассматривается как возможная противоопухолевая стратегия [3].

Мы исследовали ряд производных нафтохинона (12 соединений), имеющих заместители в положениях 2 и 3, методом молекулярного докинга в белок Cdc25B (код PDB: 1QB0). Исследуемый сайт связывания расположен рядом с аминокислотными остатками Cys473 и Tyr428. Докинг некоторых производных нафтохинона, в частности шиконина, к этому сайту был проведен ранее [4].

Все активные соединения расположены внутри сайта связывания рядом с остатком Cys473, что благоприятно для переноса электронов с атома серы цистеина на низшую свободную молекулярную орбиталь (LUMO) нафтохинона. Следует отметить, что полученная конформация шиконина согласуется с результатами работы [4] (близость углеводородной боковой цепи лиганда к Cys473 и наличие водородной связи с Tyr428). Кроме того, остаток Arg479 образует Н-связь с гидроксильной группой боковой цепи шиконина. Молекула другого природного нафтохинона – плюмбагина – образует Н-связи с остатками Glu474 и Arg482 благодаря карбонильным группам хинона, а также Н-связь с Arg479 с участием фенольной гидроксильной группы. Сделаны выводы о влиянии расположения лигандов в сайте связывания на возможность выступать в роли ингибиторов Cdc25B.

*Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект номер 4.8192.2017/8.9).*

1. Song, G. Y., Y. Kim, X. G. Zheng, Y. J. You, H. Cho, J. H. Chung, D. E. Sok and B. Z. Ahn, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, 35(3): 291-298.
2. Sur, S. and D. K. Agrawal, *Molecular and Cellular Biochemistry*, **2016**, 416(1-2): 33-46.
3. Brenner, A. K., H. Reikvam, A. Lavecchia and O. Bruserud, *Molecules* **2014**, 19(11): 18414-18447
4. Zhang, S. D., Q. Gao, W. Li, L. W. Zhu, Q. H. Shang, S. Feng, J. M. Jia, Q. Q. Jia, S. Shen and Z. H. Su, *Bmc Cancer*, **2019**, 19.

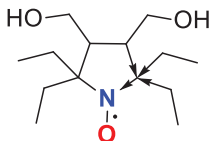
## СТЕРЕОЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ В НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛАХ ПИРРОЛИДИНОВОГО РЯДА

*С.А. Добрынин, Е.В. Зайцева, И.А. Кирилук*

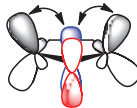
*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, 630090, Россия*

Нитроксильные радикалы широко применяются в качестве молекулярных зондов и меток для изучения различных биологических систем с использованием методов магнитного резонанса (ЭПР, ЯМР).[1,2] Для таких исследований критическое значение имеет устойчивость нитроксильных радикалов к действию биогенных восстановителей и ферментативных систем. Введение объёмных алкильных заместителей в соседние к нитроксильной группе положения позволяет существенно повысить устойчивость этих радикалов,[3] но, как правило, приводит к уширению спектральных линий за счёт сверхтонкого взаимодействия с ядрами атомов водорода заместителей [4] и понижению разрешающей способности методов.

Нами установлено, что константы скорости восстановления нитроксильных радикалов аскорбиновой кислотой коррелируют с зарядом нитроксильного фрагмента, рассчитанным методом анализа натуральных заселённости (НРА). Использование анализа натуральных орбиталей связей (НВО) позволило выявить и оценить структурные факторы влияющие на формирование заряда нитроксильного фрагмента. Показано, что увеличение устойчивости к восстановлению главным образом зависит от индуктивного эффекта боковых заместителей и в меньшей степени от эффекта сверхсопряжения орбиталей  $\sigma$ -связи боковых заместителей с  $p$ - и  $\pi$ -орбиталями нитроксильного фрагмента, который ответственен за возникновение спиновой поляризации атомов водорода и, как следствие, появление констант СТВ.



I-эффект



Эффект  
сверхсопряжения

Полученные результаты позволят более эффективно проводить дизайн нитроксильных радикалов с требуемыми свойствами.

*Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 17-03-01132 и 18-53-76003.*

### Литература

- [1] Roser P. et al. Site-directed spin labeling of proteins for distance measurements in vitro and in cells // *Organic & biomolecular chemistry*. – 2016. – V. 14. – N. 24. – P. 5468-5476.
- [2] Bačić G., Pavićević A., Peyrot F. In vivo evaluation of different alterations of redox status by studying pharmacokinetics of nitroxides using magnetic resonance techniques // *Redox biology*. – 2016. – V. 8. – P. 226-242.
- [3] Jagtap A. P. et al. Sterically shielded spin labels for in-cell EPR spectroscopy: analysis of stability in reducing environment // *Free radical research*. – 2015. – V. 49. – N. 1. – P. 78-85.
- [4] Bobko A. A. et al. EPR and quantum chemical studies of the pH-sensitive imidazoline and imidazolidine nitroxides with bulky substituents // *Applied magnetic resonance*. – 2010. – V. 39. – N. 4. – P. 437-451.

## ЭФИРНОЕ МАСЛО *ARTEMISIAE FRIGIDAE HERBA*: РАЗРАБОТКА СПОСОБА ВЫДЕЛЕНИЯ, КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

Е.П. Дыленова<sup>1,2</sup>, С.В. Жигжитжапова<sup>1</sup>, Т.Э. Рандалова<sup>2</sup>, Л.Д. Раднаева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Байкальский институт природопользования СО РАН

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова»

*Artemisia frigida* Willd. (полынь холодная) представляет собой полукустарничек до 45 см высотой. Данный вид полыни широко распространен на территории Сибири, также, многие ученые относят его к североамериканоазиатскому виду. Полынь холодная – это ценное лекарственное растение, широко применяемое в тибетской (тиб.: *khan-skyu*; корень, лист – *кхам-ба*, корень – *кхам-бий-ца-ва*) и других медицинах (бур.: *сагаан ая*; монг.: *агь*;) при лечении ран, авитаминозов, туберкулезе, нервных расстройств, для регулирования давления, ослабления процессов опухания суставов, а также при головной и зубной болях. Широкий спектр фармакологической активности обусловлен комплексом биологически активных веществ. Ранее компонентный состав эфирного масла *A. frigida* был изучен для образцов из Бурятии, Красноярского, Алтайского края, Казахстана, Монголии, Канады, Китая. Известно, что эфирное масло полыни холодной проявляет бактерицидное, антифунгальное, антигельминтное свойство. Однако ранее не проводился подбор оптимальных условий для максимального выделения эфирного масла и его доминирующих компонентов. Поэтому цель работы состояла в разработке способа выделения эфирного масла из полыни холодной травы, изучении компонентного состава и определении его антимикробной активности.

Образцом для исследования служила полынь холодной трава, собранная в фазу цветения в Иволгинском районе (предгорье Ганзурина хребта) в 2018г. Эфирное масло выделяли методом гидродистилляции. Качественный состав и количественное содержание компонентов эфирного масла определяли методом ГХ-МС на газовом хроматографе Agilent Packard HP 6890 N. Антимикробную активность определяли диско-диффузионным методом. Результат оценивали по наличию или отсутствию зоны задержки роста бактерий (зоны просветления) следующих штаммов: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Для изучения зависимости выхода эфирного масла и доминирующих компонентов от размера частиц, сырье измельчали до 0,5 мм, 1 мм, 3 мм, 7 мм. По результатам анализа выявлено, что наибольший выход эфирного масла получен при экстракции сырья с размером частиц 1 мм (1,17% в пересчете на а.с.с.). Для определения влияния времени экстракции на выход масла сырье измельчали до размера 1 мм и получали эфирное масло в течение 2, 3, 4, 5 и 6 часов. Гидродистилляция в течение 4 ч. приводит к наибольшему выходу масла и составляет 1,45%. Исходя из полученных данных, оптимальными условиями выделения эфирного масла *A. frigidae herba* является степень измельчения сырья 1 мм, продолжительность гидродистилляции – 4ч. Также выявлено, что доминирующие компоненты эфирного масла полыни холодной травы – 1,8-цинеол, камфора, борнеол, борнилацетат, терпинеол-4,  $\alpha$ -терпинеол. Однако, их количественное содержание изменяется в зависимости от условий выделения эфирного масла. Доминирующие компоненты обуславливают антимикробную активность масла. В ходе анализа выявлено, что эфирное масло полыни холодной травы проявляет бактериостатическое действие в отношении штамма *Escherichia coli* (зона просветления – 10 мм), *Staphylococcus aureus* (зона просветления – 15 мм). В отношении *Pseudomonas aeruginosa* бактериостатического действия не наблюдалось.

Таким образом, полынь холодная является перспективным источником получения эфирного масла, обладающим антимикробным действием в отношении *E. coli*, *St. aureus*.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук и гранта № 19-12-0502 ФГБОУ ВО БГУ имени Доржи Банзарова.

## КОНЬЮГИРОВАНИЕ ДИПРОПОКСИ-БАКТЕРИОПУРПУРИНИМИДА С АРГИНИНОМ ИЛИ ЛИЗИНОМ УЛУЧШАЕТ ФОТОДИНАМИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИОХЛОРИНА

***А.В. Ефременко*<sup>1,2</sup>, *Е.Д. Дьякова*<sup>1,3</sup>, *П.В. Островерхов*<sup>3</sup>, *А.В. Феофанов*<sup>1,2</sup>, *М.А. Грин*<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997, Россия*

<sup>2</sup>*Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119992, Россия*

<sup>3</sup>*Российский технологический университет МИРЭА Институт Тонких Химических Технологий им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571, Россия*

Поиск эффективных способов лечения онкологических заболеваний остается одной из приоритетных задач современной медицины и фармакологии. Фотодинамическая терапия (ФДТ) - современная высокотехнологичная и неинвазивная форма терапии, основанная на местном или системном применении фотосенсибилизатора (ФС), который накапливается в опухоли и при локальном облучении светом продуцирует активные формы кислорода, разрушающие раковые клетки. Применение ФДТ ограничивается глубиной проникновения активирующего света в ткани. Поскольку максимум проникновения света в ткани достигается при длинах волн 750 – 900 нм, а вне этого диапазона их прозрачность резко снижается, то современное развитие ФДТ тесно связано с созданием новых высокоэффективных ФС, обладающих интенсивным поглощением в длинноволновой и ближней инфракрасной области света. Такими свойствами обладают производные природных порфиринов - бактериохлорины (максимум поглощения 700-900 нм), разработка, а также биологические исследования которых ведутся в ведущих мировых лабораториях (Pandey et al., 2006; De Pinillos Bayona et al., 2017; Patel et al., 2016; Panchenko et al., 2017; Luz et al., 2018).

Дипропоксид-бактериопурпуринимид (ДБ) – запатентованный бактериохлорин (патент РФ № 2521327) с длинноволновым максимумом поглощения 795 нм в водной эмульсии 1% раствора Кремофора EL (CrEL). Нами было показано, что ДБ способен проникать и накапливаться в липидных каплях в цитоплазме раковых клеток аденокарциномы легкого человека А549 и вызывать фотоиндуцированную гибель клеток в микромолярном диапазоне концентраций. К недостаткам ДБ относятся сильная гидрофобность соединения, что затрудняет препаративную подготовку, и низкая стабильность водоземulsionных растворов ДБ (менее 1-2 суток) (Сапельников и др., 2019).

Одним из решений получения более гидрофильной молекулы стали новые конъюгаты ДБ с аминокислотами, обладающими ярко выраженными свойствами основания, аргинином или лизином (ДБ-Arg и ДБ-Lys соответственно). Установлено, что полученные конъюгаты хорошо растворимы в водной эмульсии CrEL в высокой концентрации, стоковые растворы ДБ-Arg и ДБ-Lys стабильны при хранении не менее месяца. Спектры поглощения и флуоресценции ДБ-Arg и ДБ-Lys совпадают по форме и максимумам со спектрами ДБ в 1% эмульсии CrEL. Обнаружено, что ДБ-Arg и ДБ-Lys накапливаются в цитоплазме раковых клеток А549 и вызывают их фотоиндуцированную гибель. При этом по параметру  $JK_{50}$  (концентрация, вызывающая 50%-ую гибель клеток) ДБ-Arg и ДБ-Lys превосходят ДБ в 4,3 и 8,2 раз соответственно, что обуславливает перспективность их дальнейших исследований в качестве ФС для ФДТ рака.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-04-00854.*

## РАЗРАБОТКА НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ТИОРЕДОКСИНРЕДУКТАЗЫ 1 (TRXR1)

*Д. Жуковский<sup>1</sup>, М. Йованович<sup>2</sup>, А. Подольски-Ренич<sup>2</sup>, И. Домрачев<sup>3</sup>, Р. Залубовскич<sup>3,4</sup>, М. Сечански<sup>5</sup>, С. Глишич<sup>5</sup>, В. Шаройко<sup>1</sup>, Т. Тенникова<sup>1</sup>, Д. Дарьин<sup>1</sup>, М. Пешич<sup>2</sup>, М. Красавин<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

<sup>2</sup>Институт Биологических Исследований "Синиша Станкович", Университет Белграда, 11060 Белград, Сербия

<sup>3</sup>Латвийский Институт Органического Синтеза, Рига, LV-1006 Латвия

<sup>4</sup>Институт Технологии Органической Химии, Факультет Наук о Материалах и Прикладной Химии, Рижский Технический Университет, Рига, LV-1048 Латвия

<sup>5</sup>Лаборатория Биоинформатики и Компьютерной Химии, Институт Ядерных Исследований VINCA, Университет Белграда, п/я 522, 11001 Белград, Сербия

В ходе настоящей работы был синтезирован ряд продуктов четырехкомпонентной реакции Угги, содержащих активированную двойную связь, предположительно способную связывать каталитический селеноцистеиновый остаток тиоредоксинредуктазы 1 (TrxR1), являющейся многообещающей раковой мишенью. Соединения были оценены по их способности ингибировать TrxR1 с использованием клеточного лизата нейробластомы человека (SH-SY5Y), и на основании этого первоначального скрининга шесть наиболее активных соединений (рис. 1) были отобраны для последующего тестирования на рекомбинантном TrxR1 крысы для выявления их микромолярной активности.

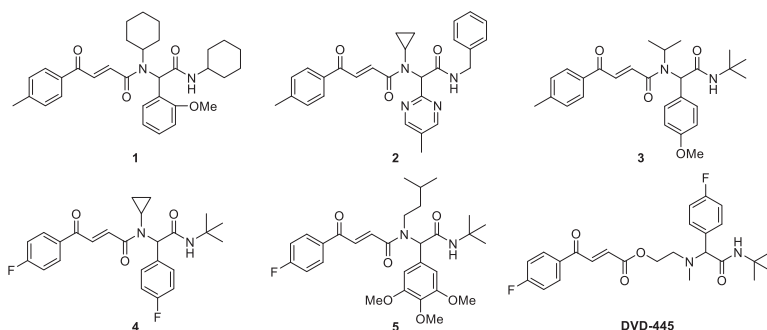


Рисунок 1. Наиболее активные из синтезированных ингибиторов TrxR1

Далее для выбранных соединений была оценена антипролиферативная активность и способность вызывать гибель клеток. По результатам проведенных исследований соединение **DVD-445** обнаружилось наилучшими характеристиками и было выбрано для дальнейшей оптимизации.

Работа была выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 18-515-76001), Министерства Образования, Науки и Технологического Развития Республики Сербия (проект III41031), а также гранта совместной программы ERA.Net RUS plus RUS\_ST2017-309 и Государственного Агентства Развития Образования Латвийской Республики. Мы также благодарим Образовательный ресурсный центр по направлению химия, Ресурсный центр «Магнитно-резонансные методы исследования» и Ресурсный центр «Методы анализа состава вещества» Санкт-Петербургского Государственного Университета за получение аналитических данных.

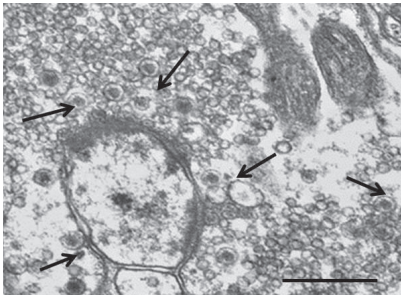
## НЕЙРОПЕПТИДЫ СПОСОБСТВУЮТ УСТАНОВЛЕНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ФЕТАЛЬНОЙ ТКАНЬЮ И МОЗГОМ РЕЦИПИЕНТА

*З.Н. Журавлева<sup>1</sup>, Г.И. Журавлев<sup>2</sup>, Л.В. Шубина<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино;*

<sup>2</sup>*Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино*

Нейротрансплантация представляет собой перспективный биотехнологический подход для лечения нейродегенеративных заболеваний и травм мозга. Необходимым условием для включения нейротрансплантатов в интегративную деятельность мозга реципиента является установление между ними функциональных синаптических связей. Ранее мы показали, что при гетеротопической трансплантации фетальной ткани зубчатой фасции в неокортекс аксоны гранулярных нейронов трансплантатов устанавливают синапсы с несвойственными им в норме клеточными мишенями в неокортексе крыс (Журавлева и др., 2015). Такие aberrантные контакты воспроизводили ультраструктуру синапсов *in situ* и характерный набор синаптических везикул: преимущественно малые светлые пузырьки, содержащие нейромедиатор глутамат, с примесью больших электронно-плотных пузырьков, содержащих нейропептиды. Целью настоящей работы было количественное изучение распределения пептид-хранящих гранул в сформированных ectopических синапсах. Опыты проведены на крысах Вистар. В качестве реципиентов использовали взрослых самцов; донорским материалом служили закладки 18-20 дневных плодов. Трансплантаты развивались в течение 9 мес.



Ультраструктура синаптического контакта, сформированного в неокортексе крысы трансплантированным нейроном зубчатой фасции, представлена на рисунке. Большие нейропептид-содержащие везикулы указаны стрелками. Масштаб: 0.5 мкм.

Количественный анализ синапсов аксонов гранулярных нейронов зубчатой извилины в норме и сформированных в мозге реципиента после трансплантации, показал, что по сравнению с контролем в них были обнаружены большие различия в количестве и распределении больших (до 120 нм) синаптических везикул с электронно-плотным центром, хранящих нейропептидные ко-трансммиттеры. Доля пептидсодержащих везикулов (от общего везикулярного пула) в ectopических синапсах составляла  $5.8 \pm 0.6\%$ , в то время как в контроле - только  $3.3 \pm 0.6\%$ . Концентрация больших плотных везикул около активных зон aberrантных синаптических контактов наблюдалась почти в 7.9 раз чаще, чем в норме.

Известно, что эндогенные нейропептиды содержатся во многих нейронах ЦНС, синтезируются в телах нейронов, упаковываются в большие электронно-плотные пузырьки и транспортируются в синаптические терминалы. Нейропептиды участвуют в нейрональных процессах в качестве ко-трансммиттеров с каким-либо классическим нейромедиатором. Они обычно освобождаются вдали от активных зон, распространяются с помощью объемной передачи и ретроградно модулируют выброс основного медиатора. Роль пептидной ко-трансмиссии в реорганизации нейро-нейрональных связей в мозге позвоночных животных неизвестна. В то же время наши результаты свидетельствуют о том, что пептидные ко-трансммиттеры участвуют в модификации и/или адаптации рецептивных зон нейронов неокортекса для создания функциональных контактов с неадекватными аксональными системами трансплантата. Полученные данные необходимо учитывать при создании трансплантационных технологий для компенсации нарушенных функций мозга из-за различных травм и нейродегенеративных заболеваний.

## УМЕНЬШЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМАХ НА ОСНОВЕ РАМАМ-ДЕНДРИМЕРОВ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ КОНТРАСТНЫХ АГЕНТОВ МРТ

***А.И. Заболотский<sup>1,2</sup>, М.Б. Сокол<sup>2</sup>, Е.Д. Никольская<sup>2</sup>, О.А. Жунина<sup>2</sup>, М.Р. Фаустова<sup>2</sup>, Р.В. Петров<sup>3</sup>, А.Г. Катруха<sup>1</sup>, Н.Г. Яббаров<sup>2</sup>***

<sup>1</sup> *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация.*

<sup>2</sup> *Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, 117149 Москва, Симферопольский бул., Российская Федерация.*

<sup>3</sup> *Институт биоорганической химии им. Шенякина-Овчинникова, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Российская Федерация.*

МРТ с контрастными агентами является одним из наиболее распространённых методов неинвазивной диагностики опухолевых заболеваний. Недостатком низкомолекулярных контрастных агентов является быстрое выведение из кровеносных сосудов. В связи с этим требуется применять более высокие концентрации агентов, что увеличивает стоимость и токсичность процедуры МРТ. Поэтому более целесообразным является использование высокомолекулярных контрастных агентов, например полиамидаминовые (РАМАМ) дендримеры с хелатированными формами гадолиния (Gd (III)). Для повышения селективности контрастирования опухолей можно использовать агенты конъюгированные с такими векторными молекулами, рецепторы которых являются онкомаркерами, как альфа-фетопротеин и эпидермальный фактор роста.

Конъюгаты РАМАМ-ДОТА синтезировали с использованием дендримеров РАМАМ-NH<sub>2</sub> (2-го (G2) и 3-го (G3) поколения) и NHS эфира хелатора ДОТА (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота). Конъюгирование векторных молекул проводилось с помощью водорастворимого карбодимида. После синтеза контрастных агентов определяли такие физико-химические показатели как: размер,  $\xi$ -потенциал, количество конъюгированных групп ДОТА и количество связанного хелатором Gd(III). Специфическое и неспецифическое взаимодействие между клетками и дендримерами тестировали *in vitro* на клеточных линиях MCF-7 (аденокарцинома молочной железы человека) и SCOV-3 (карцинома яичника человека).

Полученные РАМАМ-ДОТА G2 и G3 имели средний диаметр 6 и 18 нм и  $\xi$ -потенциал от +33,8 до -21,8 мВ. Результаты <sup>1</sup>H ЯМР показали уровни конъюгации ДОТА в диапазоне 30-50% от всех свободных -NH<sub>2</sub> групп. По данным атомно-эмиссионной спектроскопии было показано связывание ионов Gd(III) со всеми группами ДОТА. Результаты неспецифических взаимодействий между РАМАМ-ДОТА-Gd(III) и клетками линий MCF-7 и SCOV-3 показали, что дендримеры имеющие более положительный заряд связываются с поверхностью клеток сильнее, чем отрицательно заряженные дендримеры. В то же время отрицательно заряженные дендримеры, конъюгированные с третьим доменом альфа-фетопротеина, показали повышенное специфическое связывание и накопление в клетках линий MCF-7 и SCOV-3.

Таким образом, было показано, что неспецифические взаимодействия РАМАМ-ДОТА-Gd(III) в значительной степени зависят от  $\xi$ -потенциала макромолекулы. Дендримеры с более положительным  $\xi$ -потенциалом неспецифично связываются с клетками из-за отрицательного заряда клеточных стенок. Отрицательно заряженные дендримеры в меньшей степени взаимодействуют с клеточной поверхностью, но в присутствии векторных молекул специфично связываются с опухолевыми клетками.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (№ 18-29-09022 \ 18).*



## ХИРАЛЬНЫЙ СЕЛЕКТОР НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ОЛИГО-И ПОЛИСАХАРИДОВ ДЛЯ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОГО РАСПОЗНАВАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ АТЕНОЛОЛА

*Загитова Л.Р., Никонова Н.А., Зильберг Р.А., Майстренко В.Н.*

*Башкирский государственный университет, г. Уфа*

Вольтамперометрический метод распознавания и определения энантиомеров лекарственных соединений - актуальная и быстро развивающаяся область современной аналитической химии. При разработке энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров основной проблемой является создание хиральной поверхности электрода. В работе в качестве хирального селектора для распознавания и определения энантиомеров атенолола (АТН) изучен композит природных олиго- и полисахаридов – хитозана и циклодекстринов (ЦД). Хитозан является хиральной макромолекулой, но растворимость и недостаточная стабильность пленок хитозана в водных растворах ограничивает его использование в качестве хирального селектора. Поэтому был использован полиэлектролитный комплекс хитозана с натриевой солью сукцинимиды хитозана (ПЭК). Эффективность распознавания возрастает при введении в пленку ЦД, образующих комплексы включения различной устойчивости с энантиомерами АТН. Выбор анализа обусловлен его клинической значимостью. Атенолол - кардиоселективный бета-адреноблокатор, S-энантиомер которого имеет более высокую терапевтическую активность, связанную с подавлением  $\beta_1$ -адренорецепторов, по сравнению с R-энантиомером. Вольтамперометрические измерения проводили в трехэлектродной ячейке с использованием потенциостата/гальваностата AUTOLAB PGSTAT204, в качестве рабочего электрода использовали модифицированные ПЭК-ЦД стеклоуглеродные электроды (СУЭ). С помощью дифференциально-импульсной вольтамперометрии установлено: диапазон рабочих потенциалов –  $0.8 \div 1.2$  В, рН фонового электролита - 9.18 ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \times 10\text{H}_2\text{O}$ ). Изучены аналитические характеристики сенсоров: линейный диапазон –  $8 \div 500$  мкМ с пределом обнаружения до 3 мкМ, наиболее значительные различия между откликами энантиомеров АТН наблюдались для СУЭ/ПЭК- $\beta$ -ЦД. Относительное стандартное отклонение при количественном определении S- и R- АТН в модельных растворах составило  $1.9 \div 3.6$  %. Предложенные сенсоры могут использоваться для вольтамперометрического распознавания и определения энантиомеров атенолола и представляют собой интерес в качестве достаточно простых, селективных и дешевых устройств.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант № 16-13-10257.*



## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОКИСЛЕННОЙ ФРАКЦИИ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА С 4- И 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВЫМИ КИСЛОТАМИ

*Ю.С. Зимин, Г.Г. Кутлугильдина, З.Ф. Рамазанова*

*Башкирский государственный университет*

Известно, что многие азотсодержащие соединения являются лекарственными препаратами. Для придания этим препаратам пролонгирующих свойств и уменьшения вредного побочного действия на организм человека целесообразно использовать природные и синтетические полимерные носители и их модифицированные продукты. В этом отношении интерес вызывает синтетический полимер – поливиниловый спирт (ПВС). Его широко используют в различных отраслях промышленности, в том числе медицине. В медицинской промышленности поливиниловый спирт применяется при изготовлении хирургических нитей, медицинских трубок, перевязочных материалов, пластырей, водорастворимых мазей и т. д. Широкому и многообразному применению поливинилового спирта в медицине способствует его водорастворимость, отсутствие токсичности и полная индифферентность по отношению к тканям живого организма. Дополнительный интерес к поливиниловому спирту обусловлен возможностью использования его низкомолекулярных продуктов, подвергнутых дополнительной функционализации, в качестве полимерной подложки при изготовлении лекарственных препаратов пролонгированного действия.

В связи с изложенным целью настоящей работы явилось изучение взаимодействия окисленной фракции поливинилового спирта (ОФ ПВС) с 4- и 5-аминосалициловыми кислотами (4- и 5-АСК) в водных растворах. Окисленную фракцию ПВС со средней молекулярной массой 4.5 кДа получали путем окисления полимера пероксидом водорода по методике, описанной в работе [1].

Взаимодействие ОФ ПВС с 4- и 5-АСК изучали спектрофотометрическим методом при низких концентрациях исходных реагентов ( $10^{-5}$ - $10^{-4}$  моль/л) в водных растворах. УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре UV-2401 PC фирмы «Shimadzu» (Япония). Было обнаружено, что введение в водные растворы аминсалициловых кислот окисленной фракции поливинилового спирта приводит к спектральным изменениям (сдвигу максимумов поглощения в коротковолновую область и увеличению интенсивностей полос поглощения 4- и 5-АСК), свидетельствующим о наличии межмолекулярных взаимодействий и комплексообразования.

Методом молярных отношений установлено, что в разбавленных водных растворах ОФ ПВС образует с 4-АСК и 5-АСК комплексные соединения состава 1:1, то есть на одну карбоксильную группу окисленной фракции полимера приходится одна молекула 4- или 5-аминосалициловой кислоты. С помощью указанного метода в интервале температур 291-316 К были рассчитаны константы устойчивости (K) образующихся комплексных соединений. Анализ полученных результатов показал, что окисленная фракция поливинилового спирта образует с 4- и 5-аминосалициловыми кислотами достаточно прочные комплексы: значения K в изученном температурном интервале изменяются в пределах  $(1-7) \cdot 10^4$  л/моль. Было найдено, что с ростом температуры устойчивость комплексных соединений уменьшается. Изучение температурной зависимости K позволило определить стандартные значения изменений энергии Гиббса ( $\Delta G^\circ$ ), энтальпии ( $\Delta H^\circ$ ) и энтропии ( $\Delta S^\circ$ ) комплексообразования. Отрицательные значения  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  и  $\Delta S^\circ$  свидетельствуют, соответственно, о самопроизвольности реакций образования комплексов ОФ ПВС...4-АСК и ОФ ПВС...5-АСК, их экзотермичности и отдельных ограничениях свободы вращательных и колебательных движений молекул, возникающих при комплексообразовании.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 19-73-20073.*

### Литература

[1] Зимин Ю.С., Кутлугильдина Г.Г., Мустафин А.Г. // Журнал физической химии. 2016. Т. 90, № 10. С. 1512-1516.

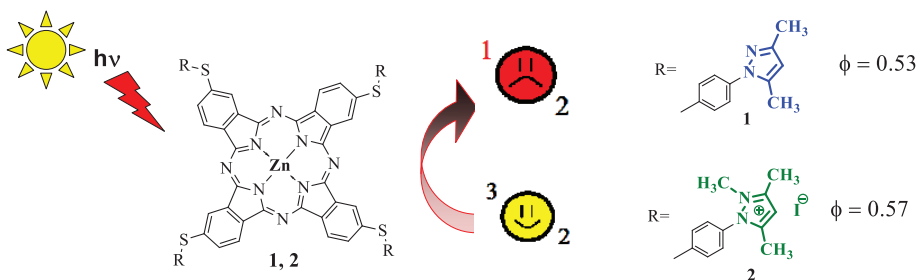
## СИНТЕЗ НОВЫХ КАТИОННЫХ ФТАЛОЦИАНИНОВ ЦИНКА – ПЕРСПЕКТИВНЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ФДТ

А.В. Зиминов, Ю.А. Сидунец, С.М. Рами

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)  
[ziminov@inbox.ru](mailto:ziminov@inbox.ru)

Водорастворимые катионные металлофталочианины представляют интерес как фотосенсибилизаторы для антимикробной фотодинамической терапии, эффективной в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, резистентных к другим антибактериальным препаратам. Наиболее изучены катионные фталочианины, содержащие кватернизованную аминогруппу или пиридиновый гетероцикл. Однако данные по кватернизованным фталочиаминам с другими азотсодержащими гетероциклами практически отсутствуют.

Настоящая работа посвящена синтезу нового водорастворимого тетраиодида тетракис[(2,3,5-триметил-1*H*-пиразолил-1-ил)фенилтио]фталочианина цинка и изучению его фотофизических и фотохимических свойств.



Синтез осуществляли по аналогии с разработанной ранее методикой [1]. Полученный фталочианин цинка **2** обладает высокой растворимостью в полярных растворителях (ДМСО, ДМФ, этанол, метанол, вода). В ДМСО фталочианин цинка **2** находится в мономерной форме, что подтверждается соблюдением закона Бугера-Ламберта-Бера до  $10 \times 10^{-6}$  моль/л. В растворах в ДМСО катионный фталочианин цинка **2** обладает более высоким квантовым выходом синглетного кислорода (0,57) по сравнению с некатионным аналогом **1** (0,53), что может быть связано со специфическим взаимодействием кватернизованного атома азота с неподеленной электронной парой молекулы растворенного кислорода [2]. В смесевом растворителе ДМСО-вода квантовый выход синглетного кислорода достигает максимума 0,77 при концентрации воды 20%, что согласуется с известными данными для незамещенного фталочианина цинка [3]. Первичный анализ фототоксичности показал, что синтезированный фталочианин цинка **2** фотоактивен против грамположительных бактерий *E.Coli* и *Staphylococcus aureus* в концентрациях от  $2 \times 10^{-6}$  моль/л.

Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России (проект № 10.7608.2017/8.9).

[1] A.V. Ziminov, V.K. Mal'tsev, A.A. Sherstyuk, Yu.A. Vikent'eva, N.S. Seravin, S.M. Ramsh // Rus. J. Gen. Chem. – 2018. – Vol. 88, № 8. – P. 1648-1656.

[2] R. Matshitse, N. Nwaji, M. Mananga, E. Prinsloo, T. Nyokong // J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry. – 2018. – Vol. 367. – P. 253-260.

[3] V. Nastasa, A. Pascu, M. Boni, A. Smarandache, A. Staicu, M.L. Pascu // Colloids and Surfaces. A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2016. – No. 505. – P. 197-203.

## РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАТРИЕВОЙ СОЛИ 4-( $\alpha$ -D-ГЛЮКОПИРАНОЗИЛОКСИ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

А.А. Иванов<sup>1</sup>, М.Е. Трусова<sup>1</sup>, И.В. Смирнов<sup>2</sup>, Т.О. Мурашко<sup>2</sup>, Е.В. Иконникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный Исследовательский Томский Политехнический Университет; <sup>2</sup>Независимый ученый

В настоящее время диуретики являются одними из самых широкоприменяемых лекарственных средств. Они находят применение в лечении сахарного диабета, артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, заболеваний мочевыделительной системы, множества других заболеваний и острых состояний [1].

После проведения ряда испытаний среди структурных аналогов арбутина, обнаружено, что фенолгликозиды, проявляют диуретическую активность и не вызывают увеличения суточного клиренса калия. Среди фенолгликозидов наиболее перспективной является натриевая соль 4-( $\alpha$ -D-глюкопиранозилокси)-бензойной кислоты (рис. 1), так как в опытах *in vivo* не приводила к выведению ионов калия [2]. Однако для проведения дальнейших исследований требуется разработка и валидация прямого метода количественного определения содержания натриевой соли 4-( $\alpha$ -D-глюкопиранозилокси)-бензойной кислоты в каждой партии согласно требованиям ГФ XIV [3].

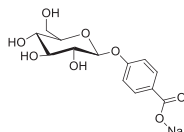


Рис.1. Структурная формула натриевой соли 4-( $\alpha$ -D-глюкопиранозилокси)-бензойной кислоты.

Самым простым, экспрессным и распространенным селективным методом количественного анализа является титриметрический. Преимущества имеют селективные методы количественного анализа, так как они не требуют использования государственного стандартного образца, являются экономически обоснованными, а также не требуют дорогостоящего оборудования. В связи с этим нами были выбраны для исследований кислотно-основные методы титрования в водной среде с индикаторами. Титрование проводили 0,5 н раствором соляной кислоты, в качестве индикатора использовали бромфенол синий, при титровании добавляли этилацетат, для экстрагирования образующейся малорастворимой кислоты.

Разработанная методика была провалидирована согласно требованиям ГФ XIV [3]. Результаты валидации подтвердили пригодность данного метода количественного определения натриевой соли 4-( $\alpha$ -D-глюкопиранозилокси)-бензойной кислоты для дальнейших фармакологических и фармацевтических исследований.

*Работа выполнена в рамках гранта РФФИ №18-33-00365 мол\_а.*

### Литература

1. Wile, D. Diuretics: a review / D. Wile // Ann. Clin. Biochem. — 2012. — Vol. 49. — Iss. 5. — P. 419-431.
2. Смирнов И.В, Мурашко Т.О., Иванов А.А и др. Мочегонная активность натриевой соли 4-( $\alpha$ -бета-d-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты при различных способах введения в эксперименте на крысах // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2016. — № 1. — С. 20-22.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации – 14 изд. М: Медицина, 2018.

# ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ НАНОКОМПОЗИТ СЕРЕБРА НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРА 1-ВИНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА С НАТРИЕВОЙ СОЛЬЮ ВИНИЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ВЫСОКОЙ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*А.А. Иванова<sup>1</sup>, А.И. Емельянов<sup>1</sup>, Т.В. Фадеева<sup>2</sup>, Г.Ф. Прозорова<sup>1</sup>, А.С. Поздняков<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

<sup>2</sup>ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии

На протяжении всей истории инфекционные заболевания являлись самой распространённой угрозой человеческому здоровью. С каждым годом появляются новые штаммы разнообразных бактерий, против которых зачастую эффективны только серебросодержащие препараты, особенно перспективны наночастицы нульвалентного серебра, стабилизированные природными и синтетическими полимерами.

Настоящая работа посвящена синтезу и исследованию новых водорастворимых полимерных серебросодержащих нанокompозитов на основе сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с натриевой солью винилсульфоновой кислоты.

Синтез нанокompозитов проводили путём восстановления ионов серебра боргидридом натрия в водной среде. В качестве стабилизирующей матрицы использовали гидрофильный сополимер 1-винил-1,2,4-триазола с натриевой солью винилсульфоновой кислоты (соотношение звеньев 72 : 28 соответственно), синтезированный в условиях радикального инициирования в среде ДМСО [1].

Полученный нанокompозит представляет собой порошок темно-коричневого цвета, растворимый в воде. Содержание серебра составляет 5.0 %. В электронном спектре появляется полоса плазмонного поглощения с максимумом при 417 нм, что указывает на формирование металлического серебра в наноразмерном состоянии. Согласно данным просвечивающей электронной микроскопии дисперсность наночастиц составляет 3-13 нм. Термическая стабильность полученного нанокompозита составляет 225 °С.

Проведены исследования антимикробной активности полученного нанокompозита методом репликации на музейных тест-штампах, а также на штаммах микроорганизмов, выделенных от больных гнойно-септического центра. Серебросодержащий нанокompозит проявляет больший антимикробный эффект в отношении грамотрицательных штаммов. Минимальные концентрации, подавляющие рост большинства микроорганизмов, составляют: бактериостатическая – от 0.25 до 4 мкг·мл<sup>-1</sup>, бактерицидная концентрация – от 0.5 до 16 мкг·мл<sup>-1</sup>.

Самой чувствительной оказалась неферментирующая бактерия *P. Aeruginosa*: МИК составила 0.25 мкг·мл<sup>-1</sup>, МБК – 0.5 мкг·мл<sup>-1</sup>. Для другой культуры *E. Coli* МИК – 0.5 мкг·мл<sup>-1</sup> и МБК - 1 мкг·мл<sup>-1</sup>. Наиболее высокие значения МИК и МБК (4 и 16 мкг·мл<sup>-1</sup>, соответственно) данный нанокompозит проявил в отношении грамположительного штамма *E. Faecalis*.

Результаты исследований антимикробной активности исходного сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с натриевой солью винилсульфоновой кислоты показали отсутствие эффекта в таком же диапазоне исследуемых концентраций.

Таким образом, проведенные исследования могут быть положены в основу создания новых эффективных препаратов медицинского назначения для лечения инфекционных заболеваний, в том числе в хирургической практике для создания антимикробных покрытий.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-03-00708).*

[1] А.С. Поздняков, Е.А. Секретарёв, А. И. Емельянов, Г. Ф. Прозорова. Гидрофильные функциональные сополимеры 1-винил-1,2,4-триазола с натриевой солью винилсульфоновой кислоты // Известия АН. Сер. хим. 2017, 66 (12), 2293.

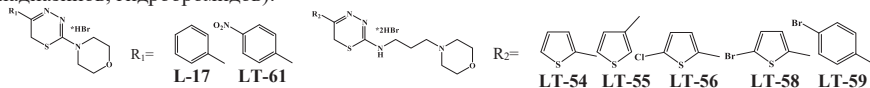
# ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ И АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЕМКОСТИ НОВЫХ 1,3,4-6Н-ТИАДИАЗИНОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

**В.В. Емельянов, Л.П. Сидорова, Т.А. Цейтлер, Д.И. Издисанова, Е.Р. Газизуллина, Е.Л. Герасимова, А.В. Иванова, О.Н. Чупахин**

*Химико-технологический институт, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мура, 19, e-mail: [a.v.ivanova@urfu.ru](mailto:a.v.ivanova@urfu.ru)*

Одним из ведущих механизмов развития диабетических ангиопатий и нейропатии признан оксидативный стресс, в многофакторном патогенезе которого при сахарном диабете играют роль индуцированные гипергликемией генерация активных форм кислорода фагоцитами, гипоксия тканей, инактивация антиоксидантных ферментов при их гликировании. В связи с этим, становится актуальной задача поиска новых противодиабетических средств плеiotропного действия, сочетающих антигипергликемическую, антиоксидантную и антигликирующую активность. Подобное сочетание было ранее установлено в эксперименте для соединений ряда 1,3,4-6Н-тиадиазина [1,2].

Для прогнозирования действия в организме в условиях окислительного стресса нами исследованы *in vitro* антиоксидантные и антирадикальные свойства вновь синтезированных замещенных 1,3,4-6Н-тиадиазинов: LT-54, LT-55, LT-56, LT-58, LT-59 (2-аминопропилморфолино-5-арил- и 2-аминопропил-морфолино-5-гетерил-1,3,4-6Н-тиадиазинов, дигидробромидов), а также соединений L-17 и LT-61 (2-морфолино-5-арил-1,3,4-6Н-тиадиазинов, гидробромидов):



Методом циклической вольтамперометрии электрохимической активности изучаемых соединений зарегистрировано не было. Антиоксидантная емкость (АОЕ) исследована потенциометрическим методом с использованием  $K_3[Fe(CN)_6]$  [3]. АОЕ обладают только три соединения из исследуемого ряда, АОЕ при pH=5 убывает в ряду LT-61 > L-17 > LT-59. Периоды полупревращения ( $\tau_{1/2}$ ) указанных соединений составили 50-75 минут, что значительно превышает  $\tau_{1/2}$  природных антиоксидантов и может представлять интерес с точки зрения их пролонгированного действия.

Антирадикальные свойства соединений исследованы потенциометрическим методом по отношению к пероксильным радикалам [4]. Ингибирующими свойствами обладают все соединения из исследуемой линейки, за исключением LT-55. Периоды индукции изменяются в широком диапазоне, составляют от 5 до 100 минут и убывают в ряду: LT-56 > LT-61 > LT-54 > LT-58 > L-17 > LT-59.

Таким образом, результаты исследования позволяют рекомендовать соединения из класса замещенных 1,3,4-6Н-тиадиазинов для дальнейшего изучения противодиабетической активности.

## Литература

- [1] В.В. Емельянов, Е.А. Саватеева, Л.П. Сидорова, Т.А. Цейтлер, Т.С. Булавицева, И.Ф. Гетте, И.Г. Данилова, Н.Е. Максимова, Н.Н. Мочульская, О.Н. Чупахин, В.А. Черешнев. *Рос. иммунол. журнал.* **2015.** 1-2.487-489.
- [2] В.В. Емельянов, А.В. Иванов, Е.А. Саватеева, Л.П. Сидорова, Т.А. Цейтлер, И.Ф. Гетте, Т.С. Булавицева, И.Г. Данилова, Н.Е. Максимова, Н.Н. Мочульская, О.Н. Чупахин, В.А. Черешнев. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017.** 10.1873-1875.
- [3] A. V. Ivanova, E. L. Gerasimova, Kh Z. Brainina. *Critical Reviews in Analytical Chemistry.* **2015,** 4. 311-322.
- [4] Ivanova, A. V., Gerasimova, E. L., Gazizullina, E. R. *Analytica Chimica Acta.* **2019.** 1046, 69-76.

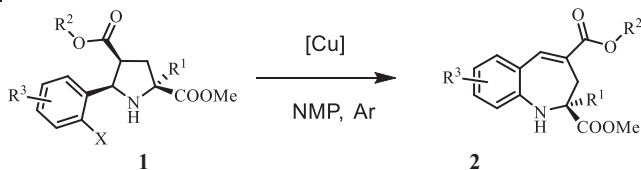
## УЛЬМАН-ПОДОБНОЕ АННЕЛИРОВАНИЕ 5-АРИЛПРОЛИНОВ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЕСЯ РАСШИРЕНИЕМ ЦИКЛА

*П.М. Иванцова, А.А. Кирсанова, М.Н. Соколов, К.В. Кудрявцев*

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, строение 3  
e-mail: polina\_ivanz@mail.ru*

Соединения, содержащие структурный фрагмент 1-бензазепина и его восстановленных аналогов, тетрагидро- и дигидробензазепинов, обладают антигипертензивной, антидепрессантной, антиконвульсантной, антигистаминной активностями. Однако получение функционализированных производных 1-бензазепинов представляет собой нетривиальную задачу. Одним из основных научных направлений нашей исследовательской группы является разработка синтетических методов получения и химической модификации органических соединений, имеющих молекулярный каркас 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты (5-арилпролина) [1]. В процессе изучения реакционной способности эфиров 5-(*o*-галогенарил)пирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **1** в условиях конденсации Ульмана нами были получены новые 2,3-дигидро-1*H*-1-бензазепин-2,4-дикарбоксилаты **2** (Схема 1, Таблица 1).

*Схема 1.*



*Таблица 1.*

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Выход <b>2</b> , %
CH <sub>3</sub>	<sup>t</sup> Bu	H	Br	89
CH <sub>3</sub>	L-ментил	H	Br	80
CH <sub>3</sub>	D-ментил	H	Br	78
CH <sub>3</sub>	<sup>t</sup> Bu	3,4-diOMe	I	76
H	<sup>t</sup> Bu	H	Br	91
H	L-ментил	H	Br	75
H	D-ментил	H	Br	86
H	<sup>t</sup> Bu	3,4-diOMe	I	71

*Работа выполнена при поддержке стипендии Президента Российской Федерации (№ СП-1278.2018.4) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01260\_мод\_а).*

### Литература

[1] Кудрявцев, К. В. Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.16, 02.00.03: защищена 12.04.2017; утв. 26.07.2017 / Кудрявцев Константин Викторович. – М., 2016. – 480 с. – Библиогр.: с. 446–480. <http://www.chem.msu.ru/rus/theses/2016/2016-12-15-kudryavtsev/>

## ОРАНОКАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 5-АРИЛПРОЛИНОВ В ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ РЕАКЦИИ КОССИО

***Д.М. Иванцова, К.В. Кудрявцев***

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет,  
119991, Москва, Ленинские горы, 1, строение 3  
e-mail: polina\_ivanz@mail.ru*

В 2018 году Ф. Коссио с сотр. представили новую органокаталитическую трехкомпонентную реакцию циклизации, в результате которой образуется бициклический каркас октагидро-2*H*-индол-2-она **1**, содержащий три стереогенных центра [1]. Конкурирующим процессом в данных условиях является присоединение по Михаэлю нитростирола к циклическому кетону с образованием соединений **2**. (Схема 1). Высокую степень хемо- и энантиоселективности реакции обеспечивает применение хирального органокатализатора **3**. Полученные нами оптически активные производные 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновой кислоты **4-11** были протестированы в качестве органокатализаторов указанного превращения (Таблица 1). Хемо- и энантиоселективность реакции регулируется введением различных заместителей в *орто*-положение бензольного кольца.

Схема 1.

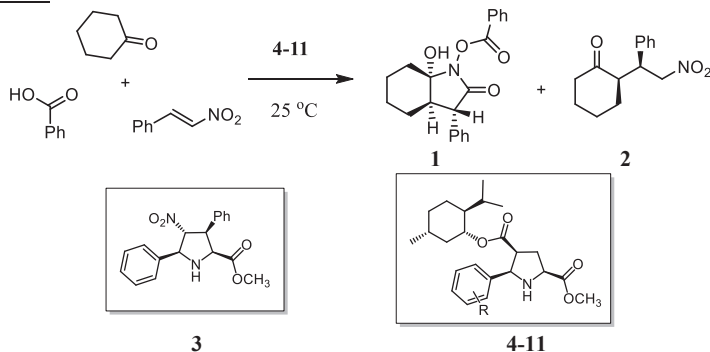


Таблица 1.

Катализатор	R	время, дней	<b>2</b> : <b>1</b>	<i>ee</i> <b>2</b> , %	Выход <b>2</b> , %	<i>ee</i> <b>1</b> , %	Выход <b>1</b> , %
<b>4</b>	H	2	25:1	-62	78	-	-
<b>5</b>	2-Br	6	2:1	-	63	-70	31
<b>6</b>	2-F	3	1:3	+11	20	-44	70
<b>7</b>	2-Cl	4	1:99	-	-	-63	90
<b>8</b>	2-I	3	3.5:1	79	76	-81	22
<b>9</b>	2-CH <sub>3</sub>	6	10:1	-25	70	-	-
<b>10</b>	2-CF <sub>3</sub>	6	1:2	+29	47	-63	37
<b>11</b>	2,6-дихлор	3	1:99	-	-	-7	51

*Работа выполнена при поддержке стипендии Президента Российской Федерации (№ СП-1278.2018.4).*

### Литература

[1] M. de Gracia Retamosa, A. Ruiz-Olalla, T. Bello, A. de Cózar, F.P. Cossío, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 668.

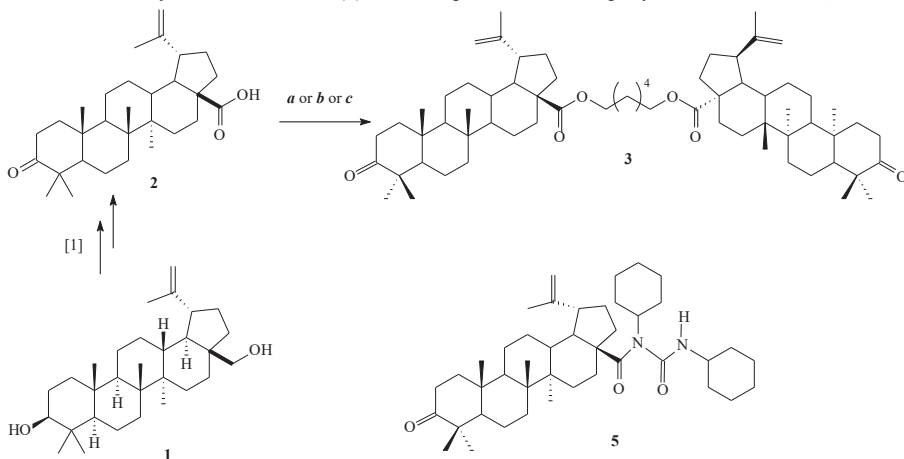
# ПОИСК ОПТИМАЛЬНОГО ПУТИ СИНТЕЗА $\alpha,\omega$ -ДИКЕТОДИЭФИРА С ГЕКСАМЕТИЛЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ ИЗ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В.А. Выдрина, Р.Р. Саяхов, М.П. Яковлева, Г.Ю. Ишмуратов

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН

E-mail: insect@anrb.ru

В работе исходя из бетулоновой кислоты (**2**), доступной из бетулина (**1**), согласно [1], осуществлен поиск оптимального пути синтеза  $\alpha,\omega$ -дикетодиэфира с гексаметиленовым фрагментом (**3**) и являющегося ключевым синтоном для ряда потенциально фармакологически активных O,N-содержащих макрогетероциклов, оксимов и гидразонов. Первый подход представлял собой [2+1]-конденсацию соответствующего хлорангидрида с 1,6-гександиолом (**4**). Второй заключался в этерификации этим же  $\alpha,\omega$ -диолом (**4**) бетулоновой кислоты **2** по Стегличу [2]. Разные варианты этой реакции в присутствии катализаторов: I - 1 экв. Py, II - 10 мол. % DMAP, III - 10 мол. % DMAP и DMAP·HCl, IV - 20 мол. % DMAP и DMAP·HCl, приводили к целевому дикетону (**3**) с выходами 10%, 22%, 36% и 64%, соответственно. Отмечаем, что в первых двух случаях основным продуктом являлась нереакционноспособная N-ацилмочевина (**5**) (табл.1). Наиболее оптимальной (выход эфира **3** – 70%) оказалась [2+1]-конденсация бетулоновой кислоты (**2**) с 1,6-дибромгексаном в присутствии поташа в ДМФА.



a.  $(COCl)_2$ , затем  $HOCH_2(CH_2)_4CH_2OH$  (**4**), Py (10%), b. **4**, DCC,  $CH_2Cl_2$ , катализатор (см. табл 1); c.  $K_2CO_3$ ,  $BrCH_2(CH_2)_4CH_2Br$ , DMF (70%).

Таблица 1

Вариант опыта	Катализатор в реакции <b>b</b>	Выход <b>3</b> , %	Выход <b>5</b> , %
I	1 экв. Py	10	50
II	10 мол. % DMAP	22	38
III	10 мол. % DMAP и 10 мол. % DMAP·HCl	36	24
IV	20 мол. % DMAP и 20 мол. % DMAP·HCl	64	6

## Литература

- Яковлева М.П., Выдрина В.А., Саяхов Р.Р., Ишмуратов Г.Ю. Синтез бетулоновой и бетулиновой кислот из бетулина // *Химия природ. соедин.* – 2018. – № 4. – С. 672-673.
- Neises B., Steglich B. Simple method for the esterification of carboxylic acids // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1978. – V. 17, №7. – P. 522-524.



# СИНТЕЗ НОВЫХ БИЦИКЛО[4.2.1]НОНА-2,4,7-ТРИЕНОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ *in vitro*

***Г.Н. Кадикова, В.А. Дьяконов, Р.Н. Насретдинов, Л.У. Джемилева, У.М. Джемилев***

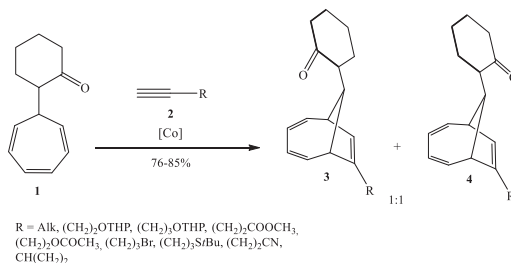
*Институт нефтехимии и катализа РАН, РФ, 450075, Уфа, пр. Октября, 141*

Реакции циклоприсоединения с участием 1,3,5-циклогептатриена и его производных являются одним из перспективных методов конструирования средних циклов, в том числе практически важных бицикло[4.2.1]нонatriенов [1]. Бицикло[4.2.1]нонатовый остов является ключевым структурным элементом важных терпеноидов и их метаболитов (производные медитерранеолов А и В, лонгифолана, секо-лонгифолиндиола), обладающих выраженной противоопухолевой активностью. Поэтому исследования в области разработки эффективных методов синтеза бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов отличаются высокой актуальностью.

Ранее [1-3] нами был получен широкий спектр карбоциклов с использованием реакции Ti-катализируемого циклоприсоединения 1,2-, 1,3-диенов, алкинов, норборна-2,5-диенов,  $\alpha,\omega$ -диалленов и  $\alpha,\omega$ -диацетиленов к 1,3,5-циклогептатриенам.

В развитие исследований по синтезу би- и полициклических соединений на основе 1,3,5-циклогептатриенов мы впервые изучили каталитическое [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединение алкинов к 2-тропилциклогексанону. Обнаружено, что циклоприсоединение терминальных алкинов **2**, в том числе функционально-замещенных, к 2-тропилциклогексанону **1** под действием разработанной нами ранее четырехкомпонентной каталитической системы на основе соединений кобальта [4] приводит к образованию новых бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **3**, **4** с высокими выходами (76-85%) (Схема 1).

Схема 1



Обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* синтезированных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **3**, **4** в отношении опухолевых клеточных линий Нек293, Jurkat, K562 и А549.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10116).*

## Литература

1. В. А. Дьяконов, Г. Н. Кадикова, У. М. Джемилев *Успехи химии*, **2018**, 87 (8), 797-820.
2. U. M. Dzhemilev, G. N. Kadikova, D. I. Kolokol'tsev, V. A. Dyakonov *Tetrahedron*, **2013**, 69 (23), 4609-4611.
3. V. A. D'yakonov, G. N. Kadikova, D. I. Kolokoltsev, I. R. Ramazanov, U. M. Dzhemilev *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 4464-4470.
4. V. A. Dyakonov, G. N. Kadikova, L. U. Dzhemileva, G. F. Gazizullina, I. R. Ramazanov, U. M. Dzhemilev *J. Org. Chem.*, **2017**, 82(1), 471-480.

## СИНТЕЗ И ИОДЦИКЛИЗАЦИЯ 2-(2-БРОМПРОП-2-ЕНИЛ)СУЛЬФАНИЛПИРИДИНОВ

*Е.В. Калита, Д.Г. Ким, В.О. Белов, Е.А. Семькина*

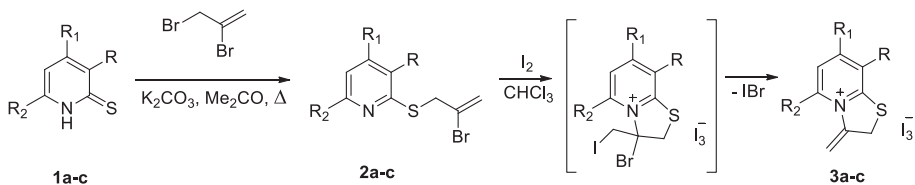
*Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76*

Производные [1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния проявляют анальгезирующую, противовоспалительную, гипогликемическую, антиоксидантную активность и цитотоксичность для клеток карциномы НСТ-116, а также применяются в качестве хелатообразующих лигандов.

В настоящей работе нами осуществлено взаимодействие 2-пиридинтионов **1a-c** с 2,3-дибромпропеном с целью получения неизвестных ранее 2-(2-бромпроп-2-енил)сульфанилпиридинов **2a-c**, которые были подвергнуты реакции электрофильной гетероциклизации под действием иода с образованием 3-метилено-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиниевых систем **3a-c**.

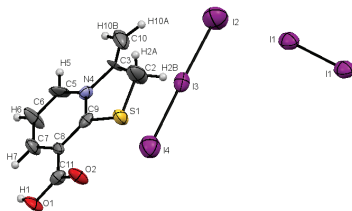
Алкилирование 2-пиридинтиона (**1a**), 4,6-диметил-3-циано-2-пиридинтиона (**1b**) и 2-тиоксо-1,2-дигидроникотиновой кислоты (**1c**) эквимольным количеством 2,3-дибромпропена в системе  $K_2CO_3$ -ацетон протекает по атому серы с образованием неизвестных ранее 2-(2-бромпроп-2-енил)сульфанилпиридина (**2a**), 4,6-диметил-3-циано-2-(2-бромпроп-2-енил)сульфанилпиридина (**2b**) и 2-(2-бромпроп-2-енил)сульфанилникотиновой кислоты (**2c**). При избытке алкилирующего агента в случае с кислотой **1c** образуется продукт диалкилирования – (2-бромпроп-2-енил)-2-(2-бромпроп-2-енил)сульфанилникотинат.

Взаимодействие сульфидов **2a-c** с иодом протекает по схеме реакции галогенциклизации с аннелированием тиазольного цикла, однако, реакция не останавливается на стадии образования полииодида 3-бром-3-иодметил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния, а происходит дальнейшее элиминирование молекулы **IBr** с образованием полииодида 3-метилено-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния **3a-c**.



a: R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H; b: R = CN, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Me; c: R = COOH, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

Строение полученных соединений подтверждено с помощью методов ГХ-МС, ЯМР <sup>1</sup>H и ИК-спектроскопии. Структура полииодида 8-карбоксы-3-метилено-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния (**3c**) доказана методом РСА.



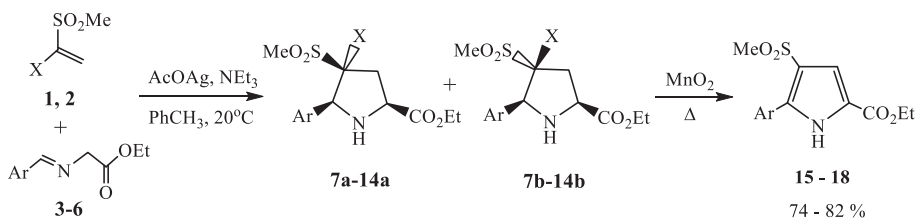
*Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ (Постановление №211 от 16.03.2013 г.), соглашение № 02.A03.21.0011 и в рамках выполнения государственного задания Министерства образования и науки РФ (проект № 4.9665.2017/8.9).*

## ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ АРОМАТИЗАЦИЯ В РЯДУ 4-СУЛЬФОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛИДИНОВ

***В.А. Калязин, П.С. Петров, О.С. Школьникова***

*ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск*

Пирролы являются достаточно важным и распространенным классом гетероциклических соединений. Известно, что сульфонилазамещенных пирролидины обладают значительным синтетическим потенциалом при функционализации в пирролы [1]. Мы обратились к изучению способов получения замещенных пирролов на основе продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения к винил- и 1-бром-винил(метил)сульфонам **1**, **2** азометинилидов, генерируемые *in situ* из арилальдиминов этиловых эфиров глицина **3** – **6**. Взаимодействие осуществляли в толуоле в присутствии ацетата серебра и полутора кратного избытка триэтиламина при 20 °С без доступа света, см. [2]. В каждом случае были получены рацемические смеси этиловых эфиров *цис*-4-метилсульфонил- и *транс*-4-метилсульфонил-*цис*-5-арилпролинов **7a** – **14a** и **7b** – **14b** с существенным преобладанием (85 – 90 %) первых из них по данным ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии, ср. [3]. Полученные рацемические смеси стереоизомеров **7** – **14** без разделения подвергали кипячению в дихлорметане с MnO<sub>2</sub> в течение 20 – 25 ч.



X = H (**1**, **7** - **10**), Br (**2**, **11** - **14**)

Ar = Ph (**3**, **7**, **11**, **15**), 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**4**, **8**, **12**, **16**), 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5**, **9**, **13**, **17**), 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6**, **10**, **14**, **18**)

Ход реакции и состав продуктов контролировали методом ГХ–МС. Продукты очищали кристаллизацией или флеш-хроматографии на силикагеле. Строение пиррол-2-карбоксилатов **15** – **18** надежно установлено при помощи корреляционной ЯМР спектроскопии: наличие пиррольного фрагмента в этих соединениях определяли из анализа <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N HMBC спектров.

### Литература

1. Liu Yan J. Org. Chem. 2017, 82, 4194–4202.
2. В.А. Калязин, П.С. Петров, В.А. Васин и др. Вестник Нижегородского Университета им. Н.И. Лобачевского, 2013. 3, 1, 94–101.
3. K.V. Kudryavtsev, P.M. Ivantcova, A.V. Churakov, et al. Tetrahedron Lett. 2012, 55, 33, 4300–4303.

## ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ХЛОРИНА $E_6$ В СОСТАВЕ БИОСОВМЕСТИМЫХ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ

*И.В. Клименко<sup>1</sup>, А.В. Лобанов<sup>1,2,3</sup>*

*<sup>1</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Москва, Россия; <sup>2</sup>Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва, Россия; <sup>3</sup>Московский педагогический государственный университет, Институт биологии и химии, Москва, Россия; inna@deom.chph.ras.ru*

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – перспективный метод лечения ряда онкологических, офтальмологических и других заболеваний. Развитие данного метода неразрывно связано с созданием новых эффективных и безопасных фотосенсибилизаторов (ФС). К числу перспективных ФС относится хлорин  $e_6$  (водорастворимое производное хлорофилла), обладающий избирательной способностью накапливаться в опухоли и активирующий систему клеточного иммунитета, в том числе, клетки-киллеры, распознающие и уничтожающие раковые клетки. Хлорин  $e_6$  ( $Хe_6$ ) имеет следующие спектральные и энергетические характеристики: максимум поглощения находится в области  $660 \pm 5$  нм, что соответствует области наибольшей оптической прозрачности для биологических тканей, а квантовый выход синглетного кислорода достигает 0.7. Известно, однако, что молекулы  $Хe_6$  образуют агрегаты в водных растворах, что значительно снижает его фотодинамическую активность. С целью оптимизации фотофизических и фармакологических свойств, а также создания новых лекарственных средств, применяемых при ФДТ, в данной работе получены новые супрамолекулярные системы на основе  $Хe_6$  ( $2 \cdot 10^{-5}$  М). Определены также их спектрально-флуоресцентные характеристики, и изучено влияние различных вспомогательных веществ, таких как поли-*N*-винилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ-300), Cremophor<sup>®</sup> (ПЭГ-40), поливиниловый спирт гидролизованый (ПВС), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), бычий сывороточный альбумин (БСА) на спектральные свойства данных систем. Выбор данных вспомогательных соединений объясняется их широким использованием в качестве биологически совместимых веществ, применяемых как часть фармакологических препаратов.

Анализ данных показал, что спектральные изменения во всех представленных системах, связанные с батохромным смещением длинноволновой полосы поглощения ФС и одновременным увеличением интенсивности поглощения, свидетельствуют о взаимодействии молекул  $Хe_6$  с молекулами солюбилизаторов и образовании молекулярных комплексов типа пигмент-пигмент и пигмент-солюбилизатор. Смещение спектра  $Хe_6$  в длинноволновую область повышает проницаемость тканей для видимого света и одновременно снижает поглощение света гемоглобином крови в области 500-600 нм, что играет существенную роль для повышения эффективности ФДТ. Обнаружено также, что добавление в водный раствор хлорина  $e_6$  всех исследуемых вспомогательных веществ, приводит к увеличению интенсивности флуоресценции  $Хe_6$ . Наибольшее увеличение интенсивности флуоресценции наблюдается при добавлении в раствор  $Хe_6$  ПЭГ-40 и ПВП.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о перспективности дальнейших исследований для поиска новых сенсибилизаторов в фотодинамической терапии, а также разработать метод управляемой агрегации для создания лекарственных препаратов для ФДТ, прогнозировать их фотодинамическую активность и целенаправленно исследовать только предположительно эффективные композиции супрамолекулярных систем.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ИБХФ РАН (номер гос. регистрации №01201253304).*

## ВЛИЯНИЕ ВИТАФЕРИНА-А НА ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОДЕЛИ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Д.А. Коваль<sup>1,2</sup>, Н.В. Земская<sup>1</sup>, Е.В. Щеголева<sup>1</sup>, И.А. Соловьев<sup>1</sup>, А.А. Москалев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул.  
Коммунистическая, 28

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО "СГУ им. Питирима Сорочкина", 167001, Россия,  
г. Сыктывкар, Октябрьский пр-т, 5

Все живые организмы подвергаются влиянию абиотических и антропогенных стрессоров, и их жизнеспособность зависит от эффективности механизмов ответа на эти воздействия. В связи с этим возникает интерес к поиску новых лекарственных средств для фармакологической коррекции стрессоустойчивости. Низкая токсичность и общедоступность растительного сырья позволяет рассматривать их в качестве мишеней для разработки таких препаратов. Витаферин-А, витанолид, получаемый из растения *Withania somnifera*, оказывает антиоксидантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, адаптогенное, противоопухолевое и др. действия. Ранее нами показано, что витаферин-А продлевает жизнь *Drosophila melanogaster*. Продление жизни животных в экспериментальных условиях приводит к снижению репродуктивной активности и фекундности, что приводит к снижению качества жизни животных. Поэтому изучили фекундность самок дрозофил после применения витаферина-А в концентрациях 1, 10, 100 мкМ. Установили, что витаферин-А во всех концентрациях повышает плодовитость самок *Drosophila melanogaster* линии *Canton-S*, а также повышает выживаемость потомков, полученных от старых особей. Важной характеристикой качества жизни и жизнеспособности животных также является динамика активности. С возрастом происходит снижение динамики активности до значений близких к нулю в старших возрастах и изменение поведенческих реакций. Так у дрозофилы со старением наблюдается снижение отрицательного геотаксиса – поведенческой реакции, при которой мухи взбираются на стенки мерного цилиндра после падения на дно. В данном исследовании было показано, что витаферина-А не оказывает отрицательного воздействия на двигательную активность самцов и самок *Drosophila melanogaster* линии *Canton-S*.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00086.

## ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ СЕНСОР НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

А.Н. Козицина<sup>1</sup>, А.В. Охохонин<sup>1</sup>, Е. Кац<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Химико-технологический институт, Уральский федеральный университет, 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>2</sup>Department of Chemistry & Biomolecular Science  
Clarkson University, 13699, США, г. Поудем

Иницируемое химическим сигналом высвобождение биомолекул интенсивно изучалось на протяжении десятилетий во многих различных контекстах, в первую очередь для контролируемого высвобождения лекарств и других биомедицинских применений. Среди многих других материалов альгинатные гидрогели вызвали особый интерес из-за их возможного использования в качестве матриц для захвата и контролируемого высвобождения биомолекулярных частиц, включая лекарственные. Недавно был исследован вид альгинатного гидрогеля, сшитого с катионами  $Fe^{3+}$ , для иницируемого химическим сигналом высвобождения захваченных соединений.

В настоящей работе продемонстрирован многоступенчатый биокаталитический каскад, который может быть успешно реализован для иницирования растворения альгинатного гидрогеля на поверхности электрода и сопровождающего его процесса высвобождения, при этом биокаталитические реакции происходят в многослойном полимере (LbL). Этот подход позволяет проводить четыре последовательных биокаталитических реакции в каскаде, активируемых комбинациями четырех входных сигналов химических веществ. Реализованный биокаталитический каскад можно рассматривать как «сеть биокомпьютеров» объединенных логических элементов в рамках недавно разработанного подхода нетрадиционных вычислений, основанного на ферментативно-катализируемых реакциях.

Альгинатный гель, сшитый ионами  $Fe^{3+}$ , эффективно концентрирует биомолекулы (ДНК, белки и другие), которые используются на сегодня для терапии онкологических заболеваний. Разработанная система позволяет высвобождать их в присутствии молочной кислоты, которую в большом количестве вырабатывают опухолевые клетки (эффект Варбурга), таким образом становясь перспективной системой для адресной доставки противоопухолевых препаратов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект № 18-73-00224).*

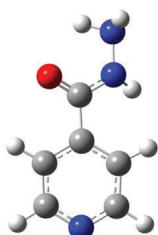
## СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛ ИЗОНИАЗИДА И БЕНЗГИДРАЗИДА ПО ДАННЫМ ГАЗОВОЙ ЭЛЕКТРОНОГРАФИИ И КВАНТОВОЙ ХИМИИ

***И.Н. Колесникова, А.Н. Рыков, И.Ф. Шишков***

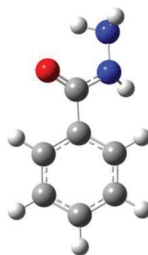
*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет*

Туберкулез – широко распространенное инфекционное заболевание человека в современном мире. Для лечения и профилактики этого заболевания применяются различные лекарственные препараты, например, антибиотики, производные изоникотиновой кислоты или комбинированные средства. Один из наиболее эффективных и широко применяемых препаратов для лечения туберкулеза – изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) и его производные. Однако кроме положительного фармакологического эффекта изониазид обладает и токсическим действием на печень, кардио- и системную гемодинамику, а также на центральную и периферическую нервную систему. Несмотря на это, изониазид до сих пор остается одним из самых действенных препаратов в борьбе с туберкулезом. Среди его основных достоинств следует отметить его доступность, дешевизну производства, относительно легкую переносимость препарата организмом человека. Выявление структурных особенностей молекулы изониазида полезно для поиска аналогов данного препарата, обладающих меньшими побочными эффектами. Особый интерес представляет исследование конформационного состава и геометрии молекулы изониазида.

Методами квантовой химии показано, что за счет вращения гидразидной группы в молекуле изониазида возможно существование четырех конформаций, две из которых являются преобладающими. Соотношение конформеров было оценено при помощи распределения Больцмана. Совместный анализ данных, полученных методом газовой электронографии и квантовой химии, позволил установить, что молекула изониазида не является плоской, угол поворота гидразидной группы относительно плоскости пиридинового кольца составляет порядка 25°. Длины связей в молекуле изониазида, полученные различными методами, отличаются в пределах 0.02 Å. Для газовой и кристаллической фазы выявлены различия в длинах связей C=O, C–N, N–N и N–H, которые можно объяснить образованием в кристалле межмолекулярных водородных связей. Аналогичные результаты были получены при исследовании конформационного состава и структуры молекулы бензгидразида.



изониазид



бензгидразид

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ мол\_а № 18-33-00546\18.*

## ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ КОНТРОЛЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

*М.А. Дмитриенко, Е.О. Коломина, А.М. Иванова*

*ООО “Ассоциация Медицины и Аналитики”*

**Введение:** Оценка и контроль метаболического статуса человека по средствам анализа выдыхаемого воздуха и определения концентрации ацетона в нем, является перспективной методикой коррекции веса. Данный метод имеет перспективу мониторинга здорового обмена веществ, а так же выявление скрытых нарушений и предотвращение развития патологий. Альтернативные методы диагностики предполагают, анализ биологических жидкостей и являются сложно адаптированными для рутинного использования. Представленным на рынке, электронным устройствам, предназначенным для измерения ацетона в выдыхаемом воздухе, характерна высокая стоимость. Существуют более дешевые аналоги, но их диагностическая точность не высока.

**Цель:** Оценка аналитических характеристик индикаторной тест-системы, определяющей ацетон в выдыхаемом воздухе, предназначенной для применения в домашних условиях.

**Материалы и методы:** Устройство приставляет собой легко продуваемую, стеклянную трубку, наполненную индикаторной композицией, чувствительной к ацетону. Индикаторный элемент трубки изменяет свой цвет в ходе реакции от желтого к пурпурному, в зависимости от концентрации ацетона; не восприимчив к парам спирта, влажности и воздуху. Чувствительность тест-системы оценивали при помощи лабораторной модели, имитирующей выдыхаемый воздух. Концентрация ацетона в пробе имитируемого выдоха, контролировалась титриметрическим методом и при помощи электрохимического устройства анализа ацетона.

**Результаты:** Лабораторные исследования показали высокую чувствительность тест-системы к диапазону концентраций. Концентрация ацетона в выдохе человека, соответствует данному диапазону и обусловлена различными метаболическими состояниями организма (Таблица 1). Опираясь на экспериментальные данные, была разработана диаграмма цветового перехода для оценки результата тестирования.

Таблица 1. Зависимость изменения цвета индикаторной тест-системы от смоделированных концентраций ацетона, соответствующих физиологическим состояниям организма человека.

Физиологический статус	Концентрация ацетона в выдыхаемом воздухе, соответствующая физиологическому состоянию, ppm	Характеристика изменения цвета индикаторной тест-системы
Организм сжигает углеводы и сахара	0-1.9	Желтый – темно-желтый
Начало процесса жиросжигания	2-4	Темно-желтый – светло-розовый
Активный процесс жиросжигания	4-7.9	Светло-розовый – розовый
Пищевой кетоз	8-9.9	Розовый – светло-пурпурный
Физический, диетический или «голодный» кетоз	10≤	Светло – пурпурный - пурпурный

**Выводы:** Результаты исследования показали линейную зависимость градиента цветового перехода от концентрации ацетона в анализируемой пробе. Новое колориметрическое устройство, предназначенное для контроля концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе, может быть прекрасной альтернативой электрохимическим устройствам и применяться в домашних условиях самостоятельно. Методология контроля, а также сокращения избыточного веса, разрабатывается на основе применения индикаторной тест-системы.



**ПУБЛИКАЦИИ МАТЕРИАЛОВ ПО БИОРГАНИЧЕСКОЙ,  
БИОМОЛЕКУЛЯРНОЙ  
И МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ НА СТРАНИЦАХ ЖУРНАЛА  
«ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК. СЕРИЯ ХИМИЧЕСКАЯ»**

*Г.Н. Коннова*

*Издательство журнала «Известия Академии наук. Серия химическая»,  
Москва, Россия  
E-mail: izvan@ioc.ac.ru*

Журнал Известия Академии наук. Серия химическая является ведущим периодическим изданием по химии. Международная версия журнала издается под названием Russian Chemical Bulletin. Журнал реферируется и цитируется всеми ведущими реферативными журналами, в том числе SCOPUS и Web of Science. Среди всех российских научных журналов имеет наивысший показатель числа скачиваний полнотекстовых файлов статей. На сайте журнала (russchembull.ru) в свободном доступе размещены содержание номеров, графические рефераты и аннотации статей.

Журнал публикует материалы, содержащие результаты оригинальных исследований, в виде полных статей, кратких сообщений и писем редактору, а также авторские обзоры и прогнозно-аналитические статьи по актуальным вопросам химической науки.

К публикации принимаются материалы по всем направлениям химической науки, в том числе по химии природных соединений, биоорганической и медицинской химии, а также статьи междисциплинарного характера.

Кроме обычных номеров, содержащих материалы по разным направлениям химической науки, журнал выпускает специализированные номера. Специализированные номера по медицинской химии регулярно издаются. В 2019 г. вышел в свет номер по материалам конференций «МОБИ-ХимФарма2018» и «От молекулы к лекарству» (№ 5, 2019).

В ближайшее время планируется выпуск номеров с результатами, по медицинской химии, представленными на IV Российской конференции по медицинской химии с международным участием, МОБИ-ХимФарма2019, химии растительных веществ. Всех авторов, имеющих новый интересный материал, приглашаем принять участие в подготовке этих выпусков.

Хорошо подготовленные статьи выходят в свет через 4 месяца, а письма редактору (экспресс-публикации) – через 2 месяца (работы с участием аспирантов публикуются в первую очередь).

Адрес электронной почты: [incoming@ioc.ac.ru](mailto:incoming@ioc.ac.ru) (для новых статей), телефон: 8 (499) 137-69-97.

## О ВОЗМОЖНОСТЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ CP-MAS $^{13}\text{C}$ ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ В АНАЛИЗЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДОВ

***С.Г. Кострюков, П.С. Петров, В.А. Калязин***

*ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск*

CP-MAS  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия в последние годы находит всё большее применение в исследовании строения целлюлозы и её производных [1,2]. В настоящей работе мы приводим данные о строении ксантана (1), микрокристаллической целлюлозы (2), декстрана сульфата натрия (3), хитозана (4) и альгината натрия (5), полученные с помощью CP-MAS  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии.

Регистрация CP-MAS  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров была выполнена на спектрометре JEOL JNM-ESX400 (9,39 Т, 100,5 МГц) при комнатной температуре с применением техники кросс-поляризации со скоростью вращения 10 кГц в 7 мм роторах из  $\text{ZrO}_2$ . На приведённом ниже рисунке представлены спектры CP-MAS  $^{13}\text{C}$  ЯМР полисахаридов (1-5).

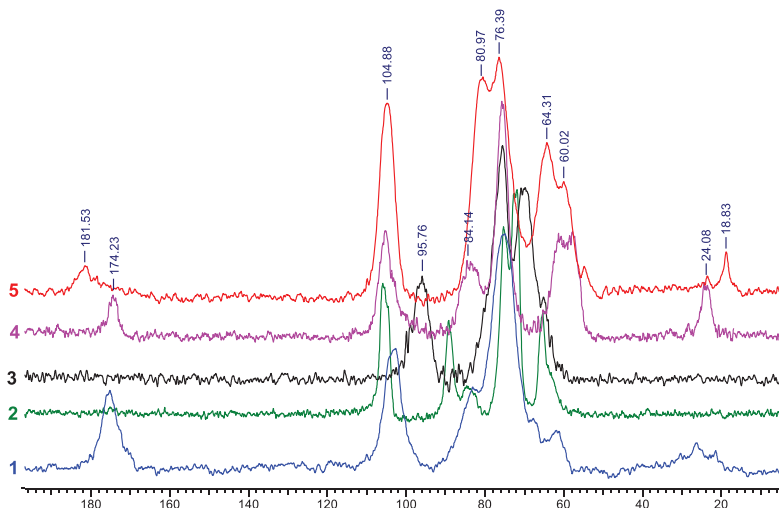


Рис. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  CP-MAS ксантана (1), микрокристаллической целлюлозы (2), декстрана сульфата натрия (3), хитозана (4) и альгината натрия (5).

Как видно из приведенного рисунка, CP-MAS  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектры являются характеристичными для каждого из исследованных полисахаридов и могут с успехом использоваться для их идентификации в фармацевтических композициях.

### Литература

1. S.G. Kostriukov, et all. Chemistry of plant raw material. 2017. N. 4. P. 31-40. 10.14258/jcprn.2017041860.
2. D.M. Pisklak, et all. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2016. Vol. 122. P. 81-89. 10.1016/j.jpba.2016.01.032.

## УЧАСТИЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В МЕХАНИЗМАХ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА Д<sub>3</sub> У ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС НА МОДЕЛИ НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО УМЕРЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

*А.В. Кошкина<sup>1</sup>, Ю.О. Федотова<sup>1,2</sup>, Т.А. Дудниченко<sup>3</sup>, Д.А. Бараненко<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Университет ИТМО, <sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,*

*<sup>3</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова*

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе поведенческих эффектов хронического введения витамина Д<sub>3</sub> у взрослых овариоэктомированных (ОЭ) крыс в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса.

Эксперименты были выполнены на взрослых самках крыс (2,5-3 месяца), подвергнутых тотальной длительной (3 мес.) овариоэктомии (экспериментальная модель менопаузы), идентичной показателям климактерического периода у молодых женщин. Через 3 месяца после операции у взрослых ОЭ была проведена индукция экспериментального аффективного расстройства с помощью методики непредсказуемого умеренного хронического стресса (chronic unpredictable mild stress) в течение 28 дней. На фоне индукции аффективного расстройства часть взрослых ОЭ самок крыс с моделью менопаузы на разных стадиях развития климактерического процесса будет получать ежедневно холекальциферол (витамин Д<sub>3</sub>) в трех разных дозах (в низкой – 1,0 мг/кг, в средней – 2,5 мг/кг и в высокой – 5,0 мг/кг, подкожно) изолированно или в комбинации с низкой дозой 17β-эстрадиола. Депрессивное поведение животных оценивалась в тесте предпочтения сахарозы, тесте Порсолта и тесте «открытое поле». Уровень нейротрофических факторов определяли в гиппокампе (BDNF, NT-3 и NT-4) с помощью ELISA Rat kits (Abcam, China).

Было установлено, что введение витамина Д<sub>3</sub> в высокой дозе (5,0 мг/кг, подкожно) проявляет антидепрессивный эффект у ОЭ крыс в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса, параллельно, повышая уровни BDNF и NT-3/NT-4 в гиппокампе по сравнению с ОЭ крысами с моделью непредсказуемого умеренного хронического стресса (P<0,05). Однако, введение витамина Д<sub>3</sub> в низкой дозе (1,0 мг/кг, подкожно), напротив, повышает выраженность депрессивноподобного поведения у ОЭ крыс по сравнению с ОЭ крысами с моделью непредсказуемого умеренного хронического стресса (P<0,05). С другой стороны, только средняя доза витамина Д<sub>3</sub> (2,5 мг/кг, подкожно) в сочетании с низкой дозой 17β-эстрадиола проявляла антидепрессивный эффект у ОЭ крыс в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса (P<0,05).

Таким образом, эффекты витамина Д<sub>3</sub> зависят от применяемой дозы и сопутствующей гормональной терапии. При этом, в механизмах антидепрессивного эффекта витамина Д<sub>3</sub> участвуют нейротрофические факторы головного мозга.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 16-15-10053 по теме «Изучение роли витамина D в развитии аффективных расстройств у женщин в климактерический период, поиск путей фармакокоррекции» (продление).*

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ВЫСШИХ ГРИБОВ С АНТИФУНГАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ И СПОСОБНОСТЬЮ К ПОДАВЛЕНИЮ БИОСИНТЕЗА СТЕРОЛОВ

*А.С. Тренин, Д.М. Краснопольская, О.П. Бычкова, М.А. Максимова, Н.Р. Альмяшева, А.В. Гольшикин*

*ФГБНУ “Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.Гаузе”, Москва (ФГБНУ “НИИНА”)*

В разработке новых лекарственных препаратов одним из наиболее ценных источников являются биологически активные соединения природного происхождения, поиску которых уделяется самое пристальное внимание [1].

В настоящее время большое внимание уделяется ингибиторам биосинтеза стеролов (ИБС) – большой группе соединений, весьма разнообразных по своей химической структуре и механизму действия. Интерес к ним объясняется в первую очередь тем, что для многих из них, например для статинов – ингибиторов одного из ранних этапов биосинтеза стеролов (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы), характерна высокая гипополипидемическая активность, позволяющая разработать на их основе эффективные средства лечения и профилактики атеросклероза. Ингибиторы поздних (после образования мевалоната) этапов в настоящее время рассматриваются, главным образом, как малотоксичные антифунгальные антибиотики. Ингибиторы как ранних, так и поздних этапов биосинтеза стеролов могут стать основой для разработки новых противоопухолевых и противовирусных лекарственных средств [2].

Долгое время основным источником получения ИБС считали несовершенные грибы. В результате комплекса исследований, проведенных в НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, при изучении штаммов, принадлежащих к видам *Flammulina velutipes* (Curtis) Singer, *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst., *Kuehneromyces mutabilis* (Schaeff.) Singer, *Lentinus edodes* (Berk.) Singer, *Pleurotus ostreatus* (Jacq.) P. Kumm., *P. eryngii* (DC.) Quél. и др. удалось показать, что способность к образованию ИБС имеет значительно более широкое распространение – ею в полной мере обладают также высшие грибы.

Для выращивания штаммов грибов использовали методы погруженного и твердофазного культивирования. Целевые продукты извлекали экстракцией этанолом из биомассы (мицелий и базидиомы) или этилацетатом из фильтрата культуральной жидкости. Выявление ИБС проводили с помощью специально разработанного теста с использованием галофильной бактериальной культуры *Halobacterium salinarum*, обладающей мевалонатным путем биосинтеза стеролов [3]. ИБС выявляли как соединения, подавляющие рост тест-культуры. Препаратом контроля служил ловастатин. Добавление мевалоновой кислоты позволяло разделять выявляемые ингибиторы по механизму действия на ингибиторы ранних и поздних этапов. Одновременно проведенная оценка антибиотической активности с помощью стандартных тест-культур позволила выявить продуценты антифунгальных антибиотиков.

Способность к образованию ИБС, выявленная у всех изученных видов, имела штаммоспецифический характер. У большинства штаммов доминировала способность к образованию ингибиторов поздних этапов биосинтеза стеролов. Для дальнейшей работы отобраны перспективные штаммы базидиомицетов.

[1] Тренин А.С. Методология поиска новых антибиотиков: состояние и перспективы. //Антибиотики и химиотерапия, 2015. Т.60. №7-8. С.34-46.

[2] Тренин А.С. Микробные метаболиты - ингибиторы биосинтеза стеролов, их химическое разнообразие и особенности механизма действия. //Биоорганическая химия, 2013. Т.39. №6. С.633-657.

[3] Тренин А.С. Микробная модель *Halobacterium salinarum* для поиска ингибиторов биосинтеза стеролов. //Антибиотики и химиотерапия 2013. Т.58. № 5-6. С.3-10.

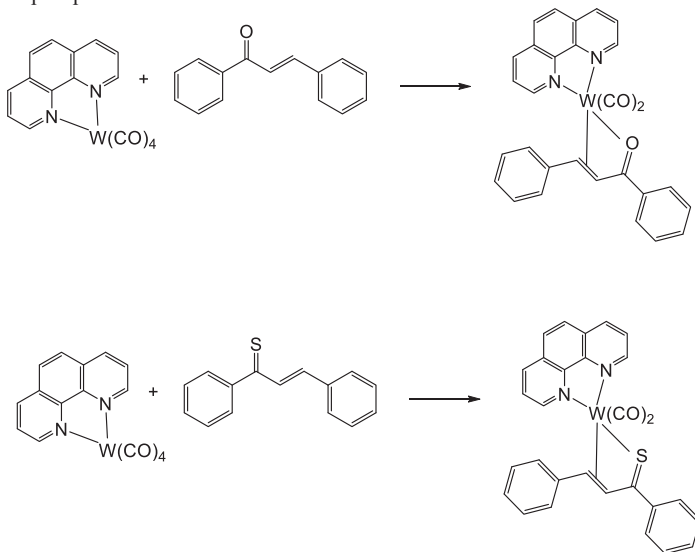
## ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ *o*-ФЕНАНТРОЛИНТЕТРАКАРБОНИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ ГРУППЫ ХРОМА С ГЕТЕРОДИЕНАМИ

*Е.В. Колпакова, А.В. Плотникова, Р.Н. Галимуллин, А.И. Курамыши*

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия  
e-mail: fea\_maro@mail.ru*

Проведено теоретическое исследование энергетических, электронных и геометрических свойств комплексов (гетеродиен)M(phen)(CO)<sub>2</sub> и (гетеродиен)M(phen)<sub>2</sub>, результаты которого говорят о возможности применения фенантролинового лиганда для стабилизации гетеродиеновых структур. Подтверждены перспективы применения фенантролина как «лиганда-свидетеля» для синтеза МОС металлов 6 группы.

Разработан метод получения стабильных комплексов нульвалентных хрома, молибдена и вольфрама, содержащих в координационной сфере *o*-фенантролин и четыре молекулы монооксида углерода. Показано стабилизирующее влияние *o*-фенантролина на связывание гетеродиена с комплексообразователем и повышение растворимости гетеродиен(*o*-фенантролин)ди-карбонильных комплексов вольфрама по сравнению с гетеродиентетракарбонильными.



В предварительных экспериментах показано, что внутрисферные нуклеофильные реакции присоединения гидрофосфорильных соединений (ГФС) к гетеродиенам в составе гетеродиен(*o*-фенантролин)дикарбонильных комплексов вольфрама протекают с образованием продукта присоединения по связи C=X гетеродиена, который не перегруппировывается в формальный продукт присоединения по связи C=C, как это свойственно для реакций ГФС халконами или тиоксохалконами вне координационной сферы переходного металла.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-33-00445.*

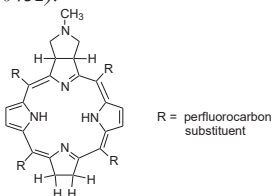
## ФТОРИРОВАННЫЕ БАКТЕРИОХЛОРИНЫ КАК ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ В ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ ЭМУЛЬСИЯХ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА

А.А. Маркова<sup>1</sup>, Е.В. Беляева<sup>1</sup>, А.Н. Атаева<sup>2</sup>, С.В. Курков<sup>3</sup>, А.А. Штиль<sup>4</sup>, Н.Д. Чкаников<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук; <sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова; <sup>3</sup>Московский физико-технический институт; <sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина

Перспективным направлением развития метода фотодинамической терапии (ФДТ) является использование фторуглеродных эмульсий [1]. Обладая повышенной кислородной емкостью, они способствуют увеличению эффективности ФДТ, а в случае гипоксии - создают принципиальную возможность применения этого метода для инициации гибели клеток, накопивших фотосенсибилизатор (ФС), в частности, опухолевых. Для достижения растворимости ФС в перфторуглероде мы вводим в его структуру фторные заместители. Ранее нами были охарактеризованы фторуглеродные эмульсии с ФС порфиринового ряда. Такие эмульсионные системы показали субмикромольную фотодинамическую активность на различных линиях опухолевых клеток человека (карцинома толстой кишки человека, карцинома молочной железы человека) при практически отсутствующей темновой цитотоксичности до 50 мкМ при 72-часовой инкубации клеток с эмульсиями [2]. Дизайн новой структуры ФС проводили с учетом следующих необходимых свойств: поглощение света в ближней ИК-области, растворимость во фторуглеродах (в частности, в перфтордекалине). Бактериохлорины в настоящее время являются ФС третьего поколения для ФДТ рака. Они эффективно поглощают в ближнем ИК-диапазоне (700-800 нм), что позволяет повреждать клетки, накопившие ФС, на большей глубине в тканях по сравнению с возможностями применения ФС 1 и 2 поколений. Синтез таких несимметричных фторированных бактериохлоринов осуществляли исходя из соответствующих хлоринов по реакции с тозилгидразином в присутствии карбоната калия в пиридине. Темновая цитотоксичность новых бактериохлоринов в культуре *in vitro* практически отсутствует, а фотоиндуцированная гибель выявляется при субмикромольных концентрациях в условиях, аналогичных исследованным порфиринам. Спектральные характеристики полученных соединений позволяют достигать фотовозбуждения для инициации гибели опухолевых клеток, а растворимость в перфторуглеродах позволяет реализовать технологию приготовления фторуглеродных эмульсий на их основе для продолжения биологических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-315-00432).



1. Scheer A., Kirsch M., Ferenz K.B. Perfluorocarbons in photodynamic and photothermal therapy // *J Nanosci Nanomed.* 2017. Т. 1. № 1. С. 21–27.
2. Belyaeva E. V., Markova A.A. et al. Novel Fluorinated Porphyrins Sensitize Tumor Cells to Photodamage in Normoxia and Hypoxia: Synthesis and Biocompatible Formulations // *Anticancer. Agents Med. Chem.* 2018. Т. 18. № 4. С. 617–627.

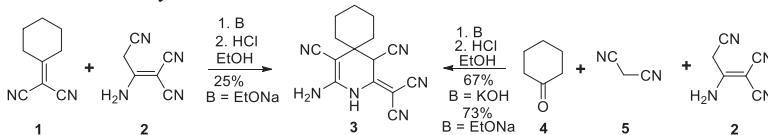
## СИНТЕЗ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ ПО РЕАКЦИИ МАННИХА 2-АМИНО-4-(ДИЦИАНОМЕТИЛ)-3-АЗАСПИРО[5.5]УНДЕКА-1,4-ДИЕН- 1,5-ДИКАРБОНИТРИЛА

*А.О. Курскова<sup>1</sup>, К.А. Фролов<sup>1,2</sup>, С.Г. Кривоколыско<sup>1,2</sup>, В.В. Доценко<sup>3,4</sup>*

<sup>1</sup>Луганский национальный университет имени Владимира Даля, Луганск, <sup>2</sup>Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, <sup>3</sup>Кубанский государственный университет, Краснодар, <sup>4</sup>Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь

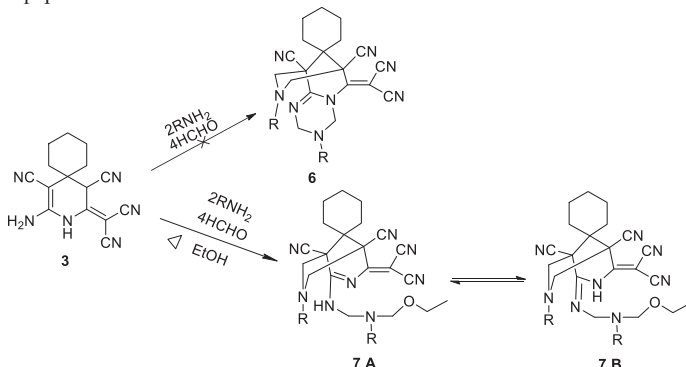
Реакция аминометилирования с гетероатомными субстратами является весьма популярным подходом к построению самых разнообразных гетероциклических систем. В соответствии с фокусом наших научных интересов ранее в качестве основных исходных субстратов для аминометилирования нами были выбраны производные малонитрила - циантоацетамид, цианоацетамид, цианоселеноацетамид. Димер малонитрила и его производные имеют широкое применение в органической химии.

Нами было изучено взаимодействие циклогексилиденмалонитрила **1** с димером малонитрила **2** в присутствии этилата натрия или гидроксида калия в этаноле. Показано, что в условиях основного катализа с подкислением соляной кислотой данная реакция приводит к образованию соединения **3** с выходом 25% (в случае EtONa); при взаимодействии циклогексанона **4**, малонитрила **5** и димера **2** продукт **3** получен с выходами 67% и 73% в зависимости от используемых оснований.



Дальнейшее взаимодействие соединения **3** в условиях реакции Манниха - с избытком формальдегида и 2.3 кратным избытком различных первичных аминов при непродолжительном кипячении (2-3 мин.) в EtOH, приводит к образованию не ожидаемых триазиновых производных **6**, а к образованию соединений **7** с выходами 25-90% в виде мелкокристаллических порошков желтоватых оттенков.

Строение соединений **3** и **7** подтверждено данными ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии, ИК-спектрофотометрии, а также элементного анализа. Соединения **7** по данным РСА в кристаллической форме находятся в виде таутомеров А, а в растворах ДМСО-D<sub>6</sub> – в смеси с таутомерной формой Б.



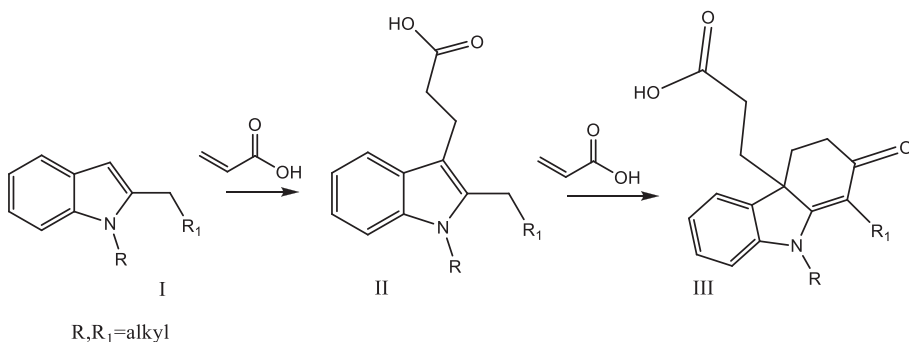
B = KOH; EtONa; R = Ar, Het, Alk

## СИНТЕЗ 3,4,4А,9-ТЕТРАГИДРО-2Н-КАРБАЗОЛОНОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ 2-АЛКИЛИНДОЛОВ С АКРИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ

С.Н. Лавернов, А.Ю. Симонов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им.  
Г.Ф.Гаузе», 119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 11, satory@mail.ru

Реакция незамещенных по 2 и 3 положениям индолов с акриловой кислотой является хорошо известным методом получения индолил-3-пропионовых кислот [1], однако, нами показано, что при реакции 2-алкилиндолов (I) с акриловой кислотой, в тех же условиях, 2-алкилиндол-3-пропионовые кислоты (II) не являются конечным продуктом реакции, а присоединяют еще одну молекулу акриловой кислоты, приводя к образованию 3-(9-алкил-2-оксо-3,4,4а,9-тетрагидро-2н-карбазол-4а-ил)пропионовых кислот (III). Полученные соединения представляют собой новый тип производных индола, потенциально интересных в плане изучения биологической активности.



*Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда  
(проект №16-15-10300-П).*

### Литература

1. G. Hart, K. T. Potts *J. Org. Chem.* 1962, 27,8, 2940-2942



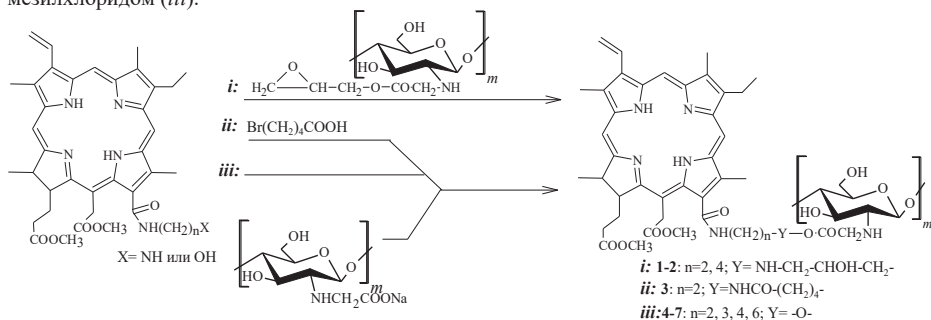
# КОВАЛЕНТНАЯ ИММОБИЛИЗАЦИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХЛОРИНА $e_6$ НА ХИТОЗАН

*Е.А. Ларкина, Н.А. Короткова, А.М. Иванова*

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Москва  
e-mail: larkina\_ea@miht.ru

Фотодинамическая терапия - это один из современных методов, который активно применяется для лечения не только онкологических, но и инфекционных заболеваний, а также воспалительных процессов и дерматологических проблем. Для терапевтического эффекта необходимы фотосенсибилизатор, свет с длиной волны, поглощаемой фотосенсибилизатором, и кислород. В результате сочетания этих трех компонентов образуются активные формы кислорода, количество которых обуславливает эффективность терапевтического действия. Эффективность метода напрямую зависит от количества фотосенсибилизатора в месте действия и, соответственно, от его растворимости в биологических средах и способности преимущественно накапливаться в облучаемой области. Одним из способов повышения эффективности доставки фотосенсибилизаторов является использование носителей, в качестве которых могут выступать полимеры, в частности, такие природные полимеры, как хитозан. Интерес к данному природному полисахариду обусловлен его биосовместимостью, биodeградируемостью, низкой токсичностью, а также обнаруженными антимикробным, иммуномодулирующим и противоопухолевым действием [1].

В данной работе мы проводили ковалентную иммобилизацию на хитозан хлорина  $e_6$  – фотосенсибилизатора хлоринового ряда, который является действующим веществом ряда препаратов, применяемых в клинической практике при фотодинамической терапии как в России, так и за рубежом. Для повышения растворимости в воде и введения функциональной группы, обеспечивающей ковалентное связывание, проводили N-карбоксиметилирование хитозана с получением натриевой соли N-карбоксиметилхитозана (N-CMC). Было использовано три подхода при иммобилизации производных хлорина  $e_6$  на N-CMC (см. схему): путем присоединения через спейсерные группы, такие как эпихлоргидрин (*i*) и бромвалериановая кислота (*ii*), и с помощью активации гидроксильной группы в составе производных хлорина  $e_6$  мезилхлоридом (*iii*).



## Схема

Наибольшая эффективность иммобилизации была получена при использовании бромвалериановой кислоты в качестве спейсера (массовое содержание хлорина составило около 37%).

## Литература

1. Vinsova J., Vavrikova E. Chitosan derivatives with antimicrobial, antitumor and antioxidant activities / Current pharmaceutical design. – 2011. – Vol. 17, No 32. – p. 3596-3607.

## АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ГАЛАКТОЗОСОДЕРЖАЩИМИ ПОЛИСАХАРИДНЫМИ МАТРИЦАМИ

*М.В. Лесничая, Б.Г. Сухов, Б.А. Трофимов*

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, E-mail: mlesnichaya@mail.ru*

Селен является важнейшим биогенным элементом. Он входит в состав селенопротеинов выполняющих в организме целый комплекс жизненно-важных функций, среди которых особую важность имеет функция антиоксидантной защиты клеток от действия ряда агрессивно направленных свободных радикалов. Вследствие этого, мероприятия по профилактике селенодефицита являются чрезвычайно актуальными. Высокая токсичность неорганических форм селена лимитирует возможность их биологического применения и стимулирует поиск менее токсичных его источников. В качестве альтернативы на сегодняшний день представляется возможным использование наночастиц элементного селена ( $Se^0HЧ$ ), которые, согласно ряду исследований обладают низкой токсичностью наряду с высокой биологической, в частности чрезвычайно важной антиоксидантной активностью.

Водорастворимые гибридные нанокомпозиты, состоящие из  $Se^0HЧ$  размером 1.5-30.0 нм стабилизированных галактозосодержащими полисахаридами - арабиногалактаном, галактоманнаном и каппа-каррагинаном синтезированы мягким окислением селенид-анионов предварительно сгенерированных из элементного bulk-селена в основном-восстановительной системе "гидразингидрат-щелочь). Структура и состав полученных композитных материалов охарактеризована комплексом современных физико-химических методов исследования (ИК-спектроскопия, ПЭМ, СЭМ, РФА, оптическая и люминесцентная спектроскопия).

Экспериментально установлено, что исходные арабиногалактан, галактоманнан и каппа-каррагинан в интервале концентрации 0.25-9.0 мг/мл (интервал концентраций при которой водорастворимые свойства данных полисахаридов сохранены) практически не оказывает на ингибирующего влияния в отношении свободных радикалов ДФПГ<sup>-</sup> и АБТС<sup>+</sup>, что характеризует данные полисахариды как вещества с крайне низкой антирадикальной активностью. Тогда как нанобиокомпозиты селена на их основе в тех же концентрациях проявили выраженное антирадикальное действие (до 50 %). Увеличение количественного содержания  $Se^0HЧ$  в составе нанокомпозитов с 0.3 до 3.0 % сопровождалось снижением величины  $IC_{50\%}$  с 9.3 до 2.5 мг/мл и с 2.3 до 0.83 мг/мл в отношении ДФПГ и АБТС соответственно, что подтверждает непосредственное участие селена в реакциях их ингибирования.

Обнаружено, что увеличение среднего размера  $Se^0HЧ$  сопровождается незначительным повышением величины количества молей селена необходимых для достижения 50 % нейтрализации свободных радикалов. Наиболее вероятно, данная закономерность обусловлена менее выраженной антиоксидантной активностью у наночастиц большего размера, присутствующих в образцах с повышенным содержанием селена в их составе. Учитывая низкое содержание селена в составе нанокомпозита (0.3-3.0 %), а также итоговое соотношение молей субстрата и свободного радикала можно заключить, что обнаруженные величины антиоксидантной активности полученных нанокомпозитов сопоставимы с таковыми для известного антиоксиданта – аскорбиновой кислоты.

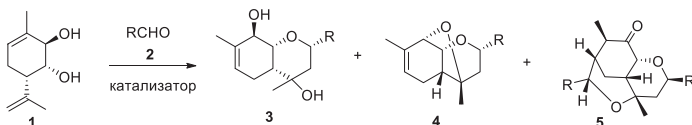
Таким образом, с использованием стабилизирующего потенциала природных биосовместимых галактозосодержащих полисахаридов нами синтезированы водорастворимые агрегативно-устойчивые нанокомпозиты элементного селена обладающие выраженной антиоксидантной активностью в отношении свободных радикалов АБТС и ДФПГ.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 18-75-00080.*

## СИНТЕЗ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕКСАГИДРО-2H-ХРОМЕНА НА ГАЛЛУАЗИТЕ

**Н.С. Ли-Жуданов<sup>1,2</sup>, И.В. Ильина<sup>1</sup>, О.В. Ардашов<sup>1,2</sup>, А.В. Подтуркина<sup>1,2</sup>, Ю.М. Ярохович<sup>3</sup>,  
А.Ю. Сидоренко<sup>3</sup>, К.П. Волчо<sup>1,2</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>, В.Е. Агабеков<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский Институт Органической Химии СО РАН, 630090, пр. Академика Лаврентьева 9, Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>Новосибирский Государственный Университет, 630090, ул. Пирогова 2, Новосибирск, Россия; <sup>3</sup>Институт Химии Новых Материалов НАН Беларуси, 220141, ул. Франциска Скорины 36, Минск, Беларусь



Селективная модификация природных соединений - один из наиболее важных способов разработки и поиска новых биологически активных веществ различных структурных типов.

Недавно мы обнаружили, что соединения с гексагидро-2H-хроменовым остовом **3**, полученные взаимодействием монотерпеноида диола **1** с различными ароматическими, алифатическими и гетероароматическими альдегидами **2** на монтмориллонитовой гле К10, обладают высокой анальгетической активностью в тестах *in vivo* на мышах [1-4].

В данной работе мы использовали кислотно-модифицированные нанотрубки галлуазита, полученные обработкой коммерчески доступного галлуазита 5% раствором соляной кислот [5]. Реакция между диолом **1** и рядом альдегидов на данном катализаторе протекала при комнатной температуре в течение 24 часов без растворителя. Использование галлуазита позволило существенно увеличить выходы целевых продуктов **3** и повысить селективность образования *S*-диастереомера по сравнению с глиной К10.

Альдегид	Выход, %			
	Катализатор	<b>3</b> ( <i>S</i> -: <i>R</i> -)	<b>4</b>	<b>5</b>
деканаль	К10	60 (1:1)	-	-
	галлуазит	79 (1.9:1)	-	-
5-Вг-тиофен-2-карбальдегид	К10	47 (1.3:1)	-	-
	галлуазит	56 (1.5:1)	-	-
сиреневый альдегид	К10	26 (2:1)	-	8
	галлуазит	58 (7.5:1)	-	следы
2,4,5-тримет-оксibenзальдегид	К10	39 (2:1)	15	-
	галлуазит	53 (3.6:1)	5	-

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-53-04005 Бел\_мол\_а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х19РМ-002).

[1] I. Il'ina, et al, *Med Chem Res*, **2017**, 26, 1415

[2] A.V. Pavlova, et al, *Chem Nat Compd*, **2016**, 52, 813

[3] I. Il'ina, et al, *Med. Chem. Res*, **2014**, 23, 5063

[4] O. Mikhachenko, et al, *Med. Chem. Res*, **2013**, 22, 3026

[5] A.Yu. Sidorenko, A.V. et al, *J. Catal*, **2019**, 374, 360

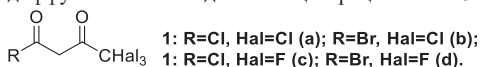
## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ 4,4,4-ТРИГАЛОГЕНБУТАН-1,3-ДИОНОВ

***Н.Ю. Лисовенко, С.Ю. Баландина, Е.Р. Насибуллина, Е.П. Козлова, О.В. Мышкина***

*Пермский государственный национальный исследовательский университет,  
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева, 15, [lisovn@mail.ru](mailto:lisovn@mail.ru)*

В последние десятилетия отмечается значительный рост резистентности к антимикробным препаратам. В структуре кожной патологии грибковые поражения кожи продолжают удерживать лидирующую позицию. Появление устойчивых штаммов повышает частоту случаев неэффективного лечения, а также риск развития осложнений и смертности [1].

Ранее нами было показано, что 1-замещенные 4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионы проявляют антифоцицидную и противомикробную активности [2]. В продолжение наших работ по поиску веществ, обладающих противомикробной активностью, был расширен ряд 1-замещенных 4,4,4-тригалогенбутан-1,3-дионов и проведено исследование их активности в вазелиновом масле диско-диффузионным методом в концентрациях 1% и 3% (таблица 1).



*Таблица 1. Определение чувствительности диско-диффузионным методом к растворам соединений 1a-d в вазелиновом масле*

Шифр соединения	Антибактериальная активность							
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Salmonella enteritidis</i>	
	1%	3%	1%	3%	1%	3%	1%	3%
<b>1a</b>	27,3±0,51	31,3±1,03	13,3±0,51	15,3±0,51	0	0	24,6±0,51	28,6±1,03
<b>1b</b>	25,6±0,51	25,6±0,51	11,0±0,89	11,6±0,51	0	0	22,6±1,03	25,6±1,03
<b>1c</b>	50,0±0	50±0	24,0±1,54	29,3±0,51	10,3±0,51	13,6±0,51	50,0±0	50±0
<b>1d</b>	41,0±0,89	50,0±0	20,3±0,51	23,0±0,89	10,3±0,51	12,3±0,51	42,6±0,51	45,0±0
	Антифунгальная активность							
	<i>Candida albicans</i>		<i>Candida krusei</i>		<i>Aspergillus fumigatus</i>		<i>Aspergillus niger</i>	
	1%	3%	1%	3%	1%	3%	1%	3%
<b>1a</b>	22,3±2,25	31,6±1,36	13±1,54	17±0	9,6±0,51	15,3±1,36	8,0±1,54	14,3±1,86
<b>1b</b>	17,3±0,51	17,3±0,51	9,6±0,51	9,6±0,51	7,3±1,03	13,0±0,89	7,3±1,03	12,0±0,89
<b>1c</b>	50±0	50±0	32,6±2,25	50±0	35±0	50±0	45±0	50±0
<b>1d</b>	50±0	50±0	36,3±1,36	45±0	20,6±1,03	45±0	17,6±2,25	45±0

Использование чашечного диско-диффузного метода определения противомикробной активности соединений позволило определить зоны отсутствия роста культур. Анализ полученных результатов, представленных в таблице, показал, что к соединениям (содержащих CF<sub>3</sub>-группу) микроорганизмы оказались более чувствительными. Однако бактериальные клетки оказались более резистентными к растворам соединений. Подавление роста *E. coli* и *Ps. aeruginosa* от воздействия обеих концентраций соединений было значительно ниже, в сравнении с другими микроорганизмами. Наиболее высокую антифунгальную активность проявили 1% растворы соединений **1c** и **1d**. Подавление роста дрожжевых клеток *C. albicans* и *C. krusei* наблюдалось в диапазоне 32,6 – 50,0 мм. Фунгицидное действие в максимальных значениях 45–50 мм обнаружено при использовании 3% раствора соединений **1c** и **1d** в отношении плесневых грибов *A. fumigatus* и *A. niger*. Таким образом, исследованные растворы соединений **1c** и **1d** являются перспективными для дальнейшего углубленного изучения с целью создания новых противогрибковых препаратов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 17-43-590653).*

[1] Веселов А.В. Проблемы медицинской микологии. 2015,17 (4), 18;

[2] Лисовенко Н.Ю., Чемадунов Д.Г., Баландина С.Ю., Махмудов Р.Р. // Хим.-фарм. журнал. 2017. 51 (3). 29.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО С ИНДИЕМ-111: ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

А.О. Малышева, Г.Е. Кодина, О.Е. Клементьева, Е.А. Лямцева, Н.А. Таратоненкова,  
К.А.Лулева

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России,  
Россия, 123182, Москва, ул. Живописная, 46,  
e-mail: [an-malysheva@yandex.ru](mailto:an-malysheva@yandex.ru)

В последние годы наблюдается возобновление интереса к применению меченых различными радионуклидами аутологичных лейкоцитов человека в диагностике воспалительных заболеваний. Этот метод применим для визуализации различных диффузных воспалительных процессов, среди которых: колиты, эндокардиты, панкреатиты, остеомиелиты, отторжение алло- и гетеротрансплантатов. Для наблюдения за динамикой развития патологического процесса и оценки терапевтического ответа требуется выполнение повторных ОФЭКТ исследований, что требует наличия радиофармацевтического лекарственного препарата на основе гамма-излучающего радионуклида, подходящего по своим ядерно-физическим характеристикам для выполнения ОФЭКТ и достаточным периодом полураспада. Всем этим требованиям наилучшим образом отвечает индий-111 (энергия гамма-квантов 171,28 кэВ, период полураспада 2,8 сут.).

Поскольку готовым лекарственным средством являются аутологичные лейкоциты пациента, меченные радиофармацевтическим предшественником (РФП), основным критерием безопасности является цитотоксическое действие лиофилизата, используемого для приготовления РФП. Отсутствие цитотоксичности в выбранной для клинического применения дозировке является гарантией не только безопасности, но и функциональной пригодности препарата для выполнения диагностической процедуры. Радиофармацевтический предшественник (РФП) получали путем добавления радионуклида индий-111 с активностью 37 – 40 МБк/мл во флакон, содержащий лиофилизированную смесь 8-гидроксихинолина и реогломана. Радиохимическую чистоту РФП определяли методом тонкослойной хроматографии (TLC-SG) в ацетоне.

Исследование цитотоксического действия лиофилизата для приготовления РФП выполняли *in vitro* на лейкоцитах периферической крови кролика. Контрольным раствором для оценки базовой выживаемости лейкоцитов служила аутологичная плазма крови кролика без клеточных элементов. Максимальная концентрация 8-гидроксихинолина в инкубационной среде составляла 25 мкг/мл. Изучено влияние 8-гидроксихинолина в составе лиофилизата для приготовления РФП на лейкоциты в концентрациях в 2, 5, 10 и 20 раз превысивших максимальную. Отсутствие или степень проявления цитотоксических эффектов оценивали по результатам микроскопирования лейкоцитов после их прижизненного окрашивания красителем трипановым синим, позволяющим оценить сохранность жизнеспособности по результатам качественной и количественной оценки.

В результате исследования цитотоксического действия лиофилизата на лейкоциты периферической крови установлено, что двукратное повышение концентрации 8-гидроксихинолина, как основного потенциально токсического компонента лиофилизата для приготовления РФП, является нежелательным, но допустимым, поскольку не вызывает существенного ухудшения качества лейкоцитарной массы (снижение жизнеспособности клеток и значительного изменения в их морфологии). Концентрация 8-гидроксихинолина, равная 1000 мкг/мл, является абсолютно цитотоксичной для лейкоцитов.

## QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВ С ВЫРАЖЕННОЙ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**Ю.З. Мартынова<sup>1</sup>, В.Р. Хайруллина<sup>1</sup>, А.Р. Гимадиева<sup>2</sup>, А.Г. Мустафин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Башкирский государственный университет, г. Уфа, yllietta@gmail.com

<sup>2</sup> Уфимский Институт химии РАН, г. Уфа

Целью данной работы было QSAR-моделирование ингибиторов тимидинкиназы (ТК) вируса простого герпеса (ВПГ) первого типа человека, экспериментально изученных в работах [1-3] в ряду некоторых производных 5-этилуридина, N2-гуанина и 6-оксопурина и построение моделей QSAR на основе этих классов соединений. Исследования проводили с использованием программы GUSAR 2013 на базе двух обучающих и двух тестовых выборок по методике, описанной в работах [4-5].

В результате построено 6 статистически значимых устойчивых консенсус моделей QSAR прогноза численных значений IC<sub>50</sub> для ингибиторов ТК ВПГ-1 и ВПГ-2 человека со статистическими параметрами R<sup>2</sup>>0,6; Q<sup>2</sup>>0,5. (таблица 1). Эти модели применимы для виртуального скрининга и поиска новых соединений с выраженной ингибиторной активностью в отношении ТК ВПГ-1 и ВПГ-2 человека в ряду производных уридина, гуанина и оксо-пурина. Идентифицированы структурные дескрипторы, позволяющие регулировать активность ингибиторов данных ферментов.

Таблица 1. Статистические характеристики и оценка показателей точности предсказаний значений IC<sub>50</sub> по консенсус-моделям M1-M6

ОВ	Модель	N	R <sup>2</sup> <sub>ОВ</sub>	Q <sup>2</sup> <sub>ОВ</sub>	R <sup>2</sup> <sub>ТВ</sub>	F	S.D.	V
Модели QSAR, построенные на основе QNA-дескрипторов								
OB1	M1	66	0.875	0.840	0.929	55.174	0.579	7
OB2	M4	67	0.905	0.884	0.892	86.821	0.556	6
Модели QSAR, построенные на основе MNA-дескрипторов								
OB1	M2	66	0.883	0.856	0.896	56.636	0.561	7
OB2	M5	67	0.906	0.887	0.872	82.334	0.553	7
Модели QSAR, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов								
OB1	M3	66	0.895	0.865	0.898	56.733	0.536	8
OB2	M6	67	0.913	0.890	0.872	70.781	0.536	8

N – число структур в ОВ; R<sup>2</sup><sub>ОВ</sub> – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ОВ R<sup>2</sup><sub>ТВ</sub> – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ТВ, Q<sup>2</sup> – коэффициент корреляции, рассчитанный на ОВ при скользящем контроле с исключением по одному; F – критерий Фишера; S.D. – стандартное отклонение; V – число переменных в конечном регрессионном уравнении.

*Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда.*

### Литература

1. J.A. Martin, R.W. Lambert, G.J. Thomas, I.D. Duncan, M.J. Hall, J.H. Merrett, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 1655–1658.
2. C. Hildebrand, D. Sandoli, F. Focher, J. Gambino, G. Ciarrocchi, S. Spadari, G. Wright, *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 203–206.
3. A. Manikowski, A. Lossani, L. Savi, A. Maioli, J. Gambino, F. Focher, S. Spadari, G.E. Wright, *J. Mol. Biochem.*, 2006, 48, 3919-3929.
4. В.Р. Хайруллина, Ю.З. Акбашева, К.Р. Янгирова, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин, *Вестник Баш. универ-та*, 2017, 22, 960-965.
5. В.Р. Хайруллина, А.Я. Герчиков, А.А. Лагунин, Ф.С. Зарудий, *Биохимия*, 2015, 80, 96-110.

## QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДЕЗОКСИУРИДИНТРИФОСФАТАЗЫ В РЯДУ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-БЕНЗИЛУРАЦИЛА

**Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, Г.М. Клысова, Г.С. Минаихметова, А.Г. Мустафин**

*Бакирский государственный университет, г. Уфа, [Veronika1979@yandex.ru](mailto:Veronika1979@yandex.ru)*

Целью данной работы было установление количественной связи «структура-активность» ингибиторов дезоксиуридинтрифосфатазы (dUTPase) в ряду некоторых производных 5-бензилурацила. Актуальность исследования обусловлена тем, что ингибиторы данного фермента перспективны в качестве потенциальных противоопухолевых и противовирусных лекарственных средств [1-2]. Исследования проводили с использованием программы GUSAR 2013. С использованием метода самосогласованной регрессии (SCR) построено шесть статистически значимых устойчивых консенсус моделей QSAR прогноза численных значений IC<sub>50</sub> для моделируемых соединений со статистическими параметрами R<sup>2</sup>>0,6; Q<sup>2</sup>>0,5 (таблица 1) [3-5]. Эти модели применимы для виртуального скрининга и поиска новых соединений с выраженной ингибиторной активностью в отношении dUTPase в ряду производных 5-бензилурацила. Дополнительно идентифицированы структурные дескрипторы, позволяющие регулировать активность ингибиторов данного фермента.

Таблица 1. Статистические характеристики и оценка показателей точности предсказаний значений pIC<sub>50</sub> по консенсус-моделям M1-M6

OB	Модель	N	R <sup>2</sup> <sub>ов</sub>	Q <sup>2</sup> <sub>ов</sub>	R <sup>2</sup> <sub>ТВ</sub>	F	S.D.	V
Модели QSAR, построенные на основе QNA-дескрипторов								
OB1	M1	118	0.687	0.615	0.831	18.017	0.439	11
OB2	M4	120	0.683	0.620	0.816	22.940	0.447	9
Модели QSAR, построенные на основе MNA-дескрипторов								
OB1	M2	118	0.753	0.693	0.825	22.960	0.393	11
OB2	M5	120	0.775	0.715	0.776	24.376	0.380	12
Модели QSAR, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов								
OB1	M3	118	0.747	0.684	0.824	20.871	0.400	11
OB2	M6	120	0.767	0.707	0.800	22.682	0.390	12

N – число структур в OB; R<sup>2</sup><sub>ов</sub> – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из OB R<sup>2</sup><sub>ТВ</sub> – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ТВ, Q<sup>2</sup> – коэффициент корреляции, рассчитанный на OB при скользящем контроле с исключением по одному; F – критерий Фишера; S.D. – стандартное отклонение; V - число переменных в конечном регрессионном уравнении.

*Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда.*

### Литература

1. H. Miyakoshi, S. Miyahara, T. Yokogawa, K. Tee Chong, J. Taguchi, K. Endoh, W. Yano, T. Wakasa, H. Ueno, Y. Takao, M. Nomura, S. Shuto, H. Nagasawa, M. Fukuoka, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55, 2960-2969.
2. Патент №8530490 B2 US, Appl. №12/996,079. M. Fukuoka, T. Yokogawa, S. Miyahara, H. Miyakoshi, W. Yano, J. Taguchi, Y. Takao.
3. A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov, *Molecular Informatics*, 2011, 30, 241-250.
4. В.Р. Хайруллина, Ю.З. Акбашева, К.Р. Янгирова, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин, *Вестник Баш. универ-та*, 2017, 22, 960-965.
5. В.Р. Хайруллина, А.Я. Герчиков, А.А. Лагунин, Ф.С. Зарудий, *Биохимия*, 2015, 80, 96-110.

## МОДИФИКАЦИИ ХЕЛАТОР-КОНЬЮГИРОВАННЫХ ФОЛАТОВ С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ИХ ОСНОВЕ

А.А. Ларенков<sup>1,2</sup>, А.Я. Марук<sup>1</sup>, А.Э. Мачулкин<sup>2</sup>, М.Г. Рахимов<sup>1</sup>, К.А. Лунева<sup>1</sup>, А.С. Лунев<sup>1</sup>,  
К.Э. Терновская<sup>1</sup>, О.Е. Клементьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; <sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова

Рецепторы к фолатам, сверхэкспрессируемые клетками ряда злокачественных опухолей, являются перспективной мишенью для создания радиофармпрепаратов (РФП). К настоящему времени проходят исследования ряд препаратов для ОФЭКТ, ПЭТ и РНТ (с такими медицинскими радионуклидами как <sup>99m</sup>Tc, <sup>111</sup>In, <sup>18</sup>F, <sup>44,47</sup>Sc, <sup>177</sup>Lu). Основным недостатком данного типа соединений является их высокое накопление в почках [1]. Известно, что введение фрагмента (His-Glu)<sub>1-3</sub> в структуру молекул РФП в ряде случаев [2] позволяет снизить неспецифическое накопление в почках, не оказывая существенного влияния на целевое накопление.

В ходе данной работы было синтезировано два соединения на основе фолиевой кислоты (I, II [3]). Первое исследованное соединение (I) является ближайшим аналогом радиофармпрепаратов, описанных в литературе [2]. Вторая молекула (II) была синтезирована впервые [3] и содержит в своей структуре фрагмент (His-Glu)<sub>2</sub>. В обоих конъюгатах присутствует хелатирующая группа NODAGA для связывания позитрон-излучающего радионуклида <sup>68</sup>Ga.

Целью настоящей работы является исследование биораспределения <sup>68</sup>Ga-I и <sup>68</sup>Ga-II и их сравнение.

Результаты экспериментов на крысах без моделей патологии показали, что <sup>68</sup>Ga-I имеет высокое накопление в почках (15-20 %/г), что согласуется с литературными данными. При этом накопление <sup>68</sup>Ga-II в почках снижается в 4-6 раз по сравнению с <sup>68</sup>Ga-I. Накопление <sup>68</sup>Ga-II в остальных органах и тканях остается на том же уровне или снижается в 1,5-2 раза.

Результаты экспериментов на бестимусных мышах BALB/C nude с перевитыми ксенографтами клеточной линии KB показали, что <sup>68</sup>Ga-I накапливается в целевом очаге (гетеропическом опухолевом очаге) с коэффициентом дифференциального накопления 6-7 (~1,96 %/г – опухолевый очаг, ~0,28 %/г – интактная ткань) через 30 минут после внутривенного введения. Данные результаты хорошо согласуются с литературными данными. Важно отметить, что в большинстве описанных биологических экспериментов с РФП на основе фолатов [1, 4 и др.] животных содержали на фолат-дефицитной диете, заведомо повышающей накопление производных фолатов в патологических очагах, в отличие от настоящего исследования.

Работы по оценке специфического накопления обоих соединений на различных моделях патологий и их сравнению ведутся в настоящее время.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 19-33-70048).*

[1] C. Müller, P. Guzik, K. Siwowska et al // *Molecules* 2018. V. 23. P. 1465.

[2] A.C. Baranski, M. Schäfer, U. Bauder-Wüst et al. // *Bioconjugate chemistry* 2017. V. 28(9). P. 2485-2492.

[3] А.А. Ларенков, А.Я. Марук, А.Э. Мачулкин, М.Г. Рахимов // Сб. тез. III межд. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов «РАДИОФАРМА-2019». С. 54.

[4] K. Kettenbach, L.M. Reffert, H. Schieferstein et al. // *Pharmaceuticals* 2018, V. 11(30). doi:10.3390/ph11010030.



## КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ФЕРМЕНТА HIS<sub>6</sub>-ОРН

О.В. Маслова<sup>1</sup>, О.В. Сенько<sup>1,2</sup>, А.Г. Асланлы<sup>1</sup>, Н.А. Степанов<sup>1,2</sup>, Е.Н. Ефременко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова

<sup>2</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

Фермент гексагистидинсодержащая органофосфатгидролаза (His<sub>6</sub>-ОРН) проявляет лактоназную гидролитическую активность по отношению к широкому спектру N-ацилгомосериллактонов, являющихся сигнальными молекулами для проявления кворумного ответа у грамотрицательных бактерий [1], что делает его перспективным, с точки зрения, использования в качестве компонента при разработке новых комбинированных биотехнологических фармпрепаратов и функциональных материалов с антимикробным действием [2]. Установлено, что при комбинировании His<sub>6</sub>-ОРН с рядом коммерческих лекарственных средств (пурамицин, цефтиофур и др.) обеспечивается снижение минимальных ингибирующих концентраций антибиотиков [1-4]. С целью получения двойной активности (как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий) проведено комбинирование His<sub>6</sub>-ОРН с рядом гидролаз (термолизин, миколизин, и др.), действующих на пептидные связи, и осуществляющие таким образом, деструкцию пептидов-индукторов. Молекулярное моделирование позволило успешно провести предварительный скрининг наиболее подходящих вариантов сочетания His<sub>6</sub>-ОРН с разными компонентами. В настоящее время особое внимание уделяется поиску возможностей стабилизации ферментативной активности His<sub>6</sub>-ОРН в условиях (температура, pH и др.), близких к физиологическому состоянию живых систем. Для этих целей были успешно апробированы различные подходы, основанные на использовании экологически безопасных, биосовместимых, нетоксичных компонентов и обеспечивающие повышение стабильности функционирования фермента в диапазоне температур 25–41 °С на 30% и более: включение His<sub>6</sub>-ОРН в состав фермент-полиэлектrolитных комплексов на основе полиаспарагиновой или полиглутаминовой кислот [1-3]; сорбция фермента и его полиэлектrolитных комплексов на минеральные сорбенты-носители (цеолит, диатомит); сорбция биопрепаратов на образцах бактериальной целлюлозы. Биопрепараты на основе His<sub>6</sub>-ОРН, потребляемые лабораторными крысами [5] в составе пищевого сырья не оказывают негативного влияния на биохимические показатели их крови. Полученные результаты могут быть полезны исследователям и представителям бизнес-сообщества, сфера деятельности которых связана с разработкой и выводом на рынок новых биотехнологических антимикробных препаратов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 16-14-00061).*

1. Maslova, O., Aslanly, A., Stepanov, N., Lyagin, I., Efremenko, E. Catalytic characteristics of new antibacterials based on hexahistidine-containing organophosphorus hydrolase //Catalysts. – 2017. – Т. 7. – №. 9. – С. 271.
2. Maslova O. V., Senko O. V., Efremenko E. N. Aspartic and glutamic acids polymers: preparation and applications in medicinal chemistry and pharmaceuticals //Russian Chemical Bulletin. – 2018. – Т. 67. – №. 4. – С. 614-623.
3. Маслова, О. В., Сенько, О. В., Ефременко, Е. Н. Возможности снижения минимальных ингибирующих концентраций пурамицина и цефтиофура при их сочетании с биопрепаратами на основе His<sub>6</sub>-ОРН //Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2018. – Т. 59. – №. 6. – С. 439-444.
4. Асланлы, А. Г., Маслова, О. В., Сенько, О. В., Степанов, Н. А., Лягин, И. В., Ефременко, Е. Н. Создание ферментных нанопрепаратов на основе His<sub>6</sub>-ОРН для повышения эффективности действия антибиотиков //Третий междисциплинарный молодежный научный форум с международным участием" Новые материалы". – 2017. – С. 18-20.
5. Maslova O. V., Senko O. V., Efremenko E. N. The influence of enzymatic removal of chlorpyrifos from feed grain mixes on biochemical parameters of rat blood //Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2018. – Т. 12. – №. 2. – С. 181-185.

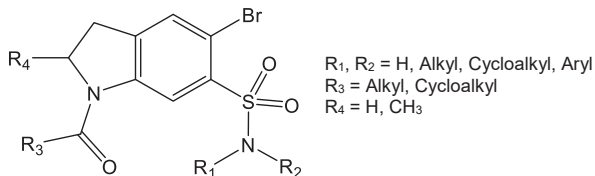
## НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВИРУСА В КЛЕТКУ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

О.Д. Митькин, Р.Н. Карапетян, А.А. Ряховский

ООО «Научно-исследовательский институт ХимРар», 143026, Москва, территория  
Инновационного Центра Сколково, улица Нобеля, дом 7  
E-mail: [mitkin@chemrar.ru](mailto:mitkin@chemrar.ru)

Терапия хронического вирусного гепатита остается серьезной медицинской проблемой. Одним из перспективных современных решений является разработка ингибиторов входа вируса, способных блокировать функцию полипептида NTCP и его известного сопряженный транспорт тауроcholата натрия (NTCP, Sodium/Taurocholate Co-transporting Polypeptide – клеточный рецептор вирусов гепатита В и D), и тем самым препятствующих инфицированию клеток печени вирусом [1].

В ходе систематического молекулярного дизайна, включающего в себя этапы компьютерного моделирования взаимодействия полипептида NTCP и его известных лигандов, построение QSAR-моделей и 3D-фармакофорных моделей, был идентифицирован ряд перспективных хемотипов гетероароматических соединений. Были разработаны эффективные синтетические подходы к получению соответствующих комбинаторных рядов соединений, а синтезированные в результате продукты были исследованы на *in vitro* модели, оценивающей способность молекул предотвращать вход вируса гепатита в клетку посредством ингибирования NTCP. Одними из наиболее активных ингибиторов NTCP оказались *N*-ацилированные 2,3-дигидро-1*H*-индол-6-сульфамиды, обладающие высокой активностью ( $IC_{50}$  от 10 мкМ до менее 0.1 мкМ) и низкой цитотоксичностью ( $CC_{50} > 30$  мкМ).



Консервативным элементом активных молекул является компактная алкильная группировка  $R_3$ . Также допустима модификация соседнего положения 2,3-дигидро-1*H*-индольного гетероцикла небольшими алкильными заместителями (метил или этил). Предпочтительными заместителями при сульфамидном атоме азота являются молекулярные фрагменты, содержащие ароматические группировки, а также неароматические гетероциклы с основным атомом азота. Сульфамидная группа может содержать как один, так и два заместителя.

В настоящее время иницированы систематические доклинические исследования наиболее активных соединений-лидеров на *in vivo* моделях.

### Литература

[1] C. Eller, L. Heydmann, C.C. Colpitts, E.R. Verrier, C. Schuster, and T.F. Baumert. *Cell Mol Life Sci.* 2018, 75(21), 3895-3905.

## СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, СОЧЕТАЮЩИХ В СВОЕЙ СТРУКТУРЕ АДАМАНТАНОВЫЙ И МОНОТЕРПЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТЫ

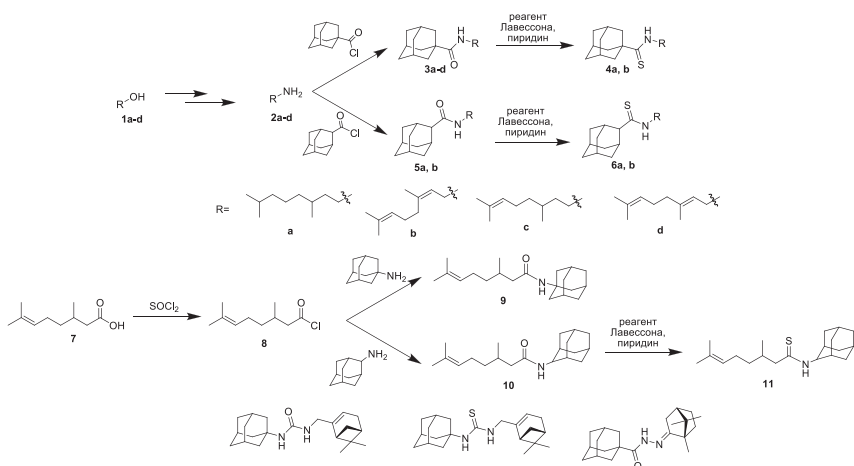
***Е.С. Можайцев<sup>1</sup>, А.А. Мункуев<sup>1,2</sup>, Д.А. Растрепавва<sup>1,2</sup>, А.Л. Захаренко<sup>2,3</sup>, Е.В. Суслов<sup>1</sup>,  
Д.В. Корчагина<sup>1</sup>, О.Д. Захарова<sup>2,3</sup>, И.А. Васильева<sup>3</sup>, А.А. Чепанова<sup>3</sup>, К.П. Волчо<sup>1,2</sup>,  
Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>, О.И. Лаврик<sup>2,3</sup>***

<sup>1</sup>ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Российская Федерация, г Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9.

<sup>2</sup>ФГАОУВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630090, Российская Федерация, г Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

<sup>3</sup>ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Российская Федерация, г Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 8.

Ранее нами был получен ряд сложных эфиров 1-адамантан карбоновой кислоты, содержащих фрагменты различных монотерпенов [1]. Продолжая данное исследование, были синтезированы некоторые амиды 1- и 2-адамантан карбоновых кислот, содержащие заместители монотерпенового ряда. Для этого, предварительно были получены амины **2a-d** исходя из соответствующих спиртов. Взаимодействие хлорангидридов 1- и 2-адамантан карбоновых кислот с монотерпеновыми аминами привело к соединениям **3a,d** и **5a,d**. Амиды **9** и **10** мы синтезировали исходя из хлорангидрида цитронелловой кислоты и 1-, 2-аминоадамантанов. На основе амидов были синтезированы некоторые тиоамиды, а именно **4a,b**; **6a,b**; **11**. Также были получены мочевины и тиомочевина, содержащие пиненовый фрагмент и ацилгидразон, содержащий фрагмент камфоры.



Для большинства полученных соединений было показано наличие ингибирующей активности по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1 с  $IC_{50}$  в нижнем микромолярном диапазоне.

### Литература

[1] E.S. Mozhaitsev et al. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2019, 19 (4), 463-472.

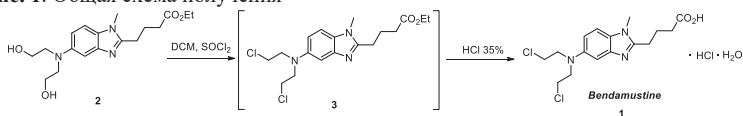
## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СУБСТАНЦИИ «БЕНДАМУСТИНА ГИДРОХЛОРИД» В ПРОТОЧНОМ МИКРОРЕАКТОРЕ

А.Л. Молдавский, А.М. Юраков, Б.Ю. Лалаев

*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376,  
Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация*

Субстанция Бендамустин обладает цитостатическим противоопухолевым действием и используется для производства препарата для лечения онкологических заболеваний [1].

**Рис. 1.** Общая схема получения



Процесс идет с образованием множества побочных продуктов, что значительно осложняет очистку целевого соединения на финальной стадии. Была разработана новая методика получения промежуточного продукта **3**, позволяющая достигать выходов 70-80% и хроматографической чистоты более 98% после перекристаллизации сырья продукта **3** [2].

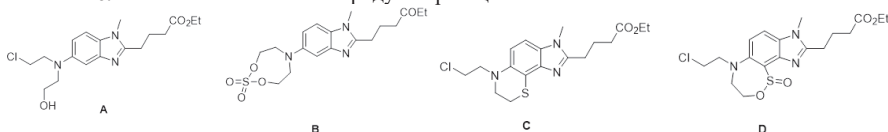
Исследования проводились в реакторе Corning. Для поиска оптимальных условий была проведена серия многофакторных экспериментов, в которых варьировались температура, избыток тионилхлорида и скорость потока. Реакция протекает с образованием большего количества побочных продуктов, по сравнению с процессом в емкостном реакторе (опыт **9**).

**Таблица 1.** Подбор условий проведения хлорирования в проточном реакторе

№	Условия				А	В	С	3	D	Выход, %
	T, °C	V, мл/мин	P, bar	SOCl <sub>2</sub> , eq						
1	80	40	8-10	1.1	13.32	7.24	1.02	53.58	7.51	-
2	100	40	8-10	1.1	6.77	-	0.36	87.61	0.18	-
3	120	40	8-10	1.1	3.80	-	0.20	90.30	0.41	-
4	100	40	8-10	1.375	0.15	0.72	3.50	88.58	0.20	-
5	100	40	8-10	1.65	0.20	0.15	7.27	80.84	0.55	-
6	100	30	8-10	1.1	2.58	1.28	1.02	87.49	1.18	-
7	100	30	8-10	1.1	3.75	0.02	1.90	88.19	1.14	77
8	100	40	7-8	1.05	0.32	0.05	-	96.49	0.66	78
9	38-39	-	1	1.1	-	-	1.16	95.74	0.26	77

В качестве наиболее оптимальных были выбраны условия эксперимента **8**.

**Рис. 2.** Основные побочные продукты реакции



При обработке смеси наблюдается образование побочных продуктов **B-D** с сохранением атома серы. Были оптимизированы условия обработки реакционной массы. Смесь, полученную после проведения процесса в проточном реакторе, предварительно концентрируют в вакууме, после обрабатывают по стандартной методике [2]. Увеличение скорости до 60 мл/мин приводит к неполной конверсии. Было найдено, что максимально допустимая концентрация реагентов 110 г/л. Разработанная технология позволяет получать эфир **3**, подходящий для получения готовой АФС.

### Литература

- Ozegowski W., Krebs D.; *Journal fur praktische Chemie. 4. Reihe. Band 20.* 1963, 178-186.
- Молдавский А., Юраков А.М., Супургибеков М.Б., Елагин П.И., Лалаев Б.Ю., Фридман И.А. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017, № 4(21), С.134-138.

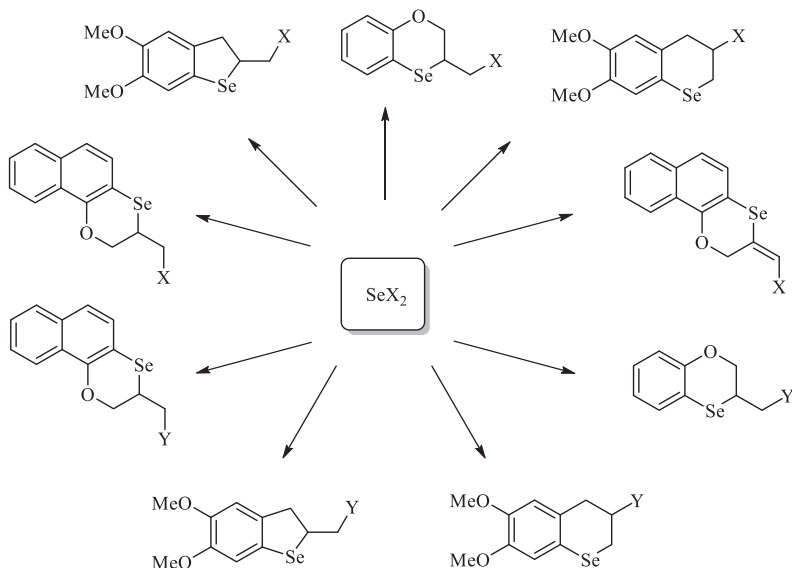
## НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ДИГАЛОГЕНИДОВ СЕЛЕНА

***М.В. Мусалов, В.А. Якимов, М.В. Андреев, М.В. Мусалова, С.А. Живетьева,  
А.Г. Хабибулина, С.В. Амосова, В.А. Потанов***

*Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, д.1, Иркутск,  
664033, Россия, e-mail: musalov\_maxim@iirioch.irk.ru*

На основе реакций дигалогенидов селена разработаны одnoreакторные атом-экономные методы аннелирования к бензольному и нафтильному ядру различных халькогенсодержащих гетероциклов: 2,3-дигидро-1,4-оксаселенина, 2,3-дигидроселенофена, 2,3-дигидроселенина.

Разработан метод аннелирования-селенофункционализации аренов, содержащих алкенильные заместители, дигалогенидами селена, заключающийся в проведении реакций присоединения-ароматического замещения в присутствии нуклеофильных реагентов (спирты, нитрилы) с образованием новых  $\beta$ -замещенных функциональных селенидов.



X = Cl, Br

Y = OH, OAlk, OAc

Разработаны эффективные способы получения новых аннелированных и функциональных селеноорганических соединений: 3-(бромметил)-2,3-дигидробенз-1,4-оксаселенина и 3-(галогенметил)-2,3-дигидронафто[1,2-b][1,4]оксаселенинов, 3-(галогенметилен)-2,3-дигидронафто[1,2-b]-1,4-оксаселенинов, 2-(алкоксиметил)-2,3-дигидробенз-1,4-оксаселенинов и 3-(алкоксиметил)-2,3-дигидронафто[1,2-b][1,4]оксаселенинов, 2-(галогенметил)- и 2-(алкоксиметил)- 5,6-(диметокси)-2,3-дигидробензоселенофенов, 3-галоген- и 3-алкокси- 6,7-(диметокси)-2,3-дигидробензоселенинов.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проекта № 18-03-00859).*

## МОНОЗАМЕЩЕННЫЕ ПИЛЛАР[5]АРЕНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ФОСФОРИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ, КАК ХОЗЯЕВА ДЛЯ НЕКОТОРЫХ КАТИОНОВ МЕТАЛЛОВ

*А.А. Назарова, А.И. Гилязева, П.Л. Падня, И.И. Стойков*

*Казанский федеральный университет, Химический институт им. А. М. Бутлерова, Казань, Россия*

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами является результатом многих видов человеческой деятельности, таких как добыча полезных ископаемых и металлургия. Объем выбросов тяжелых металлов в окружающую среду непрерывно увеличивается в результате промышленной деятельности и технологического развития, что создает серьезную угрозу для окружающей среды и здоровья населения из-за их токсичности и накопления в пищевой цепи. Многие отрасли промышленности, в том числе горнодобывающая и гальваническая, сбрасывают сточные воды, содержащие высокий уровень тяжелых металлов, например, урана, кадмия, ртути и меди. В связи с этим выявление тяжелых металлов имеет первостепенное значение. В настоящее время есть примеры применения циклофанов (каликс[*n*]арены и тиакаликс[*n*]арены, кукурбит[*n*]урилы, циклодекстрины) в разделении и экстракции тяжелых металлов. В отличие от метациклофанов классические парациклофаны представляют собой каркасные структуры, достаточно сложно поддающиеся дальнейшей функционализации. Однако в последнее десятилетие широкое распространение получила макроциклическая платформа – пиллар[*n*]арены. С одностадийным синтезом последних появилась возможность в полной мере раскрыть интересные свойства парациклофанов, которые могут быть функционализированы благодаря наличию свободных фенольных групп.

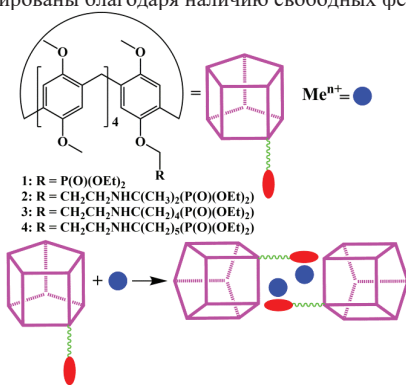


Рис. 1. Схематическое изображение связывания изученных катионов металлов монофосфорилированными пиллар[5]аренами

В рамках проведенной работы был получен ряд монозамещенных пиллар[5]аренов, содержащих фосфонатный и 1-аминофосфонатные фрагменты, а также изучена способность синтезированных соединений связывать катионы металлов. Структура синтезированных производных была доказана комплексом физических методов ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P, ИК спектроскопией и масс-спектрометрией.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант №17-13-01208) и стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (СП-66.2018.4).*

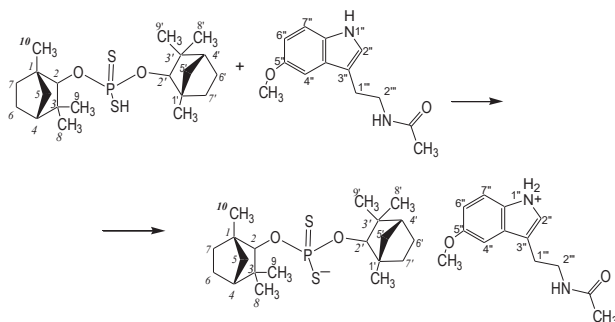
## МЕЛАТОНИН В СИНТЕЗЕ ХИРАЛЬНЫХ СОЛЕЙ ДИТИОФОСФОРНЫХ КИСЛОТ

***И.С. Низамов<sup>1</sup>, Р.З. Салихов<sup>1</sup>, Д.И. Рахимова<sup>1</sup>, И.Д. Низамов<sup>1</sup>, Э.С. Батыева<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия  
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, e-mail: isnizamov@mail.ru

<sup>2</sup>ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8

Мелатонин как один из базовых алкалоидов, принимающих участие в биохимических процессах, в том числе, контролирующие жизненные циклы, включая фазы сна, представляет интерес как источник фармакофорных групп. Мелатонин, в молекуле которого имеются два атома азота, различные по своей природе и основности, может давать соли с сильными органическими кислотами. Среди сильных органических кислот особое значение для создания antimicrobных препаратов имеют дитиофосфорные кислоты, полученные из энантиомерно чистых монотерпеновых спиртов в качестве источников хиральности. Можно было ожидать, что О,О-дитерпенилдитиофосфорные кислоты в реакциях с азотистыми органическими соединениями, в том числе гетероциклического строения, такими как производные триптамина приведут к оптически активным солям дитиофосфорных кислот, среди которых могут быть найдены соединения с бактерицидной и фунгицидной активностью. В связи с этим нами проведены реакции N-ацетил-5-метокситриптамина с дитиофосфорными кислотами на основе (S)-(-)-ментола, (1S)-эндо-(-)-борнеола, (1R)-эндо-(+)-фенхилового спирта и (1S,2S,3S,5R)-(+)-изопинокамфеола в этаноле при комнатной температуре, что позволило синтезировать оптически активные N-ацетил-5-метокситриптаминные соли О,О-дитерпенилдитиофосфорных кислот. В молекуле мелатонина индольный атом азота как наиболее основной по сравнению с амидным азотом протонируется под действием О,О-дитерпенилдитиофосфорных кислот с образованием индольных солей. Валентные колебания связей  $\text{NHC}=\text{O}$  (амид I) и  $\text{CNH}$  (амид II) в ИК спектрах полученных солей дают две полосы поглощения при 1630 и 1586  $\text{cm}^{-1}$  соответственно.



Хиральные соли дитиофосфорных кислот на основе мелатонина испытаны на бактерицидную и фунгицидную активность методом лунок с 1%-ными растворами в диметилсульфоксиде по отношению к *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Bacillus cereus* и *Candida albicans* (ATCC 885-653). Выраженную антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus* проявила мелатониновая соль О,О-ди-(1R)-эндо-(+)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илдитиофосфорной кислоты на основе (1R)-эндо-(+)-фенхилового спирта (28 мм зоны задержки роста микроорганизмов).

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-415-160012-р\_а.*

## ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЕ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И РАСПОЗНАВАНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ МЕТИОНИНА

*Н.А. Никонова, Д.И. Дубровский, Л.Р. Загитова, Р.А. Зильберг, В.Н. Майстренко*

*Башкирский государственный университет, г. Уфа*

Метионин является алифатической незаменимой серосодержащей аминокислотой. Она не синтезируется в организме и поэтому её единственный источник – пища. Наибольшее содержание метионина наблюдается в казеине – веществе, входящим в состав молока, а также в мясе, морепродуктах, крупах и бобовых. Данная аминокислота играет важную роль в синтезе адреналина, креатина, коллагена, нуклеиновых кислот и других биологически важных соединений, обладает жирорастворимыми свойствами, защищает от радиации, обезвреживает токсины и усиливает желчеотделение. Метионин способствует повышению эффективности витаминов (В<sub>12</sub>, аскорбиновой и фолиевой кислот). Метионин существует в виде двух энантиомеров: L-конфигурация обладает биологической активностью, а D-метионин является неактивным. В основном лекарственные препараты содержат рацемическую смесь L- и D-аминокислот. Организм человека ассимилирует только L-формы из рацемата, а неусвоенные D-аминокислоты удаляются с мочой, что увеличивает функциональную нагрузку на почки. Поэтому в препаратах содержание L-аминокислоты должно преобладать во много раз больше, чем D-аминокислоты.

Разработка энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров для определения и распознавания энантиомеров метионина является актуальной задачей в современной аналитической химии и фармакологии. С этой целью были разработаны сенсоры на основе стеклоуглеродных электродов, модифицированных полиэлектролитным комплексом хитозана и  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстринами. С помощью дифференциально-импульсной вольтамперометрии было показано, что на электроде, модифицированном только полиэлектролитным комплексом хитозана вольтамперограммы энантиомеров метионина практически не различаются, с включением в композитную плёнку циклодекстринов, наблюдаются различия в аналитических сигналах энантиомеров. Наибольшая разница в токах пика энантиомеров метионина наблюдается на электроде, модифицированном полиэлектролитным комплексом хитозана с  $\beta$ -циклодекстрином. Методами хемометрики (методом главных компонент и проекций на латентные структуры с дискриминантным анализом) удалось распознать энантиомеры метионина, процент правильно распознанных образцов составил 90%.

*Работа выполнена при поддержке РФФ: грант № 16-13-10257.*



## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ХАЛЬКОГЕНИДНЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОСЕНСОРАХ

С.А. Новикова, Е.В. Андреев, П.П. Гладышев, Грибова Е.Д.

Государственный университет «Дубна», ул. Университетская, 19, Дубна, 141982, Россия

e-mail: [ibragimova21@yandex.ru](mailto:ibragimova21@yandex.ru)

Технологии с использованием полупроводниковых наночастиц постепенно находят себе применения в совершенно различных областях: медицина, полиграфия, фотовольтаика, электроника — некоторые из продуктов еще существуют на уровне прототипов, где-то технология реализована частично, а какие-то уже практически используются. Одним из наиболее перспективных направлений является использование квантовых точек (КТ) в качестве меток в биосенсорах, которые основаны на образовании иммунных комплексов (конъюгатов) с использованием в качестве ключевых реагентов антител, которые образуются в организме в ответ на введение чужеродных агентов — антигенов. Для получения конъюгатов с биомолекулами обычно используют водорастворимые КТ с модифицированной поверхностью.

Особенно привлекательными для альтернативного использования в медицинской диагностике КТ делают их такие преимущества перед традиционными флуорофорами как широкий спектр поглощения, узкий симметричный пик люминесценции, высокая фотостабильность, а также высокий квантовый выход флуоресценции.

Халькогениды кадмия являются наиболее популярной и хорошо изученной группой материалов, которые люминесцируют в области видимого и ближнего ИК диапазона. КТ на основе халькогенидов кадмия являются наиболее доступным материалом и находят свое применение в биоанализе в качестве флуоресцирующих маркеров.

Работа посвящена синтезу коллоидных квантовых точек (КТ) в водной среде (Рис. 1) для использования их в иммунохроматографическом анализе.

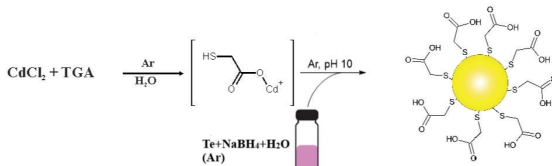


Рис.1. Схема синтеза CdTe КТ стабилизированных TGA

В рамках работы были получены CdTe и CdSe КТ методом водного коллоидного синтеза с использованием в качестве стабилизатора тиогликолевой кислоты (TGA), L-цистеина и меркаптоэтиламина. Полученные CdTe-TGA и CdSe-TGA КТ для улучшения стабильности были покрыты дополнительным слоем более широкозонного полупроводника ZnS. С помощью спектральных методов анализа были исследованы влияния времени синтеза, природы стабилизатора, оболочки ZnS на свойства КТ. Коллоидная стабильность синтезированных КТ с различным соотношением и природой стабилизатора изучалась с помощью зависимостей дзета-потенциал от pH. Кроме того, с помощью динамического светорассеяния был определён размер полученных КТ.

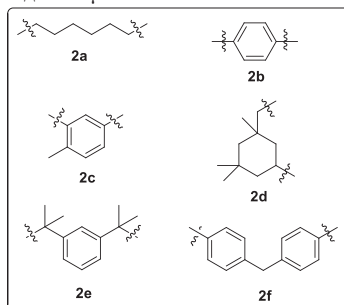
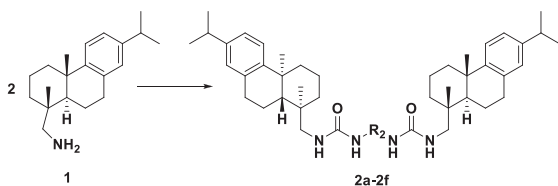
## УВЕЛИЧЕНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТЕМОЗОЛОМИДА И ЛОМУСТИНА НА КЛЕТКИ ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРОВ TDP1

***О.С. Олешко<sup>1</sup>, К.С. Ковалева<sup>1,2</sup>, Т.А. Сароян<sup>1</sup>, С.В. Чересиз<sup>1</sup>, О.И. Яровая<sup>1,2</sup>, А.Г. Покровский<sup>1</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>***

<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова 1  
E-mail: [oleshko\\_os@mail.ru](mailto:oleshko_os@mail.ru)

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лавреньева 9

Мультиформная глиобластома является наиболее распространенной и агрессивной первичной опухолью головного мозга. Данное заболевание характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом, а для его лечения используется ограниченное количество химиотерапевтических агентов. Привести к увеличению эффективности химиотерапии может использование ингибиторов ферментов репарации ДНК, препятствующих восстановлению повреждений ДНК опухолевой клетки. Одним из ключевых ферментов репарации является Тирозил-ДНК фосфодиэстераза 1 (TDP1). Нами был обнаружен новый класс перспективных ингибиторов TDP1 - бисмочевины **2a-2f**, производные трициклического терпеноида дегидроабетиламина **1**. Данные соединения проявили способность ингибировать фермент в субмикромольных концентрациях, а также не проявили токсичности на широкой панели перерабатываемых опухолевых клеточных линий в концентрации до 100 мМ.



Для изучения синергетических эффектов были выбраны два химиопрепарата, входящие в клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы Министерства Здравоохранения Российской Федерации – темозоломид и ломустином. Было показано, что соединения **2a-2f**, не проявляя цитотоксической активности, в комбинации с темозоломидом и ломустином проявляют синергетический эффект, увеличивая его токсичность на клеточных линиях U87MG и SNB19. Эффект темозоломида и ломустина в индивидуальном виде и в комбинации с ингибиторами TDP1 оценивался на клеточных линиях U87MG и SNB19 с помощью стандартного колориметрического МТТ теста. Соединения-лидеры, используемые в комбинации с противоопухолевым агентом способны увеличивать его цитотоксичность до 40% (в случае с темозоломидом) и до 25% (в случае с ломустином), по сравнению с индивидуально взятым химиотерапевтическим агентом.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00297.*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО - ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИМЕБОН В ТВЕРДОМ СОСТОЯНИИ И РАСТВОРЕ

*М.В. Ольхович, С.В. Блохина, А.В. Шапарова, К.В. Дрозд*

*Институт химии растворов Российской академии наук, Иваново, ул. Академическая, 1  
omv@isc-ras.ru*

Одной из важных задач фармацевтической химии является поиск высокоэффективных биологически активных соединений. К таким веществам относятся производные индола, которые обладают противовоспалительным, анальгезирующим, гемостатическим и противовирусным действием. Обнаружено, что антигистаминный препарат Димебон и его структурные аналоги, относящиеся к данному классу веществ, могут быть использованы для лечения нейродегенеративных расстройств центральной нервной системы. Широкий спектр биологической активности Димебона стимулировал разработку его высокоэффективных производных, имеющих хорошие фармакологические перспективы.

В качестве объектов исследования были выбраны новые соединения ряда гидрированных пиридо[4,3-*b*]индолов - производные лекарственного препарата Димебон с различными заместителями в индольном фрагменте.

Цель настоящей работы состояла в получении экспериментальных данных по температурным зависимостям давления насыщенного пара биоактивных соединений и в исследовании влияния химической природы заместителей в молекулах изученных соединений на термодинамические функции процессов сублимации и сольватации.

Методом переноса вещества инертным газом носителем измерено давление насыщенного пара соединений в температурной области 429.15 - 461.15 К. На основе экспериментальных данных рассчитаны стандартные термодинамические функции сублимации. В зависимости от молекулярной структуры веществ энтальпии сублимации изменяются от 143.1 до 153.2 кДж моль<sup>-1</sup> и понижаются в следующем порядке при введении заместителя: -CH<sub>3</sub> > -OCH<sub>3</sub> > -F > -H > -Cl.

Расчет термодинамических функций сольватации изученных производных в буфере рН 7.4, 1-октаноле и 1-гексане был выполнен на основе экспериментальных данных по растворимости и сублимации. Для установления влияния заместителей на термодинамические характеристики растворения, сольватации и сублимации замещенных производных был использован диаграммный подход. Полученные данные позволяют определить общую стратегию модификации соединений данного ряда с целью повышения растворимости, которая должна быть направлена на уменьшение энергии кристаллической решетки и усиление процесса гидратации/сольватации, что оказывает суммарный улучшающий растворимость эффект. К таким веществам относится соединение с атомом фтора, которое обладает наиболее высокой растворимостью в буфере рН 7.4, а также галоген-производные лучше растворимые в гексане по сравнению с другими изученными производными. В противоположность этому, соединение с метокси- группой является примером производного растворимость которого в 1-октаноле понизилась при введении заместителя в результате увеличения энергии кристаллической решетки и уменьшения энергии сольватации. В остальных изученных системах растворенное вещество-растворитель вклады заместителей в энергию Гиббса, сублимации и сольватации имеют противоположные знаки и растворимость является результатом их взаимного компенсирующего действия. В этом случае большое влияние на растворимость оказывает соотношение величин термов сублимации и сольватации.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 18-43-370016 р\_центр\_а).*

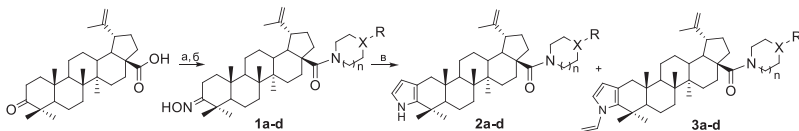
# НОВЫЕ С-17-АМИДЫ ЛУПАНОВЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ С КОНДЕНСИРОВАННЫМ ПО КОЛЬЦУ А ПИРРОЛЬНЫМ ЦИКЛОМ. АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСОВ ДЕНГЕ И ЗИКА НЕКОТОРЫХ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ОКСИМОВ, АМИДОВ И ПИРРОЛОВ

Н.Г. Комиссарова, А.В. Орлов, М.С. Юнусов

Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН  
[adler\\_orel@mail.ru](mailto:adler_orel@mail.ru)

Пентациклические тритерпеноиды лупанового ряда являются одним из перспективных классов вторичных метаболитов для разработки противовирусных агентов широкого спектра действия с благоприятной фармакокинетикой, низкой токсичностью и хорошей эффективностью.

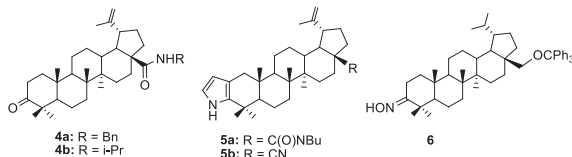
В продолжение исследований по синтезу соединений с противовирусной активностью на платформе лупановых тритерпеноидов из 3-кетоксимов (**1a-d**) нами получены новые производные (**2a-d**)-(**3a-d**), содержащие конденсированный с кольцом А пиррольный цикл и амидную группу в положении С-17. Введение пиррольного цикла успешно осуществлено гетероциклизацией 3-кетоксимов ацетиленом в суперосновной среде КОН-ДМСО по разработанному ранее способу [1].



1a-3a: X = N, R = Me, n = 1; 1b-3b: X = C, R = Me, n = 1; 1c-3c: X = C, R = Bn, n = 1; 1d-3d: X = C, n = 0

а. 1. (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2. амин, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; б. NH<sub>2</sub>ОНxHCl, MeOH, Py; в. CHCN, КОН-ДМСО, 80°С (для **2a** – 100°С)

В результате скрининга (проведен профессором Ченг Вен Лином (Китайский медицинский университет, Тайвань) синтезированных ранее азотсодержащих производных лупановых тритерпеноидов обнаружена умеренная активность соединений (**4a**), (**5a**) и (**5b**) в отношении ZIKV (СРЕ-тест, культура клеток SF-268) и выраженная активность соединений (**4b**) и (**6**) – в отношении DENV2 (СРЕ-тест, культура клеток Vero). Установлена выраженная активность оксима (**6**) в отношении обоих типов вирусов.



4a: R = Bn  
4b: R = i-Pr

5a: R = C(O)NBu  
5b: R = CN

6

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект № 18-53-52004 МНТ\_а).

[1] А.В. Орлов, Г.Р. Хазипова, Н.Г. Комиссарова и соавт. *Химия природ. соед.* 2010, 6, 771.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДДУКТОВ ЦИКЛОФОСФАМИДА С ДНК В МОЧЕ КРЫС МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС/МС ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

***О.И. Орлова, Е.И. Савельева, Г.В. Каракашев***

*ФГУП “НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека” ФМБА России, г/н Кузьмоловский, Ленинградская область, Российская Федерация*

*E-mail: orlova\_oiz@mail.ru*

Циклофосфамид (2-[бис-(2-хлорэтил)амино]-тетрагидро-2Н-1,3,2-оксазифосфорин-2-оксид) (ЦФА) является одним из наиболее распространенных цитостатиков и входит в состав препаратов, используемых для химиотерапии. ЦФА представляет собой пролекарство, которое активируется вследствие воздействия цитохрома Р450, образуя 4-гидрокси-ЦФА, который, в свою очередь, разлагается с получением фосфорамид-иприта (ФИ) и акролена. В результате неферментативного разложения ФИ происходит образование азотистого иприта (АИ). Как ФИ, так и АИ действуют как алкилирующие агенты по отношению к гуаниновому основанию ДНК, что влечет за собой ее повреждение и образование гидролитически нестабильного соединения *N*-[2-(*N*7-гуанинил)этил]-*N*-[2-хлорэтил]-амин (G-NOR), впоследствии разлагающегося до стабильного моно-аддукта *N*-[2-(*N*7-гуанинил)этил]-*N*-[2-гидроксиэтил]-амин (G-NOR-OH), и перекрестношнитого аддукта *N,N*-bis[2-(*N*7-гуанинил)этил] амин (G-NOR-G). Поскольку ЦФА, как уже упоминалось ранее, является пролекарством, для оценки токсических явлений правильнее использовать соотношение концентраций его активного метаболита фосфорамид-иприта и аддукта с ДНК G-NOR-G. Такая оценка в сочетании с сопоставлением полученных данных и клинических результатов позволят скорректировать проводимую терапию, повысить ее эффективность и снизить токсические эффекты.

Актуальной является задача снижения токсичности препарата при проводимой терапии. Известна способность ацетилицистина (АЦЦ) нивелировать токсические эффекты ЦФА. При этом способность АЦЦ влиять на кинетику процессов повреждения/репарации ДНК при химиотерапии ЦФА до настоящего времени не изучена. Таким образом, исследование процесса образования и выведения аддуктов ДНК с цитостатиками, оценка влияния сквенджеров на эти процессы представляют значительный интерес как с научной, так и с прикладной точек зрения.

С целью проведения этих исследований была разработана методика определения трех основных аддуктов ЦФА с ДНК в моче, включающая ТФЭ на картриджах ENVI-8, элюирование подкисленной смесью ацетонитрил-вода 60% и последующий анализ элюата методом ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения. Для оценки влияния сквенджера (АЦЦ) на процесс элиминации из организма продуктов взаимодействия ЦФА и ДНК (G-NOR, G-NOR-OH, G-NOR-G) был проведен эксперимент *in vivo* с двумя группами крыс по 5 животных в каждой. Одна из групп получала внутривенно ЦФА в дозе 200 мг/кг, другая – ту же дозу ЦФА в сочетании с терапией АЦЦ. Раствор АЦЦ вводили двукратно в дозах 200 мг/кг за 3 ч и за 0,5 ч до введения ЦФА. Мочу крыс отбирали с использованием метаболических камер до начала эксперимента (холостые пробы), через 3 часа, 1, 2, 3, 7 суток после экспозиции. Полученные пробы анализировали согласно разработанной методике. На основе собранных данных была оценена кинетика выведения трех основных аддуктов ЦФА с ДНК (G-NOR, G-NOR-OH, G-NOR-G) с мочой. Установлено, что, как и ожидалось, концентрация G-NOR максимально в точке 3 часа и далее экспоненциально падает, выходя к точке 7 суток к значениям, близким к пределу обнаружения, в то время как G-NOR-OH и G-NOR-G имеет максимум в точке 2 суток. Введение крысам АЦЦ вызывает резкое (приблизительно в 2-3 раза) повышение содержания всех трех аддуктов в моче, при этом сроки возможного обнаружения аддуктов в моче меняются незначительно.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ *ALHAGI PSEUDALHAGI***

***А.К. Кокораева, А.К. Орынбасар, Г.Ж. Байсалова***

*Евразийский национальный университет им. Л. Н. Гумилева, г. Нур-Султан, Казахстан*

Из литературных данных известно, что использование методов ультразвукового и микроволнового способов активации обеспечивает увеличение выхода целевых продуктов, снижение объемов используемых растворителей, временных и энергетических затрат для получения целевых продуктов по сравнению с традиционными экстракционными процессами.

В данной работе представлено использование различных методов извлечения (микроволновая, ультразвуковая экстракция и мацерация) биологически активных веществ из корней *A. Pseudalhari*.

Образцы растения *A. pseudalhari* были собраны в конце августа 2018 года в Кызылординской области Казалинском районе Республики Казахстан. Растение было идентифицировано по гербарии в Институте ботаники и фитоинтродукции КН МОН РК. Корни измельчали в дезинтеграторе и пропускали через сито 0.8 мм.

Микроволновая экстракция проводилась на мономодовом микроволновом реакторе «Discover-S-Class» (СЕМ Corp., США), работающем на частоте 2,45 ГГц с регулируемой мощностью микроволновой энергии в интервале от нуля до 300 Вт с дискретностью 1 Вт.

Ультразвуковая экстракция проводилась с использованием ультразвукового гомогенизатора Bandelin HD 2200. В качестве растворителя использован гексан.

Выход экстрактивных веществ с использованием микроволновой и ультразвуковой экстракции составляют 0.9 и 0.34%, соответственно, тогда как для мацерации этот показатель составляет 0,4%.

## КОМПЬЮТЕРНЫЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗА ЛИПОФИЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

*А.Л. Осипов, В.П. Трушина*

*Новосибирский государственный университет экономики и управления*

В работе изучаются компьютерные методы прогнозирования параметра липофильности лекарственных препаратов с помощью линейных и нелинейных зависимостей с помощью следующих факторов: число доноров (Don) и акцепторов (Acc) водорода при образовании водородной связи, число вращающихся связей (Rot) и константа ионизации молекулы лекарственного вещества ( $pK_a$ ), молекулярная масса (MW), площадь топологической полярной поверхности (TPSA).

Для исследования КССА зависимостей решаются следующие задачи: разработка баз экспериментальных физико-химических данных; разработка математических моделей установления количественной связи между липофильностью и представленными выше факторами; создание компьютерных средств, для реализации используемых математических моделей.

В работе представлены экспериментальные данные по 30 лекарственным препаратам для прогнозирования параметра липофильности.

В статье проведены эксперименты по прогнозированию параметра липофильности на основе моделей множественной регрессии по представленной экспериментальной выборке объемом 30 лекарственных веществ. Расчеты параметра липофильности проводились методом скользящего контроля. При этих расчетах стандартная ошибка равна 0,6, средняя относительная ошибка равна 16%, а коэффициент детерминации равен 0,926.

Аналогично использовались модели нейронных сетей для предсказания параметра липофильности лекарственных веществ на основе, представленных выше факторов. Количество нейронов скрытого слоя определялось исходя из минимума среднеквадратической ошибки, которая оказалась равной 0,485. Таким образом, расчеты, полученные с помощью регрессионных моделей, дают результат хуже, чем нейросетевые модели.

Экспериментальная выборка из 30 лекарственных препаратов использовалась в качестве экзаменационной для структурно-неаддитивных моделей с использованием понятия о парциальных вкладах структурных элементов. Стандартная ошибка по этой выборке получилась равной 0,257. При использовании нейросетевых технологий для предсказания параметра липофильности органических соединений с использованием понятия о парциальных вкладах структурных элементов стандартная ошибка на экзамене для 30 лекарственных препаратов оказалась равной 0,239.

Таким образом, созданные структурно-неаддитивные и нейросетевые модели для прогнозирования параметра липофильности с достаточной точностью могут рассчитывать его и для лекарственных препаратов.

Сравнение разработанной структурно-неаддитивной модели и нейросетевой модели с имеющими экспериментальными данными показывает, что для моделей, представленных в данной работе, среднеквадратичная ошибка для обучающей и экзаменационной выборок заметно ниже. Предлагаемая методология на основе структурно-неаддитивных моделей и методология, сочетающая фрагментный подход с аппаратом нейронных сетей, позволяют с достаточной точностью прогнозировать липофильность химических веществ.

В работе создана информационно-прогнозирующая система с базами данных по химико-биологическим свойствам веществ, которая в режиме диалога дает возможность проводить прогноз параметра липофильности, а также позволяет проводить анализ информативной ценности различных групп факторов при исследовании механизмов взаимодействия веществ с живым организмом. Система значительно повышает достоверность получаемых научных результатов и существенно снижает трудоемкость исследовательских работ за счет качественно нового их уровня.

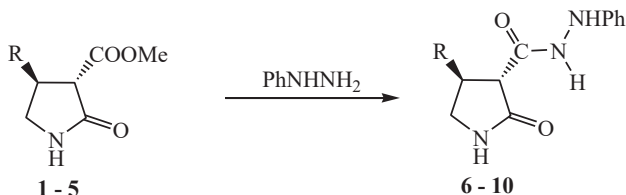
## СИНТЕЗ ФЕНИЛГИДРАЗИДОВ 4-(ГЕТ)АРИЛ-2-ПИРРОЛИДОН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Е.С. Острогладов, Н.В. Городничева, Р.И. Байчурина

*Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена*

Замещенные 2-пирролидоны, содержащие при C<sup>3</sup> атоме лактамного цикла карбогидразидные группы, могут рассматриваться как структурные аналоги рацетамов [1]. В этом отношении несомненный интерес представляет разработка методов синтеза перспективных потенциально биологически активных субстанций, содержащих в составе молекул фармакофорные лактамный и индолный гетероциклы, 4-хлорфенильный заместитель, а также фенилгидразидную функцию. Удобным способом синтеза подобных веществ могут быть реакции гидразиолиза 2-пирролидон-3-карбоксилатов фенилгидразином [2].

Нами осуществлены реакции диастереооднородных (*3R\*,4S\**)-4-(4-хлорфенил)-, 4-индол-3-ил-, 4-(1-метилиндол-3-ил)- и 4-(1,2-диметилиндол-3-ил)-2-пирролидон-3-арбоксилатов (**1-5**) с фенилгидразином. Кипячение смеси реагентов в *n*-ксилоле в течение 4 часов с последующей выдержкой при 18–20°C в течение 20 часов привело к получению фенилгидразидов (**6-10**) с выходами 60-80 %.



R = 4-ClPh (**1, 6**), Ind (**2, 7**), 1-MeInd (**3, 8**), 2-MeInd (**4, 9**), 1,2-диMeInd (**5, 10**).

Строение синтезированных соединений (**6-10**) комплексно охарактеризовано методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии с использованием НМQC и НМBC экспериментов. Установлено, что хиральные центры молекул фенилгидразидов (**6-10**) имеют (*3R\*,4S\**)-конфигурацию и *Z*-конформацию (относительно амидной (O)C-N связи) карбофенилгидразидного заместителя.

Таким образом, нами разработан способ получения индолсодержащих фенилгидразидов (*3R\*,4S\**)-2-пирролидон-3-карбоновых кислот, что позволило расширить ряд 2-пирролидон-3-фенилкарбогидразидов.

### Литература

1. Берестовицкая В.М., Тюренков И.Н., Васильева О.С., Перфилова В.Н., Острогладов Е.С., Багметова В.В. Рацетамы: методы синтеза и биологическая активность. Монография. – СПб.: Астерион, 2016. – 287 с.
2. Городничева Н.В., Острогладов Е.С., Васильева О.С., Пелипко В.В., Гуржий В.В., Берестовицкая В.М., Липина Э.С. *ЖОрХ*. **2016**. Т. 52. Вып. 11. С. 1622. [Gorodnicheva N.V., Ostroglyadov E.S., Vasil'eva O.S., Pelipko V.V., Gurzhii V.V., Berestovitskaya V.M., Lipina E.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**. Vol. 52. № 11. P. 1616].



## ПОЛУЧЕНИЕ СИММЕТРИЧНЫХ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫХ ЛИПИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИАМИНЫ

К.А. Перевощикова, Е.А. Щеглова, А.И. Ничуговский, Н.Г. Морозова, М.А. Маслов

*Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова,  
МИРЭА – Российский технологический университет*

Симметрично и несимметрично алкилированные производные биогенных и синтетических полиаминов угнетают рост раковых клеток путем ингибирования ферментов биосинтеза полиаминов или индуцирования ферментов их катаболизма. В свою очередь, положительно заряженные азотсодержащие алкильные глицеролипиды зарекомендовали себя в качестве перспективных агентов для химиотерапии рака. Ранее в нашей лаборатории была синтезирована серия несимметричных положительно заряженных глицеролипидов с полярными головками на основе алифатических или гетероциклических оснований, для которых была проведена оценка цитотоксичности и выявлена взаимосвязь структура-активность. Было показано, что увеличение количества заряженных групп в молекуле липида путем введения в его структуру природных и синтетических полиаминов увеличивало цитотоксичность соединений в отношении опухолевых клеток.

В продолжение проводимых исследований нами синтезирована серия симметричных липидов, содержащих в качестве положительно заряженного домена остатки норспермина и триэтилентетрамина.

Синтез целевых соединений осуществляли путем взаимодействия предварительно полученных бромпроизводных диглицеридов с различными углеводородными заместителями при С(1) положении глицеринового остова и региоселективно защищенных производных полиаминов. Последовательное удаление защитных групп привело к образованию целевых симметричных липидов.

Кроме того, нами предложен другой подход основанный на региоселективном раскрытии оксиранового цикла алкилглицидилового эфира защищенными производными полиаминов и последующей модификации глицеринового остова по С(2) положению.

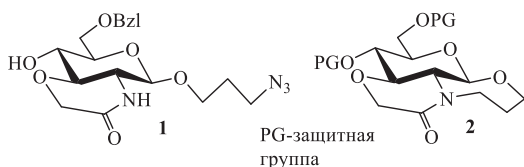
*Выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ №18-33-20192.*

# СИНТЕЗ СПЕЙСЕРИРОВАННОГО ГЛИКОЗИЛ-АКЦЕПТОРНОГО 4-ОН ПРОИЗВОДНОГО НОРМУРАМОВОЙ КИСЛОТЫ И ОЦЕНКА ЕГО РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ В РЕАКЦИЯХ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ

*С.С. Пертель, Е.С. Какаян, С.А. Серый*

*Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, г. Симферополь*

$\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-связанные олигосахариды и полисахариды, содержащие D-глюкозамин, широко распространены в живой природе. В частности, полисахаридные цепи, состоящие из чередующихся остатков *N*-ацетил-D-глюкозамина и его производного, т. н. *N*-ацетилмурамовой кислоты, соединённые  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-гликозидными связями, присутствуют в структуре бактериального пептидогликана. В пептидогликане бактериальной споры часть остатков мурамовой кислоты заменена на звенья, имеющие структуру лактама мурамовой кислоты. Низкомолекулярные фрагменты бактериального пептидогликана, или мурамилпептиды, а также их синтетические аналоги, содержащие остатки нормурамовой кислоты, т. н. нормурамилпептиды, обладают широким спектром биологической активности и используются в качестве лекарственных средств [1]. Синтез олигосахаридных мурамилпептидов и нормурамилпептидов осложнён из-за аномально низкой реакционной способности гликозил-акцепторных 4-ОН производных D-глюкозамина, содержащих *N*-защитные группы ацильного типа. Предполагается, что этот эффект связан со стерической затруднённости спиртовых гидроксиллов в этих соединениях, возникающей вследствие ассоциации их молекул, опосредованной образованием системы межмолекулярных водородных связей между амидными группировками. Нами было показано [2], что 4-ОН производные D-глюкозамина, имеющие структуру лактама нормурамовой кислоты, реакционноспособны, несмотря на присутствие в их молекулах амидной ( $\delta$ -лактамной) группы. Для подтверждения этого эффекта,



а также с целью синтеза спейсерированных гликозил-акцепторов, предназначенных для получения неогликоконъюгатов, мы попытались синтезировать 4-ОН производное **1**, в структуре которого помимо  $\delta$ -лактамной группировки содержится (3-азидопропил)-

гликозидный спейсерный фрагмент. Выяснилось, что традиционные подходы к синтезу подобных соединений, основанные на гликозилровании  $\omega$ -галогензамещённых спиртов, с последующим нуклеофильным замещением галогена в соответствующем ( $\omega$ -галогеналкил)-гликозиде на азидную группировку, не подходят в данном случае, поскольку на стадии образования лактама нормурамовой кислоты путём внутримолекулярного 3-*O*-алкилирования [3], происходит конкурентный процесс внутримолекулярного *N*-алкилирования образовавшегося лактама и возникает трициклический продукт **2**. Целевой гликозил-акцептор **1** удалось получить с помощью альтернативной синтетической схемы, предусматривающей гликозидирование *N*-хлорацетилированного производного D-глюкозамина 3-азидпропанолом. Оказалось, что полученное 4-ОН производное **1** проявляет свойства активного гликозил-акцептора и может взаимодействовать как с низко-, так и с высокорекционноспособными гликозил-донорами в мягких условиях, в результате чего с хорошими выходами образуются соответствующие  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-связанные дисахаридные производные D-глюкозамина.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (Грант № 19-03-00791).*

## Литература

- Ogawa C, Liu Y-J, Kobayashi K.S. *Curr Bioact Compd.* **2011**,7(3), 180–197.
- Пертель С.С., Осельская В.Ю., Чирва В.Я., Какаян Е.С. *Изв. АН, сер. хим.* **2015**, 5, 1119–1124.
- Pertel S.S., Seryi S.A., Kakayan E.S. *Tetrahedron*, **2018**, 74(37), 4857–4667.

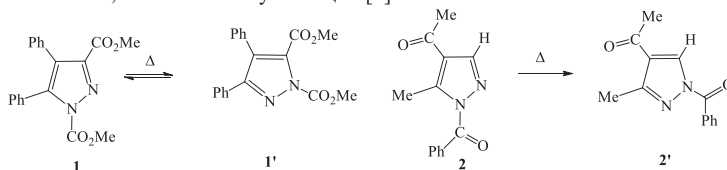
О  $N \rightarrow N$  МИГРАЦИИ В НЕКОТОРЫХ  $N$ -ЗАМЕЩЕННЫХ  $1H$ -ПИРАЗОЛАХ

**П.С. Петров, Е.В. Безрукова, В.А. Калязин**

Мордовский государственный национальный исследовательский университет,  
430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68, [petrovpc@mrsu.ru](mailto:petrovpc@mrsu.ru)

В литературе сообщалось, что авторы публикации [1] экспериментально установили: перенос ацильных заместителей происходит межмолекулярно, но не выдвинули версию о механизме миграции. Между тем, R. Huisgen и H.-U. Reissig  $N,N$ -миграцию метокикарбонильной группы в  $1H$ -пиразоле рассматривают как 1,5-сигматронный сдвиг [2,3].

Мы наблюдали очевидное сходство изомеризации 1,3-диэфира **1** в 1,5-диэфир **1'** при нагревании в толуоле при 180 °С и подобного превращения в ряду  $N$ -ацилзамещенных  $1H$ -пиразолов типа **2**, описанных в публикации [1].



По данным РСА, соединения **1** существует в монокристаллах в виде димеров с укороченными межмолекулярными контактами  $N \cdots H$  и  $N \cdots C=O$  2.125 и 3.482 Å соответственно (рис. 1а). Такое строение молекул, как нам представлялось, является благоприятным для межмолекулярных обменов в расплаве и растворах.



**Рис. 1.** Пространственное строение димера диметил 4,5-дифенил- $1H$ -пиразол-1,3-дикарбоксилата **1** по данным РСА (а) и строение переходного состояния при термических взаимопревращениях  $1H$ -пиразолов **1** и **1'** по данным квантово-химического расчета (б).

Нами была изучена квантово-химическими методами карботропия  $N$ -ацилзамещенных  $1H$ -пиразолов. После оптимизации геометрии дикарбоксилатов **1** и **1'** при сравнение их полных энергий был сделан вывод о большей устойчивости последнего. Оптимизированная геометрия димера  $1H$ -пиразола **1** оказалась близкой к установленной РСА в монокристалле. Межмолекулярное расстояние  $N^2 \cdots C=O$  по данным квантово-химического расчета составляет 3.654 Å. Квантово-химическим расчетом нами установлен активационный барьер переходного состояния, отвечающего за взаимные превращения  $1H$ -пиразолов **1** и **1'**. Он составил ~ 55 ккал/моль, что вполне соответствует значению температуры, при которой переход реализуется (рис. 1б).

Мы считаем, что по той же схеме происходит и перегруппировка дикетона **2** в дикетон **2'**. Процесс является обратимым, и преобладание того или иного изомера в реакционной смеси может определяться их относительной устойчивостью.

#### Литература

1. Петров А.А., Пакальнис В.В., Зеров А.В., Якимович С.И. ЖОрХ. 2017, 53, 384.
2. R. Huisgen, Reissig H.-U., Huber H. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 3647:
3. Gladov D, Doniz-Kettenmann S., Reissig H.-U. Helv. Chim. Acta. 2014, 97, 808.

## РАЗРАБОТКА И СИНТЕЗ НОВЫХ СИСТЕМ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЛИГАНДОВ ASGPR

Р.А. Петров<sup>1</sup>, Е.А. Орленко<sup>1</sup>, Е.Э. Ondar<sup>1</sup>, Э.Ю. Ямансаров<sup>1</sup>, Е.К.Белоглазкина<sup>1</sup>,  
А.Г. Мажуга<sup>1,2,3</sup>, Н.В. Зык<sup>1</sup>

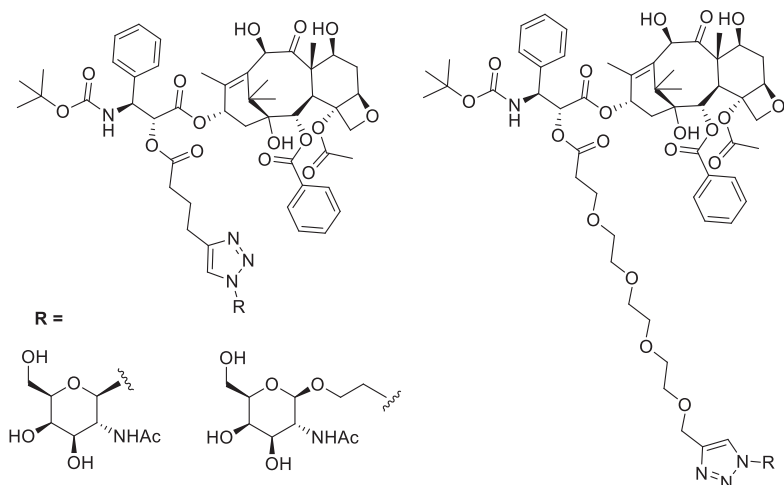
<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы 1/3.

<sup>2</sup>РХТУ имени Д.И. Менделеева, 125047, Россия, Москва, Миусская пл. 9.

<sup>3</sup>НИТУ МИСус, 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т. 9

E-mail: petrovrostaleks@gmail.com

Согласно данным ВОЗ, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК, рак печени) является 5-м по распространенности и 2-м по смертности онкологическим заболеванием [1]. Современные препараты для химиотерапии данного заболевания обладают рядом серьезных недостатков, которые могут быть исправлены посредством адресной доставки.



Асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPr) – перспективная мишень для доставки в гепатоциты, поскольку селективно распознает и вызывает поглощение производных галактозы [2]. В этой работе представлены синтетические подходы к низкомолекулярным конъюгатам лигандов ASGPr и противоопухолевых агентов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-33-20106.

### Литература

- [1] World Health Organization: Cancer. Fact sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [2] C. A. Sanhueza et al., *Journal of the American Chemical Society*. **2017**, 139(9), 3528-3536.

## ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ГРАФТ-СОПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ ЧЕРЕЗ РОГОВИЦУ

***Ю.М. Пилипенко<sup>1,2</sup>, В.А. Коржиков-Влах<sup>1,2</sup>, Т.Б. Тенникова<sup>1,2</sup>***

*<sup>1</sup>Институт Высокмолекулярных Соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия*

*<sup>2</sup>Санкт-Петербургский Государственный Университет,*

*Институт химии, Санкт-Петербург, Россия*

*E-mail: [yulia.sobinina@yandex.ru](mailto:yulia.sobinina@yandex.ru)*

Лечение глазных заболеваний локальным введением препарата через роговицу имеет ряд преимуществ, так как роговица является легко доступной терапевтической мишенью и иммуно-привилегированным органом. Однако, анатомические и физиологические барьеры глазного яблока определяют низкую биодоступность офтальмологических препаратов. Плотные контакты клеток эпителия роговицы ограничивают проникновение как гидрофильных, так и липофильных лекарств при традиционных путях введения. Кроме того, барьером для транскорнеального транспорта лекарств является их ферментативная деградация под воздействием слезной жидкости. Таким образом, проблемы повышения биодоступности офтальмологических препаратов являются актуальными.

Одним из решений является создание систем доставки лекарств, которые способны удерживаться на эпителии роговицы, а также контролируемо высвобождать лекарство. Мукоадгезивной частью полимерного носителя могут быть природные полисахариды, такие как хитозан, гепарин, хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота. В связи с тем, что температура внешней части глазного яблока лежит в пределах 32-33 °С, включение термочувствительных цепей поли-(N-изопропилакриламида) в состав основной полисахаридной части позволит регулировать высвобождение лекарства при 32 °С.

Таким образом, данное исследование посвящено разработке термочувствительных полисахаридов, а именно, гепарина и хондроитин сульфата, графтированных цепями поли-(N-изопропилакриламида) методом контролируемой радикальной полимеризации в присутствии агента обратимой передачи цепи. В работе наиболее полно раскрыты физико-химические свойства полимеров. Получены наночастицы, и исследована их структура. Изучена зависимость скорости высвобождения офтальмологических препаратов от температуры. Исследовано влияние полученных сополимеров на жизнеспособность клеток эпителия роговицы и клеток пигментного слоя сетчатки. Изучены мукоадгезивные свойства полученных гибридных термочувствительных полисахаридов методами микроскопического термофореза и изотермической калориметрией.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-01018. Авторы выражают благодарность РЦ Магнитно-резонансные методы исследования и РЦ Методы анализа состава вещества СПбГУ.*

## ГИБРИДНЫЕ ОРГАНО-НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ГРАНУЛЬНЫЕ СОРБЕНТЫ, МОЛЕКУЛЯРНО ИМПРИНТИРОВАННЫЕ ГЛЮКОЗОЙ

Плющенко А.В.<sup>1</sup>, Боровикова Л.Н.<sup>1</sup>, Гаркушина И.С.<sup>1</sup>, Панюта А.С.<sup>2</sup>, Писарев О.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Россия, Институт высокомолекулярных соединений РАН,

<sup>2</sup> Россия, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого  
anutta999@mail.ru

Повышенный уровень глюкозы (более 5.5 ммоль/л) в крови или гипергликемия является одним из факторов риска возникновения метаболического синдрома и важнейшим симптомом сахарного диабета. В интенсивной терапии наиболее перспективными представляются экстракорпоральные эфферентные методы коррекции уровня глюкозы в организме. Для развития этих методов существует необходимость создания новых высокоселективных сорбционных материалов, к числу которых можно причислить и молекулярно импринтированные полимеры или МИПы. В ходе молекулярного импринтинга в матрицах сорбентов формируются импринт-сайты – полости, конформационно соответствующие темплатной молекуле, благодаря чему МИПы способны многократно аффинноподобно связывать целевой темплат и таким образом выполнять функцию искусственных рецепторов. Улучшение сорбционных свойств МИПов может быть достигнуто при использовании методов суспензионной и эмульсионной полимеризации, которые позволяют получать сорбенты в виде гранул с высокой доступностью сорбционных центров. Особое внимание в последнее время уделяется синтезу в эмульсиях Пикеринга, в которых в отличие от традиционных эмульсий диспергирование фаз в эмульсионной среде осуществляется в результате стабилизации капель твердыми наночастицами. В качестве наночастиц в нашей работе был использован биогенный наночастицы нуль-валентного красного аморфного селена (Se).

Наночастицы  $\alpha$  – красного аморфного Se, стабилизированные поливинпирролидоном (ПВП) (Se/ПВП), были получены путем восстановления Se из селенистой кислоты и селенита натрия непосредственно в водном растворе ПВП (MMW = 55 тыс.) с  $C_{ПВП} = 0.1$  масс. % [1]. Кроме того, были получены наноконплексы Se/ПВП, модифицированные ортоборной кислотой (БК) (Se/ПВП-БК).

Методом сополимеризации в эмульсиях Пикеринга были синтезированы гибридные органо-неорганические гранульные сорбенты на основе 2-гидроксиэтилметакрилата (ГЭМА) и диметакрилата этиленгликоля (ДМЭГ), содержащие наноконплексы Se/ПВП или Se/ПВП-БК. В аналогичных условиях были синтезированы сорбенты, импринтированные молекулами глюкозы (6 моль%).

Исследование сорбентов методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) показало, что гибридные гранулы в сложных эмульсиях Пикеринга формировались в виде «виноградной грозди»: микроглобулы, пронизанные микропорами (гелевыми порами), агломерировали с образованием транспортных каналов. Модификация гибридных матриц методом импринтинга темплатными молекулами глюкозы в поверхностном полимерном слое ГЭМА-ДМЭГ и путем введения в матрицы функциональных групп БК в качестве аффинного лиганда к углеводам приводила к изменению морфологии синтезированных сорбентов. Импринтированные матрицы обладали менее плотной и более пористой структурой в сравнении со своими неимпринтированными аналогами. Но при этом матрицы с БК были менее пористыми и хуже набухающими в сравнении с своими аналогами без БК, но при этом были более устойчивы к истиранию.

Таким образом, разработаны методы синтеза гибридных органо-неорганических молекулярно импринтированных глюкозой гранульных сорбентов, содержащих наноконплексы Se/ПВП или Se/ПВП-БК.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-03-00835.*

1. И. В. Полякова, Л. Н. Боровикова, А. И. Киппер, О. А. Писарев // Журнал прикладной химии. 2017. Т. 90. Вып. 6. С. 746-755.

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*В.Р. Рембовский, А.С. Радилев, С.А. Дулов, В.А. Кузнецов, М.И. Поддубная, Д.В. Криворотов*

*ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, г/п. Кузьмоловский.*

Ведущим направлением научно-исследовательских работ ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России является разработка медико-гигиенических основ медицины труда и окружающей среды с использованием традиционных и современных методов [1,2]. Профилактика и лечение химически обусловленных и соматических заболеваний, повышение работоспособности персонала химически опасных объектов требуют обеспечения высокого уровня жизни, в том числе качества питания [3]. В рационе современного человека преобладает высококалорийная пища и превышено количество углеводов. Это приводит к дефициту различных групп веществ (витаминов, микроэлементов, белка и т.д.), необходимых для нормальной работы и восстановления организма. Полноценное и сбалансированное питание особенно важно для людей, которые по роду деятельности подвержены воздействию вредных производственных и экологических факторов. С целью профилактики профессиональных заболеваний обосновано применение биологически активных добавок к пище (БАД), как частного случая специализированной пищевой продукции (в т.ч. для питания спортсменов), которая влияет на устойчивость организма человека к высоким физическим и нервно-эмоциональным нагрузкам.

Институт на базе собственных обширных исследований проводит разработку составов и технологии актуальных БАД для применения в области профпатологии и спортивной медицины. В качестве основных активных ингредиентов выбраны: антоцианы, растительные экстракты, пивные дрожжи, ВСАА (аминокислоты с разветвленными боковыми цепями), белковые гидролизаты и т.д. Их действие направленно на поддержание организма при воздействии неблагоприятных условий окружающей среды.

Институтом разработана линейка профессиональных БАД: «ЭкоПроф», «ПептоПроф» и «ПептоПроф». Безопасность и качество каждого средства подтверждены соответствующим свидетельством о государственной регистрации. БАД «ЭкоПроф» предназначена для повышения устойчивости организма к воздействию вредного химического фактора. БАД «ПептоПроф» предназначена для применения при интенсивных умственных и физических нагрузках с целью профилактики утомляемости и хронической усталости. БАД «ПептоПроф» предназначена для применения при интенсивных физических нагрузках.

Также разрабатываются общие теоретические подходы к созданию и организации производства новых высокоэффективных и безопасных препаратов. Производство соответствует требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» и ГОСТ Р ИСО 22000 «Системы менеджмента безопасности пищевой продукции. Требования к организациям, участвующим в цепи создания пищевой продукции» (ХАССП).

На основании результатов, полученных Институтом в ходе комплексных медико-гигиенических исследований предприятий с вредными условиями труда, разработана линейка целевых БАД к пище. Каждое средство направлено на профилактику группы профпатологических заболеваний, а также на восстановление организма персонала.

### Литература

1. Рембовский В.Р. Радилев А.С., Могиленкова Л.А. Деятельность ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России в системе Федерального медико-биологического агентства // Медицина экстремальных ситуаций. – 2014. – №3 (49). – С. 18-23.
2. Санитарно-эпидемиологическое обеспечение химической безопасности производственной и окружающей среды». Руководство / Под ред. М.Ф. Киселева, В.Р. Рембовского, В.В. Романова // М.: ООО «Комментарий», 2012.
3. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Естественные процессы детоксикации химических веществ, загрязнителей среды обитания человека // Биомедицинский журнал. – Medline.ru. – 2015. – №16. – С. 216-239.

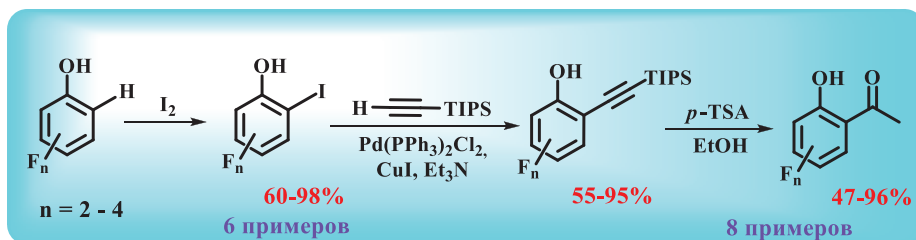
## РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ *O*-ГИДРОКСИАЦЕТОФЕНОНОВ

Д.В. Политанская, Е.В. Третьяков

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН  
Новосибирский государственный университет

e-mail: plv@nioch.nsc.ru

Разработан рациональный подход введения ацетильной группы в ароматическое кольцо полифторированных фенолов. Он включает в себя окислительное иодирование полифторфенолов, кросс-сочетание иод-фенолов с триизопропилсилилацетиленом, гидролиз полученных дизамещенных ацетиленов действием моногидрата *n*-толуолсульфакислоты. Данный подход обеспечивает доступ к ранее неизвестным *o*-гидроксизамещенным ацетофенонам, которые представляют интерес в качестве универсальных синтонов на пути построения разнообразных фторированных потенциально биологически активных *O*-гетероциклов.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант No 19-53-53003\19).



## АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПОЛИМЕРНЫХ СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩИХ НАНОКОМПОЗИТОВ

Г.Ф. Прозорова, С.А. Коржова, Н.П. Кузнецова,  
А.И. Емельянов, Л.А. Беловежце, А.С. Поздняков

ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

Исследованы процессы формирования новых полимерных наноконпозитов с наночастицами серебра, инкорпорированными в матрицу сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с винилацетатом. Синтез наноконпозитов проводили методом химического восстановления ионов серебра до нульвалентного состояния из нитрата серебра в водной среде в присутствии сополимера. В качестве восстановителя использовали боргидрид натрия, гидразин гидрат и глюкозу. Также проводили реакции в среде ДМСО без дополнительного восстановителя с использованием ацетата серебра в качестве металлического прекурсора. Варьированием условий реакций синтезированы водорастворимые наноконпозиты с разным содержанием наночастиц серебра размерами 2-24 нм. Методами ИК- и УФ-спектроскопии, просвечивающей электронной микроскопии, рентгенофазового и атомно-абсорбционного анализа, термогравиметрии исследованы физико-химические, оптические, термические и структурные свойства наноконпозитов. Оценена антимикробная активность исходных сополимеров и наноконпозитов на их основе по отношению к тестовым микроорганизмам.

Об образовании наночастиц серебра в нульвалентном состоянии свидетельствует появление характерных полос плазмонного резонансного поглощения в электронных спектрах водных растворов наноконпозитов с максимумами в области 410-430 нм, а также соответствующие спектры дифракции рентгеновского излучения. На рентгеновских дифрактограммах, наряду с аморфным гало полимерной компоненты, имеются рефлексы, соответствующие кристаллическим плоскостям гранецентрированной кубической решетки серебра. Согласно результатам просвечивающей электронной микроскопии наночастицы серебра достаточно равномерно распределены в матрице сополимера. Полученные наноконпозиты обладают хорошей растворимостью в воде и высокой устойчивостью к термоокислительной деструкции, начало их термического разложения 264-280°C.

Проведены исследования антимикробной активности серебросодержащих наноконпозитов по отношению к микроорганизмам различных таксономических групп: *Bacillus subtilis*, *Enterococcus durans*, *Penicillium citreo-viride*, *Escherichia coli*. Установлено, что исходный сополимер проявляет активность по отношению к *Bacillus subtilis* и неактивен по отношению к остальным микроорганизмам. Серебросодержащие наноконпозиты проявляют высокую активность по отношению ко всем исследованным микроорганизмам, они характеризуются значениями минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в диапазоне 6.2-500 мкг/мл.

Таким образом, на основе водорастворимых сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с винилацетатом синтезированы новые водорастворимые полимерные серебросодержащие наноконпозиты, обладающие высокой антимикробной активностью и перспективные для разработки эффективных антисептических и противовоспалительных медико-биологических наноматериалов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-03-00168).*

## ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ПОЛИМЕРНЫХ СЕРЕБРО И ЗОЛОТОСОДЕРЖАЩИХ НАНОКОМПОЗИТОВ

***Г.Ф. Прозорова<sup>1</sup>, А.А. Иванова<sup>1</sup>, А.И. Емельянов<sup>1</sup>, В.И. Дубровина<sup>2</sup>, С.А. Витязева<sup>2</sup>, В.В. Войткова<sup>2</sup>, А.С. Поздняков<sup>1</sup>***

*<sup>1</sup>ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН*

*<sup>2</sup>ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора*

Разработаны методы синтеза водорастворимых гибридных полимерных наноконкомпозитов с наночастицами серебра и золота в матрице сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с *N*-винилпирролидоном. Варьированием соотношения полимерной составляющей и металлического прекурсора синтезированы наноконкомпозиты с разным содержанием наночастиц серебра (1-4%) размерами 1-6 нм и золота (2-26%) размерами 1-20 нм. Исследованы их физико-химические, структурные, оптические и термические свойства.

В электронных спектрах поглощения водных растворов наноконкомпозитов появляются полосы плазмонного поглощения с максимумом при 409-412 нм и 529-554 нм, характерные для наноразмерных частиц серебра и золота, соответственно, в нульвалентном состоянии. На рентгеновских дифрактограммах наноконкомпозитов имеются аморфное гало полимерной составляющей и интенсивные рефлексы, характерные для кристаллических фаз нульвалентного серебра и золота. Дисперсность наночастиц металла по размерам зависит от состава используемого для стабилизации сополимера.

По данным просвечивающей электронной микроскопии синтезированные полимерные серебро и золотосодержащие наноконкомпозиты состоят из изолированных электроноконтактных наночастиц преимущественно сферической формы равномерно распределенных в полимерной матрице. Полученные наноконкомпозиты обладают хорошей растворимостью в воде и термостойкостью до 270-320°C.

Проведены токсикологические исследования полимерных наноконкомпозитов на экспериментальных животных. Исследованы биологическая и иммуномодулирующая активности наноконкомпозитов, проведен сравнительный анализ их действия на функциональное состояние клеток иммунофагоцитарной системы белых мышей и клеток крови человека (Г-6-ФДГ, СОД) и продукцию цитокинов клетками крови человека (IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ). Установлено, что новые полимерные наноконкомпозиты с наночастицами серебра и золота, инкорпорированными в матрицу сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с *N*-винилпирролидоном, являются нетоксичными, способствует повышению ИС ферментов окислительного взрыва (Г-6-ФДГ) в 2-3 раза по сравнению с контролем, повышают активность Г-6-ФДГ перитонеальных макрофагов морских свинок и активность супероксиддисмутазы (СОД) фагоцитов по сравнению с контролем в 2.5 раза. Обнаружено разнонаправленное действие исследуемых сополимера и наноконкомпозитов в условиях *in vitro* на продукцию цитокинов клетками крови человека. Так, концентрация IL-4 лимфоцитами, стимулированными сополимером и золотосодержащим наноконкомпозитом, выше, а продукция IFN- $\gamma$  ниже, чем в случае применения серебросодержащих наноконкомпозитов.

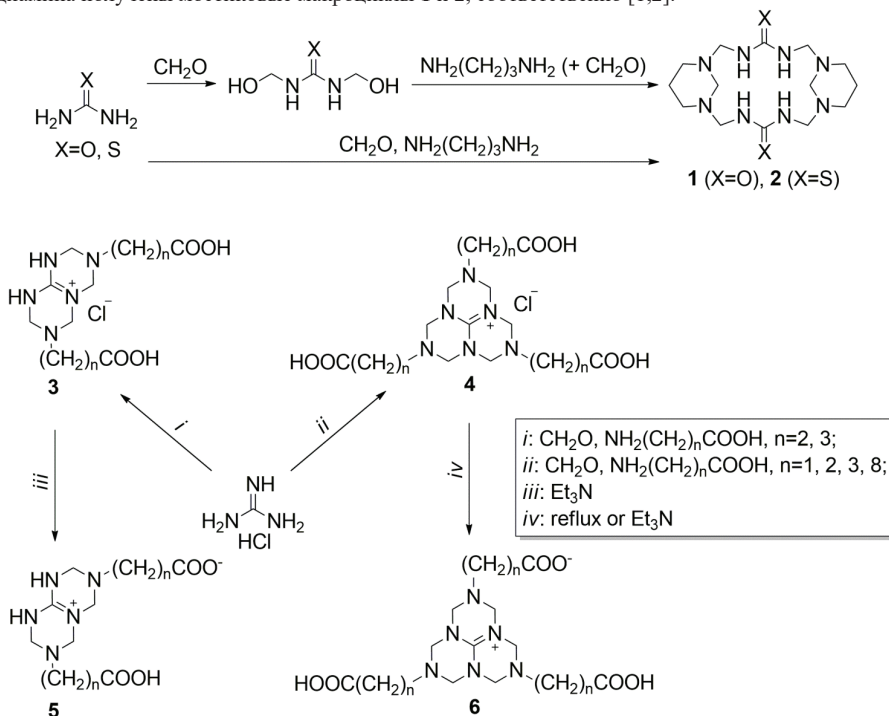
Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования синтезированных наноконкомпозитов для разработки новых отечественных препаратов, повышающих резистентность организма к опасным инфекционным заболеваниям.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Иркутской области (грант № 17-43-380013).*

## МОЧЕВИНА И ЕЕ ИЗОСТЕРНЫЕ АНАЛОГИ В РЕАКЦИИ МАННИХА

Ф. Хамуд<sup>a</sup>, С.М. Рамзи<sup>a</sup>, В.С. Фундаменский<sup>a</sup>, Е.С. Храброва<sup>a</sup>, В.В. Гуржий<sup>b</sup>, В.И. Захаров<sup>c</sup><sup>a</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический институт, sramsh@technolog.edu.ru<sup>b</sup>Санкт-Петербургский государственный университет<sup>c</sup>НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России

Аминометилированием мочевины, тиомочевины и гуанидина получены новые би- и трициклические соединения. Так, из мочевины или тиомочевины, формальдегида и пропан-1,3-диамина получены мостиковые макроциклы **1** и **2**, соответственно [1,2].



Из гуанидина гидрохлорида, формальдегида и аминокислоты получаются, в зависимости от соотношения реактантов, хлориды **3** или **4**, от которых можно перейти к цвиттер-иону **5** или бетанину **6**, соответственно [3].

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки России на выполнение работ в сфере научной деятельности № 10.7608.2017/8.9/БЧ.

## Литература

1. Hamoud F. et al. Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50, No. 7. P. 1053.
2. Hamoud F. et al. Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52, No. 1. P. 121.
3. Hamoud F. et al. Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53, No. 8. P. 1258.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *ARTEMISIA MACROCEPHALA* JAQUE. EX BESS

Т.Э. Рандалова<sup>1</sup>, Р. Самбууням<sup>1</sup>, Л.Д. Раднаева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова», Улан-Удэ, Россия

<sup>2</sup>ФГБУН Байкальский институт природопользования СО РАН, Улан-Удэ, Россия

Полынь крупноголовчатая *Artemisia macrocephala* Jaque. ex Bess. - центральноазиатский аридный вид, распространен в Китае, Тибете, России, Индии, Пакистане и Афганистане [1]

В монгольской и тибетской медицинах отвары из надземной части данного вида (под названием tshar-bong, царван) применяют при лечении заболеваний горла и легких (в составе сборов Жуган 25, Царвон 5, Царвон 48, Зэмбэ 5), а также как жаропонижающее при дифтерии [2, 3]. Известно, что химический состав травы полыни крупноголовчатой представлен группами следующих биологически активных веществ: эфирными маслами, флавоноидами, дубильными веществами, кумаринами.

Целью нашей работы являлась разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в полыни крупноголовчатой траве.

### Материалы и методы исследования

Образцы надземной части растений были собраны в 2018 году во время цветения в местах естественного произрастания на территории Монголии (Архангайский аймак). Гербарные образцы хранятся в коллекции лаборатории химии природных систем на базе Байкальского института природопользования СО РАН и ФГБОУ ВО «Бурятского государственного университета».

Спектрофотометрический анализ флавоноидов проводили с помощью спектрофотометра ПЭ-5400 УФ с программой сканирования SC 5400 версия 2.1.

### Результаты

Методом спектрофотометрии установлено наличие максимума поглощения комплекса спиртового извлечения *A. macrocephala* травы с 2% раствором соли алюминия хлорида при длине волны 400 нм, что соответствует спектру поглощения комплекса СО лутеолина с алюминия хлоридом [4]. Поэтому для количественной оценки суммы флавоноидов в *A. macrocephala* траве проводился пересчет на СО лутеолина. Входе анализа подобраны оптимальные условия для извлечения суммы флавоноидов из *A. macrocephala* травы: экстрагент – спирт 70%, степень измельчения – 0,25-0,5 мм, соотношения сырья к экстрагенту 1: 100, однократная экстракция на горячей водяной бане с обратным холодильником в течение 60 минут. Установлено, что содержание суммы флавоноидов в пересчете на лутеолин в *A. macrocephala* траве составляет 0,56-0,58% ( $p=0.95$ ).

### Литература

1. Флора Сибири. Т.13: Asteraceae (Compositae) / Сост. И.М. Красноборов, М.Н. Ломоносова, Н.Н. Тупицына и др. Новосибирск, 1997. 472 с.
2. Ligaa U., Davaasuren B., Ninjil N. Medical plants of Mongolia used in Western and Eastern Medicine. Moscow, 2009, 378 p.
3. Medicinal plants in Mongolia. World health organization western pacific Region, 2013. 235 p.
4. Государственная фармакопея Российской федерации. – 14 – е изд. [электронный ресурс] – Москва, 2018. – Режим доступа : <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.

## ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЦЕТАЛЕЙ И ИХ ЭФИРОВ

Г.З. Раскильдина<sup>1</sup>, У.Ш. Кузьмина<sup>2</sup>, Ю.Г. Борисова<sup>1</sup>, Ю.В. Вахитова<sup>2</sup>, С.С.Злотский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "УГНТУ"; <sup>2</sup>ИБГ УФИЦ РАН г. Уфа

Циклические ацеталы и их эфиры обладают биологической активностью [1,2]. В продолжение ранее описанных работ [3-5] конденсацией промышленно доступных полиолов (этриола, пентаэритрита, дипентаэритрита и диглицерола) с предельными (изобутаналь), циклическими (циклогексанон), ароматическими (салициловый) альдегидами и параформом были получены новые циклические ацеталы и формалы (условия реакции: бензол, 1 % масс. серной кислоты, 80 °С). Формаль этриола далее была вовлечена в реакцию этерификации малеиновой и метакриловой кислотами. Полученные соединения выделены с количественными выходами, структуры доказаны ЯМР-спектроскопией и ХМС-спектросметрией.

Исследование биологической активности синтезированных веществ, вне зависимости от последующей области их применения, как правило, на первом этапе предполагает определение их токсичности. Нами проведена оценка влияния замещенных 1,3-диоксациклоалканов на жизнеспособность клеток линии НЕК293 (условно-нормальные эмбриональные клетки почки человека) и SH-SY5Y (линия клеток нейробластомы человека) с помощью витального красителя PrestoBlue® *in vitro* при концентрации вещества 1, 10 и 100 мкМ. Согласно полученным данным, все полученные соединения, кроме сложного эфира малеиновой кислоты – бис-(5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метил-2-Z-бут-2-ен-дионата, не влияют на жизнеспособность клеток НЕК293 в исследуемом диапазоне концентраций. Найдены два соединения, обладающие цитотоксическими свойствами в отношении клеток линии SH-SY5Y: сложные эфиры (5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метил-2-метилметакрилат ( $IC_{50}=16.35 \pm 1.43$ ) и бис-(5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метил-2-Z-бут-2-ен-дионат ( $IC_{50} = 57.78 \pm 7.58$ ). Влияние остальных замещенных 1,3-диоксациклоалканов на жизнеспособность клетки SH-SY5Y не обнаружено.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ конкурса мол\_эв\_а (Эврика! Идея), по договору № 19-33-80002\19 от 07.12.2018 и в соответствии с планом госзадания ИБГ УФИЦ РАН № АААА-Ф16-116020350033-8.*

### Литература

1. Раскильдина Г.З., Яковенко Е.А., Мрясова Л. М., Злотский С.С. // *Известия высших учебных заведений. Серия химия и химическая технология*. 2019. 62. 1. 91-97.
2. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Михайлова Н.Н., Кузнецов В.М., Злотский С.С. // *Известия высших учебных заведений. Серия химия и химическая технология*. 2017. 60. 1. 95-101.
3. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Злотский С.С. // *Журнал общей химии*. 2018. 88. 8. 1280.
4. Валиев В.Ф., Раскильдина Г.З., Султанова Р.М., Злотский С.С. // *Журнал прикладной химии*. 2015. 88. 10. 1414–1419.
5. Байбуртлы А.В., Раскильдина Г. З., Злотский С.С. // *Журнал прикладной химии*. 2017. 90. 7. 886.

## СИНТЕЗ НОВЫХ АЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ $N^3$ -ФЕНАЦИЛУРИДИНА И ИХ СЕРНИСТЫХ БИОИЗОСТЕРОВ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ УРИДИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

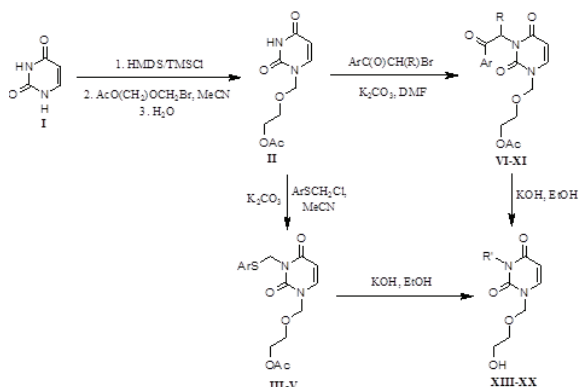
*И.А. Новаков<sup>1</sup>, И.А. Кириллов<sup>1</sup>, М.Б. Навроцкий<sup>1</sup>, М.Д. Робинovich<sup>1,2</sup>, А.С. Яблоков<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский государственный технический университет, Российская Федерация, 400005 Волгоград, пр. имени Ленина, 28

<sup>2</sup>АО «Волжский Оргсинтез», Волгоградская область, Волжский

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии, Волгоград

Уридиновые рецепторы в центральной нервной системе представляют собой привлекательную биологическую мишень для направленного конструирования гипноседативных препаратов с новым молекулярным механизмом действия. Ранее было показано, что  $N^3$ -фенацилуридин обладает выраженной снотворной активностью в опытах *in vivo* [1]. С целью получения новых ахиральных структурных аналогов этого соединения, обладающих более высокой липофильностью и способностью преодолевать гистогематические барьеры, были синтезированы новые производные ациклоуридина, содержащие фенацильный или (арилсульфанил)метильный радикал в положении 3 пиримидинового гетероцикла:



Где:

Ar = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

R = H, Me;

R' = PhSCH<sub>2</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SCH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SCH<sub>2</sub>, PhC(O)CH<sub>2</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O)CH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O)CH<sub>2</sub>, PhC(O)CH(Me), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O)CH(Me), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O)CH(Me).

Индивидуальность полученных соединений была подтверждена методами ВЭЖХ и ТСХ, а структура – методами ЯМР, HRMS и элементного анализа. Полученные целевые соединения проходят этап биологических исследований.

*Настоящая работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-33-00421 мол.а.*

### Литература

[1] The Potent Depressant Effects of  $N^3$ -Phenacyluridine in Mice / I. Yamamoto; J. Kuze; T. Kimura; K. Watanabe; S. Kondo; I. K. Ho // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 1994. – Vol. 17, No. 4. – P. 514-516.

## СОФОРА ЯПОНСКАЯ (*SOPHORA JAPONICA* L.) – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ СУБСТАНЦИИ ИЗОФЛАВОНОВОЙ ПРИРОДЫ

*О.Л. Сайбель, А.И. Радимич, В.И. Шейченко*

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»*

Софора японская (*Sofora japonica* L.) – листопадное дерево семейства Бобовых (*Fabaceae*). В качестве лекарственного растительного сырья этого растения широко используются бутоны, являющиеся источником получения рутина. Однако по мере созревания плодов количество флавоноида рутин снижается, а возрастает содержание изофлавонов – гликозидов генистеина. Данный класс вторичных метаболитов представляет особый интерес и, широко известен в научной медицине в качестве фитоэстрогенов. Данный эффект позволяет использовать изофлавоны как альтернативу заместительной гормональной терапии, при длительном применении на фоне дефицита эстрогенов. Генистеин и его гликозиды уменьшают выраженность негативных симптомов менопаузы, угнетают резорбцию костей, стимулируют активность остеобластов, тем самым снижая риск развития остеопороза и, как следствие, улучшают качество жизни женщин в период постменопаузы.

Целью нашего исследования являлось изучение химического состава биологически активных веществ софоры японской с перспективой создания на их основе лекарственных средств.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служили плоды софоры японской, заготовленные в 2017 году в Краснодарском крае. Извлечение изофлавонов из сырья осуществляли путём жидкостной экстракции. Выделение целевого вещества проводили методом колоночной хроматографии. УФ-спектры снимали на спектрофотометре Shimadzu UV-1800, ВЭЖХ-хроматограммы получали с помощью хроматографа Shimadzu Prominence-i LC-2030C 3D. Индивидуальные соединения идентифицировали методом ЯМР-спектроскопии на спектрометре Varian Gemini-200.

**Результаты и обсуждение.** При изучении УФ-спектра спиртового извлечения из плодов софоры было установлено, что максимум его поглощения отмечается при длине волны  $260 \pm 2$  нм, что характерно для соединений изофлавоновой природы. В ходе дальнейших исследований было выделено в индивидуальном состоянии доминирующее соединение, идентифицированное нами как софорикозид (3-[4-(β-D-глюкопиранозил)-бензил] 5,7-дигидро-4Н-1-бензопиран-4-он(4',5,7-тригидроксиизофлаван-4'-D-глюкозид). По данным ВЭЖХ содержание софорикозида в плодах софоры составляет  $4,05 \pm 0,12\%$ .

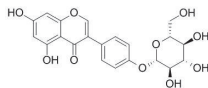


Рисунок – Структурная формула софорикозида

Согласно данным литературы софорикозид обладает антиостеопоретической, гипохолестеринемической и гипогликемической активностью, в связи с тем, в дальнейшем нами планируется разработка способа получения субстанции на основе изофлавонов софоры японской и наработка опытных партий для доклинического изучения.

**Выводы.** Из плодов софоры японской выделено и идентифицировано индивидуальное соединение – софорикозид, представляющее интерес для дальнейшего изучения его эстрогенной активности с перспективой разработки на его основе лекарственных средств для профилактики метаболических нарушений у женщин в климактерическом периоде.

## НОВЫЕ ДИТОПНЫЕ ЛИГАНДЫ С ТЕРПИРИДИНОВЫМИ И БЕНЗОТИАЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

*И.О. Салимова, А.В. Березина, Е.С. Барская, Е.К. Белоглазкина*

*Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Россия  
e-mail: ira.salimova.92@mail.ru*

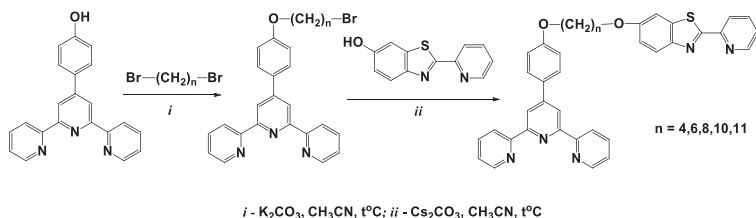
На сегодняшний день важным направлением в органической и биомедицинской химии является синтез и исследование координационных соединений биогенных металлов с азотсодержащими гетероциклическими лигандами. Координационные соединения такого типа обладают антибиотическими, противоопухолевыми, антигрибковыми свойствами, а также могут быть использованы в качестве катализаторов различных окислительно-восстановительных реакций и полупроводниковых сенсоров [1-3].

Ранее нашей научной группой были получены координационные соединения переходных металлов на основе двух различных типов лигандов - 4'-замещенных терпиридинов и 2-гетарилбензотиазолов. Было показано, что такие лиганды способны образовывать комплексы с различными металлами (Cu, Co, Ni), которые могут быть использованы в качестве цитотоксических и антибактериальных агентов [4-6].

В данной работе мы разработали синтетическую стратегию получения дитопных органических лигандов (L), содержащих два координирующих фрагмента разной природы – терпиридин и бензотиазол (Схема 1).

Наличие в полученных соединениях двух хелатирующих фрагментов различной природы открывает возможность получения на основе подобных лигандов моно- и биядерных гомо- и гетерометаллических комплексов переходных металлов. Так, в реакции с эквимольным количеством  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  образуется координационное соединение состава  $\text{LCuCl}_2$ , где медь координируется преимущественно терпиридиновым фрагментом.

**Схема 1. Синтез дитопных терпиридин-бензотиазольных лигандов**



*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-33-70089 мол\_а\_мос).*

### Литература

- [1] S.C. Serin, et al., *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 6670.
- [2] P.S. Mane, et al., *Eur. J. Chem.* **2011**, 8, 245.
- [3] E.K. Beloglazkina, et. al., *Mend. Comm.*, **2018**, 28, 524.
- [4] E.K. Beloglazkina, et. al., *Mend. Comm.*, **2019**, 29, 444-446.
- [5] E. K.Beloglazkina, et al., *Rus. Chem. Bull.*, **2019**, 68, 638-643.
- [6] E. K.Beloglazkina, et al., *Polyhedron*, **2016**, 107, 27-37.



## ХИРАЛЬНЫЕ СОЛИ ДИТИОФОСФОРНЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ ЦИНХОНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

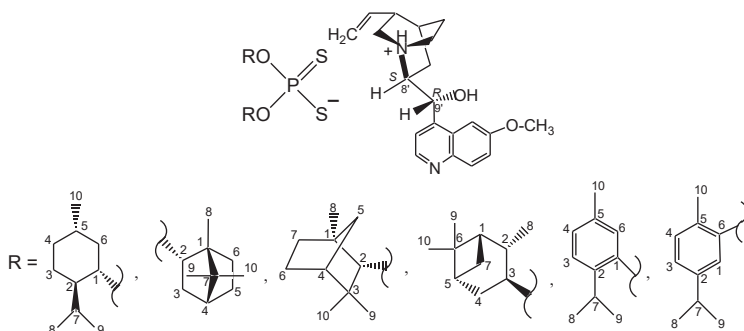
***Р.З. Салихов<sup>1</sup>, А.В. Евсеева<sup>1</sup>, И.Д. Низамов<sup>1</sup>, Э.С. Батыева<sup>2</sup>, И.С. Низамов<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия  
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, e-mail: BigDaddyHusk@gmail.com

<sup>2</sup>ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8

Хиральные соли дитиофосфорных кислот с потенциальной антимикробной активностью могут быть получены на основе природных азотистых органических соединений с хиральными центрами и фармакофорными группами, в качестве которых нами использованы цинхоновые алкалоиды. Стереохимические особенности цинхоновых алкалоидов и их производных определяются конфигурацией стереогенных центров C<sup>8</sup>/C<sup>9</sup>. Оптически активные хинин и цинхонидин используются в качестве хиральных лигандов металлокомплексных катализаторов в асимметрическом синтезе, хиральных агентов для ЯМР спектроскопии и хроматографических селекторов [1].

Для синтеза хиральных структур в данной работе применены энантимерно чистые монотерпенолы, такие как (S)-(-)-ментол, (1S)-эндо(-)-борнеол, (1R)-эндо(+)-фенхильовый спирт и (1S,2S,3S,5R)-(+)-изопинокамфеол, а также ароматические монотерпенолы (тимол и карвакрол), которые в реакциях с тетрафосфордекасульфидом образуют O,O-дитерпенилдитиофосфорные кислоты. Полученные кислоты были введены в реакции с 8S,9R-хинином, 8R,9S-хинидином, 8S,9R-цинхонидином, 8R,9S-цинхонином и 8R,9S-гидрохинидином в бензоле при 60 °С в течение 4 ч, что позволило синтезировать оптически активные цинхоновые соли дитиофосфорных кислот. В этих реакциях атом азота хинолинового цикла участия не принимает. Протонированию под действием протона сульфгидрильной группы дитиофосфорных кислот подвергается более основной хинуклидиновый атом азота.



Методом лунок 1%-ных растворов цинхоновых солей O,O-дитерпенилдитиофосфорных кислот в ДМСО установлена бактерицидная и фунгицидная активность в отношении *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) и *Candida albicans* (ATCC 885-653). Существенную антимикробную активность (21-24 мм зоны задержки роста микроорганизмов) проявили хинидиниевая, гидрохинидиниевая и цинхониниевая соли дитиофосфорной кислот на основе тимола и карвакрола.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-415-160012-p\_a.*

1. Zielinska-Blajet M., Skarzewski J. // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2013. Vol. 188. P. 1811-1818.

## КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ ЯМР $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ и $^{195}\text{Pt}$ ПЛАТИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ: РЕЛЯТИВИСТСКОЕ ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*Д.О. Самульцев, В.А. Семенов, Н.И. Тихонов, И.Л. Русакова, Л.Б. Кривдин*

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН*

Не секрет, что в современном мире химия комплексных соединений металлов является бурно развивающейся и очень перспективной отраслью химии. Данные соединения находят широкое применения в аналитической химии, металлодобычи, в качестве катализаторов многих химических реакций, таких как гидроочистка, изомеризация нефтепродуктов и получение многих полимеров, в качестве инсектицидов и фунгицидов в сельском хозяйстве ну и, конечно же, медицинской химии. На фоне этого активно развиваются и методы, позволяющие установить точное строение таких соединений, главным образом в этом помогает рентгеноструктурный анализ, однако он плохо применим для изучения динамических процессов. Для их изучения более удобна и информативна спектроскопия ЯМР на различных ядрах, однако и этот метод тоже не лишен своих недостатков. Одним из примеров того, что аналитические методы и их приемы не всегда могут удовлетворить интерес исследователя является тот факт, что процесс подавления активности раковых клеток, проводимый на основе аминоплатинов, хоть и применяется с 70-х годов прошлого века и является чрезвычайно эффективным, однако на сегодняшний день его механизм до конца так и не изучен. Значительно дополнить информацию о строении комплексов различных металлов может спектроскопия ЯМР в сочетании с квантово-химическими расчетами высокого уровня.

В этой работе мы продемонстрировали потенциал полностью релятивистского четырехкомпонентного подхода Дирака для структурного исследования цисплатина, трансплатина и еще 14 платиновых комплексов, включая как геометрические исследования, так и расчет их химических сдвигов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{195}\text{Pt}$ . Для расчета химических сдвигов ЯМР на релятивистском четырехкомпонентном и нерелятивистском уровне были протестированы следующие функционалы DFT: PBE, PBP38, KT2.

Общие выводы, к которым мы пришли в этом исследовании следующие:

- расчет химических сдвигов ЯМР в нерелятивистском приближении для нерелятивистской геометрии не позволяет достичь каких-либо практических результатов ни с одним из рассмотренных функционалов DFT, поскольку на этом уровне не учитываются релятивистские эффекты;
- учет этих эффектов на этапе оптимизации геометрии, а также учет колебательных поправок (ZPVE) и эффектов растворителя приводит к небольшому, но существенному повышению точности расчета;
- значительное улучшение точности может быть достигнуто, когда релятивистские эффекты учитываются на четырехкомпонентном релятивистском уровне;
- остается большая неопределенность, связанная с правильным выбором функционала DFT, составляющая примерно 30%, что является неизбежным источником ошибок в любом из существующих релятивистских расчетов;
- для комплексов с цис-ориентацией галогенов при переходе от фтора к йоду наблюдается заметное экранирование ядра  $^{15}\text{N}$ , достигающее примерно 50 ppm, тогда как для транс-ориентации этот эффект противоположен и гораздо менее выражен и составляет около 17 ppm. Это можно объяснить взаимодействием эффектов  $\alpha$ - и  $\beta$ -SO HALA в цис и транс рядах.

*Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 18-33-00334).*

*Все расчеты выполнены в Иркутском Институте Химии им. А.Е. Фаворского СО РАН с использованием вычислительной базы Байкальского аналитического центра.*

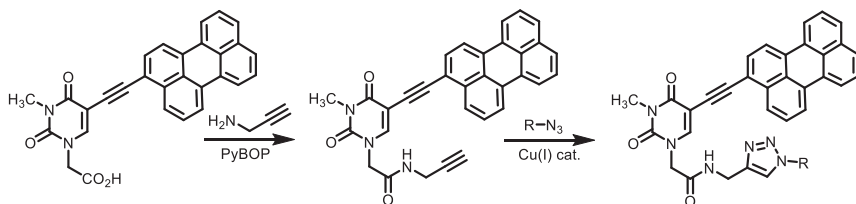
## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕТИЛ-5-(ПЕРИЛЕН-3-ИЛЭТИНИЛ)УРАЦИЛА С ПОМОЩЬЮ КЛИК-РЕАКЦИИ

***К.А. Сапожникова<sup>1</sup>, Т.Д. Никитин<sup>1,2</sup>, Н.А. Слесарчук<sup>1,2</sup>, А.А. Чистов<sup>1</sup>, В.А. Брылёв<sup>1</sup>,  
В.А. Коршун<sup>1</sup>, А.В. Устинов<sup>1</sup>***

*<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва;  
e-mail: ksapozh@mail.ru*

*<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет*

Модификация молекулы вещества с антивирусной активностью широкого спектра методами комбинаторной химии является эффективным методом поиска соединений с большей активностью и улучшенной растворимостью [1]. Используя этот подход, мы недавно обнаружили в ряду 1,3-дизамещенных 5-(перилен-3-илэтинил)урацилов вещества с субнанолярной активностью в отношении вируса клещевого энцефалита *in vitro* [2]. Продолжая исследования в этом направлении, мы получили 3-метил-5-(перилен-3-илэтинил)урацил-1-уксусную кислоту и ее пропаргиламид; последний был подвергнут модификации библиотекой алкилазидов в Cu(I)-катализируемой реакции циклоприсоединения (схема). Предварительные результаты свидетельствуют, что все полученные соединения имеют высокую активность ингибирования репродукции вирусов, имеющих внешнюю липидную оболочку.



*Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ 15-15-00053.*

### Литература

1. Proskurin G.V. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 155, 77–83.
2. Chistov A.A. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 171, 93–103.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЯМР И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАЛЛОСодержащих КОМПЛЕКСОВ ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНЫМИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

В.А. Семенов, Н.И. Тихонов, Л.Б. Кривдин

*Иркутский Институт Химии им. А.Е. Фаворского СО РАН*

*semenov@irioc.irk.ru*

В настоящее время комплексы переходных металлов широко используются в различных областях: от сельского хозяйства (фунгициды, инсектициды) и биохимии (металлоферменты) до фармацевтической промышленности (препараты, модифицированные переходными металлами). Последнее связано со способностью некоторых комплексов переходных металлов эффективно взаимодействовать с живыми системами, что обуславливает их значительную биологическую активность. Давно и очень хорошо известно, что биологически активные комплексы, например, платины играют важную роль в современной фармацевтической промышленности противоопухолевых, противовирусных и антибактериальных препаратов.

Кроме того, результаты недавних исследований показали, что производные трансплатина с циклическими плоскими лигандами оказались очень полезными клиническими модуляторами, обеспечивающими усиленный противоопухолевый эффект. В связи с тем, что комплексы металлов платиновой группы, а также координационные соединения таких переходных элементов как Fe, Co, Ni представляют большой биохимический интерес и соответствуют общему прогрессу в методах расчета молекулярных свойств, основанных на волновой функции, включая теоретические исследования ЯМР, наряду с теми, которые выполняются на четырехкомпонентном релятивистском уровне, эти соединения были выбраны для теоретического изучения их химических сдвигов  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$ . В рамках настоящей работы мы демонстрируем потенциал релятивистского четырехкомпонентного подхода Дирака для структурного изучения металлосодержащих комплексов, включая как геометрические исследования, так и расчет их химических сдвигов.

На самом деле, подобное исследование представляет собой непростую задачу ввиду заметных эффектов смещения значений химических сдвигов ЯМР исследуемых легких ядер, связанных, прежде всего, с релятивистским влиянием тяжелых ядер металлов, которое может достигать нескольких десятков м.д., например, для  $^{15}\text{N}$ . Еще одним немаловажным фактором влияния на величину констант экранирования в таких комплексах является электронная природа лигандов, изменяющаяся в широком диапазоне донорно-акцепторных свойств.

Кроме того, в подавляющем большинстве случаев при интерпретации спектральных данных ЯМР сложных биологически активных соединений возникает необходимость проведения квантово-химических исследований с учетом таких факторов точности, как уровень оптимизации геометрии, учет эффектов среды, колебаний атомов, выбор метода расчета. По этим причинам расчет химических сдвигов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  для комплексов металлов VIII группы различного координационного строения представляет собой особый интерес и имеет большое теоретическое значение и структурное приложение.

*Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 18-33-00334).*

*Все расчеты выполнены в Иркутском Институте Химии им. А.Е. Фаворского СО РАН с использованием вычислительной базы Байкальского аналитического центра.*

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-АМИНО-3-(ЦИАНОМЕТИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-4-КАРБОНИТРИЛА С $\beta$ -ЦИКЛОКЕТОЛАМИ

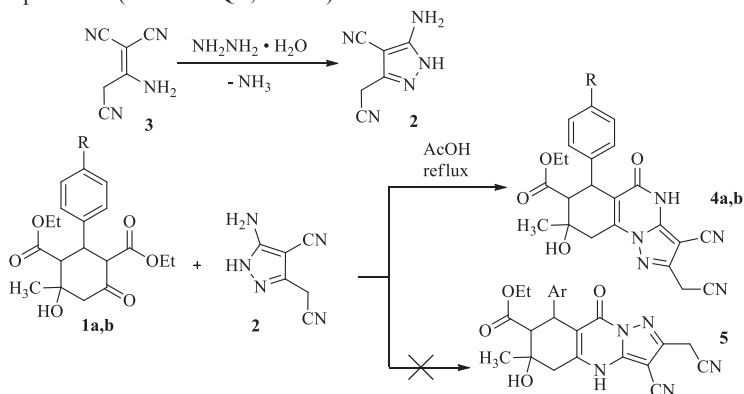
*А.М. Семенова<sup>1,2</sup>, В.В. Доценко<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>Кубанский государственный университет, Краснодар, Россия

<sup>2</sup>Северо-Кавказская государственная гуманитарно-технологическая академия, медицинский институт, Черкесск, Карачаево-Черкесская республика, Россия

<sup>3</sup>Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

Легко доступные по реакции ароматических альдегидов с ацетоуксусным эфиром 2,4-ди(алкоксикарбонил)-3-арил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны **1** ( $\beta$ -циклокетолы), будучи циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями, представляют собой перспективные реагенты для тонкого органического синтеза. В то же время следует отметить, что реакции гетероциклизации на основе  $\beta$ -циклокетолов изучены явно недостаточно. Продолжая исследования в области химии производных димера малононитрила [1], мы решили изучить взаимодействие 3-арил-5-гидрокси-5-метил-2,4-ди(этоксикарбонил)циклогексанонов **1a,b** с 5-амино-3-(цианометил)-1Н-пиразол-4-карбонитрилом **2**. Аминопиразол **1** легко образуется по реакции димера малононитрила **3** с гидразин-гидратом [2], и благодаря наличию amino- и цианогрупп может вступать в реакции конденсации с образованием функциональных производных.  $\beta$ -Кетоэфиры (и  $\beta$ -циклокетолы в частности) ранее в реакции с аминопиразолом **2** не вводились. Следует также отметить, что вероятные продукты пиразолохиноксалинового ряда представляют интерес благодаря интересному спектру биологического действия (см. недавние обзоры [3-5]). Установлено, что циклокетолы **1a,b** реагируют с 5-амино-3-(цианометил)-1Н-пиразол-4-карбонитрилом **2** в среде кипящей AcOH с образованием ранее не описанных производных 4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-а]хинозолина **4a,b**. При этом изомерные структуры типа **5** не образуются, что доказано с привлечением методов двумерной ЯМР спектроскопии (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C HSQC, HMBC).



## Литература

- [1] Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // ХГС. 2018. Т. 54. № 11. С. 989.  
 [2] Carboni R.A., Coffman D.D., Howard E.G. // J. Am. Chem. Soc. 1958. V. 80. N 11. P. 2838.  
 [3] Metwally N.H., Mohamed M.S. // Synth. Commun. 2018. V. 48. N 7. P. 721.  
 [4] Garg M., Chauhan M., Singh P.K., Alex J.M., Kumar R. // Eur. J. Med. Chem. 2015. V. 97. P. 444.  
 [5] Yet L. *Privileged Structures in Drug Discovery: Medicinal Chemistry and Synthesis*. New York: John Wiley & Sons, 2018. P. 9.

**ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ И АНТАГОНИСТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ  
ФЕРМЕНТА L-ЛИЗИН-А-ОКСИДАЗЫ, СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В  
КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ  
TRICHODERMA HARZIANUM RIFAI F-180**

***А.Н. Сеягин, И.П. Смирнова, И.В. Подопригора***

*ФГАО УВО «Российский Университет Дружбы Народов»*

Согласно выполненным ранее работам активность L-лизин- $\alpha$ -оксидазы (ЛО) определяли, используя в реакционной смеси вещество, обладающее канцерогенным действием – ортодианизидингидрохлорид (ОДГ). С целью создания более чувствительного, надёжного и менее опасного метода, канцерогенный реагент ОДГ в реакционной смеси был заменён нами на тетраметилбензидин (ТМБ).

Реакционная смесь нового состава содержит:  $H_2O_2$ +ТМБ (хромогенная смесь); буфер, субстрат (L-лизин) и культуральную жидкость (КЖ), полученную в результате роста *Trichoderma harzianum* Rifai F-180 на среде Soda [Kenji Soda, 1979].

В ходе работы было изучено влияние некоторых факторов на ферментативную активность ЛО в КЖ в присутствии хромогенной смеси в реакционной среде: оптимальный pH-5,0, t-37°С. Калибровочные кривые построены по перекиси водорода. Исследования проводили при длинах волн 450 нм и 620 нм. Предложенный метод повышает точность определения активности фермента ЛО в КЖ в 40 раз.

КЖ, содержащая активный фермент ЛО, была исследована на наличие антагонистического действия по отношению к полирезистентным уропатогенным *E.coli*.

Оценку антагонистической активности проводили на плотной питательной среде (ВНА, HiMedia, Индия), внося в лунки по 45мкл КЖ, предварительно посеяв культуры *E. coli* на поверхность среды, методом «газона». Результаты оценивали, измеряя диаметр зоны задержки роста культуры *E. coli* вокруг лунки. Диапазон значений зон задержки роста вокруг лунок у разных культур *E. coli* колебался от 11мм до 14мм. Данные результаты свидетельствуют об умеренной резистентности тестируемых культур *E. coli* к ЛО, несмотря на их полирезистентность к таким антибактериальным препаратам как цефазолин, амоксилав, цефтазидим и триметоприм.

Таким образом, предложенный метод расширяет возможности проведения научных исследований, обеспечивает определение активности фермента в КЖ штаммов-продуцентов ЛО с любым уровнем активности, а также позволяет подобрать оптимального продуцента L-лизин- $\alpha$ -оксидазы - альтернативное действующее вещество против полирезистентных к антибиотикам бактерий.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИКРО- И НАНОРАЗМЕРНЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КАПСУЛ В КАЧЕСТВЕ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДОСТАВКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

И.С. Сергеев<sup>1</sup>, Я.В. Тараканчикова<sup>1</sup>, А.Р. Муслимов<sup>1,2</sup>, А.С. Тимин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет  
Российской академии наук

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика  
И.П. Павлова

В настоящее время, одним из наиболее перспективных направлений биомедицинских исследований является разработка систем адресной доставки биологически активных веществ и в частности, генетического материала (нуклеиновых кислот). Существует два основных подхода к доставке нуклеиновых кислот внутрь клеток – вирусные и невирусные. Вирусные методы доставки уже активно используются в медицинской практике и представлены на рынке, однако использование вирусных векторов сопряжено с рядом ограничений, таких как иммуногенность, мутагенез и воспалительный ответ, а также особые технические требования, обуславливающие высокую стоимость конечного продукта. Многие методы *ex vivo* манипуляций с клетками, направленные на клиническое использование нуклеиновых кислот (электропорация, генная пушка и сонопорация) трудоемки, дороги и не всегда подходят для обширного клинического внедрения.

Одним из перспективных методов невирусной доставки генетического материала является использование полиэлектролитных микро- и нанокapsул, получаемых путем нанесения разнозаряженных полимерных слоёв на ядра из карбоната кальция. Использование биodeградируемых полимеров и последующее удаление ядра, обеспечивает ряд преимуществ капсул в сравнении с вирусными системами доставки: высокая загружающая способность, относительная дешевизна изготовления, простая с технологической точки зрения регуляция размера получаемых частиц, низкая токсичность, а также возможность защиты переносимого материала от агрессивного воздействия биологических сред организма.

Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность доставки генетического материала посредством полиэлектролитных капсул. В экспериментах была исследована возможность доставки ДНК, РНК, и малых интерферирующих РНК (миРНК). Оценка эффективности трансфекции кодирующих нуклеиновых кислот проводилась путем исследования уровня экспрессии зеленого флуоресцентного белка на клеточных линиях (НЕК293Т, Hela) и первичных клеточных популяциях организма человека (мезенхимальные стромальные клетки костного мозга). В случае антисмысловых нуклеиновых кислот (миРНК), комплементарных консервативным последовательностям вируса гриппа А, использовались клетки линии A549, а также клетки ресничного эпителия бронхов, которые после трансфекции подвергались заражению эндемическими штаммами вируса и дальнейшим вирусологическим методам исследования

В сравнении с альтернативными невирусными системами доставки на основе липосом и поликатионных комплексов, капсулы показали значительно более высокую эффективность доставки функционального генетического материала, наряду с низкой токсичностью. Дальнейшие работы будут направлены на исследование возможности использования полиэлектролитных капсул для доставки генетического материала *in vivo*.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00098.*

## ПОЛУЧЕНИЕ УНИВЕРСАЛЬНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ БИОКОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ

*Т.С. Серегина<sup>1</sup>, В.В. Мендруль<sup>1</sup>, Е.В. Ивановская<sup>1</sup>, И.А. Деревнин<sup>1</sup>, В.В. Зайцев<sup>2</sup>,  
В.А. Дятлов<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва*

*<sup>2</sup>ФГБУ "НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова" Минздрава России, Москва*

Ксеноперикард и глиссонова капсула печени – биоматериалы животного происхождения, нашедшие широкое применение в реконструктивной хирургии. Области их применения достаточно обширны. Они используются в качестве материалов для создания уникальных биологических протезов, разделительных мембран и биорезорбируемых тканезамещающих имплантатов. Они обеспечивают достаточную совместимость с организмом реципиента, однако не обладают стабильностью свойств. Имплантаты на их основе подвержены бактериальным атакам, а также со временем кальцифицируются и теряют эластичность. Для решения этих проблем прибегают к химической обработке биоткани глутаровым альдегидом и ингибиторами кальцификации сульфатами и фосфатами. Обработка изменяет коллагеновые волокна, придает им прочность, снижает иммуногенность, устойчивость к протеолитическим ферментам, но она не решает проблемы связанные с бактериостатичностью, тромбозистентностью и кальцификацией. Для решения этих проблем необходимы новые подходы.

В настоящей работе предложен подход к созданию уникального полимерного композиционного биоматериала на основе ксеноперикарда и глиссоновой капсулы печени, содержащего в своем составе фармакологически активные фармацевтические субстанции, ковалентно связанные с поверхностью коллагеновых волокон. Имплантаты, созданные на их основе, помимо возможности бимодального независимого выделения активных субстанций, обладают способностью выделения лекарственных веществ под действием внешних сигналов, например, под действием ферментов бактерий. В свою очередь, образующийся на поверхности коллагена полисахаридный гель, выступает в качестве своеобразного барьера, предотвращающего осаждение белков и клеток крови, улучшает эпителизацию, защищая имплантат от кальцификации, что увеличивает срок его службы.

В качестве исходного соединения использовали 1,6- $\alpha$ -полиглюкозу – декстран. Выбор обусловлен тем, что в организме человека отсутствует фермент, способный разлагать полисахариды данного типа, в то время как множество бактерий напротив им обладают. В зависимости от срока выделения активного вещества из полимерной матрицы декстран используют в двух модификациях: диальдегиддекстран и эпоксипропиддекстран. Скорость выделения зависит от того, что в ходе связывания полиглюкозы с фармакологически активным веществом образуются связи различной устойчивости к гидролизу. Например, при использовании диальдегиддекстрана образуются шиффовы основания, подверженные как ферментативному, так и обычному гидролизу, соответственно, такую модификацию декстрана используют для быстрого выхода лекарств в ближний послеоперационный период. Эпоксипропиддекстран образует связи более устойчивые к гидролизу и используется для длительной защиты биопротеза.

Таким образом, в настоящей работе предложен способ получения химически модифицированных полимерных носителей на основе ксеноперикарда и глиссоновой капсулы печени, содержащих в своем составе фармакологически активные субстанции с независимой, собственной динамикой выделения. А также разработаны подходы защиты биопротезов от кальцификации и бактериальной инфекции.



# СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛИЛМАЛЕИНИМИДА И ТРИИНДОЛИЛМЕТАНА С АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

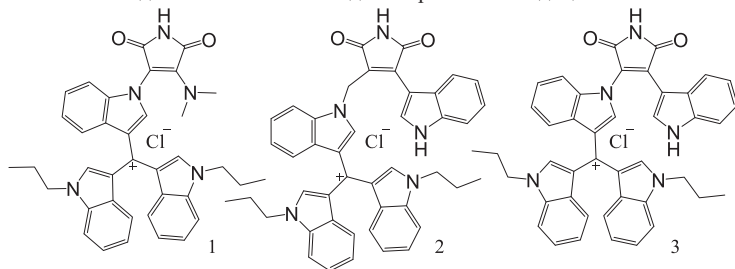
***А.Ю. Симонов, С.Н. Лавренов, А.А. Панов, Е.П. Мирчинк, Е.Б. Исакова, А.С. Тренин***

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.

Гаузе», Москва, ул. Б. Пироговская 11, стр. 1

[A.Yu.Simonov@gmail.com](mailto:A.Yu.Simonov@gmail.com)

В последние годы положение в области терапии инфекционных заболеваний значительно осложнилось в связи с широким распространением возбудителей, устойчивых к известным антибиотическим препаратам. Для решения этой проблемы предлагается использовать как методы профилактики развития лекарственной устойчивости с применением рекомендаций по рациональному использованию антибиотиков, так и разработку новых антимикробных средств, способных к преодолению лекарственной устойчивости. Последнее направление является одной из важнейших задач современной медицинской химии.<sup>1</sup>



**Рисунок 1.** Производные трииндолилметана с высокой антимикробной активностью.

Ранее в нашей лаборатории были получены производные трииндолилметана **1**, химерной структуры, сочетающей фрагменты трииндолилметана и малеимида,<sup>2</sup> с высокой антимикробной активностью и низкой токсичностью.<sup>3,4</sup> Целью данной работы являлось получение и изучение биологической активности веществ **2**, **3** и их производных, имеющих отдельные структурные фрагменты полученных ранее соединений, для понимания роли этих фрагментов в антибактериальной активности и цитотоксичности.

**Таблица 1.** Биологическая активность полученных соединений (МПК мкг/мл)

Штамм	левофлоксацин	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> 25923 ATCC	0.25	0.13	0.5	0.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 533	0.5	0.25	1.0	1.0
<i>Enterococcus faecium</i> 569	1.0	>64.0	2.0	1.0
<i>Proteus vulgaris</i> 13315 ATCC	4.0	>64.0	16.0	16.0

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10300П).

## Литература

- Shallcross L.J., Davies S.C. J. Antimicrob. Chemother., 2014. V.69. N.11. P. 2883-2885.
- Panov A.A., Simonov A. Ju., Lavrenov S. N., Lakatosh S. A., Trenin A. S., Chem. Heterocycl. Compd. 2018, 54, 103.
- Тренин А.С., Лавренов С.Н., Мирчинк Е.П. и др. Антибиотики и химиотерапия, 2017. Т.62. № 1-2. С. 3-9.
- Lavrenov S.N., Luzikov Y.N., Bykov E.E. et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2010. V.18. P. 6905-6913.

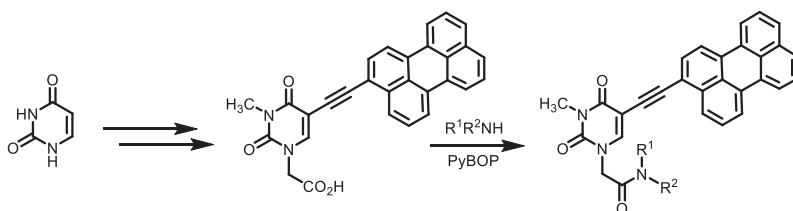
## МОДИФИКАЦИЯ ФАРМАКОФОРНОГО СКАФФОЛДА: АМИДЫ 3-МЕТИЛ-5-(ПЕРИЛЕН-3-ИЛЭТИНИЛ)УРАЦИЛ-1-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

*Н.А. Слесарчук<sup>1,2</sup>, Т.Д. Никитин<sup>1,2</sup>, А.А. Чистов<sup>1</sup>, В.А. Брылёв<sup>1</sup>, К.А. Сапожникова<sup>1</sup>,  
В.А. Кориун<sup>1</sup>, А.В. Устинов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва;  
e-mail: n.slesarchuk@ichto.org

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет

Недавно нами показано, что 5-(перилен-3-илэтинил)урацил-1-уксусная кислота и ее амиды способны с высокой активностью подавлять репродукцию ряда оболочечных вирусов (вирус простого герпеса тип 1, вирус африканской чумы свиней, вирус клещевого энцефалита) [1–3]. Неожиданно оказалось, что промежуточные вещества в синтезе, 3-пивалоилоксиметил-производные, обладают даже большей противовирусной активностью [3]. Таким образом, N3-положение 5-(перилен-3-илэтинил)урацильного скэффолда является перспективным для химической модификации. Мы разработали метод синтеза простейшего аналога, 3-метилпроизводного, и получили на его основе библиотеку амидов (схема). Урацил был превращен в 3-метил-5-(перилен-3-илэтинил)урацил-1-уксусную кислоту с помощью пятистадийной последовательности превращений, ключевым из которых является сочетание по Соногашире 5-иодурацильного производного с 3-этинилпериленом. Все полученные периленсодержащие соединения имеют высокую активность в отношении оболочечных вирусов.



*Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ 15-15-00053.*

### Литература

1. Nakobyan A. et al. *J. Gen. Virol.*, **2018**, 99, 148–156.
2. Speerstra S. et al. *Antivir. Res.*, **2018**, 149, 164–173.
3. Chistov A.A. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 171, 93–103.

## ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК СЕРИЯ ХИМИЧЕСКАЯ (RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN)

***Ю.В. Смирнова, Г.Н. Коннова***

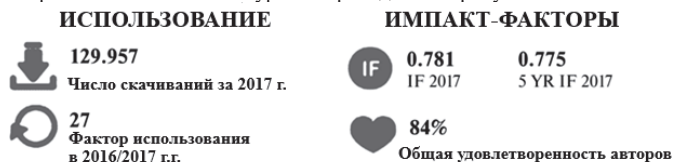
*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,  
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинский просп. 47  
E-mail: izvan@ioc.ac.ru; incoming@ioc.ac.ru*

Журнал «Известия Академии наук. Серия химическая» – ежемесячное издание Российской академии наук, учредителями журнала являются Российская академия наук и Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук. Журнал был основан в 1936 г. и переводится на английский язык с 1952 г. Перевод и издание журнала на английском языке под названием «*Russian Chemical Bulletin*» осуществляются издательством Springer and Business Media, Inc.

Журнал «Известия Академии наук. Серия химическая» публикует работы (независимо от национальной и ведомственной принадлежности авторов) по всем направлениям химической науки, в том числе по общей и неорганической химии, физической химии, химической физике, органической химии, металлоорганической и координационной химии, химии природных соединений, биоорганической и биомолекулярной химии, химии полимеров, супрамолекулярной химии, нанохимии, химии материалов, а также статьи междисциплинарного характера. Высокое качество публикуемых работ достигается тщательным отбором статей путем двойного рецензирования и научного редактирования в ходе подготовки к публикации.

Журнал включен в список журналов ВАК, индексируется и реферировается Science Citation Index, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Journal Citation Reports/Science Edition, SCOPUS, Chemical Abstracts Service (CAS), Google Scholar, ChemWeb, Current Contents/Physical, Chemical and Earth Sciences, EBSCO Academic Search, Gale, Gale Academic OneFile, Gale InfoTrac, INIS Atomindex, OCLC WorldCat Discovery Service, ProQuest Materials Science & Engineering Database, Reaction Citation Index, Reaxys и другими научными базами данных.

Наукометрические показатели журнала приведены на рисунке 1.



**Рис. 1.** Наукометрические показатели журнала «Известия Академии наук. Серия химическая» по данным издательства Springer and Business Media, Inc. (IF— импакт-фактор; 5 YR IF — пятилетний импакт-фактор).

Журнал выходит в печатном и электронном видах. Электронные версии журнала доступны на сайте электронной библиотеки e-library ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), русскоязычная версия, полностью с 1966 г.) и SpringerLink (<https://link.springer.com/journal/11172>, англоязычная версия, с 1952 г.).

Кроме регулярных выпусков, Журнал «Известия Академии наук. Серия химическая» публикует специальные выпуски, составленные из статей по определенным областям химической науки, выпуски, посвященные юбилеям известных российских ученых, а также серии статей по материалам российских и международных научных конференций.

Бюро Редакколлегии журнала «Известия АН. Серия химическая» планирует издать специализированный выпуск по материалам докладов, сделанных на Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии». Выпуск будет содержать авторские обзоры, обзорно-аналитические и прогнозные статьи, а также статьи, содержащие результаты оригинальных исследований, не опубликованные ранее. Приглашаем участников конференции принять участие в подготовке этого выпуска. Рукописи следует направлять по адресу: [incoming@ioc.ac.ru](mailto:incoming@ioc.ac.ru).

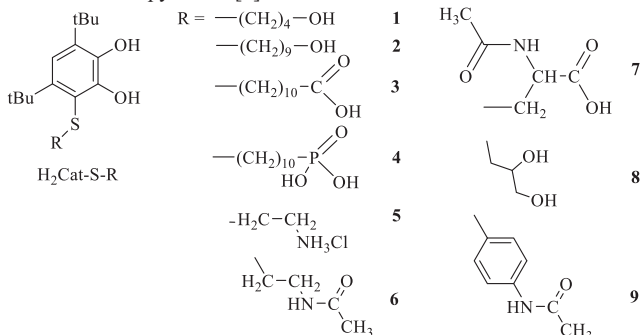
## ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЕ ПИРОКАТЕХИН ТИОЭФИРЫ: АНТИОКСИДАНТНАЯ И КРИОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ

О.В. Питикова<sup>1</sup>, И.В. Смолянинов<sup>2</sup>, А.М. Тихомиров<sup>1</sup>, Е.Н. Пономарева<sup>2</sup>, Н.Т. Берберова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»  
Российская Федерация, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 16

<sup>2</sup> ФГБОУ Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН  
Российская Федерация, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Чехова, 41

Пирокатехины встречаются в структуре соединений, имеющих растительное или животное происхождение. Недавно нами был получен ряд сульфидов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного пирокатехина и гидрофобные углеводородные группы [1,2]. Для данных соединений свойственно проявление антирадикальной, антиоксидантной активности в различных модельных реакциях. С целью увеличения гидрофильности и биодоступности пирокатехин-тиоэфиров синтезированы соединения с различными физиологически-активными группами [3].



Исследована антиоксидантная активность тиоэфиров в реакции с ДФПГ радикалом. С использованием квантово-химических расчетов (DFT) проведена оценка энергии разрыва связи O-H в пирокатехиновом фрагменте, которая варьируется от 78,2 до 72,3 ккал/моль. Результаты расчетов большей частью согласуются с данными по эффективности антирадикального действия в тесте с ДФПГ. В экспериментах *in vitro* обнаружено, что соединения эффективно ингибируют реакции окислительного повреждения молекул ДНК рыб, липидов гомогената печени крыс Wistar, а также глутатиона. Целевые тиоэфиры, введенные в криосреду в процессе криоконсервации спермиев Русского осетра, оказывают выраженное криопротекторное влияние. Использование пирокатехин-тиоэфиров позволяет значительно снизить содержание мембрано-проникающего агента – ДМСО. Наиболее перспективными соединениями для проведения криоконсервации являются тиоэфиры 3,4 и 7, поскольку жизнеспособность спермиев после криоконсервации в присутствии данных веществ удовлетворяет времени необходимому для проведения искусственного оплодотворения.

*Синтез и изучение антиоксидантных свойств выполнены при финансовой поддержке РНФ (17-13-01168). Исследования криопротекторной активности проведены в рамках выполнения госзадания (01201354245).*

[1] И.В. Смолянинов, О.В. Питикова, А.И. Поддельский, Н.Т. Берберова // Изв. Акад. Наук Сер. Хим. 2018. Т. 67. N.10. С. 1857.

[2] I. Smolyaninov, O. Pitikova, E. Korchagina, N. Berberova, A. Poddel'sky S. Luzhnova, // Monatch. Chem. 2018. V. 149. N. 10. P. 1813.

[3] I.V. Smolyaninov, et al // Bioorganic Chemistry, 2019, V. 89, 103003.

## РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАКЛИТАКСЕЛА В КОНЬЮГАТЕ НАНОЧАСТИЦ ПЛГА С РЕКОМБИНАНТНЫМ ТРЕТЬИМ ДОМЕНОМ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА

М.Б. Сокол<sup>1</sup>, Ю.В. Сычева<sup>1</sup>, Н.Г. Яббаров<sup>1</sup>, М.Д. Моллаев<sup>1</sup>, А.И. Заболотский<sup>1,2</sup>, М.Р. Фаустова<sup>1</sup>, М.В. Фомичева<sup>1</sup>, О.А. Жунина<sup>1</sup>, О.Г. Терещенко<sup>1</sup>, Е.Д. Никольская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ОАО «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения», Российская Федерация, 117149 Москва, Симферопольский б-р, 8.

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет, Российская Федерация, 119192 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12.

Паклитаксел (Ptx) – митотический ингибитор таксанового происхождения, используемый в химиотерапии злокачественных новообразований. Одним из главных недостатков паклитаксела является его низкая растворимость в воде, что влияет на биодоступность, в связи с чем в составе препарата для его внутривенного введения присутствует сменорфог EL, использование которого сопряжено с аллергическими реакциями. Биораспределение паклитаксела в организме не специфично, что обуславливает возникновение неспецифической токсичности для здоровых тканей и развитие побочных эффектов. Инкапсулирование лекарственных препаратов в наночастицы из сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) позволяет увеличить биодоступность препарата, а получение конъюгатов полимерных частиц с векторной молекулой способствует селективному накоплению в тканях-мишенях и увеличению специфичности действия. Исходя из вышесерчисленного, был разработан метод получения конъюгата PLGA, содержащего Ptx, с рекомбинантным третьим доменом альфа-фетопротейна (rAFP3d-NP). AFP известен как специфичный онкомаркер, что обуславливает выбор данного белка в качестве векторной молекулы для получения адресной системы доставки Ptx в опухолевые клетки.

Для анализа Ptx в составе rAFP3d-NP была разработана и валидирована методика количественного определения Ptx с помощью УФ-спектроскопии. Валидацию методики проводили по таким параметрам, как «линейность и диапазон применения», «прецизионность», «правильность», «предел обнаружения (LOD)» и «предел количественного определения (LOQ)». Максимум спектра поглощения Ptx в диметилсульфоксиде составил  $260 \pm 2$  нм. Линейность методики была подтверждена в диапазоне от 16 до 48 мкг/мл, что является достаточным для детекции концентрации Ptx в экспериментах при изучении релиза *in vitro* ( $R^2=0.9996$ ). В рамках испытания показателя «прецизионность» были подтверждены сходимость и внутрилабораторная прецизионность, характеризующиеся значениями RSD - менее 2%. Правильность методики подтверждена во всем диапазоне применения, причем среднее значение открываемости для методики составило 100.8%, что отвечает критериям приемлемости. Значения LOD и LOQ составили 7 и 12 мкг/мл (RSD менее 10%). По данной методике было определено количество высвобожденного паклитаксела из rAFP3d-NP *in vitro*. Исследование проводили в среде 0.1 М фосфатно-солевого буфера, pH 7.4 при 37 °C. Ptx имел двухфазный профиль высвобождения, при котором наблюдался скачок высвобождения субстанции (28% за 24 ч) с дальнейшим релизом Ptx до 70% за 8 суток.

Таким образом, была валидирована методика количественного определения Ptx в составе rAFP3d-NP с помощью УФ-спектроскопии. Применимость данной методики была показана на примере исследования релиза Ptx из rAFP3d-NP *in vitro*, в котором было доказано пролонгированное высвобождение субстанции. Валидированная методика имеет широкий диапазон применимости, что позволяет использовать ее для рутинного определения Ptx в полимерных носителях.

## ПОЛУЧЕНИЕ, СОСТАВ И ОНКОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНОГО ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИЯ *DUDDINGTONIA FLAGRANS* НА ПОДКОЖНЫЕ КСЕНОГРАФТЫ КЛЕТОК С3ЗА ЧЕЛОВЕКА У МЫШЕЙ ЛИНИИ SCID

**О.И. Соловьева<sup>1</sup>, Е.Л. Завьялов<sup>1</sup>, Т.В. Теплякова<sup>2</sup>, Л.Р. Лебедев<sup>2</sup>, И.А. Разумов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУН ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, пр. Академика Лаврентьева, 10,  
630090, Новосибирск;

<sup>2</sup> Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора,  
р.п., 630559 Кольцово, Новосибирская область.

Штамм гриба *Duddingtonia flagrans* F882 (далее – F882), используется для контроля численности фитопатогенных нематод. Существуют исследования, подтверждающие противовирусное действие F882 в отношении вирусов, патогенных для человека [1], а также данные о корреляции между противовирусным и противоопухолевым действием субстанций из грибов [2]. Цель исследования: изучение противоопухолевого действия экстракта мицелия F882 на подкожные ксенографты клеток С3За рака шейки матки человека.

Водный экстракт мицелия получали из биомассы F882, выращенной в глубинных условиях. Посевной мицелий получали в колбах в питательной среде на основе мелассы и кукурузного экстракта в течение 2 суток. Затем 4 суток продолжали наработку на той же среде в биореакторе БИОК (ООО «Саяны», г. Новосибирск). Доза засева посевой культуры составляла 10%. В итоге получали густую суспензию с содержанием сухих веществ до 12 г/л. Далее биомассу отделяли центрифугированием и суспендировали в воде (на 1 г биомассы 4 мл воды). После 1 часа перемешивания охлаждали при  $-18^{\circ}\text{C}$  до полного замораживания. Затем помещали в водяную баню при  $45-50^{\circ}\text{C}$ , размораживали и перемешивали 1 час. Осадок отделяли центрифугированием и снова суспендировали в воде. Далее перемешивали 4 часа при температуре  $45-50^{\circ}\text{C}$  и отделяли осадок [1]. Надосадочные жидкости объединяли, центрифугировали, фильтровали и лиофильно высушивали. В полученных сухих экстрактах анализировали содержание суммарного белка методом Бредфорда, полисахаридов – модифицированным антроновым методом Дрейвуда. Водный экстракт мицелия F882 включает (M  $\pm$  m): белки =  $5.20 \pm 0.11$  мг/г, полисахариды =  $16.79 \pm 0.05$  мг/г, катехины =  $0.12 \pm 0.01$  мг%, флавонолы =  $0.92 \pm 0.01$  мг%, танины =  $5.06 \pm 0.17$  мг%, сапонины =  $65.83 \pm 0.63$  мг% [1].

Для приготовления субстанции, вводимой животным сухой экстракт мицелия растворяли в 10 мл воды для инъекций, получая концентрацию по полисахаридам 7.8 мг/мл, и по белкам 5.7 мг/мл. Каждому животному вводили 200  $\mu$ л субстанции 3 раза в неделю подкожно в область расположения ксенографта в течение 2.5 недель и затем интраутерально на протяжении 1.5 недель. При введении экстракта было обнаружено, что на 27 день от начала введений наблюдалось замедление роста опухолей ( $p < 0.05$ ) по сравнению с контролем. Этот эффект сохранялся до 44 дня от начала введений, когда животные были подвергнуты эвтаназии в соответствии с биоэтическими нормами.

Таким образом впервые было обнаружено противоопухолевое действие экстракта мицелия F882 на подкожные ксенографты клеток С3За. Установлено, что последовательное введение F882 подкожно и интраутерально значительно замедляет рост ксенографтов.

### Литература

- Ибрагимов Ж. Б., Ананько Г. Г., Костина Н. Е. и др. Токсичность и противовирусная активность экстрактов глубинного мицелия нематофагового гриба *Duddingtonia flagrans* в культуре клеток Vero. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2015.
- Теплякова Т. В., Косогова Т. А., Бардашева А. В. Корреляция противовирусной и противоопухолевой активности водных экстрактов из базидиальных грибов. Успехи медицинской микологии, 2014.

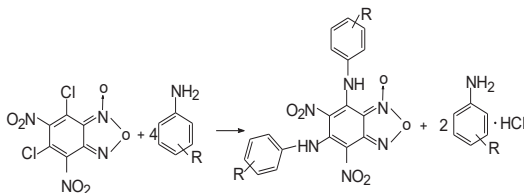
## СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 5,7-ДИХЛОРО-4,6-ДИНИТРОБЕНЗОФУРОКСАНА

Спатлова Л.В., Гильманов Р.З., Бикмухаметова З.Н.

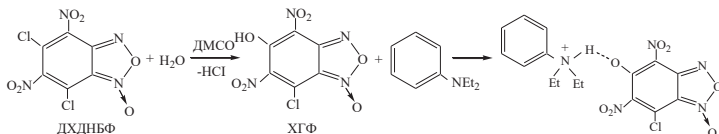
*Казанский национальный исследовательский технологический университет*

Производные замещенных бензофураксанов обладают различными видами биологической активностью. Известна их антибактериальная и антигрибковая активность. Некоторые бензофураксаны запатентованы как алгициды и инсектициды. Имеются сообщения о применении бензофураксановых соединений в качестве сосудорасширяющих препаратов. Это данные позволяют рассматривать их как один из перспективных классов соединений, для синтеза биологически активных веществ.

Для поиска новых биологически активных веществ нами были исследованы реакции конденсации 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана с замещенными ароматическими аминами по схеме:



Интересно протекает взаимодействие ДХДНБФ с третичными и гетероциклическими аминами с образованием солей и замещением атома хлора в положении 5 на гидроксигруппу по схеме:



С целью расширения синтеза потенциально новых биологически активных соединений изучено взаимодействие 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана с первичными и вторичными аминами. Такие реакции протекают в большинстве случаев с образованием продуктов диаминирования с замещением обоих атомов хлора и образованием соответствующих 5,7-диаминопроизводных-4,6-динитробензофураксанов.

Были проведены поиски условий реакций. Изучены влияние концентрация амина, температура, растворитель на выход и чистоту конечных продуктов.

Полученные продукты конденсации были изучены на акарицидную и бактерицидную активность. Некоторые 5,7-диаминопроизводные-4,6-динитробензофураксана были изучены на антигельминтную активность. Продукты конденсации 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана с ароматическими соединениями были изучены на яврядицидную и инсектицидную активность.

Полученные 5,7-диаминопроизводные-4,6-динитробензофураксана обладают широким спектром биологической активности, проявляют активность при низких концентрациях и относятся к 4 классу опасности.

## ДЕТЕКЦИЯ ДВУХЦЕПОЧЕЧНОЙ ДНК *Mycobacterium tuberculosis* С ПОМОЩЬЮ ДНК-НАНОМАШИН

*П.С. Старкова, Д.М. Колпацников*

*Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, г. Санкт-Петербург*

Современные гибридационные зонды, используемые для распознавания специфических последовательностей бактериальных и вирусных штаммов, часто не обладают соответствующим уровнем чувствительности, что необходимо для постановки правильного диагноза и дальнейшего надлежащего лечения [1]. В данной работе мы применили альтернативу традиционным гибридационным зондам, дезоксирибозимы, которые будучи каталитической ДНК, составляют структуру ДНК-наномашин [2]. Однако, только лишь дезоксирибозимы не способны раскручивать и распознавать стабильную двухцепочечную структуру ДНК. Данное исследование продемонстрировало преимущества использования ДНК-наномашин заключающиеся в точном выявлении специфических последовательностей *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), где определенный однонуклеотидный полиморфизм свидетельствует об идентификации штамма [3], а также в усиленной доставке генерирующего сигнал флуоресцирующего субстрата на каталитический сенсор, активируемый мишенью.

Мы разработали дизайн трех сенсоров и одного ДНК-наноробота специфичных для трех штаммов Mtb с последующей их оптимизацией на синтетических одноцепочечных ДНК-аналитах. За отжигом олигонуклеотидов на целевой последовательности с образованием каталитического кода следует их самоорганизация, что в конечном итоге составляет структуру ДНК-нанороботов. Праймеры были разработаны для получения ампликонов, содержащих области, связанные с однонуклеотидным полиморфизмом, обозначающим специфичность к штамму Mtb. ДНК Mtb была получена от коллабораторов. Сборку ДНК-нанороботов анализировали в 1,5% агарозном геле с использованием системы электрофореза BioRad. Флуоресценцию измеряли после инкубации образцов при 50 °C в течение 60 и 180 минут. Для определения эффективности ДНК-наномашин мы рассчитываем предел обнаружения (ПО) в зависимости от концентрации сенсора, аналита и продолжительности инкубации.

В настоящем исследовании мы сравнили эффективность работы дезоксирибозимных сенсоров и, основанной на них, ДНК-наномашин. Исследование показало, что бинарные дезоксирибозимы распознают минимальную концентрацию одноцепочечной синтезированной ДНК Mtb, которая составляет 30 pM, в то время как у ДНК-наноробота ПО равен 50 pM, не говоря уже о способности последнего обнаруживать двухцепочечную ДНК. Кроме того, мы обнаружили, что после 1 часа инкубации ДНК-наномашин способна обнаружить двухцепочечную последовательность Mtb (5 pM) с флуоресцентным сигналом в 3 раза выше, чем биосенсор, а после 3 часов инкубации – в 14 раз.

Полученные результаты, указывают на трехкратное улучшение ПО ДНК-наномашин по сравнению с сенсором в отношении одноцепочечной ДНК благодаря трем коротким ДНК-рукам, связывающим каркас робота и улучшающим гибридацию с аналитом. Данные наработки наметили пространство для дальнейшего развития ДНК-наномашин для обеспечения надежного обнаружения Mtb аналитов и дальнейшей дифференциации их штаммов.

### Литература

1. Bengtson H. Multiplex Detection of Extensively Drug Resistant Tuberculosis Using Binary Deoxyribozyme Sensors // *Biosensors and Bioelectronics*, 2017. 176–83.
2. Fokina A. DNA Enzymes as Potential Therapeutics: Towards Clinical Application of 10-23 DNAzymes // *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2015. 689–711
3. Global tuberculosis report [Электронный ресурс]. - 2018. - Режим доступа: <https://apps.who.int/>, свободный.



## СИНТЕЗ ПРОФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЗОНДОВ ДЛЯ БИОФИЗИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

*А.И. Таратайко<sup>1,2</sup>, Е.В. Зайцева<sup>1</sup>, С.А. Добрынин<sup>1,2</sup>, И.А. Кирилюк<sup>1,2</sup>*

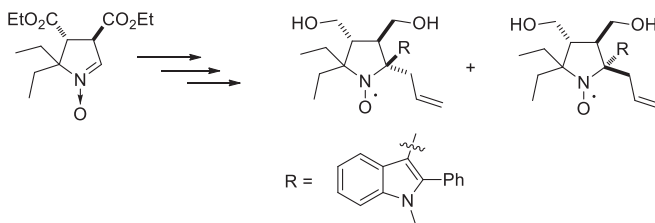
<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

Профлуоресцентные нитроксильные радикалы находят широкое применение в качестве зондов для определения восстановительного статуса биологических объектов, определения концентрации активных радикалов, изучения деградации полимеров. Уникальность радикалов данного типа заключается в использовании двух независимых методов анализа – ЭПР-спектроскопии и флуориметрии, что значительно увеличивает точность измерений.

Одним из основных способов введения заместителей в  $\alpha$ -положение радикального центра является взаимодействие нитронов с металлоорганическими соединениями с последующим окислением образующихся гидроксилминов. Однако данный метод накладывает определенные ограничения на природу вводимого заместителя. Как правило, с помощью данного способа можно ввести малофункциональные углеводородные заместители. В литературе имеются единичные примеры взаимодействия альдонитронов с донорными ароматическими соединениями в условиях кислотного катализа с образованием соответствующих гидроксилминов, однако ни разу до настоящего момента этот способ не использовался для введения заместителей в молекулу нитроксильного радикала.

В настоящей работе предложен способ получения профлуоресцентных нитроксильных радикалов, основанный на взаимодействии альдонитронов ряда пирролин-*N*-оксида с *N*-метил-2-фенилиндолом, с последующей модификацией образующегося гидроксилмина.



В результате трехстадийного синтеза были получены изомерные нитроксильные радикалы, являющиеся эписимерами по положению 2 пирролидинового цикла. Для каждого из полученных радикалов были определены параметры спектров ЭПР, а также константы восстановления аскорбатом с целью оценки устойчивости радикалов в биологических системах.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 17-03-01132 А.*

## СКРИНИНГ НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ *HALOBACTERIUM SALINARUM*

А.С. Тренин, О.П. Бычкова, М.А. Максимова, С.Н. Лавренов

ФГБНУ “Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.Гаузе”, Москва (ФГБНУ “НИИНА”)

119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 11, стр. 1. *as-trenin@mail.ru*

В связи с широким распространением злокачественных новообразований, а также серьезными проблемами противоопухолевой терапии, обусловленными в значительной степени нехваткой высокоэффективных и при этом малотоксичных лекарственных средств, разработка новых противоопухолевых лекарственных препаратов, по-прежнему, сохраняет свою актуальность, оставаясь одной из наиболее приоритетных задач современной медицины.

В скрининге противоопухолевых соединений наиболее широко распространение получили модельные тест-системы, основанные на использовании опухолевых клеток [1]. Вместе с тем, по своей чувствительности к противоопухолевым препаратам отдельные линии опухолевых клеток могут существенно различаться. Применение линий, имеющих низкую чувствительность, может привести к получению заниженной оценки потенциальных противоопухолевых свойств новых тестируемых соединений и, как следствие, к их необоснованному отсеву на ранних этапах скрининга. Использование на ранних этапах скрининга вместо опухолевых клеток микробных культур, менее требовательных к условиям культивирования и действию посторонних примесей, может значительно улучшить скрининг, сделать его более удобным и быстрым.

Микробная тест-система на основе галофильной бактериальной культуры *Halobacterium salinarum*, разработанная в НИИНА им. Г.Ф.Гаузе для поиска ингибиторов биосинтеза стеролов (ИБС), показала в эксперименте высокую чувствительность не только к ИБС, но и к противоопухолевым антибиотикам, таким как митомицин С, стрептонигрин (брунеомицин), актиномицин D, карминомицин, ногаламицин и ряду других [2]. При этом, в отличие от ИБС, подавление роста тест-культуры противоопухолевыми антибиотиками не снималось при добавлении экзогенного мевалоната.

Использование бактериальной модели *H. salinarum* в отборе противоопухолевых соединений показало ее высокую эффективность в цикле работ, проведенных с производными трисиндолилметилиа, производными малеимидов, а также полученными на их основе соединениями [3]. Нами было показано, что соединения, действующие на микробную модель, обладали также высокой цитотоксической активностью в отношении применяемых линий опухолевых клеток. При этом ложноотрицательные результаты при использовании бактериальной модели практически не отмечались.

В целом, показана высокая эффективность применения модели *H. salinarum* в оценке биологически активных соединений, обладающих различным механизмом действия, в частности, показана целесообразность ее использования в скрининге противоопухолевых соединений.

*Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10300-П)*

[1] *Goodspeed A., Heiser L.M., Gray J.W., Costello J.C.* Tumor-Derived Cell Lines as Molecular Models of Cancer Pharmacogenomics. // *Mol. Cancer Res.* 2016. V.14. N.1. P.3-13.

[2] *Тренин А.С.* Микробная модель *Halobacterium salinarum* для поиска ингибиторов биосинтеза стеролов. // *Антибиотики и химиотерапия*, 2013. Т.58. № 5-6. С.3-10.

[3] *Лавренов С.Н., Симонов А.Ю., Панов А.А. и др.* Новые антимикробные вещества – гибридные производные малеимидов и трииндолилметанов: синтез и биологическая активность. // *Антибиотики и химиотерапия*, 2018. Т.63. № 7-8. С. 3-9.

## ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИЦЕЛЛ ЛЕЦИТИНА В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НЕПОЛЯРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

М.А. Трофимов<sup>1</sup>, Г.А. Плиско<sup>1</sup>, А.Р. Муслимов<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский Государственный Химико-Фармацевтический Университет

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский академический университет — научно-образовательный центр нанотехнологий РАН им. Ж.И. Алфедова

Мицеллы на основе лецитина представляют собой перспективную систему доставки ЛВ, по причине простоты изготовления, высокой биодоступности и способности запакровки широкого ряда соединений, нерастворимых в водных растворах. Структура мицелл позволяют осуществить функционализацию поверхности направляющими молекулами, что предоставляет потенциальную возможность использования данного метода для целевой доставки лекарственных веществ.

В настоящей работе представлены и апробированы протоколы инкапсуляции различных неполярных соединений с использованием мицелл на основе лецитина в системе «масло в воде». Наряду с низкой цитотоксичностью была продемонстрирована высокая эффективность доставки неполярных соединений, в том числе кандидатного ингибитора HIF (фактора, индуцируемого гипоксией) в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Дальнейшая работа направлена на подтверждение усиления фармакологического эффекта доставляемых БАВ на примере доставки цитостатических антибиотиков, кандидатных молекул мультикиназных ингибиторов и генетического материала, а также продолжение *in vivo* исследований HIF-ингибиторов.

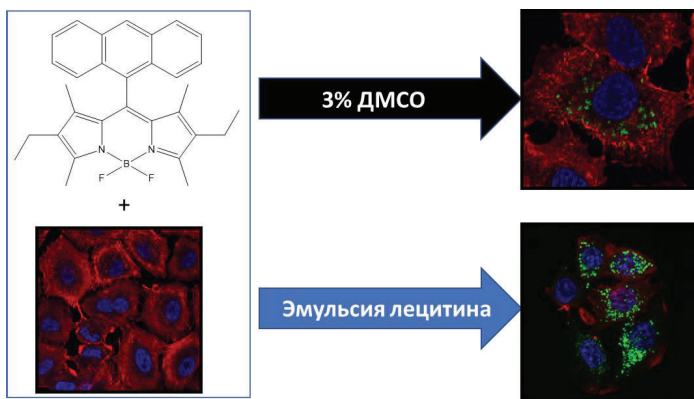


Рисунок. Доставка неполярного красителя (BODIPY), растворенного в ДМСО и запакowanego в мицеллы на основе лецитина. Оценка методом конфокальной сканирующей лазерной микроскопии

Работы выполнены в рамках тематики государственного задания ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России "Поиск эффективных и безопасных фармацевтических субстанций для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена".

## ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ САПОЖНИКОВИИ РАСТОПЫРЕННОЙ КОРНЕЙ И РАЗРАБОТКА НА ЕГО ОСНОВЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО СРЕДСТВА

Б.М. Урбагарова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова»

<sup>2</sup>ФГБУН Байкальский институт природопользования СО РАН

Растительный мир представляет огромный интерес для изучения и применения в медицине ввиду наличия различных групп веществ, которые обладают широким спектром активности. Одним из перспективных представителей семейства Зонтичных (*Apiaceae*) является сапожниковия растопыренная (*Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk.). Предпосылкой фармакогностического анализа является богатый химический состав и высокая биологическая активность сапожниковии растопыренной корней (*Saposhnikovia divaricatae radices*). Корни имеют практическое применение в терапии воспалительных заболеваний уже несколько тысячелетий. Так впервые сапожниковия растопыренная (*Fang-Feng*) была описана в Каноне Шэн-Нунга как растение рассеивающее сырьё и вытесняющее ветер. На сегодня изучен механизм противовоспалительного действия корней (ослабление экспрессии медиаторов иммунитета) и выявлено, что основными действующими веществами являются р $\alpha$ и $\alpha$ -О-глюкозилцимифугин и 4'-О- $\beta$ -D-глюкозил-5-О-метилвисамминол. Известно, что воспаление является одним из факторов развития цереброваскулярных заболеваний (энцефалопатия, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, ЧМТ и др.), которые занимают лидирующие позиции в структуре смертности. Таким образом, целью исследования является проведение фармакогностического анализа сапожниковии растопыренной корней, получение экстракта сухого и исследование его нейропротекторной активности.

Для проведения фармакогностического анализа руководствовались ОФС.1.5.3.004.15 «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», ОФС.1.2.2.2.0013.15 «Зола общая», ОФС.1.5.3.0005.15 «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте», ОФС.1.5.3.007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». Исследования на мышах выполнены согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных».

В ходе макро- и микроскопического анализов выявлены внешние признаки цельного, измельченного сырья и основные анатомо-диагностические признаки (секреторные каналы, капли эфирных масел в паренхиме). Для стандартизации ЛРС разработаны требования по показателям: влажности не более 8%; золы общей не более 8%; золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте не более 0.2%; суммы экстрактивных веществ не менее 35%; р $\alpha$ и $\alpha$ -О-глюкозилцимифугина не менее 1 мг/г; 4'-О- $\beta$ -D-глюкозил-5-О-метилвисамминола не менее 1 мг/г. Методом ультразвуковой экстракции при комнатной температуре получен экстракт, выход которого составил 19%. Для выявления нейропротективной активности экстракта сухого на мышах проведена операция по окклюзии сонных артерий и перорально введен экстракт в дозе 100 мг/кг. Так по результатам исследования выявлено, что выживаемость мышей увеличилась на 37%, что подтверждает наличие нейропротекторной активности.

Таким образом, проведен фармакогностический анализ сапожниковии растопыренной корней (*Saposhnikovia divaricatae radices*) и на его основе разработано нейропротективное средство.

# ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОГО СИНТЕЗА ДИГИДРОПИРИМИДИНТИОНОВОГО ПОДАНДА

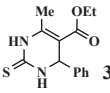
*Е.С. Филатова<sup>1</sup>, О.В. Федорова<sup>1</sup>, Г.Л. Русинов<sup>1,2</sup>, В.Н. Чарушин<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. С. Ковалевской / Академическая, 22/20, Екатеринбург 620137, Россия

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: sintonin@mail.ru

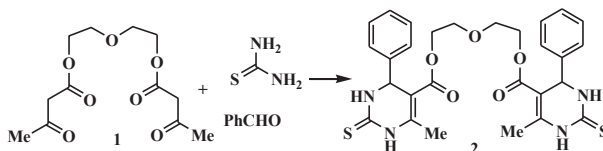
Ранее нами было показано, что объединение полиэфирного фрагмента с молекулой дигидропириимидинтиона **3** приводит к появлению заметной туберкулостатической активности (таблица 1)<sup>1</sup>. Изучение острой токсичности поданда **2** (Уральский НИИ фтизиопульмонологии, к.б.н. Кравченко М.А.) показало, что его ЛД<sub>50</sub> (доза, вызывающая гибель 50% животных) для мышей составила >1200 мг/кг, что в 6 раз ниже токсичности изониазида (200 мг/кг). В настоящее время специалистами Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии исследуется терапевтический эффект соединения-кандидата **2** при лечении зараженных животных (свинок).

**Таблица 1.** Туберкулостатическая активность поданда **2** в сравнении с дигидропириимидинтионом **3**

Соединение	МИК, мкг/мл			
	H <sub>37</sub> Rv	<i>M. Avium</i>	<i>M. Terrae</i>	МЛУ
<b>2</b>	1.5	1.5	0.7	1.5
	50	Не определено		

**Таблица 2.** Результаты диастереоселективного и энантиоселективного синтеза поданда **2** (растворитель ТГФ, катализатор ТФУК, 25 °С, хиральный индуктор (20 мол %) 4-гидроксипролин)

№	Оксид, 20 мол %	Время, ч	Выход, %	De, %	Ee, %
1	-	48	30	7.1	18.6
2	-	72	40	8.4	20.1
3	SiO <sub>2</sub> -TiO <sub>2</sub>	72	23	6.7	16.3
4	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	72	8	10.8	14.3
5	CuO	72	33	66.3	21.8



**Схема 1**

Известно, что индивидуальные диастереомеры (энантиомеры) одного и того же поданда различаются по активности<sup>2</sup>. С целью выявления более активного стереоизомера **2** начаты исследования диастереоселективной и энантиоселективной реакции Биджинелли с участием СН-активного поданда **1**, бензальдегида, тиомочевины, 4-гидроксипролина, используемого в качестве хирального индуктора, а также в присутствии нанооксидов металлов (Схема 1, таблица 2). Лучшие значения *ee* в настоящее время составляют около 20 %. При этом добавление оксида меди в реакцию Биджинелли с участием 4-гидроксипролина позволило достичь значений диастереомерного избытка (*de*) реакции 66% (таблица 2).

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-29-10757 офу\_м.*

## Литература

- Федорова, О.В.; Филатова, Е.С.; Титова, Ю.А. и др. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2018, 4, 743-746.
- Афонькина Е.С.; Переяславская Е.С.; Потемкин В.А. и др. // *Журн. структ. химии* 2009, 5, 1021-1026.

## НОВЫЕ АГОНИСТЫ PPAR АЛЬФА\ГАММА ДЛЯ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

***В.В. Фоменко<sup>1</sup>, М.В. Хвостов<sup>1,2</sup>, М.Е. Блохин<sup>1,2</sup>, О.А. Лузина<sup>1</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>***

<sup>1</sup>*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, 630090, Россия,  
Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9*

<sup>2</sup>*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
630090, Россия, Новосибирск, Пирогова, 2*

*E-mail: fomenko@nioch.nsc.ru*

Подсемейство ядерных рецепторов – рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR), основными классами которых являются PPAR-альфа и PPAR-гамма, рассматривается в качестве ценных фармакологических мишеней в терапии сахарного диабета 2 типа. Литературные данные свидетельствуют, что ко-агонисты PPAR альфа и гамма, названные глитазарами, снижают резистентность к инсулину, а также корректируют метаболизм жирных кислот и липопротеинов [1]. Однако большинство из представленных в литературе соединений не были одобрены к медицинскому применению в первую очередь из-за ряда побочных эффектов. Химическая модификация фармакофорных групп глитазара введением фрагментов природных соединений представляется перспективной, поскольку природные фармакофоры имеют высокий профиль безопасности, выработанное в процессе эволюции структурное сродство ко многим биологическим рецепторам и собственный широкий спектр биологического действия. Природные соединения, как известно, зачастую являются платформой для синтеза лекарственных препаратов на их основе [2].

В данной работе синтезированы соединения, сочетающие в своей структуре фармакофорный фрагмент, общий для известных глитазаров, с фрагментом терпеноидов. В экспериментах *in vivo* на мышах Agouti yellow, у которых с возрастом развиваются ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия и гиперинсулинемия, были оценены содержание в крови глюкозы, триглицеридов и общего холестерина при введении синтезированных соединений. Было установлено, что однократное пероральное введение SF35-2 в дозе 6 мг/кг в течение четырех недель приводит к достоверному снижению уровня триглицеридов в крови животных (1,16±0,18 ммоль/л против 2,13±0,22 ммоль/л в контрольной группе).

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (грант 19-03-00685).*

### Литература

[1] Massaro M al. *Pharmacol Res.* 2016;107:125–136.

[2] Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod* 2016; 79: 629–661.

## ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ЭКДИСТЕРОИДСОДЕРЖАЩИХ РАСТЕНИЙ

А.В. Халзанова<sup>1,2</sup>, Ю.А. Тугарина<sup>1</sup>, В.Б. Хобракова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, Улан-Удэ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», Улан-Удэ

В связи с широким распространением иммунодефицитных состояний поиск эффективных иммуномодуляторов является одной из актуальных задач современной медицины. Перспективным направлением иммунофармакологии представляется использование средств растительного происхождения, действующих на организм всем комплексом содержащихся в них биологически активных веществ (БАВ). Примером таких БАВ, обладающих высокой иммуномодулирующей активностью, являются фитозкдистероиды. Объектами настоящего исследования явились экстракты сухие *Silene jenseensis* Willd и *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC., как перспективные экдистероидсодержащие растения.

Целью настоящего исследования явилось определение иммуномодулирующих свойств экстрактов сухих *Silene jenseensis* и *Rhaponticum uniflorum* в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа при циклофосфановой иммуносупрессии.

Эксперименты проведены на мышах-самцах линии F1 (СВАХС57В1/6) массой 18-20 г. Иммунодефицит моделировали внутрибрюшинным введением мышам контрольной группы циклофосфана в дозе 250 мг/кг однократно. Опытные группы № 1 и 2 получали экстракты сухие *S.jenseensis* и *R.uniflorum*, соответственно, 1 раз в сутки внутривентриально в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг на фоне циклофосфановой иммуносупрессии. В качестве препарата сравнения использовали таблетки «Эхинацея П» (ООО «Парафарм», Россия), которые вводили мышам опытной группы № 3 на фоне циклофосфана в дозе 200 мг/кг внутривентриально ежедневно в течение 14 дней. Интактная группа мышей получала очищенную воду в соответствии с аналогичной схемой. Состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ, гуморального звена - по количеству антигенообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по A.J.Cunningham (1965).

На основании проведенных исследований установлено, что при использовании циклофосфана наблюдается снижение индекса реакции ГЗТ на 27%, абсолютного и относительного числа АОК на 32 и 23 %, соответственно, по сравнению с данными интактной группы. Применение экстрактов *S.jenseensis* и *R.uniflorum* приводило к увеличению индекса реакции ГЗТ в среднем в 1,6 раза по сравнению с данными в контрольной группе. При введении препарата сравнения индекс реакции увеличился в 1,5 раза по сравнению с контролем. У мышей опытной группы №1, получавших на фоне иммунодепрессии экстракт *S.jenseensis*, наблюдали увеличение количества АОК как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10<sup>6</sup>спленоцитов в 1,5 и 1,7 раза, соответственно, а у мышей опытной группы № 2, получавших экстракт *R.uniflorum*, отмечали повышение данных показателей в 1,5 и 1,4 раза, соответственно, по сравнению с контролем. При использовании таблеток «Эхинацея П» в опытной группе № 3 наблюдали увеличение абсолютного и относительного числа АОК в 1,5 и 1,3 раза, соответственно, по сравнению с контролем.

Эффективность испытуемых средств обусловлена присутствием в их составе экдистероидов (в экстракте *S.jenseensis* - 20-гидроксиэкдизон, 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон, 2-дезоксидэкдизон, экдизон; в экстракте *R.uniflorum* - экдистерон, рапонтистерон, 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон), обладающих выраженными иммуномодулирующими свойствами. Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что экстракты сухие *Silene jenseensis* и *Rhaponticum uniflorum* обладают иммуномодулирующим действием, сопоставимым с таковым препарата сравнения – «Эхинацея П», что позволяет рекомендовать их для дальнейшего изучения с целью создания новых растительных иммуномодулирующих препаратов.



## ЭФФЕКТЫ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТОВ РЕПАРАЦИИ ДНК ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА *IN VIVO*

А.С. Хоцкина<sup>1</sup>, О.И. Соловьева<sup>1</sup>, А.А. Селенских<sup>2</sup>, Ковалева К.С.<sup>3</sup>, Яровая О.И.<sup>3</sup>, С.Б. Пономарева<sup>1</sup>, И.А. Разумов<sup>1</sup>, Салахутдинов Н.Ф.<sup>3</sup>, Е.Л. Завьялов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики», просп. Академика Лаврентьева 10/2, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский Государственный Университет, ул. Пирогова 2, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>ФГБНУ «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» СО РАН, проспект академика Лаврентьева 9, Новосибирск, Россия

Онкологические заболевания являются одними из самых распространенных и смертоносных на сегодняшний день и по показателям смертности располагаются на втором месте, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям, опережая травмы, отравления и несчастные случаи. Среди различных форм новообразований можно выделить группу опухолей, которые практически не поддаются лечению. К этой группе опухолей относят в том числе глиобластому. После подтверждения диагноза мультиформная глиобластома и резекции опухолевой ткани, текущая стандартная терапия включает краниальную радиотерапию, которой сопутствует курс химиотерапии темозоломидом. Этот общепринятый протокол предоставляет лучший результат по выживаемости пациентов. Известно, что инактивация определенных ферментов репарации ДНК может значительно потенцировать действие существующих химиотерапевтических препаратов и помогать преодолевать резистентность клеток глиобластомы к действию таких препаратов.

Новый класс ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1) был обнаружен среди производных смольяной кислоты: мочевины и тиомочевины, производные дегидроабиетиламина. Соединения Ks-313 и Ks-205 - мочевины на основе дегидроабиетиламина протестированы на ингибирование TDP1. Было показано усиление цитотоксической активности темозоломида в сочетании с указанными соединениями *in vitro*.

Целью настоящего исследования являлась проверка эффективности соединений Ks-313 и Ks-205 в терапии *in vivo* на модели подкожной ксенотрансплантации клеток глиобластомы человека U87 иммунодефицитными мышам линии SCID. Для введения животным была разработана лекарственная форма исследуемых соединений, путем растворения соединений в спирте с мелкокристаллическим мелом и последующим упариванием. Введение исследуемых соединений начинали при достижении объема опухоли 50-100 мкл, полученной при подкожном введении 5 млн клеток глиобластомы человека U87 в 100 мкл в область лопатки. Исследуемые соединения вводили внутривенно при помощи зонда, в объеме 200 мкл через 30 минут после введения темозоломида. Контрольной группе вводили воду. Также была сформирована группа с введением только темозоломида. Предварительные эксперименты по токсичности определили дозу и схему введения: три цикла ежедневных введений по 5 дней с интервалом 5 дней, 50 мг/кг темозоломида; препарат Ks-313 в двух дозировках – 50 мг/кг и 100 мг/кг, и препарат Ks-205 в дозе 100 мг/кг. Опухоли измеряли каждые 3 дня штангенциркулем.

Уже на 6 сутки эксперимента во всех экспериментальных группах наблюдалось ингибирование роста опухоли. С этого дня и до окончания эксперимента объем опухолей оставался достоверно меньшим, чем в контроле. В группе Ks-313 50 мг/кг на 30 сутки эксперимента было отмечено достоверное отличие от группы с приемом только темозоломида  $X^2=5,56$ ,  $p<0.05$ .

Таким образом, полученные результаты демонстрируют возможность применения исследуемых соединений для повышения эффективности химиотерапии глиобластомы с использованием темозоломида.



**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА *ARTEMISIA SUBVISCOSA*  
TURCZ. EX BESS****С.З. Цыбикова<sup>1,2</sup>, Т.Э. Рандалова<sup>1</sup>, Л.Д. Раднаева<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова, 670000, г. Улан-Удэ, Российская Федерация; <sup>2</sup> ФГБУН Байкальский институт природопользования СО РАН, 670047, г. Улан-Удэ, Российская Федерация

Представители рода *Artemisia* L. с давних времен использовались в народной медицине при лечении желудочно-кишечного тракта, кожных и гнойничковых заболеваний. В Республике Бурятия род *Artemisia* представлен 46 видами, одним из которых является малонизученный вид - полынь клейковатая (*Artemisia subviscosa* Turcz. ex Bess) - эндемик Прибайкалья. Сообщества клейковатой-полынной степи отмечены только в Баргузинской долине и на северо - западном побережье Байкала. Баргузинская долина расположена на восточном берегу озера Байкал между Икатским и Баргузинским хребтами, являясь крупнейшей из межгорных котловин северо-востока Бурятии. Находится в зоне с резко выраженным континентальным климатом, характеризующимся большим числом солнечных дней в году и большими амплитудами колебаний годовой и суточной температуры. Баргузинская долина лежит в горно-таежной зоне, а ее средняя часть представляет собой остров степных и лесостепных ландшафтов, расположенных в замкнутой межгорной котловине среди горнотаежных пространств. В пойменных участках и на террасах реки Баргузин и ее притоков характерно мозаичное чередование луговых степей, лесостепей и заболоченных пространств.

Сложная орография местности, сочетание широтной и высотной поясности, влияние озера Байкал, низкая сельскохозяйственная освоенность горных и предгорных территорий позволяет предположить, что в эндемичных видах растений данного региона можно обнаружить уникальные биологически активные вещества. В связи с этим цель работы заключается в исследовании химического состава полыни клейковатой травы. Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи: провести качественные реакции на основные группы БАВ; определить количественное содержание суммы флавоноидов и дубильных веществ, аскорбиновой кислоты, полисахаридов; выделить эфирное масло, липидную фракцию и определить их качественный состав методом ГХ-МС; определить микро- и макроэлементный состав сырья.

Материалом для исследования служила воздушно-сухая надземная часть полыни клейковатой, собранная в окрестностях села Ярикто Баргузинского района Республики Бурятия в августе 2017 года (фаза цветения).

В полыни клейковатой траве обнаружены следующие группы биологически активных веществ: флавоноиды, эфирные масла, полисахариды, дубильные вещества, сапонины, кумарины, аскорбиновая кислота, липиды. Было определено количественное содержание некоторых соединений: сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид - 3,2%, водорастворимые полисахариды - 4,0%, сумма дубильных веществ в пересчете на танин - 2,1%, аскорбиновая кислота - 0,1%. Методом гидродистилляции были выделены эфирные масла, выход составил 0,3% в пересчете на в.с.с., Идентифицировано более 70 компонентов, доминирующими являются сантолина-триен, гермакрен D, β-селинен, α-селинен, α-бульнесен, d-кадинен, карофиллен оксид, карофиллен, γ-мууролен, ацифиллен, ацифиловая кислота, спатчуленол. Липидную фракцию получали экстракцией модифицированным методом Блайя-Дайера с последующим их кислотным метанолизом. Выход составил 9,25% в пересчете на в.с.с. Липидная фракция образцов *A. subviscosa* представлена 28 жирными кислотами. Также обнаружено 14 минеральных элементов, 8 из которых жизненно необходимые (эссенциальные) – Fe, Mn, Zn, Cu, K, Na, Mg, Ca; 5 – условно необходимые (условноэссенциальные) – AL, Ni, Cr, Cd, Pb.

Таким образом, надземная часть полыни клейковатой является перспективным источником биологически активных веществ.

Работа выполнена в рамках гранта № 19-12-0502 ФГБОУ ВО БГУ имени Доржи Банзарова.

# СИНТЕЗ НОВОГО АПТАМЕРА К ФОС ДЛЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ ОТРАВЛЯЮЩИХ АГЕНТОВ ЧЕРЕЗ СТРЕПТАВИДИН-БИОТИНОВЫЙ КОМПЛЕКС

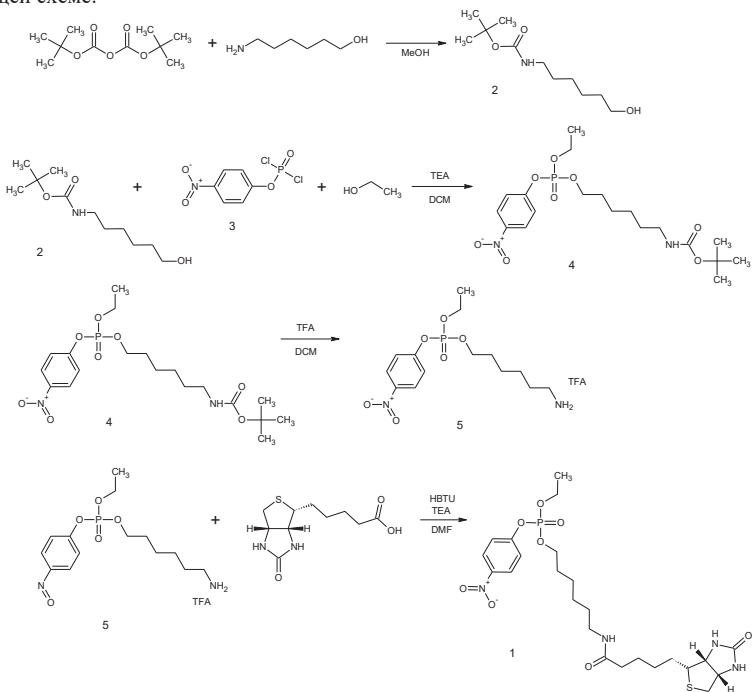
***Ю.В. Челуснова<sup>1</sup>, В.В. Абзианидзе<sup>1</sup>, Д.А. Белинская<sup>2</sup>, Н.В. Гончаров<sup>1,2</sup>***

<sup>1</sup>ФГУП «НИИ Гигиены профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663 Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмолковский, ст. Капитолово, корп. 93

<sup>2</sup>ФГБУ науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44  
e-mail: ChelusnovaYulia@mail.ru

Отравления фосфорорганическими соединениями (ФОС) занимают в общем числе экзотоксикозов одно из ведущих мест. Эффективность антидотной, симптоматической и профилактической терапии можно существенно повысить за счет усиления детоксикации ФОС на первом этапе поступления яда в организм.

Цель нашей работы – с помощью молекулярного докинга оптимизировать процедуру селекции аптамеров к ФОС путем увеличения доступности иммобилизованной через стрептавидин-биотиновый комплекс молекулы отравляющего вещества. Было показано, что только в случае использования аминокгексила иммобилизованный параоксон может связаться с аптамером. Был проведен синтез параоксона, связанного с биотином через аминокгексил по следующей схеме:



Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-015-00304) и в рамках госзадания АААА-А18-118012290142-9.

## СИНТЕЗ ДИАЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНОЛОВ И ПИРОКАТЕХИНОВ

*Е.В. Чернышова, Д.Л. Обыденнов, В.Я. Сосновских*

Уральский федеральный университет  
620000, г. Екатеринбург, пр. Ленина, д. 51

Енаминодионы являются многофункциональными билдинг-блоками для органического синтеза и обычно используются в качестве 1,3-бизэлектрофилов. В литературе большое внимание уделяется аминотетраэтиленовым производным 4-гидроксиацетоуксного эфира, которые являются исходными молекулами для получения современных ингибиторов ВИЧ-интегразы, таких как долутегавир и биктегавир [1].

Данная работа посвящена синтезу диацилзамещенных бензолов **3** на основе самоконденсации доступных енаминодионов без использования переходных металлов [2]. Получение субстратов **1** было осуществлено путем енаминирования соответствующих 1,3-дикетонатов с помощью ДМА-ДМФА. Было обнаружено, что енаминодионы **1** при кипячении в присутствии тетраэтоксисилана и гидрида лития подвергаются самоконденсации и дают 1,3-диацилфенолы и пирокатехины **3**. Возможный механизм трансформации включает образование в качестве интермедиата циклогексадиенона **2**, который претерпевает ароматизацию за счет реакции ретро-Клайзена.

Таким образом, нами получен ряд диацилзамещенных фенолов и пирокатехинов, которые представляют интерес в качестве УФ-фильтров и биологически активных соединений.

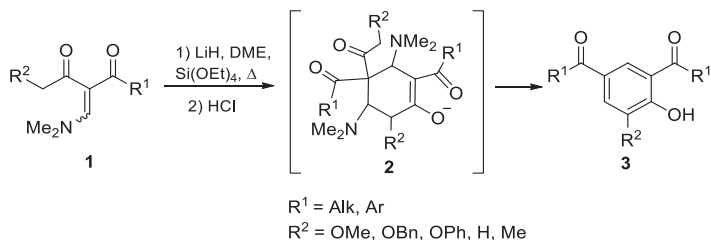


Схема 1 – Синтез диацилзамещенных фенолов и пирокатехинов **3**

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-73-00186).*

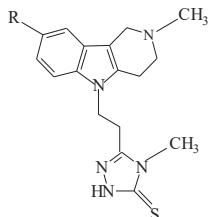
- Ziegler R. E., Desai B. K., Jee J-A. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 7181-7185;
- Obydenov D. L., Chernyshova E. V., Sosnovskikh V. Y. // *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 10, 6491-6501.

## ЛИПОФИЛЬНОСТЬ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛОВ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

***А.В. Шарапова<sup>1</sup>, С.В. Блохина<sup>1</sup>, М.В. Ольхович<sup>1</sup>, Е.Д. Жирова<sup>2</sup>***

*<sup>1</sup>Институт химии растворов Российской академии наук, г. Иваново  
<sup>2</sup>Ивановский государственный химико-технологический институт, г. Иваново  
 e-mail: [avs@isc-ras.ru](mailto:avs@isc-ras.ru)*

Разработка и осуществление стратегии направленного синтеза новых нейропротекторов и стимуляторов когнитивных функций является одной из приоритетных задач современной органической химии лекарственных средств. Объектами данного исследования являлись новые биоактивные производные ряда гидрированных пиридо-[4,3-*b*]-индолов, которые являются структурными аналогами лекарственного препарата Димебон (Рис.).



R – H (I); –CH<sub>3</sub> (II); –OCH<sub>3</sub> (III); –F (IV); –Cl (V).

*Рисунок. Молекулярная структура исследованных замещенных индолов.*

В процессе скрининга потенциальных новых лекарств, действующих на ЦНС, особую важность представляет исследование фармацевтически важных физико-химических свойств соединений, к которым относится липофильность, определяющая сродство молекул лекарства к тканям головного мозга. Величина коэффициента распределения в системе октанол/вода является количественной характеристикой липофильности. Цель настоящей работы состояла в экспериментальном определении коэффициентов распределения синтезированных биологически активных замещенных индолов в модельной биологической системе октанол/буфер (рН 7.4).

Равновесное распределение изученных веществ между октанолом и буферным раствором было изучено в температурном интервале 273.15 – 313.15 К методом изотермического насыщения. Значения коэффициентов распределения (logP) при температуре 298.15 К находятся в диапазоне от 0.47 до 1.30, что указывает на низкую липофильность исследованных веществ. В порядке повышения коэффициентов распределения соединения располагаются в ряд: I < III < IV < II < V. Максимальное значение коэффициента распределения имеет соединение V с атомом хлора в качестве заместителя, а наиболее низкое – незамещенное производное I. Полученные данные вполне закономерны, поскольку замещение атома водорода в ароматическом ядре на атомы галогенов, как правило, приводит к увеличению липофильности веществ. Более низкое значение коэффициента распределения соединения III по сравнению с соединением II объясняется увеличением гидрофильности молекулы при замене неполярной метильной группы на полярную метокси-группу.

Установлено, что с увеличением липофильности изученных веществ для проявления ими максимально высокой в данном тесте биоактивности необходимо увеличение их концентрации в растворе. Обнаруженное в настоящей работе усиление биологического действия с понижением липофильности, по всей видимости, обусловлено более высокой энергией взаимодействия гидрофильных молекулярных форм изученных соединений с рецептором.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-43-370016).*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ВОДОРОДА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ

**И.В. Широков<sup>1</sup>, П.В. Лужнов<sup>1</sup>, О.С. Медведев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана, ф-т "Биомедицинская техника", каф. БМТ2, Россия, 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1, Тел.: (977)598-71-43*

<sup>2</sup>*Московский государственный университет, ф-т "Фундаментальной медицины", каф. фармакологии, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 1  
Тел.: (495) 932-88-14  
E-mail: shirokoviv@student.bmstu.ru*

В настоящее время активно изучаются биологические эффекты молекулярного водорода, в частности его избирательное воздействие на оксиданты. Интерес к данным свойствам водорода проявляется в применении водорода в терапевтических и профилактических целях. Было показано, что молекулярный водород обладает анти-апоптозным и противовоспалительными эффектами.

В данный момент отсутствуют полностью проработанные концепции, которые позволили бы определить эффективность терапевтических воздействий с использованием молекулярного водорода, установить необходимые терапевтические дозы, а также не изучены до конца побочные эффекты.

Одним из главных препятствий на пути изучения биологического эффекта молекулярного водорода является дороговизна и сложность лабораторных установок и диагностических приборов для определения концентрации водорода в организме.

В данной работе рассматриваются различные приборы и методики для измерения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе, их преимущества, недостатки, потенциальные проблемы разработки и эксплуатации и возможные решения этих проблем.

## **ФОЛАТ-СОДЕРЖАЩИЕ ЛИПОКОНЬЮГАТЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АДРЕСНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ**

**Е.В. Шмендель, Д.М.С. Соловьева, М.А. Маслов**

*Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,  
МИРЭА – Российский технологический университет,  
119571, Москва, проспект Вернадского, 86,  
e-mail: [elena\\_shmendel@mail.ru](mailto:elena_shmendel@mail.ru)*

Успешное лечение онкологических заболеваний связано с поиском и разработкой новых типов химиотерапевтических агентов. Липосомальные формы (DaunoXome, Myocet, Doxil/Caelyx) противоопухолевого препарата Доксорубин успешно себя зарекомендовали на фармацевтическом рынке благодаря уменьшению токсической дозы и силы побочных эффектов у пациента за счет большего времени циркуляции в кровотоке. Одним из ключевых факторов успешной доставки противоопухолевых агентов к клеткам-мишеням является придание липосомальным препаратам адресной функции, что будет способствовать значительному увеличению их селективности действия. Известно, что опухолевые клетки повышено экспрессируют фолатные рецепторы. Использование фолиевой кислоты в качестве адресного лиганда позволит направленно переносить химиотерапевтические агенты в опухолевые клетки.

Целью данной работы является синтез фолат-содержащих липоконьюгатов и создание катионных липосом на их основе.

Структура целевых соединений представлена остатком диглицерида, необходимого для закрепления в липосомальной мембране, остатка фолиевой кислоты, выполняющего адресную функцию, и полиэтиленгликоля в качестве спейсерной группы.

Известно, что оптимальный размер катионных липосом должен быть не менее 30 нм и не более 100 нм для предотвращения их выведения ретикуло-эндотелиальной системой и почками. Размер адресных катионных липосом составил от 45 до 90 нм, а индекс полидисперсности не превышал 0.250, что указывает на формирование однородных частиц. Наиболее оптимальной композицией следует считать композицию с 2 % содержанием фолатного липоконьюгата.

*Исследование выполнено за счет гранта РФФИ № 18-33-20192\18.*

## РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-ТЕСТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ IN VITRO

А.А. Штро<sup>1</sup>, А.В. Галочкина<sup>1</sup>, Е.В. Чекерда<sup>1</sup>, Д.М. Егоров<sup>2</sup>, Е.А. Попова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБОУ Санкт-Петербургский Государственный Технологический Институт (СПбГТИ)

### *Введение*

Ежегодные эпидемии гриппа являются серьезной угрозой для жизни людей, приводя не только к росту заболеваемости инфекцией, но и к высокой смертности. Согласно данным ВОЗ грипп ежегодно поражает от 2 до 5 миллионов человек, приводя к 250-500 тысяч смертей.

Целью настоящей работы являлось создание методики быстрого, простого в использовании и не требующего дорогостоящих расходных материалов экспресс-теста для оценки противогриппозной активности химических соединений.

### *Материалы и методы*

В настоящей работе тестировали вещества с различной химической структурой: арилтиоамиды; арил-1,2,3-тиадиазолы; фосфорилированные производные бензотиазол-2-тионов; 1,3,4-тиадиазол-2-тионы, этинил-2-ариламинолалонаты; амидины и фураны. Все соединения были любезно предоставлены СПбГТИ. В качестве рабочей клеточной линии была выбрана культура MDCK (клетки почки собаки), полученная из «Коллекции клеточных линий человека и животных» ФГБУ «НИИ Гриппа им. А. А. Смородинцева». В работы был использован вирус гриппа A/PR/8/34 (H1N1), полученный из коллекции вирусов ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А.Смородинцева».

Перед оценкой противогриппозной активности соединений их исследовали на предмет цитотоксичности с использованием реагента МТТ. На основании полученных результатов рассчитывали 50% цитотоксическую дозу (ЦТД50). Исходя из значения ЦТД50, рассчитывали рабочие концентрации веществ для дальнейших экспериментов.

Для оценки противовирусной активности нами был проведен анализ 6 методик в сравнении со стандартной. Стандартная методика включала в себя внесение в культуру клеток MDCK серию трехкратных разведений препаратов с последующим добавлением вируса гриппа A/Pr/8/34. После инкубации в течение 1 часа при +4°C клетки промывали средой и вновь вносили разведения препаратов в соответствующие лунки. После повторной инкубации в течение 24 часов из культуральной жидкости каждой лунки готовили серию десятикратных разведений и вносили в лунки 96ЛП с суточной культурой клеток MDCK по 2 повторности на каждое разведение и инкубировали в течение 72 часов при 37°C. Титр вируса определяли с помощью реакции гемагглютинации (РГА).

Для быстрого скрининга препаратов по оценке противовирусной активности (ПВА) были предложены следующие методики: 1- через 24 ч с помощью реакции гемагглютинации с предварительной отмывкой вируса, 2 - через 48ч с помощью РГА без отмывки вируса, 3- через 72 ч с помощью РГА без отмывки вируса, 4- через 72 ч с помощью РГА с отмывкой вируса, 5- через 72 ч с помощью МТТ без отмывки, 6- через 24 ч с помощью РГА без отмывки вируса.

*Результаты.* В ходе проведенного сравнительного анализа всех методик наиболее эффективной оказалась 6-ая. Основные этапы методики включали в себя: 1. Промывку суточного монослоя MDCK. 2. Внесение в лунки препарата с концентрацией соответствующей 0,5 ЦТД<sub>50</sub>/0,2 мл по 4 повторности. 3. Инкубацию в течение 1 часа при +37°C. 4. Внесение вируса A/PR/8/34 в дозе 10<sup>5</sup>TCID<sub>50</sub>/0,2 мл 5. Инкубацию в течение 24 часов при 37°C, 5%. 6.Оценку результатов с использованием РГА.

Усовершенствованная нами методика успешно внедрена в повседневную работу лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» (на момент публикации тезиса было протестировано более 100 соединений).

## СОЗДАНИЕ ПАНЕЛИ ПСЕВДОВИРУСОВ ВИЧ-1 НА ОСНОВЕ ИЗОЛЯТОВ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ СФО РФ, ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВИЧ-1

*Н.Б. Рудометова<sup>1</sup>, Д.Н. Щербаков<sup>1</sup>, А.С. Соколова<sup>2</sup>, О.И. Яровая<sup>2</sup>, Л.И. Карпенко<sup>1</sup>,  
Н.С. Щербакова<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора; <sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова*

В настоящее время более 36 миллионов людей в мире инфицированы вирусом иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1). По темпам заболеваемости ВИЧ-инфекцией Российская Федерация вышла на первое место в Европе и Средней Азии. По данным ЮНЭЙДС, в РФ показатель заболеваемости у взрослых людей в возрасте 15-49 лет составил в 2017 г 1,3 на 1000 человек. Введение комбинированной терапии в середине 1990-х годов привело к снижению смертности от СПИДа более чем на 80%. На сегодняшний день существует более 30 антиретровирусных препаратов и комбинаций лекарственных средств для лечения ВИЧ-инфекции.

С течением времени ВИЧ-1 способен приобретать устойчивость к действию антиретровирусных препаратов. Поэтому необходим поиск новых препаратов, на которые отсутствует лекарственная устойчивость, и которые обладали бы пониженной токсичностью. Ингибиторы проникновения – относительно новый и перспективный класс препаратов, чей механизм действия обусловлен препятствием проникновения вируса в клетку-мишень. «Золотым стандартом» в работах, связанных с оценкой антиретровирусной активности ингибиторов проникновения в мире является использование панелей env-псевдовирсов. Однако в России до сих пор отсутствует национальная панель env-псевдовирсов. Цель работы – создание ограниченной панели, включающей варианты псевдовирсов, полученных на основе штаммов, циркулирующих на территории СФО.

Для проведения работы использовали материал, полученный из центров по профилактике и борьбе со СПИД Новосибирской, Кемеровской области, Алтайского края и Республики Алтай. Для амплификации гена env, кодирующего оболочечные белки ВИЧ-1, была проведена полимеразная цепная реакция с последующим проведением гнездовой ПЦР. Для построения филогенетического дерева и определения субтипа полученных изолятов было проведено определение их нуклеотидных последовательностей в районе гена env (ЦКП «Геномика», Новосибирск). Филогенетические деревья строили методом максимального правдоподобия при помощи программы RAxML версия 7.2.7. Достоверность филогенетических отношений определяли методом бутстреп-анализа. В качестве референсных использовали ранее охарактеризованные последовательности субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1, полученные из коллекции HIV Sequence Database. Филогенетический анализ показал, что из 41 ампликона 36 проанализированных последовательностей гена env относятся к рекомбинантной форме CRF63\_02A1, остальные 5 к субтипу А6. Амплифицированные фрагменты полноразмерного гена env были клонированы в составе векторной плазмиды pCDNA<sup>TM</sup>3.1/V5-His TOPO® TA (Invitogen). Полученными рекомбинантными плазмидами pEnv были трансформированы компетентные клетки E.coli Stb13. Отбор клонов, содержащих вставку, проводили методом ПЦР.

Псевдовirusы получали ко-трансфекцией эукариотических клеток 293Т двумя видами плазмид в эквимоллярных концентрациях: полученных нами pEnv, кодирующих оболочечные белки ВИЧ-1, и pSG3Δenv (backbone-плазида), кодирующей остальные белки ВИЧ-1, за исключением Env. Функциональную активность псевдовирсов определяли в клетках TZM-bl. Были получены 15 функционально активных псевдовирсов, 9 рекомбинантной формы CRF63\_02A1 и 6 субтипа А6 распространенных на территории СФО. Полученные псевдовirusы будут использованы для поиска ингибиторов проникновения ВИЧ-1.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-44-540008 p\_a.*



## СОЗДАНИЕ ПСЕВДОВИРУСНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ПОИСКА ИНГИБИТОРОВ ВИРУСА ХАНТААН

***Н.С. Щербакова<sup>1</sup>, Д.Н. Щербаков<sup>1</sup>, К.С.Ковалева<sup>2</sup>, А.С. Соколова<sup>2</sup>, О.И. Яровая<sup>2</sup>***

*<sup>1</sup>ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора*

*<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) - острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек с развитием острой почечной недостаточности. За последние десятилетия хантавирусные болезни включены в круг весьма актуальных и приоритетных проблем во всем мире, так называемых emerging (непредсказуемых) инфекций, грозящих сложными эпидемическими ситуациями. Это обусловлено изменчивостью генома хантавирусов, а, следовательно, чревато появлением новых типов и генетических вариантов в новых регионах мира с высокой вирулентностью для человека. Так как возбудители ГЛПС относятся ко второй группе патогенности, работа с ними осложнена. Еще одной сложностью в работе с Хантавируса является то что, они плохо культивируются на перевиваемых культурах клеток. В качестве альтернативы для проведения скрининговых исследований антивирусных препаратов – ингибиторов проникновения можно использовать псевдовирусную систему одного цикла на основе вируса везикулярного стоматита (ВВС). Эта система безопасна, не требует специальных условий работы и позволяет получать результаты в короткие сроки.

Цель работы: получение псевдовирусных частиц, несущих на своей поверхности гликопротеин Gn-Gc вируса Хантаан. Для получения нуклеотидной последовательности, кодирующей поверхностный гликопротеин Gn-Gc, в работе было решено использовать искусственный синтез гена. После синтеза ген был встроен в челночный вектор rhMGFP, содержащий цитомегаловирусный промотер. Для встройки гена Gn-Gc во фланкирующие области были заложены сайты гидролиза AsuNHI и BseX3I. Так как для получения псевдовирусов использовали систему на основе ВВС, то трансфекция состояла из двух этапов: сначала проводили трансфекцию клеток HEK293T сконструированной плазмидой с последовательностью Gn-Gc, затем через некоторое время добавляли вирус ВВС, дефектный по гену поверхностного гликопротеина. Одной из задач было подобрать условия трансфекции. Трансфекцию проводили с использованием CaCl<sub>2</sub>, Lipofectamine 3000 и магнитных частиц МАТга, кроме этого, варьировали время добавления ВВС и культивирования. В качестве контроля использовали плазмиду, содержащую ген GFP. В качестве положительного контроля использовали полученные ранее псевдвирсы Марбург, также на основе ВВС.

Каждый вариант проводили в двух повторах. Условия культивирования: среда DMEM с 10% FBS, 37С, 5 % CO<sub>2</sub>. Псевдовирсы собирали через 24 ч, 48 ч или 72 ч после трансфекции. После сбора определяли функциональность псевдовирусов на культурах клеток HEK293T, ВНК и Vero E6 по уровню люминисценции. В качестве контроля использовали псевдовирсы Марбург на основе ВВС, показывающие стабильно высокие уровни люминисценции.

Как показали исследования, получить функциональные псевдовирсы Хантан удалось только при проведении трансфекции при помощи двойной дозы Lipofectamine 3000, при сборе псевдовирусов через 48 часов после первой трансфекции клеток HEK293T

Полученные псевдовирсы Хантан могут быть использованы для поиска ингибиторов проникновения.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-03-00271 А.*

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ФОРМИАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ*****Т.С. Юрченко<sup>1,3</sup>, А.А. Пометун<sup>1,2,3</sup>, С.С. Савин<sup>1,3</sup>, В.И. Тишков<sup>1,2,3</sup>****<sup>1</sup>Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия**<sup>2</sup>Институт биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия**<sup>3</sup>ООО "Инновации и высокие технологии МГУ, Москва, Россия"**E-mail: [yurchenko.ts.chem@gmail.com](mailto:yurchenko.ts.chem@gmail.com)*

NAD<sup>+</sup>-зависимая формиатдегидрогеназа (КФ 1.2.1.2, ФДГ) широко распространена в природе и играет важную роль в жизнедеятельности клеток. При неблагоприятных условиях, NADH, полученный в результате реакции, катализируемой ФДГ, выступает в качестве дополнительного источника электронов, необходимого для клеточного дыхания. В подтверждение этому, в условиях стресса наблюдается повышенное содержание мРНК, кодирующей ФДГ, в том числе в биопленках, которые образуют микроорганизмы для усиления устойчивости по отношению к антибиотикам и агрессивной окружающей среде. Ключевая роль ФДГ в снабжении клетки энергией в условиях стресса делает его перспективной мишенью для создания антимикробных препаратов против патогенов при их росте в виде биопленок. Данный фермент также активно используется в тонком органическом синтезе (особенно хиральных соединений) с помощью оксидоредуктаз. Необходимым условием использования ФДГ для подобных целей является высокая каталитическая эффективность фермента, а также высокая температурная стабильность. Таким образом, изучение ФДГ представляет собой как фундаментальный, так и практический интерес. В нашей лаборатории проводятся систематические исследования ФДГ из различных источников. В данный момент предметом детального изучения является ФДГ из патогенных бактерий *Staphylococcus aureus*. Ранее в нашей лаборатории ген этого фермента был клонирован и экспрессирован в клетках *E. coli*. Были получены кристаллы и определена структура апо- и холо- форм фермента.

Проведенные ранее в нашей лаборатории эксперименты показали, что ФДГ из *S. aureus* (SauFDH) обладает высокой температурной стабильностью. Недостатком данного фермента являются высокие значения констант Михаэлиса по NAD<sup>+</sup> и формиату по сравнению с ФДГ из других бактерий, растений и дрожжей. В нашей лаборатории проводятся исследования, целью которых является улучшение кинетических параметров SauFDH.

По результатам анализа структуры ФДГ дикого типа из *S. aureus* были выявлены перспективные для замены положения, а после компьютерного моделирования были предложены лучшие аминокислотные замены. Мутантные ферменты были получены и охарактеризованы. Были изучены их каталитические свойства и температурная стабильность. Полученные данные подтвердили результаты моделирования. Введение одной точечной замены позволило снизить K<sub>m</sub> по NAD<sup>+</sup> в 4 раза.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 17-04-01662а).*

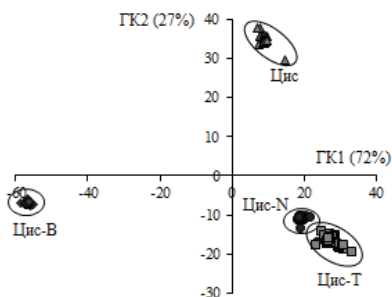
## РАСПОЗНАВАНИЕ ЦИСТЕИН-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЙ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ «УМНЫХ ПОЛИМЕРОВ»

Ю.А. Яркаева, Я.В. Карпова, Р.А. Зильберг, В.Н. Майстренко

*Башкирский государственный университет*

L-цистеин ( $\alpha$ -амино- $\beta$ -тиопропионовая кислота) (Цис) играет важную роль в метаболизме и клеточном гомеостазе и является одной из аминокислот, которая играет решающую роль в регулировании биологической активности клетки в клеточной системе антиоксидантной защиты. Цис не синтезируется в организме человека, поэтому необходимо употреблять продукты или препараты, содержащие Цис, чтобы покрыть требуемую суточную норму. Следовательно, он часто используется в различных пищевых добавках и фармацевтических препаратах. Актуальной задачей аналитической химии и фармацевтики является надежное установление подлинности лекарственных средств и пищевых добавок. Для решения таких задач широко применяются вольтамперометрические сенсоры и сенсорные системы. Для сенсорных систем основным условием является наличие нескольких индикаторных электродов, имеющих близкие аналитические характеристики, но различные сигналы-отклики по отношению к распознаваемым компонентам, т. е. «перекрестная чувствительность». В этом плане интерес представляют сенсоры на основе электродов, модифицированных электропроводящими полимерами с высокорегулярным расположением функциональных групп.

В работе предложены вольтамперометрические сенсоры и сенсорная система на основе золотых электродов, модифицированных хлорированными полифталидилиденфлуореном (ПФФ-Cl) и полифталидилиденфенилом (ПФД-Cl) и бромированным полифталидилиденфенилом (ПФД-Br) для распознавания цистеин содержащих препаратов. Подобраны оптимальные условия электрохимического окисления цистеина на предложенных сенсорах. Для оценки возможности распознавания биологически активных добавок, содержащих Цис, различных производителей с использованием предложенных сенсоров была проведена хеометрическая обработка данных, в частности, преобразование вольтамперограмм в точки в новой системе координат с использованием метода главных компонент (МГК). Из рис. 1 видно, что вольтамперограммы (точки на графике) реальных образцов относятся к разным кластерам на графиках счетов МГК-моделей, данные кластеры не пересекаются друг с другом, а доля объясненной дисперсии по первым двум ГК достигает 99%, что позволяет однозначно распознать производителей препаратов, содержащих Цис.



**Рис. 1.** Графики счетов МГК-моделирования вольтамперограмм 0.6 мМ растворов Цис и реальных объектов различных производителей, содержащих Цис, с использованием сенсорной системы на основе золотых электродов,

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 18-03-00537.*

**АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ**

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2019	Страница
Адамов Григорий Васильевич	<b>4</b>
Аксенова Надежда Анатольевна	<b>5</b>
Андреев Евгений Валерьевич	26, 193
Алферова Вера Александровна	<b>6</b>
Ахмадиев Наиль Салаватович	<b>121</b>
Ахтямова Зухра Галимулловна	<b>122</b>
Бабенко Александра Николаевна	<b>7</b>
Бадрал Дугэр	<b>8</b>
Байгунов Иван Андреевич	102
Балакин Константин Валерьевич	<b>9</b>
Балакирева Ольга Игоревна	<b>123</b>
Баландина Светлана Юрьевна	180
Балтина Лидия Ашрафовна	<b>124, 125</b>
Балтина Лия Александровна	<b>125</b>
Барская Елена Сергеевна	<b>126, 216</b>
Баяржаргал Мунхуу	<b>127</b>
Безверхняя Екатерина Александровна	<b>10</b>
Безрукова Елена Валерьевна	<b>128, 203</b>
Бережнова Татьяна Александровна	29, 50
Береза Жанна Владимировна	<b>129</b>
Берлина Анна Николаевна	<b>130</b>
Блохина Светлана Витальевна	<b>11, 195, 244</b>
Бойко Владимир Эдуардович	<b>12</b>
Бойчук Сергей Васильевич	<b>13</b>
Борисевич София Станиславовна	<b>14, 119</b>
Боровикова Людмила Николаевна	<b>131, 138, 206</b>
Брылёв Владимир Анатольевич	48, <b>132, 219, 226</b>
Бургарт Янина Валерьевна	<b>15, 79</b>
Васильев Павел Михайлович	<b>16</b>
Васильева Ирина Александровна	<b>133</b>
Васильева Ольга Сергеевна	55, <b>134</b>

---

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2019	Страница
Васина Янина Александровна	<b>135</b>
Верещагин Анатолий Николаевич	<b>17</b>
Водовозова Елена Львовна	<b>136</b>
Волкова Татьяна Валентиновна	<b>18</b>
Газизов Альмир Сабирович	<b>19</b>
Галкин Константин Игоревич	<b>137</b>
Галочкина Анастасия Валерьевна	48, <b>247</b>
Гаркушина Ирина Сергеевна	131, <b>138</b> , 206
Гацких Ирина Владимировна	<b>20</b>
Гибадуллина Эльмира Мингалеевна	<b>21</b>
Гладышев Павел Павлович	26, 95, 102, 193
Говди Анастасия Иосифовна	<b>22</b>
Гончаров Николай Васильевич	<b>23, 24, 139, 140, 242</b>
Горбунова Евгения Викторовна	<b>141</b>
Горшкова Марина Юрьевна	<b>25</b>
Грибова Елена Дмитриевна	26, 95, 102, 193
Гроза Наталья Викторовна	<b>142, 143</b>
Гуреев Максим Александрович	<b>14</b>
Даниленко Надежда Викторовна	<b>144, 145</b>
Дмитриенко Марина Александровна	27, 168
Добрынин Сергей Александрович	33, <b>146</b> , 233
Долгорсурен Сандагдорж	<b>28</b>
Доценко Виктор Викторович	175, 221
Дыленова Елена Петровна	75, <b>147</b>
Дядина Ксения Сергеевна	<b>29</b> , 50
Дятлов Валерий Александрович	224
Евреинова Наталья Владимировна	47
Еремин Сергей Александрович	<b>30, 130</b>
Ефременко Анастасия Владимировна	<b>148</b>
Жуйкова Юлия Владимировна	<b>31</b>
Жукова Ольга Вячеславовна	<b>32</b>
Жуковский Даниил Дмитриевич	<b>149</b>
Журавлев Геннадий Иванович	150

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2019	Страница
Журавлева Зинаида Николаевна	<b>150</b>
Журко Ирина Фридриховна	<b>33</b>
Заболотский Артур Игоревич	<b>151, 229</b>
Загитова Лиана Рустамовна	38, <b>152, 192</b>
Зашихина Наталья Николаевна	<b>34</b>
Земская Надежда Владимировна	<b>35, 165</b>
Зиганшин Айрат Усманович	<b>36, 37</b>
Зиганшина Лилия Евгеньевна	36, <b>37</b>
Зильберг Руфина Алексеевна	<b>38, 152, 192, 251</b>
Зимин Юрий Степанович	<b>153</b>
Зиминов Андрей Викторович	<b>154</b>
Иванкин Дмитрий Игоревич	<b>39</b>
Иванов Алексей Алексеевич	<b>155</b>
Иванова Алла Владимировна	<b>157</b>
Иванова Анастасия Андреевна	<b>156</b>
Иванова Анастасия Юрьевна	<b>40, 59, 94</b>
Иванцова Полина Михайловна	<b>158, 159</b>
Ишмуратов Гумер Юсупович	<b>160</b>
Кадикова Гульнара Назифовна	<b>161</b>
Калита Елена Владимировна	<b>162</b>
Калязин Валентин Александрович	128, <b>163, 170, 203</b>
Карпенко Юлия Николаевна	<b>41</b>
Кирсанова Анна Анатольевна	<b>42, 158</b>
Клименко Инна Валерьевна	<b>164</b>
Коваль Любовь Алексеевна	<b>165</b>
Ковшова Татьяна Сергеевна	<b>43</b>
Козицина Алиса Николаевна	<b>166</b>
Колесникова Инна Николаевна	<b>167</b>
Коломина Елена Олеговна	27, <b>168</b>
Конев Василий Николаевич	<b>44</b>
Коннова Галина Николаевна	<b>169</b>
Коржикова-Влах Евгения Георгиевна	34, <b>46</b>
Коржиков-Влах Виктор Александрович	<b>45, 46, 205</b>

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2019	Страница
Королев Дмитрий Владимирович	47
Коршун Владимир Аркадьевич	6, 48, 132, 219, 226
Кострюков Сергей Геннадьевич	170
Кошкина Александра Владимировна	97, 129, 171
Краснопольская Лариса Михайловна	172
Кудрявцев Константин Викторович	42, 85, 98, 158, 159
Кузиков Алексей Владимирович	49
Кулинцова Яна Викторовна	29, 50
Курамшин Аркадий Искандерович	173
Куранов Сергей Олегович	51
Курков Сергей Викторович	174
Куропаткина Татьяна Анатольевна	52
Курскова Анна Олеговна	175
Кучеренко Александр Сергеевич	53
Кучин Александр Васильевич	54, 77, 90
Лавренов Сергей Николаевич	69, 176, 225, 234
Ларкина Екатерина Александровна	177
Лесничая Марина Владимировна	178
Ли-Жуланов Николай Сергеевич	179
Лисовенко Наталья Юрьевна	180
Макаренко Сергей Валентинович	55
Максименко Александр Васильевич	56
Максименко Анна Сергеевна	57
Мальшева Анна Олеговна	181
Мартынова Юлия Зайнитдиновна	182, 183
Марук Алесьа Яковлевна	184
Марьясина Софья Семеновна	58
Маслова Ольга Васильевна	185
Медведев Олег Стефанович	20, 40, 52, 59, 94, 245
Медведева Наталия Александровна	52, 59, 60
Мионов Владимир Фёдорович	61
Митькин Олег Дмитриевич	186
Михайлов Сергей Николаевич	62

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2019	Страница
Можайцев Евгений Сергеевич	<b>187</b>
Молдавский Александр Леонидович	<b>188</b>
Мусалов Максим Викторович	71, 100, <b>189</b>
Мустафин Руслан Ибрагимович	<b>63</b>
Назарова Анастасия Александровна	<b>190</b>
Низамов Ильяс Саидович	<b>191</b> , 217
Никонова Надежда Андреевна	152, <b>192</b>
Ничуговский Артемий Игоревич	<b>64</b> , 201
Новикова Сагила Алаудиновна	26, <b>193</b>
Олешко Ольга Сергеевна	<b>194</b>
Ольхович Марина Васильевна	11, <b>195</b> , 244
Орлов Андрей Владимирович	<b>196</b>
Орлова Ольга Игоревна	<b>197</b>
Орынбасар Айгерим	<b>198</b>
Осипов Александр Леонидович	<b>199</b>
Осипов Василий Николаевич	<b>65</b>
Остерман Илья Андреевич	<b>66</b>
Остроглядов Евгений Сергеевич	55, 134, <b>200</b>
Охина Алина Александровна	<b>67</b>
Панина Екатерина Михайловна	<b>68</b>
Панов Алексей Александрович	<b>69</b> , 225
Паролова Наталья Ивановна	<b>70</b>
Первошикова Ксения Андреевна	64, <b>201</b>
Пертель Сергей Степанович	<b>202</b>
Петров Павел Сергеевич	128, 163, 170, <b>203</b>
Петров Ростислав Александрович	<b>204</b>
Пилипенко Юлия Марковна	45, <b>205</b>
Плющенко Анна Викторовна	<b>206</b>
Поддубная Мария Игоревна	<b>207</b>
Подопригора Ирина Викторовна	222
Политанская Лариса Владимировна	<b>208</b>
Польшаков Владимир Иванович	58
Потапов Владимир Алексеевич	<b>71</b> , <b>100</b> , 189



Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2019	Страница
Прозорова Галина Фирсовна	156, <b>209, 210</b>
Прокопьева Елена Александровна	<b>72</b>
Путилова Валентина Павловна	<b>73</b>
Раднаева Лариса Доржиевна	<b>74, 75, 96, 127, 147, 212, 241</b>
Рамш Станислав Михайлович	154, <b>211</b>
Рандалова Туяна Эрдэмовна	<b>75, 147, 212, 241</b>
Раскильдина Гульнара Зинуровна	<b>213</b>
Робинovich Мария Дмитриевна	117, <b>214</b>
Рогачев Артем Дмитриевич	67, 73, <b>76</b>
Рубцова Светлана Альбертовна	<b>77, 90</b>
Савельева Елена Игоревна	23, <b>78, 133, 197</b>
Сайбель Ольга Леонидовна	<b>4, 215</b>
Салимова Ирина Олеговна	126, <b>216</b>
Салихов Рамазан Зайтунович	191, <b>217</b>
Салоутин Виктор Иванович	15, <b>79</b>
Самбууням Рэнцэнбямбаа	212
Самодурова Наталья Юрьевна	<b>80</b>
Самульцев Дмитрий Олегович	<b>218</b>
Сапожникова Ксения Андреевна	48, 132, <b>219, 226</b>
Свешникова Елена Дмитриевна	<b>81, 98</b>
Семенов Валентин Александрович	218, <b>220</b>
Семенова АМ	<b>221</b>
Семина Ирина Ивановна	<b>82</b>
Сенягин Александр Николаевич	<b>222</b>
Сергеев Игорь Сергеевич	<b>223</b>
Серегина Татьяна Сергеевна	<b>224</b>
Симонов Александр Юрьевич	69, 176, <b>225</b>
Скорняков Юрий Владимирович	<b>83</b>
Слесарчук Никита Андреевич	48, 219, <b>226</b>
Смирнова Юлия Вячеславовна	<b>227</b>
Смолянинов Иван Владимирович	<b>228</b>
Снетков Пётр Петрович	<b>84</b>
Сокол Мария Борисовна	151, <b>229</b>

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2019	Страница
Соколов Михаил Николаевич	42, <b>85</b> , 158
Соколова Анастасия Сергеевна	<b>86</b> , 119, 248, 249
Соловьева Анна Борисовна	5, <b>87</b>
Соловьева Ольга Игоревна	<b>230</b> , 240
Сорокина Юлия Андреевна	<b>88</b>
Спатлова Лидия Валентиновна	<b>231</b>
Старкова Полина Сергеевна	<b>232</b>
Степанова Елена Сергеевна	<b>89</b>
Судариков Денис Владимирович	77, <b>90</b>
Таратайко Андрей Игоревич	103, <b>233</b>
Тарбеева Дарья Владимировна	<b>91</b>
Тишков Владимир Иванович	<b>92</b> , <b>93</b> , 250
Тренин Алексей Сергеевич	69, 172, 225, <b>234</b>
Трофимов Михаил Андреевич	<b>235</b>
Трунов Сергей Сергеевич	40, 59, <b>94</b>
Туманов Юрий Васильевич	26, <b>95</b>
Тыхеев Жаргал Александрович	<b>96</b>
Урбагарова Баярма Мунхоевна	74, <b>236</b>
Усенко Алексей Николаевич	81
Федотова Юлия Олеговна	<b>97</b> , 129, 171
Федотчева Татьяна Александровна	81, <b>98</b>
Филатова Елена Сергеевна	<b>237</b>
Филимонов Александр Сергеевич	<b>99</b>
Фоменко Владислав Викторович	<b>238</b>
Хабибулина Альфия Галимулловна	71, <b>100</b> , 189
Халзанова Антонида Валерьевна	<b>239</b>
Хобракова Валентина Бимбаевна	<b>101</b> , 239
Холмуродов Холмирзо Тагойкулович	<b>102</b>
Хорошунова Юлия Владиславовна	<b>103</b>
Хохлов Александр Леонидович	<b>104</b>
Хоцкина Анна Станиславовна	<b>240</b>
Хусаинова Лилия Инверовна	<b>105</b>
Цыбикова Саяна Зориктоевна	<b>241</b>

---

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2019	Страница
Цэрэндулам Лувсандорж	<b>106</b>
Челуснова Юлия Викторовна	<b>242</b>
Чернышов Владимир Владимирович	<b>108</b>
Чернышова Елена Владимировна	<b>243</b>
Чугунова Елена Александровна	<b>109</b>
Шагина Анастасия Дмитриевна	<b>110</b>
Шарапова Анжелика Валерьевна	11, 195, <b>244</b>
Шимановский Николай Львович	81, <b>111</b>
Широков Иван Витальевич	<b>245</b>
Широкова Елизавета Дмитриевна	<b>112</b>
Шмендель Елена Васильевна	<b>246</b>
Штро Анна Андреевна	48, <b>247</b>
Шувалов Максим Викторович	6, <b>113</b>
Щербаков Дмитрий Николаевич	86, <b>248</b> , 249
Щербакова Надежда Сергеевна	248, <b>249</b>
Эшбакова Комила Алибековна	<b>114</b>
Юдин Дмитрий Константинович	<b>115</b> , <b>116</b>
Юрченко Татьяна Сергеевна	92, <b>250</b>
Яблоков Александр Сергеевич	<b>117</b> , 214
Ярёменко Иван Андреевич	<b>118</b>
Яркаева Юлия Анатольевна	38, <b>251</b>
Яровая Ольга Ивановна	14, 67, 73, 76, 86, 108, <b>119</b> , 194, 240, 248, 249

**Программный комитет Пятой Междисциплинарной конференции  
«Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и  
Фармакологии»  
(МОБИ-ХимФарма2019)**

- Шимановский Николай Львович**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (председатель)
- Тишков Владимир Иванович**, доктор химических наук, профессор, МГУ имени М.В.Ломоносова (зам.председателя)
- Зиганшина Лилия Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, Казанский федеральный университет
- Каленикова Елена Игоревна**, доктор фармацевтических наук, профессор, МГУ имени М.В.Ломоносова
- Медведев Олег Стефанович**, доктор медицинских наук, профессор, МГУ имени М.В.Ломоносова
- Михайлов Сергей Николаевич**, доктор химических наук, профессор, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
- Салоутин Виктор Иванович**, член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН
- Хохлов Александр Леонидович**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Ярославский государственный медицинский университет
- Цэрэндулам Лувсандорж**, доктор фармацевтических наук, профессор, Фармацевтический Университет Монголии

Пятая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» – МОБИ-ХимФарма2019 проводится в период 15.09.2019–18.09.2019. В 2019 г. МОБИ-ХимФарма2019 организована *Факультетом фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова*. Соорганизатором МОБИ-ХимФарма2019 выступает *Бюро медицинской и фармацевтической информации "РИХТ"*.

Основные задачи Конференции состоят в интеграции исследователей из различных областей науки, занимающихся проблемами разработки современных лекарств; в обсуждении актуальных вопросов современной медицинской, органической и биологической химии, фармацевтики и фармакологии.

Проведение Пятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (МОБИ-ХимФарма2019) поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (проект № 19-015-20049). Официальными спонсорами проведения МОБИ-ХимФарма2019 являются ООО «М-СПЕКТР», Группа компаний ПРОБИОТЕК ([www.probiotech.ru](http://www.probiotech.ru)), ООО "Глобалхимфарм".

Председатель Программного комитета МОБИ-ХимФарма2019 – член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Шимановский Николай Львович (Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова).

Председатель Организационного комитета МОБИ-ХимФарма2019 – д.х.н. Кудрявцев Константин Викторович (Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, [kudryavtsev@mobi-chem.org](mailto:kudryavtsev@mobi-chem.org)).

Адрес сайта Симпозиума в сети Интернет [www.mobi-chem.org](http://www.mobi-chem.org) .

Издательство «Перо»

109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29–33, стр. 27, ком. 105

Тел.: (495) 973–72–28, 665–34–36

Подписано в печать 29.08.2019. Формат 60×90/16.

Бумага офсетная. Усл. печ. л. 16,3. Тираж 250 экз. Заказ 647.

Отпечатано в ООО «Издательство «Перо»