



НИЖНИЙ НОВГОРОД
МЕДХИМ
2024

6-я Российская конференция
по медицинской химии

*Приурочена к празднованию 300-летия
Российской академии наук*

1-4 июля 2024, г. Нижний Новгород

**СБОРНИК
ТЕЗИСОВ**



6-Я РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

*Приурочена к празднованию
300-летия Российской академии наук*

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

1-4 июля 2024, г. Нижний Новгород

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



АКСЕЛЬФАРМ

BIOCAD

Biotechnology Company

ВОЛГАСТАЛЬПРОЕКТ

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕТАЛЛУРГИЧЕСКИХ ЗАГОТОВОК



COB ЛАБ
КОМПЛЕКСНОЕ ОСНАЩЕНИЕ



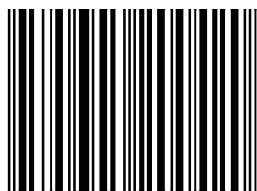
Generium
Pharmaceuticals

35 ВСМ
БИОХИММАК

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Российская академия наук
Правительство Нижегородской области
Администрация города Нижнего Новгорода
Национальный исследовательский Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского
Приволжский исследовательский медицинский университет
АНО «Нижегородский НОЦ»
Отделение химии и наук о материалах РАН
Научный совет по медицинской химии РАН
Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН
Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова РАН
Федеральный исследовательский центр
«Проблем химической физики и медицинской химии РАН»
Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова
Кафедра органической химии ННГУ им. Н.И. Лобачевского

ISBN 978-5-6052004-2-0



9 785605 200420 >

Издательство: ООО «АДМИРАЛ ПРИНТ»,
Москва, ул. Баркляя, д. 13 стр. 1

ПРИ ТЕХНИЧЕСКОЙ
ПОДДЕРЖКЕ



mesol

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ
ОПЕРАТОР КОНГРЕССОВ

ПРЕЗИДИУМ

Алдошин Сергей Михайлович,
академик РАН, вице-президент РАН

Бачурин Сергей Олегович,
академик РАН, председатель Научного совета
по медицинской химии РАН

Калмыков Степан Николаевич,
академик РАН, вице-президент РАН

Карякин Николай Николаевич,
ректор Приволжского исследовательского
медицинского университета

Пирадов Михаил Александрович,
академик РАН, вице-президент РАН

Саносян Андрей Григорьевич,
заместитель губернатора Нижегородской области

Трофимов Олег Владимирович,
ректор Нижегородского государственного
университета им. Н.И. Лобачевского

Федюшкин Игорь Леонидович,
академик РАН, ИМХ им. Г.А. Разуваева РАН

Федоров Алексей Юрьевич,
член-корр. РАН, ННГУ им. Н.И. Лобачевского

Чарушин Валерий Николаевич,
академик РАН, ИОС им. И.Я. Постовского РАН

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛИ

Бачурин Сергей Олегович,
академик РАН, ИФАВ РАН, Черноголовка

Спасов Александр Алексеевич,
академик РАН, ВолГМУ, Волгоград

Чарушин Валерий Николаевич,
академик РАН, ИОС им. И.Я. Постовского
РАН, Екатеринбург

Федоров Алексей Юрьевич,
член-корр. РАН, ННГУ им. Н.И.
Лобачевского, Нижний Новгород

ЧЛЕНЫ ПРОГРАММНОГО КОМИТЕТА

Кучин Александр Васильевич,
академик РАН, Коми НЦ УрО РАН,
Сыктывкар

Нифантьев Николай Эдуардович,
член-корр. РАН, ИОХ им. Н.Д. Зелинского
РАН, Москва

Поройков Владимир Васильевич,
член-корр. РАН, ИБМХ им. В.Н.

Ореховича, Москва

Салахутдинов Нариман Фаридович,
член-корр. РАН, ИОХ им. Н.Н. Ворожцова
СО РАН, Новосибирск

Иващенко Андрей Александрович,
профессор, ГК «ХимРар», МФТИ, Москва

Зефирова Ольга Николаевна,
профессор, МГУ им. М.В. Ломоносова,
Москва

Милаева Елена Рудольфовна,
профессор, МГУ им. М.В. Ломоносова, МГУ

Палюлин Владимир Александрович,
профессор, МГУ им. М.В. Ломоносова, МГУ

Шварева Алёна Геннадьевна,
к.х.н., ПИМУ Минздрава России

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНФЕРЕНЦИИ

Щегравина Екатерина Сергеевна,
к.х.н., ННГУ им. Н.И. Лобачевского

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Сопредседатель организационного комитета

– Федоров А.Ю., член-корр. РАН, ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород

Сопредседатель организационного комитета

– Федюшкин И.Л., академик РАН, ИМХ им. Г.А. Разуваева РАН, Нижний Новгород


Сопредседатель организационного комитета

– Бачурин С.О., академик РАН, ИФАВ РАН, Черноголовка

| | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|---|
| Аксёнов А.В., профессор | Кудлай Д.А., член-корр. РАН | Трофимов Б.А., академик РАН |
| Анаников В.П., академик РАН | Курочкин И.Н., профессор | Фисенко В.П., академик РАН |
| Белецкая И.П., академик РАН | Кучин А.В., академик РАН | Хохлов А.Р., академик РАН |
| Береговых В.В., академик РАН | Лагарькова М.А., член-корр. РАН | Цивадзе А.Ю., академик РАН |
| Бубнов Ю.Н., академик РАН | Лисица А.В., академик РАН | Чехонин В.П., академик РАН |
| Бургарт Я.В., д.х.н. | Ломоносов И.В., член-корр. РАН | Чупахин О.Н., академик РАН |
| Варфоломеев С.Д., член-корр. РАН | Маркин А.В., профессор | Щекотихин А.Е., профессор РАН |
| Вахитова Ю.В., член-корр. РАН | Милаева Е.Р., профессор | Юнусов М.С., академик РАН |
| Габибов А.Г., академик РАН | Минкин В.И., академик РАН | Авралев Н.В., проректор ННГУ |
| Гарабаджиу А.В., профессор | Мясоедов Б.Ф., академик РАН | Большаков В.А., проректор ННГУ |
| Гудашева Т.А., член-корр. РАН | Нифантьев Н.Э., член-корр. РАН | Грязнов М.Ю., проректор ННГУ |
| Донцова О.А., академик РАН | Новаков И.А., академик РАН | Божкова Е.Д., проректор ПИМУ |
| Дыгай А.М., академик РАН | Попов В.О., академик РАН | Галова Е.А., заместитель директора Университетской клиники ПИМУ |
| Егоров А.М., академик РАН | Поройков В.В., член-корр. РАН | Нючев А. В., доцент, ННГУ |
| Егоров М.П., академик РАН | Русинов В.Л., член-корр. РАН | Щегравина Е.С., доцент, ННГУ |
| Загайнова Е.В., член-корр. РАН | Салахутдинов Н.Ф., член-корр. РАН | Отвагин В.Ф., к.х.н., доцент |
| Зефирова О.Н., профессор | Санина Н.А., профессор | Боков А.Е. врач нейрохирург Университетской клиники ПИМУ |
| Иващенко А.А., профессор | Синяшин О.Г., академик РАН | |
| Климочкин Ю.Н., профессор | Спасов А.А., академик РАН | |
| Князев А.В., профессор | Стоник В.А., академик РАН | |
| Койфман О.И., академик РАН | | |

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---------------------|-----|
| ПЛЕНАРНЫЕ | 7 |
| КЛЮЧЕВЫЕ | 22 |
| ПРИГЛАШЕННЫЕ | 55 |
| МОЛОДЕЖНАЯ СЕССИЯ | 115 |
| ПОСТЕРНЫЕ | 180 |
| ЗАОЧНЫЕ | 321 |
| АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ | 382 |



**ПЛЕНАРНЫЕ
ДОКЛАДЫ**

СТРАТЕГИИ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ В НАПРАВЛЕННОМ ПОИСКЕ И КОНСТРУИРОВАНИИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

[Бачурин С.О.](#)

*Институт физиологически активных веществ ФИЦ
«Проблем химической физики и медицинской химии РАН», г. Черноголовка*

В настоящее время медицинская химия сформировалась как мультидисциплинарное («interdependent, but independent» [1]) направление в химии и основывается на фундаментальных представлениях и методах органической химии, физической химии, молекулярной биологии, медицины и ряда других наук. В рамках настоящего доклада основные подходы медицинской химии будут проиллюстрированы на примере поиска лекарственных веществ для лечения некоторых нейродегенеративных заболеваний (НЗ).

Поиск эффективных средств фармакотерапии таких заболеваний как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, паркинсонизм является остро востребованной, но до сих пор не решенной задачей медицинской химии. В значительной степени, это связано недостатком знаний о патогенетических механизмах развития нейродегенеративных заболеваний, многофакторной природой большинства подобных болезней, а также отсутствием адекватных скрининговых систем *in vitro* и *in vivo*. Анализ подходов к созданию препаратов для лечения НЗ позволяет выделить следующие основные тенденции: это поиск препаратов, действующих на патогенез заболеваний, создание мультитаргетных структур, а также репозиционирование лекарств для лечения НЗ [2].

В ИФАВ РАН в последние годы, были разработаны подходы к направленному конструированию соединений на основе конъюгированных структур, которые объединяют в одной молекуле фармакологически значимые фрагменты нейротропных препаратов, имеющих разные мишени действия [3-6]. Подобные мультилигандные вещества имеют, как правило, более широкий спектр нейробиологической активности и могут рассматриваться как перспективные соединения-лидеры для создания на их основе новых эффективных нейропротекторных лекарств. В докладе будут приведены примеры направленного конструирования т.н. мультифармакофорных структур, которые позволяют комплексно воздействовать на целую группу патологических процессов, приводящих к развитию НЗ.

Литература

1. Burger's Medicinal Chemistry, Part I: The Basis of Medicinal Chemistry. 1980
2. Bachurin S.O., et al., Med Res Rev. 2017 Sep;37(5):1186-1225
3. Бачурин С.О. и др., Изв. *Акад. наук. Серия хим.*, 2023, 72, 130-147
4. Bachurin S.O., et al., Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 13925
5. Bachurin S. et al., Scientific Reports, 2019, 9 (1), e4873.
6. Bachurin S. et al., Sci Rep. 2017 Mar 30;7:45627. doi: 10.1038/srep45627.

Работа поддержана грантом РНФ 24-14-00158.

КИНЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И СУПЕРКОМПЬЮТЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

[Варфоломеев С.Д.](#)

Химический факультет Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля Российской академии наук

Исследование механизмов биохимических реакций, разработка моделей процессов составляют фундаментальную основу создания новых лекарственных препаратов и терапевтических процедур. Развитие современных компьютерных технологий обеспечивает базис этого направления, создавая новые возможности поиска селективно действующих физиологически активных веществ. В докладе обсуждается математическое описание метаболических полиферментных процессов с анализом устойчивости системы (условие здоровья) и критических условий неустойчивости (болезнь и коллапс).

Молекулярные механизмы действия ряда ключевых физиологически значимых ферментов рассмотрены методами суперкомпьютерного моделирования (QM/MM компьютерные технологии). На большом пуле примеров анализируются достижения и ограничения методов докинга лигандов в активные центры ферментов как первичной компьютерной стадии создания эффективного лекарственного препарата.

Обсуждается кинетическая модель развития острых вирусных инфекций в организме человека и обобщенные методы подавления роста и уничтожения вирусов.

Рассмотрены современные физико-химические методы диагностики (протеомика и масс-спектрометрия белков, ЯМР-спектроскопия и функциональная магнитно-резонансная томография) и применение этих методов в диагностике и терапии пульмонологических и неврологических заболеваний.

Значительное внимание уделено кинетике химических процессов в мозге человека, развитию кинетической модели BOLD-эффектов, динамике синаптической передачи возбуждения (холинэргические и глутаматэргические синапсы), предложена модель записи неврологической информации, проведен компьютерный скрининг лекарственных препаратов – ингибиторов ряда ключевых ферментов синаптического контакта. Рассмотрены возможности и перспективы нейроиженерии на основе наночастиц с исключительно высокими магнитными характеристиками.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ДИПЕПТИДНЫХ ЛЕКАРСТВ

[Гудашева Т.А.](#)

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
e-mail: gudasheva_ta@academpharm.ru*

Растущий интерес к регуляторным пептидам обусловлен тем, что они образуют глобальную систему регуляции организма. Благодаря многообразию аминокислотных остатков у пептидов достигается высочайшая информационная плотность, позволяющая взаимодействовать со множеством рецепторных систем, участвуя в регуляции самых разнообразных функций. Преимущества пептидных препаратов перед непептидными состоят в высокой активности и специфичности, малой токсичности, низкой толерантности и зависимости. Дипептиды, кроме того, выгодно отличаются от олигопептидов возможностью перорального использования, меньшей полифункциональностью и простотой синтеза. Дипептиды способны играть роль миметиков не только регуляторных пептидов, но и белков, поскольку во многих случаях активными центрами пептидов и белков являются бета-изгибы пептидных цепей с наиболее экспонированным центральным дипептидным фрагментом. Молекулярная инженерия дипептидных лекарств опирается на ряд подходов и принципов. Среди подходов - движение от непептидного лекарства к дипептиду, от эндогенного олигопептида к дипептиду, от бета-поворота шпилькообразной структуры белка к дипептиду. Основным принципом является ведущая роль формы (топологии) молекулы по сравнению с ковалентной структурой, которая позволяет «увидеть» дипептид в молекуле непептидной природы. Технология конструирования активного дипептида исходя из структуры непептидного лекарства включает выбор объекта на основании наличия пептидных структурных элементов и куполообразной дозовой зависимости. Далее следует дизайн, синтез простейшего дипептидного аналога и подтверждение его основной фармакологической активности, уточнение структуры с помощью SAR. Так, дипептидный ноотроп Ноопепт (N-фенилацетил-ProGly-OEt), находящийся на рынке с 2006 года, был создан как пептидный аналог классического ноотропа пирацетама. Было получено два дипептида – pGluAsn-NH₂, совпадающий с N-концевым дипептидным фрагментом основного метаболита пептида памяти вазопрессина, и цикло-ProGly (cPG), ставший основой Ноопепта и позже открытый как эндогенное соединение. Этот же подход был использован на первом этапе конструирования дипептидного нейролептика Дилепта (N-капроил-ProTyr-NH₂): на основании структуры атипичного нейролептика сульпирида был получен активный дипептид ProTyr-NH₂, по последовательности совпадавший с фрагментом 10-11 нейротензина, и далее на втором этапе этот дипептид был улучшен введением N-капроильного радикала, играющего роль пространственно сближенной с остатком пролина боковой группы Leu¹³. Дипептидный анксиолитик Ранквилон (N-фенилгексаноил-GlyTrpNH₂), зарегистрированный в 2023 году, был сконструирован с использованием топохимического принципа на основе структуры протревожного нейропептида ХЦК-4. Примерами движения от регуляторного белка к его дипептидному миметику является получение дипептидных миметиков нейротрофинов. Так, на основе бета-изгиба 4-й петли BDNF получен димерный дипептид ГСБ-106, развиваемый в настоящее время в качестве потенциального антидепрессанта. Будут представлены данные и по другим отечественным и зарубежным дипептидным лекарствам.

НЕТРИВИАЛЬНЫЕ СИЛИКОНОВЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ (БИО)МЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

[Исламова Р.М.](#)

*Санкт-Петербургский государственный университет
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9,
e-mail: r.islamova@spbu.ru*

(Со)полисилоксаны и силиконовые материалы на их основе являются одними из наиболее гибких, термо-, морозо- и атмосферостойких полимеров, отличающихся биоинертностью и газопроницаемостью, что определяет их широкое применение в (био)медицине. Например, силиконовые материалы используют в офтальмологии (интраокулярные и контактные линзы) и стоматологии (слепочные пасты), в качестве пластических и реконструктивных протезов (ортопедические и эстетические импланты), катетеров и клапанов сердца, в составе мягких (гибких) электродов (мио- и нейростимуляция мелких и средних мышц) и др.

В последние годы в связи с расширением круга задач для (био)медицинских приложений появились новые требования к силиконовым материалам. Растет спрос на функциональные силиконовые материалы для медицинской электротехники и (опто)электроники, мягкой робототехники, «умных» операционных и т.п. Стали востребованы «нетипичные» или «нетривиальные» силиконы, а именно с полупроводниковыми и люминесцентными свойствами, такие как гибкие и растяжимые силиконовые нанокомпозиты для электродов, электрохимических датчиков и сенсоров; люминесцирующие силиконовые материалы для RGB экранов и световых табло; самозалечивающиеся силиконы для защиты гибких дисплеев, которые также используют как основу для «электронной кожи» (skin-inspired electronics) и искусственных мышц; антибактериальные покрытия нового поколения.

В докладе будут представлены и проанализированы современные исследования и тенденции в области синтеза новых функциональных силиконовых материалов для (био)медицинских приложений. В частности, будут представлены основные результаты, полученные коллективом научной группы «Функциональные полисилоксаны и материалы на их основе» (Институт химии СПбГУ) при сотрудничестве с коллегами из других групп: (i) исследования электроактивных сополисилоксанов и электропроводящих (нано)композитов на их основе, которые нашли свое применение в составе гибких оптоэлектронных устройств, а также нейрональных имплантов; (ii) исследования в области самозалечивающихся силиконов с увеличенным сроком службы, которые перспективны для мягкой робототехники; (iii) силиконовые покрытия с антибактериальными свойствами, которые можно использовать в медицинских учреждениях; (iv) будут обсуждены различные подходы для получения люминесцирующих и одновременно самозалечивающихся силиконовых материалов для создания гибких RGB экранов и световых табло в составе устройств (био)медицинского назначения.

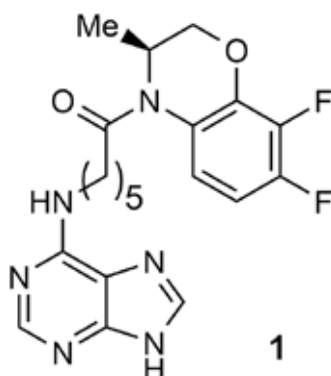
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 24-13-00038 (создание электроактивных силиконовых материалов для оптоэлектронных устройств, включая биомедицинского назначения).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОНЪЮГАТОВ ПУРИНА. ОТ СКРИНИНГА ДО МИШЕНИ

Краснов В.П., Чарушин В.Н.

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Россия,
620108, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20
e-mail: ca@ios.uran.ru*

Среди большой группы синтезированных нами конъюгатов пурина обнаружен ряд соединений, обладающих высокой активностью в отношении вируса простого герпеса типа 1 (ВПГ-1), наиболее активным из которых является соединение **1**.



Для выяснения механизма действия соединения **1** проведена селекция устойчивых к нему клонов ВПГ-1, секвенирование ДНК которых позволило определить значимую мутацию в гене, который кодирует большую субъединицу терминазы. Методами молекулярного моделирования оценена аффинность и динамика связывания соединения-лидера с предполагаемым сайтом терминазы. Полученные результаты позволяют предположить, что соединение-лидер ингибирует вирусную терминазу [1].

Следует подчеркнуть, что используемые в настоящее время для лечения ВПГ-инфекций противовирусные препараты воздействуют на вирусную полимеразу. Открытие антивирусных агентов, которые поражают другие мишени, расширит возможности воздействия на ВПГ-инфекции, включая резистентные к базовым лекарствам.

Модификация структуры соединения **1** позволила выявить соединения, обладающие активностью в отношении культур опухолевых клеток. Изучение влияния аналогов соединения **1** на клеточный цикл позволило заключить, что механизм их цитотоксического действия связан с блокировкой биосинтеза ДНК [2].

Литература

1. Krasnov V.P., Andronova V.L., Belyavsky A.V., Borisevich S.S., Galegov G.A., Kandarakov O.F., Gruzdev D.A., Vozdvizhenskaya O.A., Levit G.L. Large Subunit of the Human Herpes Simplex Virus Terminase as a Promising Target in Design of Anti-Herpesvirus Agents // *Molecules*. – 2023. - Vol. 28 (21). - 7375. <https://doi.org/10.3390/molecules28217375>
2. Krasnov V.P., Vozdvizhenskaya O.A., Baryshnikova M.A., Pershina A.G., Musiyak V.V., Matveeva T.V., Nevskaya K.V., Brikunova O.Y., Gruzdev D.A., Levit G.L. Synthesis and Cytotoxic Activity of the Derivatives of N-(Purin-6-yl) aminopolymethylene Carboxylic Acids and Related Compounds // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28 (4). - 1853. <https://doi.org/10.3390/molecules28041853>

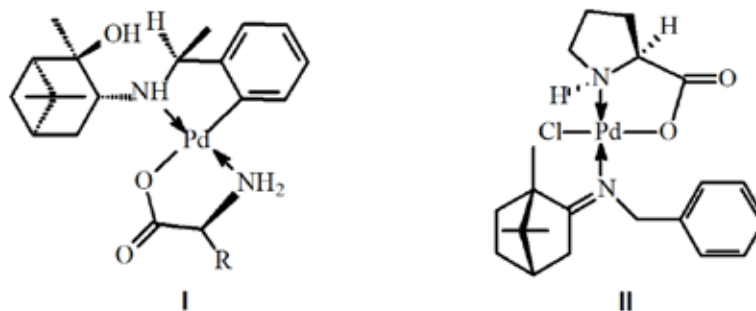
Работа выполнена в рамках гос. задания Министерства науки и высшего образования РФ (темы № 124020200038-6 и 124020500044-4).

НОВЫЕ ГЕТЕРОЛЕПТИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСЫ ПАЛЛАДИЯ С ТЕРПЕНОВЫМИ И АМИНОКИСЛОТНЫМИ ЛИГАНДАМИ: СИНТЕЗ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТИ

Кучин А.В., Гурьева Я.А., Залевская О.А.

*Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
167000, Россия, Сыктывкар, Первомайская, 48
E-mail: kutchin-av@mail.ru*

Представлен цикл работ, посвященных синтезу новых мультимодальных комплексов палладия (палладациклы типа I и координационные соединения типа II), содержащих терпеновый и аминокислотный лиганды [1-4]. Предложен универсальный путь синтеза комплексов такого типа на основе соответствующих биядерных комплексов палладия за счет раскрытия хлоридных мостиков последних. Установлена высокая стереоселективность комплексообразования.



При изучении противоопухолевого потенциала новых палладациклов типа I был проведен анализ степени влияния исследуемых соединений на выживаемость клеток опухолевого происхождения. Установлено, что цитотоксическое действие палладациклов может быть связано со способностью данных веществ вызывать деполаризацию митохондриальной мембраны, что в свою очередь способствует запуску процессов апоптоза. Анализ выявленных закономерностей структура-свойства позволяет сделать вывод о том, что за цитотоксическую активность в целом отвечает координированный с палладием терпеновый лиганд.

Представлены результаты исследования антибактериальной активности комплексов палладия типа II и препаратов сравнения в отношении ряда патогенных бактериальных штаммов. Установлена высокая активность циклопалладированного бензилимина камфоры в отношении резистентного штамма золотистого стафилококка MRSA.

Литература

- 1 Я.А. Гурьева, О.А. Залевская, Н.С. Николаева, Ю.Р. Александрова, Е.Ю. Яндулова, М.Е. Неганова, А.В. Кучин, *Изв. АН. Сер. хим.* **2023**, 72, 793-801
- 2 Я.А. Гурьева, О.А. Залевская, А.В. Кучин, *Координационная химия.* **2023**, 49, 603-623
- 3 О.А. Залевская, Я.А. Гурьева, А.В. Кучин, *Успехи химии.* **2023**, 92, RCR5093
- 4 О.А. Залевская, Я.А. Гурьева, А.В. Кучин, *Патент РФ № 2799205*

Работа выполняется при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (гос. задание № 122040600073-3).

СОЛИ ФОСФОНИЯ – ЭФФЕКТИВНЫЕ ВЕКТОРЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ В МИТОХОНДРИИ

Миронов В.Ф., Немтарев А.В., Цепаева О.В., Димухаметов М.Н.,
Паширова Т.Н., Волошина А.Д.

*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН,
420088, Казань, ул. Акад.Арбузова, 8;
email: mironov@iopc.ru*

Митохондрии – важнейшие органеллы, которые выполняют много ключевых функций в эукариотах: в них осуществляются процессы окислительного фосфорилирования и синтез АТФ, они участвуют в разных метаболических процессах, таких как превращение пирувата в ацетил-СоА, расщепление жирных кислот путем β -окисления и т. д. Они принимают активное участие в процессах регуляции апоптоза и ферроптоза. Дисфункции митохондрий вызывают нарушение клеточного гомеостаза, что приводит к таким заболеваниям, как сердечно-сосудистые патологии, онкологические заболевания, диабет и др. Поэтому они являются перспективной потенциальной мишенью для диагностических и терапевтических вмешательств ¹. Однако для доставки лекарственного средства в митохондрии необходимо преодолеть ряд клеточных и митохондриальных барьеров (например, плазматическую мембрану и мембрану самих митохондрий, поглощение лизосомами, гематоэнцефалический барьер и т.д.) Часто лекарственные соединения не могут пройти эти барьеры без посторонней помощи. Для решения этих проблем используют наночастицы, декорированные фрагментами или лигандами, способными направлять полезную «нагрузку» в митохондрии. Известно, что митохондрии опухолевых клеток обладают более высоким мембранным потенциалом по сравнению с нормальными клетками ², а высокая гидрофобность и делокализованный положительный заряд в липофильном катионе трифенилфосфония (ТФФ) способствуют его накоплению в этих органеллах. Ковалентное конъюгирование противоопухолевого препарата с катионом ТФФ приводит не только к повышению его активности, но и улучшает адресную доставку в митохондрии опухолевых клеток. Как литературные, так и полученные авторами данные показывают, что многие терпеноиды способны индуцировать апоптоз опухолевых клеток. В докладе проанализированы и обобщены полученные в последние годы данные ³⁻⁷ как по подходам к направленной модификации терпеноидов и других природных соединений векторными ТФФ-группами, так и по биологической активности ТФФ-производных. Выявлены структуры, обладающие высокой противоопухолевой и антимикробной активностью.

Литература

1. Т.Н.Паширова, А.В.Немтарев, Е.В.Соуто, В.Ф.Миронов. *Успехи хим.* 2023, 92(10), RCR5095.
2. D.C.Rideout, T.Calogeropoulou, J.S.Jaworski, et al. *Anticancer Drug Des.* 1989, 4(4), 265-280.
3. О.В.Тсепаева, А.В.Немтарев, Т.Н.Паширова, М.В.Кхокхлacheв, А.П.Любина, С.К.Амеркханова, А.Д. Волошина, В.Ф.Миронов. *RSC Med. Chem.* 2023, 14(3), 454-469.
4. V.F.Mironov, M.N.Dimukhametov, A.V.Nemtarev, T.N.Pashirova, O.V.Tsepaeva, A.D. Voloshina, et al. *Nanomaterials.* 2023, 13, 2840.
5. О.В.Тсепаева, Т.И.Салихова, Р.А.Ишкаева, А.В.Кундина, Т.И.Абдуллин, А.В.Лаиков, М.В.Тихомирова, Л.Р.Идрисова, А.В.Немтарев, В.Ф.Миронов. *J. Nat. Prod.* 2023, 86(8), 1939-1949.
6. V.F.Mironov, A.V.Nemtarev, O.V.Tsepaeva, M.N.Dimukhametov, et al. *Molecules.* 2021, 26(21), 6350.
7. О.В.Тсепаева, Т.И.Салихова, Л.Р.Григор'ева, Д.В.Пономарьов, Т.Данг, Р.А. Ишкаева, Т.И.Абдуллин, А.В.Немтарев, В.Ф.Миронов. *Med. Chem. Res.* 2021, 30(4). 925-939.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2020-777).

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОЛИГОСАХАРИДЫ КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРОБЫ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧНОСТИ УГЛЕВОД СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ: ПРИМЕР РЕЦЕПТОРА DC-SIGN

Нифантьев Н.Э., Крылов В.Б.

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
11999, г. Москва, Ленинский просп., д. 47
e-mail: nen@ioc.ac.ru*

Экспрессированный на иммунных клетках лектиновый рецептор DC-SIGN (от англ. dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin), является защитным фактором врожденного иммунитета, который распознает специфические углеводные структуры на поверхности ряда патогенных бактерий, грибов, вирусов и простейших. Выяснение структуры углеводных лигандов DC-SIGN важно для понимания механизма защитной реакции врожденного иммунитета, а также открывает интересные перспективы для их медицинского применения.

Ранее были найдены некоторые типы низко аффинных олигосахаридных лигандов DC-SIGN, но было также показано, что ряд высокоманнозилированных гликопротеинов и, особенно, гетерогенный полисахарид маннан клеточной стенки *Candida albicans*, индуцируют передачу сигналов посредством DC-SIGN, но точная структура распознаваемого олигосахаридного эпитопа не была выяснена.

Используя разработанные нами методы изучения эффективности углевод-белкового взаимодействия [1,2], а также серии олигосахаридов, родственных избранным фрагментам основных углеводных антигенов полисахаридов грибов (см. например [2-5]), нами выявлен высокоспецифичный пентаманнозидный лиганд DC-SIGN, соответствующий антигенным факторам 4 и 13b *Candida albicans*, состоящий из α -(1 \rightarrow 2)-связанных маннозных цепей с одним внутренним α -(1 \rightarrow 3)-связанным блоком [6]. Методами ЯМР STD, компьютерного моделирования и другими установлена топология взаимодействия DC-SIGN-лиганд. Обнаруженные высокоспецифичные олигосахариды являются удобным инструментом для междисциплинарных исследований механизмов врожденного грибкового иммунитета и методов антикандидозной защиты.

Литература

1. V.B. Krylov, N.E. Nifantiev. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 425 (2020) 1-16.
2. S.S.W. Wong, V.B. Krylov, D.A. Argunov, A.A. Karelin, J.-P. Bouchara, T. Fontaine, J.-P. Latgé, N.E. Nifantiev, *mSphere* 5 (2020) e5:e00688-1
3. E. D. Kazakova, D. V. Yashunsky, V. B. Krylov, J.-P. Bouchara, M. Cornet, I. Valsecchi, T. Fontaine, J.-P. Latgé, N. E. Nifantiev, *J. Am. Chem. Soc.* 142 (2020) 1175-1179.
4. B.K. Komarova, S.S. Wong, M.V. Orekhova, Y.E. Tsvetkov, V.B. Krylov, A. Beauvais, J.-P. Bouchara, J. Kearney, V. Aimanianda, J.-P. Latgé, N.E. Nifantiev, *J. Org. Chem.*, 83 (2018) 12965-12976.
5. D.A. Argunov, V.B. Krylov, N.E. Nifantiev, *Org. Lett.* 18 (2016) 5504–5507
6. V.B. Krylov, M.Gómez-Redondo, A.S. Solovev, D.V. Yashunsky, A.J.P. Brown, M.H.T. Stappers, N.A.R. Gow, A. Ardá, J. Jiménez-Barbero, N.E. Nifantiev, *Cell Surf.*, 10 (2023) 100109.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№19-73-30017-П).

ПОДХОДЫ AI/ML К ОЦЕНКЕ *IN SILICO* БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ

[Поройков В.В.](#)

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, Погодинская ул., 10, стр. 8,
e-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru*

Экспериментальное тестирование миллионов лекарственно-подобных соединений на тысячи видов биологической активности для оценки их безопасности и эффективности экономически нецелесообразно и практически нереализуемо¹. Для определения приоритетных направлений экспериментальных исследований широко применяются методы машинного обучения (ML), нередко называемые в последнее время методами искусственного интеллекта (AI). Эти подходы основаны на построении классификационных или количественных моделей зависимостей «структура-активность» для гетерогенных обучающих выборок, содержащих сведения о структуре биологически активных веществ из различных химических классов, проявляющих множество видов активности². Формирование обучающих выборок осуществляется путем извлечения наиболее надежных данных из литературы с применением методов интеллектуального анализа текстов и дополнительной фильтрацией для обеспечения однородности при максимально возможном охвате отобранной информации. Агрегированные в информационных массивах сведения характеризуют взаимосвязи «болезнь – мишень – биологический процесс – лиганд»³.

Way2Drug (<https://www.way2drug.com/>) - быстрорастущий веб-портал, ориентированный на интеграцию востребованных «инструментов» для поиска и конструирования фармакологических веществ *in silico*. Way2Drug в настоящее время предоставляет веб-сервисы по прогнозу биологической активности (PHARMA), токсичности (TOX), метаболизма (META) и физико-химических характеристик (ADME) лекарственно-подобных соединений. Все веб-сервисы могут свободно использоваться для некоммерческих академических исследований, а локальные версии компьютерных программ – на основе лицензий фармацевтической индустрией.

Наряду с прогностическими веб-сервисами, на портале Way2Drug представлены информационные ресурсы, включая базу данных (БД) WWAD (World-Wide Approved Drugs, <https://www.way2drug.com/wwad/>), БД по фитоконпонентам официальных лекарственных растений России Phyto4Health (<https://www.way2drug.com/p4h/>), БД по метаболизму ксенобиотиков микробиотой кишечника HGMMX (<https://www.way2drug.com/hgmmx/>).

В докладе обсуждаются фундаментальные и прикладные аспекты разработки и практического применения подходов AI/ML к оценке биологической активности фармакологических веществ *in silico*.

Литература

1. Поройков В.В. В кн.: Доклиническое изучение лекарственных средств (промышленная фармация). Под ред. А.Л. Хохлова, Н.В. Пятигорской. - М.: Из-во ООО «Группа Ремедиум», 2021. С. 28-80.
2. Muratov E.N., ... , Filimonov D., Poroikov V., ... , Tropsha A. *Chemical Society Reviews*, 2020, **49**, 3525.
3. Поройков В.В. Биомедицинская химия, 2020, **66**, 30.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021 - 2030 годы) (№ 122022800499-5).

РАСТИТЕЛЬНЫЕ И ЖИВОТНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ В СОЗДАНИИ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В МЕДИЦИНЕ И СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

[Салахутдинов Н.Ф.](#)

*Новосибирский институт органической химии СО РАН
Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 9
anvar@nioch.ns.ru*

Растительные и животные метаболиты были использованы для создания новых эффективных агентов для борьбы с инфекционными заболеваниями, включая респираторно-синцитиальный вирус и особо опасные инфекции, нейродегенеративными патологиями, опухолевыми заболеваниями. Лидерные соединения прошли доклинические испытания, а некоторые находятся на клинических испытаниях.

Развернуты исследования по созданию экологичных биопестицидов первого поколения на основе экстрактов растений и второго поколения на основе комплексов модифицированного хитозана и активных веществ. Многолетние испытания на зерновых, бобовых, картофеле показали высокую эффективность, в том числе экономическую, созданных биопестицидов, не уступающих синтетическим пестицидам.

Автор благодарен РНФ (грант № 24-13-00134) за финансовую поддержку.

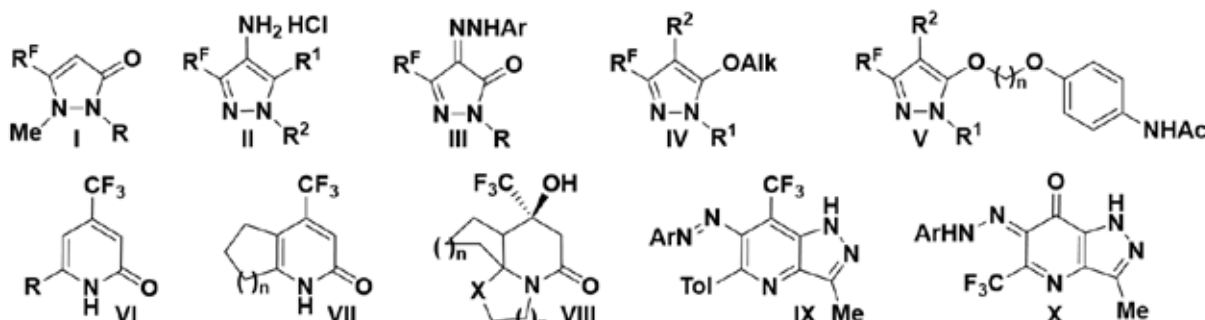
РАЗРАБОТКА АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ

Салютин В.И.,^а Бургарт Я.В.,^а Щегольков Е.В.,^а Горяева М.В.,^а Красных О.П.^б

^аИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620108, Екатеринбург, С. Ковалевской, 22,
e-mail: saloutin@ios.uran.ru

^бПНИПУ, 614990, Пермь, Комсомольский пр., 29

Патологическая боль – серьезная проблема, сопровождающая человека на протяжении всей жизни. Согласно исследованиям, до 64% населения периодически испытывают боль и до 45% страдают хронической болью. В настоящее время существует широкий арсенал препаратов для купирования боли, однако все они обладают значительными побочными эффектами. В докладе обсуждается разработка анальгетических агентов с различным механизмом действия на основе фторсодержащих азагетероциклов, учитывая их уникальный потенциал для дизайна лекарственных препаратов. В результате синтетических и биологических исследований на основе пиразольного остова получены семейства анальгетиков с различным механизмом действия: R^F-антипирины **I**¹ и 4-аминопиразолы **II**² как ингибиторы циклооксигеназы (COX), 4-арилгидразилиденпиразол-5-оны **III**³ и 5-алкоксипиразолы **IV**⁴ как частичные агонисты ионных каналов TRPV1, а также конъюгаты с парацетамолом **V** как смешанные модуляторы ионных каналов TRPA1 и TRPV1. Помимо этого, многообещающим представляется поиск эффективных анальгетиков в рядах синтезированных трифторметилсодержащих пиридонов **VI** и их карбо-⁵ и гетероаннелированных⁶ производных **VII-X**.



Литература

1. Agafonova N.A., Shchegolkov E.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Krasnykh O.P., Borisevich S.S. et al. *Med. Chem.*, 2019, **15**, 521.
2. Burgart Ya.V., Agafonova N.A., Shchegolkov E.V., Krasnykh O.P., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, **208**, 1127682.
3. Burgart Y.V., Elkina N.A., Shchegolkov E.V., Krasnykh O.P., Borisevich S.S., Kozlov S.A., Saloutin V.I. et al. *Molecules*, 2023, **28**, 59.
4. Khudina O.G., Burgart Y.V., Kozlov S.A., Borisevich S.S., Saloutin V.I. et al. *ChemMedChem*, 2023, **18**, e202300063.
5. Goryaeva M.V., Kushch S.O., Burgart Ya.V., Krasnykh O.P., Saloutin V.I. et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2021, **19**, 9925.
6. Elkina N.A., Burgart Y.V., Shchegolkov E.V., Krasnykh O.P., Saloutin V.I. et al. *J. Fluorine Chem.*, 2020, **240**, 109648.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 24-13-00427).

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ДИЗАЙНЕ КОМПЛЕКСОВ С $\{Fe(NO)_2\}^9$ ФРАГМЕНТОМ – МИМЕТИКОВ ПРИРОДНЫХ “ДЕПО” ОКСИДА АЗОТА (NO), ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Санина Н.А.,^{а,б} Алдошин С.М.^а

^а ФИЦ ПХФ и МХ РАН, 142432, Россия, Черноголовка, просп. Акад. Семенова, 1.
e-mail: sanina@icp.ac.ru

^б НОЦ «Медицинская химия» в г. Черноголовке ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», 141014, Россия, Мытищи, ул. Веры Волошиной, 24

Терапия монооксидом азота (NO) - современная стратегия создания новых нетоксичных лекарств с расширенным спектром активности и отсутствием резистентности [1]. NO хранится *in vivo* в форме низкомолекулярных белковых динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) [2] и их синтетические аналоги, содержащие в своем составе различные S- тиолилы, и имеющие характерный сигнал ЭПР с $g = 2,03$ [2,3], представляют новый практически значимый для медицины класс соединений, генерирующих физиологическое количество NO в растворах без дополнительной активации [4]. ДНКЖ с лигандами ряда ароматических тиотриазолов, тиаамидов и дитиолов не известны, несмотря на то, что они обладают широким спектром биологической активности и их можно использовать в качестве полезного фармакофора для направленного дизайна ДНКЖ как мультитаргетных молекул, обладающих возможностью целевого воздействия на несколько терапевтических мишеней одновременно.

В докладе будут представлены результаты фундаментальных исследований по разработке подходов и направленному дизайну новых фармакологически активных синтетических ДНКЖ, полученных в ФИЦ ПХФ и МХ РАН в 2018-2024 гг. как потенциальных лекарственных агентов для NO-терапии сердечно-сосудистых, опухолевых и инфекционных заболеваний.

Литература

1. L. Ignarro, *British J. of Pharmacology*, **176**, 2019, 131.
2. A. F. Vanin, *Dinitrosyl Iron Complexes as a “Working Form” of Nitric Oxide in Living Organisms*, Cambridge Scholars Publ., Cambridge, UK, 2019, 265 pp.
3. С.М. Алдошин, Н.А. Санина, *Фундаментальные науки – медицине: Биофизические медицинские технологии*, М.: МАКС Пресс, 2015, 72.
4. Н.П. Ацентьева, Н.А. Санина и др., 2023, Динитрозильные комплексы железа (доноры оксида азота) - перспективные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, 414 с.

Исследования выполнены при поддержке Минобрнауки РФ (грант № 075-15-2020-777 и гос. задание № 124020500019-2).

КАНОНИЧЕСКИЕ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПОИСКУ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

[Спасов А.А.](#)

*Волгоградский государственный медицинский университет,
400066, Волгоград, пл.Павших борцов д.1,
e-mail: aspasov@mail.ru*

Технологии поиска перспективных химических соединений для создания новых лекарственных средств имеют большую социальную значимость. Существующая каноническая система создания лекарственных средств для своей реализации требует значительное время и существенные финансовые затраты. В связи с этим существующая система доклинических и клинических исследований постоянно модифицируется для адекватной реакции на социальные заказы, особенно в период пандемий. В этом плане происходит организационное смещение в проведении некоторых экспериментальных исследований на этап клинических исследований, использование трансляционных технологий (использование биоинформационных систем типа Pharos, Open Target, ADMET и т.д., нокаутные модели патологии у животных, достаточно активно используются трансфицированные и человеческие линии клеток и т.д.), проведение испытаний по ускоренной программе.

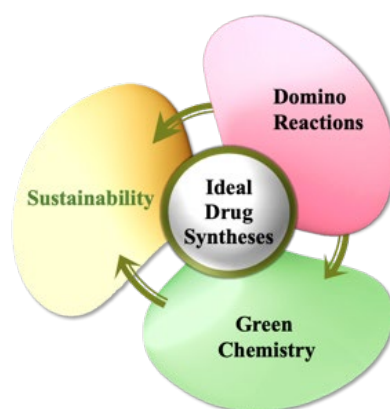
К альтернативным технологиям следует отнести репозиционирование известных лекарственных средств, разработку фармацевтической альтернативы (получение эфиров, разных солей, стереоизомеров, морфологии субстанций и т.д.), которые позволяют в очень короткие сроки создавать новые лекарственные средства. Назревают существенные изменения в изучении безопасности новых лекарственных средств – переход от исследований токсичности на экспериментальных животных к изучению цитотоксичности и токсичности на человеческих клеточных культурах в рамках программы Tox21. В данном докладе будет приведён опыт исследований новых химических молекул по канонической и альтернативным схемам.

DRUG SYNTHESSES, NEW DOMINO REACTIONS, GREEN CHEMISTRY, AND SUSTAINABILITY

[Hwu J.R.](#), Huang W.-C., Tsay S.-C.

*Department of Chemistry, National Tsing Hua University, Hsinchu 300, Taiwan
and Federation of Asian Chemical Societies
e-mail: jrhwu@mx.nthu.edu.tw*

Sustainability is a concept that seeks to improve the efficiency with which natural resources are used to meet human needs for chemical products and benefits. Green chemistry to be presented herein refers to the design and synthesis, and use of chemicals through domino processes, which have little or no pollution potential or environmental risk. Our current contributions focus on the importance of certain domino chemical reactions for the development of drug synthesis with sustainable future.




New and efficient domino reactions have been developed by us for the syntheses of biologically active compounds, such as imidazolidines and pyrrolidines, with high stereoselectivity. Moreover, an advance example is a diastereoselective syntheses of chroman-2-ones and amino acids. Accordingly, the desired drug candidates can be obtained with high yields with regioselectivity under mild conditions. An approach is also presented for the synthesis of (beta-cyano) anilines, which addresses a solution to environmental concerns. It is solvent-free and possesses an impressive *E* factor.

These multistep reactions performed in a single-flask fulfill the requirements of green chemistry. These procedures reduce or eliminate the use or generation of some substances hazardous to humans and the environment; leading to sustainability that envisions industrial processes to create drugs with profit.

References

1. Swain, S. P.; Shih, Y.-C.; Jacob, J.; Tsay, S.-C.; Lin, C.-C.; Hwang, K. C.; Horng, J.-C.; Hwu, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 9926.
2. Chandrasekhar, D. B.; Tsay, S.-C.; Pradhan, T. K.; Hwu, J. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5524.
3. Hwu, J. R.; Panja, A.; Gupta, N. K.; Huang, W.-C.; Hu, Y.-C.; Lin, C.-C.; Hwang, K.-C.; Chan, W.-J.; Tsay, S.-C. invited Cover Article; *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 803. 4.
4. Sustainable Chemistry Principles *American Chemistry Council*, **2023**.



**КЛЮЧЕВЫЕ
ДОКЛАДЫ**

СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ С ПРОТИВОПАРАЗИТАРНОЙ И ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ ИСПОЛЬЗУЯ АЛИФАТИЧЕСКИЕ НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

[Аксенов А.В.](#), Аксенов Д.А., Аксенова А.А.

*Северо-Кавказский федеральный университет, 355017, Ставрополь, Пушкина 1,
e-mail: aaksenov@ncfu.ru*

Создание новых классов лекарственных препаратов является актуальной задачей, в решение которой вовлечено значительное число научных коллективов. Особое место занимает поиск новых молекулярных каркасов для поиска противоопухолевых препаратов и более эффективных путей синтеза уже известных структур с противораковой активностью. В последнее время среди новых синтетических методов большое значение приобретают: metal-free C-H-функционализация, трансаннелирование, ring economy - процессы. Именно развитию таких методологий в сочетании с методологией, включающей дизайн “умных реакционных сред”, которая успешно развивается в нашей лаборатории, посвящен этот доклад. Он включает разработку методов синтеза на основе реакций индолов с непредельными нитросоединениями и нитроалканами. Основываясь на этой методологии, удалось получить большое количество соединений с высокой противораковой активностью, причем ряд веществ проявляют редкое свойство – обратную дифференциацию. Некоторые соединения обладают противопаразитарной активностью в отношении лейшманиоза.

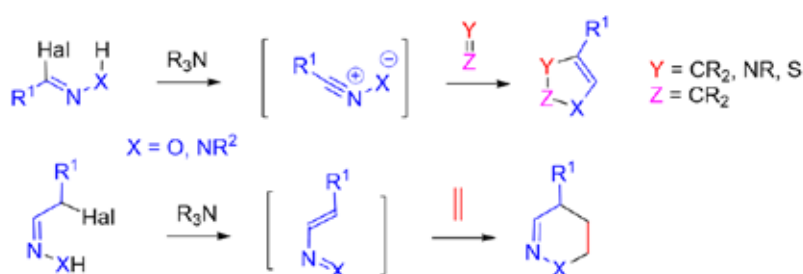
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Грант № 21-73-20051). <https://rscf.ru/en/project/21-73-20051/>.

РЕАКЦИИ [3+2] И [4+2] ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СПИРО- ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Белоглазкина Е.К., Шибанов Д.Е., Кукушкин М.Е.

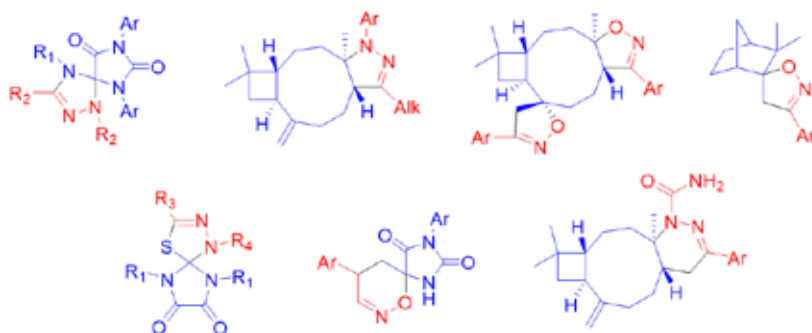
*Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва,
Ленинские горы 1-3, beloglazki@mail.ru*

В докладе будут рассмотрены синтетические подходы к спиросочлененным и конденсированным гетероциклическим производным реакциями [3+2] циклоприсоединения азотсодержащих 1,3-диполей (нитрилимиев и нитрилоксидов) и [4+2]-циклоприсоединения азидаиенов, генерируемых в реакционной системе *in situ* из стабильных предшественников реакциями дегидрогалогенирования:



Препаративно получение нестабильных диполярофилов и диенов может быть осуществлено двумя альтернативными способами: путем прикапывания дегалогенирующего агента (третичного амина) или посредством диффузии его паров в реакционный раствор. Проведено сравнение удобства и эффективности этих методов синтеза в случае субстратов различной природы.

Некоторые структурные типы синтезируемых соединений показаны ниже.



Полученные гетероциклические производные были исследованы на цитотоксическую и противовирусную активность

Литература

1. Shybanov D.E., Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K., et al. *New J. Chem.*, 2022, **46**, 18575.
2. Shybanov D.E., Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K., et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, **24**, 5037.
3. Kuznetsova J.V., Shybanov D.E., Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K., et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, **25**, 18.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 24-13-00004.

ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗ НА ОСНОВЕ ПОЛИФТОРСОДЕРЖАЩИХ 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Бургарт Я.В.,^а Махаева Г.Ф.,^б Елькина Н.А.,^а Щегольков Е.В.,^а Салоутин В.И.^а

^аИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620108, г. Екатеринбург, С. Ковалевской, 22,
e-mail: burgart@ios.uran.ru

^бИнститут физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН,
142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1

Карбоксилэстеразы (CES) являются ферментами метаболизма экзо- и эндогенных соединений, имеющих амидные и сложноэфирные группы, включая липиды. В связи с этим перспективна разработка селективных ингибиторов CES как терапевтических препаратов для лечения ряда метаболических заболеваний, а также как инновационных средств коррекции метаболизма и повышения эффективности этерифицированных и амидированных лекарственных средств. Нами найдено новое семейство ингибиторов CES на основе полифторалкил-1,3-дикарбонильного остова (рис. 1) [1-3]. Показано, что варьированием заместителей в дикарбонильном фрагменте можно добиться получения анти-CES агентов с различной степенью эффективности и селективности, в том числе по отношению к изоформам CES человека (hCES1 и hCES2), а также в комбинации с антиоксидантными свойствами как важным дополнительным фактором нормализации метаболических процессов. Разрабатываемые ингибиторы имеют большой потенциал для применения в персонализированной медицине.

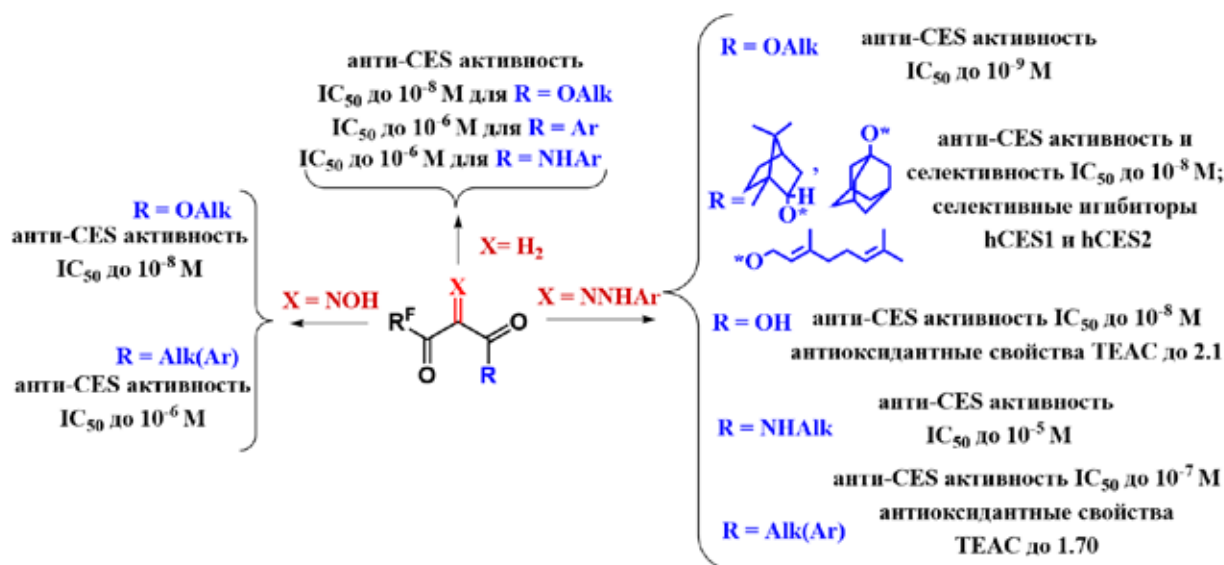


Рисунок 1. Ингибиторы CES на основе полифторалкил-1,3-дикарбонильного остова

Литература

1. Makhaeva G.F., Burgart Y.V., Saloutin V.I. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, **218**, 113385.
2. Khudina O.G., Makhaeva G.F., Burgart Y.V., Bachurin S.O., Saloutin V.I. et al. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 2019, **29**, 126716.
3. Makhaeva G.F., Burgart Y.V., Bachurin S.O. et al. *Bioorg. Chem.*, 2019, **91**, 103097

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 24-63-00016). Благодарим ЦКП ИФВ РАН (FFSG-2024-0021) за предоставление оборудования.

МОДИФИКАЦИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ АТОМАМИ ГАЛОГЕНОВ В 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИНАХ – ЭФФЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ ЛИПОФИЛЬНОСТЬЮ, РАСТВОРИМОСТЬЮ И АКТИВНОСТЬЮ ИНГИБИТОРОВ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ hsEH

Бутов Г.М.^а, Гладких Б.П.,^б Данилов Д.В.,^б Дьяченко В.С.,^б Питушкин Д.А.^б

^аВолжский политехнический институт (филиал) Волгоградского государственного технического университета

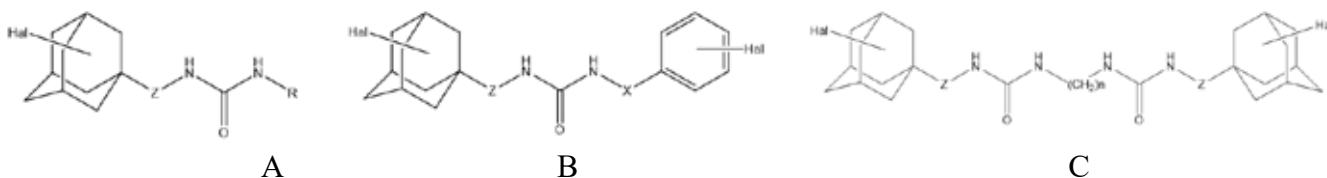
404121, г. Волжский, Волгоградской области, ул. Энгельса 42а
e-mail: butov@post.volpi.ru

^бВолгоградский государственный технический университет
400005, г. Волгоград, пр. Ленина, 28

Растворимая эпоксидгидролаза человека (hsEH) представляет собой фермент, участвующий в метаболизме биоактивных сигнальных молекул липидов. Фермент hsEH превращает эпоксиэйкозатриеновые кислоты (ЕЕТ) в практически неактивные дигидроксиэйкозатриеновые кислоты (DHET). Первые кислоты являются «лечебными» молекулами, вторые усиливают воспалительную инфильтрацию клеток.

Предложены новые подходы к конструированию ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы hsEH, основанные на введении атомов галогена в заместители 1,3-дизамещенных мочевины. Основные стратегии по созданию ингибиторов включали:

- введение атомов галогенов в узловые положения адамантового заместителя («левая» часть ингибитора) и оценка влияния природы атома галогена, их количества на активность и физико-химические свойства ингибиторов серии А;
- введение атомов галогена в мостиковые группы, разделяющие адамантовый заместитель и мочевиновую группу;
- введение атомов галогена в ароматические и гетероциклические заместители, связанные с 3-положением мочевиновой группы («правая» часть ингибитора);
- введение атомов галогена в заместители «левой» и «правой» части ингибиторов В;
- постановка метиленовых мостиков, разделяющих галогенированные адамантовые заместители, в ингибиторах серии С.



Разработаны эффективные методы синтеза прекурсоров для синтеза 1,3-дизамещенных мочевины: адамантилсодержащие кислоты, амины, изоцианаты и другие.

Исследована ингибирующая активность различных серий мочевины в отношении hsEH. Найдено, что ряд 1,3-дизамещенных мочевины серии А и димочевины серии С ингибируют hsEH с эффективностью ингибирования в диапазоне от 40 пМ до 9,2 нМ. Высокая ингибирующая активность соединений может быть (по данным молекулярной динамики и докинга) результатом С1-π-взаимодействий на сайте фермента.

Оценено влияние множественного замещения связи С-Н на связи С-Нal в адамантовой группе на физико-химические свойства ингибиторов, такие как, Тпл., липофильность ($\log P$), водорастворимость, которые важны при разработке лекарственных средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 21-73-20123.

ИСКУССТВЕННЫЕ НЕЙРОННЫЕ СЕТИ В ПОИСКЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

**Васильев П.М., Спасов А.А., Перфильев М.А., Голубева А.В., Бабков Д.А., Мальцев Д.В.,
Литвинов Р.А., Кочетков А.Н.**

*Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1
e-mail: pvassiliev@mail.ru*

В настоящее время одной из широко используемых методологий машинного обучения (называемых также методами искусственного интеллекта) являются технологии искусственных нейронных сетей. Приводятся данные обзора литературы по использованию искусственных нейронных сетей для поиска биологически активных веществ.

Излагаются результаты собственных исследований применения искусственных нейронных сетей в поиске *in silico* соединений с различными видами биологической активности.

Ингибирование NHE-1. Квантово-химическая модель, включает 8 входных нейронов в виде суммарных парциальных зарядов на фрагментах структуры. Точность Acc=83%, Sens=83%, Spec=95%.

Антигликирующая активность. Квантово-химическая модель, включает 5 входных нейронов в виде показателей реакционной способности соединений. Точность Acc=76%, Sens=88%, Spec=65%.

Ингибирование RAGE. Мультицелевая модель, включает 34 входных нейрона – энергии докинга соединений в 34 релевантных биомолекулах. Точность Acc=96%, Sens=94%, Spec=98%.

Анксиолитическая активность. Консенсусная мультицелевая модель, включает 17 входных нейронов – энергии докинга соединений в 17 релевантных биомолекулах. Точность Acc=97%, Sens=97%, Spec=98%.

Снижение гиперцитокинемии. Мультидескрипторная мультицелевая модель, включает 119 входных нейронов – энергии докинга соединений в 7 релевантных биомолекулах, 20 энергий молекулярных орбиталей, 92 фрагментных QL-дескриптора. Точность Acc=86%, Sens=86%, Spec=86%.

Проникновение через ГЭБ. Мультидескрипторная модель, включает 15 входных нейронов – 7 физико-химических параметров, 8 структурных дескрипторов. Точность Acc=94%, Sens=97%, Spec=81%.

Канцерогенность. Мультидескрипторная модель, включает 15 входных нейронов – 7 физико-химических параметров, 8 структурных дескрипторов. Точность Acc=94%, Sens=94%, Spec=93%.

Генотоксичность. Мультидескрипторная модель, включает 15 входных нейронов – 7 физико-химических параметров, 8 структурных дескрипторов. Точность Acc=91%, Sens=91%, Spec=91%.

Полученные модели используются для направленного поиска *in silico* новых высокоактивных веществ.

Исследования выполнены при финансовой поддержке грантов РФФИ № 18-015-00499, РФФИ № 20-015-00164, Минобрнауки России № 075-15-20-777.

НОВЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ МОНОТЕРПЕНОВ

Волчо К.П.^а Ильина И.В.^а Сидоренко А.Ю.^б Патрушева О.С.^а Ли-Жуланов Н.С.^а
Подтуркина А.В.^а Ардашов О.В.^а Цыпышев Д.О.^а Хоменко Т.М.^а
Агабеков В.Е.^б Салахутдинов Н.Ф.^а

^а*Новосибирский институт органической химии СО РАН, Новосибирск,
630090, пр. Лаврентьева, д. 9, Новосибирск, Россия,
e-mail: volcho@nioch.nsc.ru*

^б*Институт химии новых материалов НАН Беларуси,
220084, г. Минск, ул. Скорины, 36, Республика Беларусь*

Монотерпены и их производные, монотерпеноиды, присутствуют в больших количествах в скипидарах и эфирных маслах. Многие монотерпены являются высокореакционно-способными соединениями и доступны в виде обоих энантиомеров, что повышает их привлекательность в качестве стартовых соединений для химических трансформаций. Они часто обладают выраженной биологической активностью, которая может быть увеличена или модифицирована за счет получения новых производных. Высокоперспективным направлением является получение на основе монотерпенов гетероциклических соединений.

В результате нашей работы были разработаны многочисленные синтетические подходы, позволяющие стереоселективно получать из монотерпенов новые гетероциклические соединения различных структурных типов. Показано, что использование различных типов гетерогенных катализаторов нередко позволяет значительно повысить селективность по целевым продуктам.

Среди синтезированных соединений были обнаружены соединения, демонстрирующие многообещающую противоопухолевую, противопаркинсоническую, противовирусную, противогрибковую анальгетическую или гипотермическую активность. Найденный нами противопаркинсонический агент успешно прошел фазу I клинических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-43-10019.

ПРИРОДНЫЕ ХЛОРИНЫ С ВНЕШНИМИ ХЕЛАТИРУЮЩИМИ ГРУППАМИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТЕРАНОСТИКОВ В ОНКОЛОГИИ

Грин М.А., Попов А.А.

*МИРЭА – Российский технологический университет,
Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
119571, ЦФО, г. Москва, Проспект Вернадского, д. 86,
e-mail: michael_grin@mail.ru*

Металлокомплексы природных хлоринов имеют ряд полезных свойств, которые делают их уникальными тераностическими агентами в медицине, в частности, в онкологии. Введение хелатирующих групп в хлориновый макроцикл реализует доставку в зону интереса переходных металлов, включая комплексы платины, рения, для химиотерапевтического воздействия на опухоль, а фотоиндуцированный эффект при последующем облучении опухолевого узла приводит к комбинированному цитотоксическому эффекту [1].

Кроме того, создание диагностических радиофармацевтических препаратов на основе изотопа ^{99m}Tc и $^{186/188}\text{Re}$, используя туморотропность природных хлоринов, обеспечивает целенаправленное накопление вещества в опухолевых тканях, а наличие радиоактивного изотопа позволяет проводить диагностику методами ОФЭКТ и планарной сцинтиграфии.

В данной работе представлены два основных подхода к получению комплексов с ^{99m}Tc для задач ядерной медицины: на основе поликарбоксилатов в кислой среде или азотсодержащих соединений в основной среде, включая применение солигандов.

Проведены эксперименты по мечению разработанного хелатора радионуклидом $^{99m}\text{Tc}(\text{I})(\text{CO})_3$ и получен радиокомплекс, радиохимический выход которого составил 40%. Радиохимическая чистота полученного комплекса составила более 95%. Осуществлены биологические исследования полученного радиотрейсера *in vitro*, в ходе которых продемонстрирована способность радиокомплекса накапливаться внутри опухолевых клеток.

Осуществлено исследование биораспределения водорастворимого комплексона *in vivo* на мышцах с привитой опухолью. Продemonстрирована его высокая селективность накопления в опухолевой ткани с длительным временем удерживания.

Проведены исследования острой и хронической токсичности комплексона на мышцах, в ходе которых **не наблюдалась** гибель животных

Получение комплексов карбоксилатных производных хлоринов с нерадиоактивным изотопом иттербия, изучение их фотофизических свойств и проведение исследований *in vitro* на клеточных линиях 22Rv1 и MCF7 показали, что последние обладают диагностическим потенциалом в качестве люминесцентных биосенсоров.

Литература

1. Grin M. et al. Potential agents for combined photodynamic and chemotherapy in oncology based on Pt(II) complexes and pyridine-containing natural chlorins // J. Porphyr. Phthalocyanines. 2023. Vol. 27, № 01n04. P. 728–740.

Исследование проведено в рамках проекта «Радиофармпрепараты 2024» в рамках реализации Программы стратегического академического лидерства РТУ МИРЭА «Приоритет-2030».

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И БИОСОВМЕСТИМОСТЬ *IN VITRO* МАТЕРИАЛОВ БИМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Егорихина М.Н.¹, Линькова Д.Д.¹, Рубцова Ю.П.¹, Чарыкова И.Н.¹, Левичева Е.А.¹,
Фарафонтова Е.А.¹, Алейник Д.Я.¹

¹ ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород,
603005, пл. Минина и Пожарского, д.10/1
эл. почта: egorihina.marfa@yandex.ru

Мировое сообщество выработало ряд стандартов ISO, на основе которых проводятся испытания материалов. Однако спектр рекомендуемых к исследованию *in vitro* методик, регламентированных стандартами ISO, чрезвычайно узок и сосредоточен на доказательности наличия или отсутствия цитотоксичности. При разработке и проведении доклинических исследований ключевым вопросом, определяющим перспективность будущего использования биоматериала, является вопрос биосовместимости. В тоже время отсутствие цитотоксичности не гарантирует наличия биосовместимости материалов. Одним из подходов для улучшения сложившейся ситуации является расширение комплекса исследований *in vitro* на этапах разработки и доклинических исследований материалов. Эта концепция является лидирующей в мировом научном сообществе и позволяет снизить объем доклинических исследований *in vivo*.

Цель работы – разработка комплекса методических подходов к оценке биосовместимости материалов биомедицинского назначения с использованием методов *in vitro* на основе взаимодействия поверхностно зависимых клеток с исследуемым материалом.

Материалы и методы. В работе использованы первичные культуры поверхностно зависимых клеток – МСК жировой ткани человека,ДФЧ. Оценку тестируемых материалов проводили с использованием МТТ-теста, световой, фазово-контрастной и флуоресцентной микроскопии. Оценивали цитотоксичность, адгезию клеток к поверхности материала, жизнеспособность, пролиферативную и секреторную активность при иммобилизации клеток на материале в динамике.

Результаты. Представлен комплекс методических подходов к оценке биосовместимости биомедицинских материалов *in vitro* на основе высокоинформативных методов исследования с учетом рекомендаций международных стандартов ISO и ГОСТов РФ. Комплексный методических подходов включает: оценку цитотоксичности материалов методом МТТ-теста или прямого контакта, оценку адгезии клеток к поверхности материала с качественной характеристикой жизнеспособности клеток, оценку пролиферативной активности в динамике при культивирование клеток на поверхности или в структуре материала, при исследовании пористых материалов проведение оценки миграционной активности клеток в структуру материала, оценку секреторной активности и иммунофенотипа клеток при взаимодействии с материалом. Представленный комплекс методических подходов включает авторские методики: Пат. 2675376 РФ, Пат. 2740566 РФ . Описанный подход позволит снизить стоимость и ускорить выход материала на стадии доклинических *in vivo* и клинических испытаний, повысить уровень безопасности для участников клинических испытаний, а в последующем, и для пациентов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках реализации программы «Приоритет-2030».

ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИЛ-ДНК-ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 1 НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КАК ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

[Захаренко А.Л.](#),^а Дырхеева Н.С.,^а Корниенко Т.Е.,^а Чепанова А.А.,^а Лузина О.А.,^б
Попова Н.А.,^в Салахутдинов Н.Ф.,^б Лаврик О.И.^а

^аИнститут химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8,
e-mail: a.zakharenko73@gmail.com

^бНовосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН,
630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9

^вИнститут цитологии и генетики СО РАН, 630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева, 10

Фермент репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) рассматривается как перспективная мишень для вспомогательной терапии онкологических заболеваний. Традиционная противоопухолевая химиотерапия направлена на повреждение ДНК, и эффективность лечения зависит во многом от эффективности репарации ДНК, в частности, от активности Tdp1, которая играет ключевую роль в удалении повреждений ДНК, вызванных противоопухолевыми препаратами, такими как топотекан. Использование ингибиторов Tdp1 в комбинации с противоопухолевыми препаратами значительно увеличивает эффективность последних [1,2].

Наша работа посвящена изучению способности ингибиторов Tdp1 усиливать противоопухолевое действие топотекана. Нами найдены эффективные ингибиторы этого фермента среди производных природных биологически активных соединений разных химических классов: производные усниновой и дезоксихолоевой кислот, кумарина, адамантана, монотерпеноидов, нуклеозидов. Самые активные ингибиторы Tdp1, производные усниновой кислоты, работают в нано- и субмикромольном диапазоне концентраций. Соединения-лидеры усиливали эффекты топотекана как *in vitro* на различных пассируемых культурах клеток, так и *in vivo* на мышинных моделях онкологических заболеваний.

Применение ингибиторов Tdp1 в комбинации с топотеканом не только способствовало уменьшению веса первичного опухолевого узла у мышей с разными моделями опухолей, но и существенно снижало число метастазов по сравнению с лечением только топотеканом. Найденные ингибиторы Tdp1 обладают хорошей переносимостью и, кроме того, их применение приводит к нормализации кроветворения у мышей с карциномой Кребс-2 или карциномой легких Льюис. При изучении фармакокинетики в крови мышей енаминового производного усниновой кислоты, нами была найдена оптимальная схема введения препарата, обеспечивающая эффективность лечения.

В экспериментах *in vitro* в присутствии ингибиторов Tdp1 дозу топотекана удалось снизить в десять раз для достижения того же уровня количества повреждений ДНК, по сравнению с топотеканом без ингибитора.

Таким образом, ингибиторы Tdp1 на основе производных усниновой кислоты являются перспективными кандидатами для создания вспомогательной терапии, повышающей эффективность противоопухолевой химиотерапии и/или позволяющей снизить дозу топотекана и, как следствие, токсическую нагрузку на организм.

Литература

1. Zakharenko A., et al. Med. Res. Rev. 2019. 39, 1427-1441.
3. Zakharenko A., et al., Int.J.Med.Chem. 2023. 24, 5721.

Исследование поддержано грантом РФФ No 23-74-01078

АНТИВИРУСНЫЕ СВОЙСТВА КАРКАСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

[Климочкин Ю.Н.](#)

*Самарский государственный технический университет, 443100, Самара, Молодогвардейская 244,
e-mail: orgchem@samgtu.ru*

В докладе рассматриваются исторические аспекты разработки противовирусных препаратов каркасного строения, ряд актуальных мишеней для вмешательства насыщенных полициклических лигандов в репродуктивный цикл вирусов, существующие подходы и достижения в разработке перспективных лекарственных кандидатов.

ПОЛИМОРФИЗМ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Князев А.В.,^а Смирнова Н.Н.,^а Сомов Н.В.,^а Князева С.С.,^а Шипилова А.С.^а

^аНижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
603022, Нижний Новгород, проспект Гагарина 23,
e-mail: knyazevav@gmail.com

Полиморфизм биологически активных веществ (БАВ) может быть причиной фармацевтической неэквивалентности и, как следствие, фармакокинетической и терапевтической неэквивалентности препаратов в твердой лекарственной форме. Отличия в растворимости полиморфных модификаций БАВ могут привести к различию кинетики растворения *in vivo* и, как следствие, - биодоступности лекарственных средств. В связи с этим идентификация и количественное определение полиморфных форм, сольватов и аморфной формы БАВ имеет важное значение при характеристике БАВ в процессе разработки и производства лекарственных средств, а также для контроля качества БАВ и лекарственных препаратов. Данная практика действует в странах, входящих в Международный совет по гармонизации (ICH), где соответствующие испытания являются обязательными при регистрации новых лекарственных средств. В России для регистрации новых лекарственных средств исследование полиморфизма БАВ не является обязательным. Руководство ICHQ6A рекомендует следующие аналитические процедуры испытания полиморфизма:

1. дифракция рентгеновских лучей, являющаяся прямым методом идентификации и анализа полиморфных форм и определения степени кристалличности лекарственных веществ;
2. спектральные методы, позволяющие выявить различия между внутримолекулярными взаимодействиями полиморфных форм лекарственных веществ;
3. термоаналитические методы для исследования фазовых переходов и для количественной характеристики процессов десольватации;
4. оптическая и сканирующая электронная микроскопия для исследования морфологии кристаллов лекарственных средств.

Нами проведены структурные и физико-химические исследования, а также изучен полиморфизм в стероидных гормонах (рис.1) и некоторых белках.

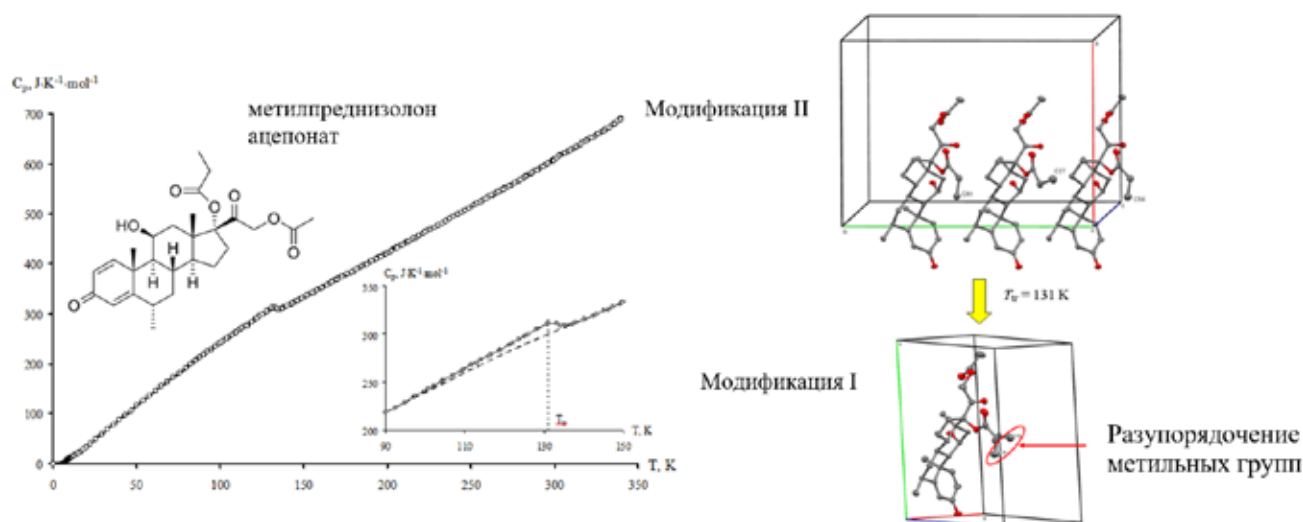


Рисунок 1. Термодинамические и структурные исследования метилпреднизолон ацепоната

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (базовая часть государственного задания, проект № FSWR-2023-0025).

ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ПРОТИВОКЛЕБСИЕЛЛЕЗНОЙ ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОЛИГОСАХАРИДОВ

Крылов В.Б.,^а Денисова Е.М.,^а Курбатова Е.А.,^б Сидоренко С.В.,^в
Куцевалова О.Ю.,^г Нифантьев Н.Э.^а

^а *Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, 11999, г. Москва, Ленинский просп., д. 47*

^б *НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва*

^в *ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, С.-Петербург*

^г *ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: v_krylov@ioc.ac.ru*

Лекарственная устойчивость патогенов представляет собой глобальную угрозу. Количество смертей связанных с бактериальной резистентностью уже в 2019 году составило 4,95 миллиона при сохранении устойчивой тенденции к существенному росту данного показателя в будущем. Вакцинация рассматривается экспертами как стратегическое средство предотвращения развития лекарственной резистентности, в связи с чем создание новых типов вакцин против госпитальных инфекций является крайне актуальной задачей.¹

Антигенные полисахариды, представленные на поверхности клеточной стенки патогенов, играют важную роль на различных этапах их биологического распознавания. В связи с этим, синтетические олигосахаридные лиганды, структурно родственные полисахаридам клеточной стенки возбудителей инфекций, являются удобной основой для создания соответствующих специфичных вакцин и диагностикумов.

В данном сообщении на примере бактериального патогена *Klebsiella pneumoniae* рассмотрены основные этапы разработки углеводных вакцин 3-его поколения. Анализ данных о структуре поверхностных полисахаридов наиболее распространённых и опасных штаммов *K. pneumoniae* позволил выявить целевые антигенные структуры. Оригинальные методы стереоспецифичного синтеза олигосахаридов, разработанные в нашей лаборатории, сделали возможным получение препаративных количеств спейсерированных лигандов, отвечающих иммунодетерминантным фрагментам полисахаридов *K. pneumoniae*. Так, с использованием открытой нами пиранозид-фуранозидной перегруппировки получены олигосахариды, родственные О-цепям ЛПС *K. pneumoniae* основных клинически значимых серотипов: O1, O2, O2ac, O3.²⁻⁴ Эти олигосахариды позволили детально охарактеризовать углеводную специфичность антител против патогенов, а затем создать конъюгированные кандидатные вакцины, позволяющие индуцировать протективные антитела, предотвращающие заражение, в том числе антибиотикорезистентными штаммами возбудителя.

Литература

1. Kim C, Holm M., Frost I., Hasso-Agopsowicz M, Abba K. *BMJ Glob Health*, **2023**, 8, e011341
2. Verkhnyatskaya S.A., Krylov V.B., Nifantiev N.E. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2017, 710.
3. Argunov D.A., Trostianetskaia A.S., Krylov V.B., Kurbatova E.A., Nifantiev N.E. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 2019, 4226.
4. Solovov A.S., Denisova E.M., Krylov V.B., Kurbatova E.A., Sidorenko S.V., Kutsevalova O.Y., Boronina L.G., Nifantiev N.E. *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, 21, 8306.

Работа выполнена при финансовой поддержке субсидии Министерства науки и высшего образования РФ для новых молодежных лабораторий (тема FFZZ-2022-0010).

ФДТ- ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Кустов А.В.¹, **Березин Д.Б.**², **Белых Д.В.**³, **Венедиктов Е.А.**¹,
Зорин В.П.⁴, **Койфман О.И.**²

¹ФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН,
153045 Иваново, Академическая д. 1,
e-mail: kustov26@yandex.ru

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет»,
153000 Иваново, Шереметевский пр. д. 7

³Институт химии Уральского отделения Коми научного центра РАН,
Сыктывкар, Первомайская д. 48

⁴Белорусский государственный университет, 220030 Минск, пр. Независимости, д. 4

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является малоинвазивной альтернативой традиционным методам лечения локализованных опухолей и микробных инфекций [1]. Она может быть использована как в виде монотерапии, так и как эффективное дополнение к хирургическому вмешательству, лучевой, химио- или антибиотикотерапии, поскольку наряду с эффективной элиминацией опухолевых и микробных клеток, позволяет проводить флуоресцентную диагностику (ФД) границ патологического процесса и вызывать выраженный иммунный ответ. Последний, по всей видимости, состоит в переполяризации опухоль-ассоциированных макрофагов, активации после проведения ФДТ естественных киллеров, дендритных клеток и через их посредство опухоль специфичных Т- лимфоцитов, активность которых необходима для профилактики рецидива заболевания. Использование ФД и ФДТ с фотосенсибилизаторами (ФС) 2 поколения на основе природных хлоринов как в качестве монотерапии, так и, особенно, при комбинированном лечении предраковых и опухолевых заболеваний кожи, а также полых органов показало высокую эффективность используемых методик (см., например, [1-3]). Тем не менее, существуют объективные недостатки как самого метода, так и используемых на практике ФС которые следует преодолеть. В представленном докладе будет представлен персональный взгляд авторов на основные этапы становления ФДТ, ее современное состояние и использование в клиниках, проведен анализ основных достоинств и недостатков метода, представлены как уже используемые на практике, так и тестируемые в научных лабораториях: (а) способы комбинирования ФДТ с другими методами лечения злокачественных новообразований; (б) новые ФС и способы их активации в глубине тела; (в) способы повышения эффективности антимикробной и противоопухолевой ФДТ, сопровождаемые, где возможно, пилотными результатами клинических или лабораторных исследований.

Литература

1. Кустов А.В., Березин Д.Б., Стрельников А.И., Лапочкина Н.П. Противоопухолевая и антимикробная фотодинамическая терапия: механизмы, мишени, клиничко-лабораторные исследования. Практическое руководство. Под ред. А.К. Гагуа. -М.: Ларго, 2020.- 108 с.
2. Kustov A.V., Smirnova N.L., Privalov O.A., Moryganova T.M., Strelnikov A.I. et al. Transurethral resection of non-muscle invasive bladder tumors combined with fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with chlorin e₆-type photosensitizers. *J. Clin. Medicine* 2022, **11**, 233.
3. Kustov A.V., Berezin D.B., Zorin V.P., Morshnev Ph.K., Kukushkina N.V. et al. Monocationic chlorin as a promising photosensitizer for antitumor and antimicrobial photodynamic therapy. *Pharmaceutics* 2023, **15**, 61.

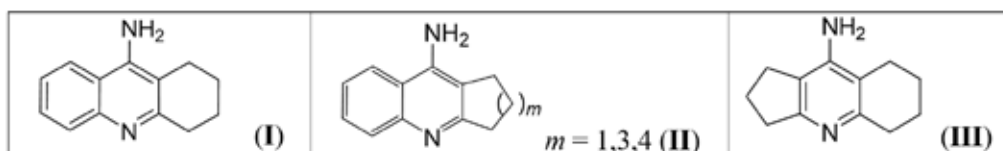
СОЗДАНИЕ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗ

Махаева Г.Ф., Бачурин С.О.

*Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, 142432 Черноголовка
Московской обл., Северный проезд 1,
e-mail: gmakh@ipac.ac.ru*

Разработка новых эффективных препаратов для лечения возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), в частности, болезни Альцгеймера (БА), является одним из наиболее востребованных направлений медицинской химии. Используемые в настоящее время препараты являются в основном ингибиторами холинэстераз и оказывают лишь симптоматическое действие, временно компенсируя дефицит когнитивных функций. НДЗ имеют мультифакторную природу, в связи с этим одним из перспективных подходов является создание мультитаргетных лекарственных препаратов, воздействующих синергично на множественные молекулярные мишени заболевания. Этот подход имеет также дополнительные преимущества по сравнению с комбинациями лекарственных средств как с точки зрения оптимального ADMET-профиля, так и в плане снижения риска нежелательных эффектов от взаимодействий отдельных лекарственных компонентов. Одним из наиболее популярных приемов является синтез гибридных молекул, объединяющих через спейсер несколько фармакофоров, в качестве одного из которых используют ингибитор холинэстераз, а второй фармакофор призван обеспечивать нейропротекторные и болезнь-модифицирующие свойства конъюгата.

Мы синтезировали несколько серий конъюгатов на основе такрина (I) и его циклических гомологов (II), а также впервые получили конъюгаты для близкого по структуре отечественного препарата амиридина (III).



Синтезированные конъюгаты исследованы с использованием разработанной нами системы скрининга, включающей прежде всего оценку эстеразного профиля соединений и широкое использование методов компьютерного молекулярного моделирования. Найдены соединения, эффективно ингибирующие холинэстеразы, способные блокировать АХЭ-индуцируемую и самоагрегацию бета-амилоида, хелатировать металлы, и обладающие высокой антиоксидантной активностью и благоприятным ADMET профилем. Показано, что спектр биологической активности конъюгатов зависит как от структуры второго фармакофора, так и от структуры спейсера. Найдены перспективные соединения, которые могут являться основой для разработки инновационных мультитаргетных препаратов терапии БА.

Литература

1. Makhaeva G.F. et al. *Molecules*, **2022**, *27*, 1060.
2. Makhaeva G.F. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, *24*, 2285.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект 24-63-00016). Благодарим ЦКП ИФВ РАН (FFSG-2024-0021) за предоставление оборудования.

МОЛЕКУЛА-ГИБРИД КАК АЛЬТЕРНАТИВА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

[Милаева Е.Р.](#)

*МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет,
119991, Москва, Ленинские горы, 1/3, e-mail: milaeva@med.chem.msu.ru*

Комбинированная терапия является одной из современных стратегий лечения различных заболеваний. Такой метод может быть ориентирован на терапию одного заболевания с использованием препаратов, действующих на разные мишени, или различных заболеваний, относящихся к различным клинико-фармакологическим группам, но связанных общим патогенезом. Современные подходы в медицинской химии позволяют объединять в единой индивидуальной молекуле по крайней мере две субстанции, что может служить альтернативой комбинированной терапии.



В данном обзоре описан новый подход создания гибридных лекарственных кандидатов. Основное внимание уделено соединениям, в которых сочетается органическое лекарственное средство и атом металла с доказанной фармакологической активностью, что обеспечивает мультимодальность действия.

Приведены результаты мишень-ориентированного синтеза, физико-химические свойства и физиологическая активность *in vitro* и *in vivo* комплексов различных металлов (Pt, Sn, Au, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, In, Ce, La) с нестероидными противовоспалительными препаратами, антиандрогенными средствами, цитопротекторами, антиоксидантами. Обсуждаются результаты ранних доклинических исследований соединений олова.

Литература

1. Милаева Е.Р. Неорганическая медицинская химия. - М.: Изд. Дом МГУ, 2022. – 224с.
2. Shpakovsky D.B., Berseneva D.A., Gracheva Y.A., Antonenko T.A., Oprunenko Y.F., Britikov V.V., Britikova E.V., Milaeva E.R. *Mend. Comm.*, 2024, **34**, 22.
3. Antonenko T.A., Gracheva Y.A., Shpakovsky D.B., Tafenko V.A., Shevtsova E.F., Shevtsov P.N., Nazarov A.A., Milaeva E.R. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, **24**, 2024.
4. Antonenko T.A., Gracheva Yu A., Shpakovsky D.B., Tafenko V.A., Mazur D.M., Milaeva E.R. *J. Organomet. Chem.*, 2022, **960**, 122191.
5. Dodokhova M.A., Kotieva I.M., Safronenko A.V., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Kotieva E.M., Kotieva V.M., Starostin S.I., Nikitin E.A., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. *J. Clinical Oncology*, 2022, **40**, e15004;
6. Kotieva I.M., Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Milaeva E.R., Nikitin E.A., Shpakovsky D.B., Kotieva E.M., Starostin S.I. *J. Clinical Oncology*, 2022, **40**, e15080.
7. Nikitin E.A., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. *J. Organomet. Chem.*, 2022, 122212.
8. Shpakovsky D.B., Shtil A.A., Tyurin V.Y., Antonenko T.A., Nazarov A.A., Berberova N.T., Foteeva L.S., Schmidt C., Ott I., Milaeva, E.R. *Metallomics*, 2018, **10**, 406.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-63-00016.

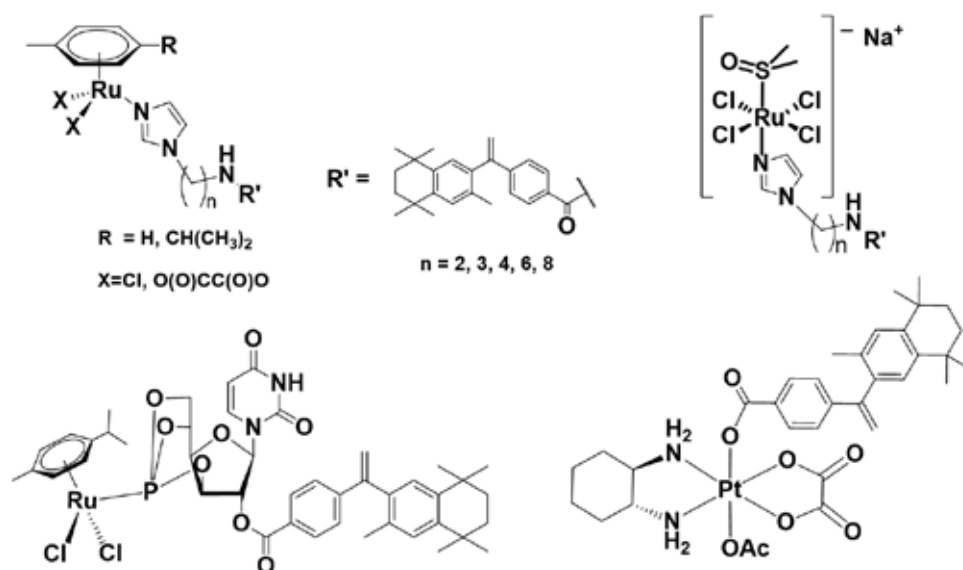
МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ, АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПЛАТИНЫ И РУТЕНИЯ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИЕЙ БЕКСАРОТЕН

Назаров А.А.,^а Шутков И.А.,^а Антоненц А.А.,^а Ворошилкина К.М.,^а Мельничук Н.А.,^а Яковлев Д.С.,^б Бабков Д.А.,^б Спасов А.А.,^б Милаева Е.Р.^а

^аМосковский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза. 119991, Москва, Ленинские горы 1, 3, e-mail: nazarov@med.chem.msu.ru

^бВолгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Платиновые комплексы являются высокоэффективными химиотерапевтическими лекарственными средствами в терапии злокачественных новообразований, однако их недостаточная селективность, приобретённая или первичная резистентность и большое количество побочных эффектов затрудняют использование этих соединений для широкого ряда опухолей. Координационные и металлоорганические соединения рутения рассматриваются как возможная альтернатива классических платиновых лекарственных средств, но обладающие меньшими побочными эффектами^{1,2}.



Нами найден синтетический подход к конструированию противоопухолевых средств мультимодального действия, заключающийся в комбинации в одной молекуле атомов Pt (IV), Ru(III) и Ru(II) и фармакологической субстанции бексаротен, противоопухолевого соединения действующего на RXR ретинойдный рецептор. Новые соединения проявляют высокую антипролиферативную активность в экспериментах *in vitro* и подавляют активность рак-специфичных ферментов. Выявлены соединения лидеры в ряду комплексов Ru(III) и Ru(II).

Литература

- Antonets A.A., Voroshilkina K.M., Shutkov I.A., Mazur D.M., Tyurin V.Y., Dubova L.G., Shevtsova E.F., Nazarov A.A., Milaeva E.R. *Mendeleev Communications*, 2024, **34**, 74.
- Shutkov I.A., Okulova Y.N., Mazur D.M., Melnichuk N.A., Babkov D.A., Sokolova E.V., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov, A. A. *Pharmaceutics*, 2023, **15**, 1366

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-63-00016.

СОВРЕМЕННАЯ ФТОРОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ВЫЗОВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ

[Ненайденко В.Г.](#)

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва
nenajdenko@gmail.com*

Фторорганическая химия является одной из самых бурно развивающихся областей химической науки. Фторорганические соединения играют ключевую роль в разработке новых лекарств и создании современных материалов. Действительно, около четверти всех агрохимикатов и фармацевтических препаратов содержат по крайней мере один атом фтора. Свойства этого элемента и его соединений с углеродом имеют яркие различия. Наибольшая электроотрицательность фтора среди всех химических элементов (4,0) делает связь С–F достаточно полярной (дипольный момент 1,4 D). С другой стороны, Ван-дер-Ваальсов радиус фтора (1,47 Å) только на 23% больше соответствующего значения для водорода (1,20 Å). Высокая прочность связи С–F (116 ккал / моль) и ее низкая поляризуемость делают фторорганические соединения уникальными, и использование этих свойств нашло широкое применение в современном дизайне лекарств. Включение фтора в целевую молекулу изменяет ее липофильность и растворимость и значительно влияет на основность и кислотность функциональных групп, а также на их тенденцию к образованию водородных связей. Важные характеристики, такие как скорость метаболизма, проницаемость мембран, эффективность связывания, биодоступность и другие соответствующие параметры биологически активных молекул, могут быть изменены путем включения фтора или фторированного фрагмента. Повышенная стабильность также делает фторорганические соединения чрезвычайно популярными в области материаловедения.

Использование фторсодержащих строительных блоков для конструирования фторсодержащих гетеро- и карбоциклических систем является очень привлекательным подходом, поскольку введение фтора на поздней стадии часто сопровождается необходимостью использования дорогих фторирующих реагентов и низкими выходами. В докладе приводятся примеры синтеза фторсодержащих лекарств, красителей и лигандов.

НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ИОНОТРОПНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Палюлин В.А.,^а Лавров М.И.,^а Радченко Е.В.,^а Веремеева П.Н.,^а Голубева Е.А.,^а Мэттьюс Д.,^а
Аверина Е.Б.,^а Седенкова К.Н.,^а Василенко Д.А.,^а Замойский В.Л.,^б Григорьев В.В.^{а,б}

^аХимический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы 1, стр. 3, Москва, 119991
e-mail: vap@qsar.chem.msu.ru

^бИнститут физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Северный проезд 1,
г. Черноголовка, Московская область, 142432

Глутаматергическая система является перспективной мишенью для разработки препаратов, способных восстанавливать функциональность центральной нервной системы после травм головного мозга, сопровождающихся нейрональными воспалительными процессами. Физиологические эффекты, вызываемые такими препаратами, включают нейропротекторную активность, восстановление или усиление когнитивных функций, а также подавление нейротрофической боли. Среди веществ, действующих таким образом на глутаматергическую систему, наибольший интерес представляют аллостерические модуляторы AMPA- и KA-рецепторов¹. Положительные аллостерические модуляторы AMPA-рецептора вызывают такие нейрофизиологические эффекты, как значительное увеличение экспрессии факторов роста нервов (NGF), а также индукцию долговременной потенциации синаптического возбуждения, рассматриваемого как субстрат обучения и памяти. Это делает их полезными соединениями для разработки ноотропных средств и нейропротекторов. Отрицательные модуляторы AMPA-рецепторов могут служить в качестве противоэпилептических препаратов.

Дизайн модуляторов AMPA-рецепторов *de novo* с использованием ранее уточненных моделей рецепторов был дополнен в нашей работе молекулярно-динамическим моделированием комплексов модулятор-агонист-рецептор для различных возможных сайтов связывания. Это позволило найти ряд новых положительных и отрицательных высокоэффективных аллостерических модуляторов на основе нескольких новых скаффолдов с различными линкерами/спейсерами. Для предложенных соединений были разработаны и масштабированы удобные синтетические подходы. Электрофизиологические исследования *in vitro* продемонстрировали выраженное влияние исследуемых соединений в субнанолярных концентрациях на каинат-индуцированные токи, регистрируемые в нейронах Пуркинне. Нейропротекторный эффект проявлялся в субнанолярных концентрациях на модели окислительного стресса на клетках HT-22. Исследования *in vivo*, основанные на поведенческих моделях, продемонстрировали значительное улучшение когнитивных функций. Сочетание этих свойств с очень низкой токсичностью позволило нескольким соединениям успешно пройти доклинические исследования.

Литература

1. Golubeva E.A., Lavrov M.I., Radchenko E.V., Palyulin V.A. *Biomolecules*, 2023, **13**, 56.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-15-00041.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТИТАНОВЫЕ СПЛАВЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Севостьянов М.А., Сергиенко К.В., Морозова Я.А.,
Каплан М.А., Конушкин С.В., Колмаков А.Г.

*Институт металлургии и материаловедения им. А. А. Байкова РАН,
Москва, Ленинский пр-т, д.49,
stakp@mail.ru*

Одними из самых актуальных и перспективных материалов, применяемых в медицине, являются титановые сплавы. Они обладают высокой удельной прочностью, легкостью и коррозионной стойкостью, что делает их пригодными для применения в имплантатах и других медицинских устройствах^{1,2}.

Применяемые титановые сплавы имеют недостатки и ограничивают дальнейшее применение в качестве биоматериалов: высокий модуль упругости, аллергические реакции (от аллергии на никель, ванадий или другие металлы) и отсутствие антимикробной активности. Модуль упругости материала имплантата выше (модуль упругости чистого титана или ВТ6 выше 100 ГПа), чем у кости (модуль упругости до 30 ГПа), может возникнуть эффект экранирования напряжения³. Поскольку на имплант приходится большая часть нагрузки, костная ткань несет низкую биологическую нагрузку, что приводит к ее резорбции, расшатыванию и выпадению имплантата⁴. Одним из применяемых сплавов для имплантов является ВТ6 при этом, ванадий определяется как токсичный, а алюминий проявляет потенциальную биологическую токсичность.

Чтобы решить эту проблему, с последних нескольких десятилетий предпринимаются попытки разработать фундаментальные основы новых сплавов с более низким модулем упругости, но с такой же или более высокой прочностью, как у существующих сплавов для изготовления имплантатов⁵. Одним из современных исследований является разработка новых титановых β сплавов с уникальными свойствами, которые могут применяться для создания ортопедических имплантатов, обладающих низким модулем упругости, не вызывающих аллергические реакции и обладающие биосовместимостью, чем у титановых сплавов $\alpha+\beta$ титановых сплавов⁶.

Литература

1. Ezugwu E. O., Da Silva R. B., Sales W. F., Machado A. R., Overview of the Machining of Titanium Alloys. Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences. Encyclopedia of Sustainable Technologies, 2017, pp. 487-506.
2. Qizhi Chen, George A. Thouas. Metallic implant biomaterials, Materials Science and Engineering: R: Reports, Volume 87, 2015, Pages 1-57, ISSN 0927-796X.
3. R. Huiskes, H. Weinans, B. Vanrietbergen. Clinical Orthopaedics and Related Research, Volume 274, 1992, pp. 124-134.
4. Katti, K.S. Biomaterials in total joint replacement // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. Volume 39, Issue 3, 10 December 2004, Pages 133-142.
5. Sevostyanov M. A. et al. Mechanical, physical-chemical and biological properties of the new Ti-30Nb-13Ta-5Zr alloy // Journal of Materials Science. 2020. Vol. 55. No. 29. pp. 14516-14529.
6. Kim H. Y., Fu J., Tobe H., Kim J. I., Miyazaki S. Crystal Structure, Transformation Strain, and Superelastic Property of Ti-Nb-Zr and Ti-Nb-Ta Alloys // Shap. Mem. Superelasticity: 2015. V.1. 107-116 p.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 24-13-00186

СОЗДАНИЕ НОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ФЛОРЫ УЗБЕКИСТАНА

Сагдуллаев Ш.Ш.

*Институт химии растительных веществ
им. акад. С.Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан
e-mail: sanoev.a85@mail.ru*

Всемирная организация здравоохранения выделяет основные составляющие традиционной медицины: терапию лекарственными растениями, лечение другими средствами природного происхождения; акупунктуру и мануальную терапию. Традиционная народная медицина в системе здравоохранения продолжает играть значительную роль в ряде стран мира, особенно в азиатских странах. Народная медицина в Узбекистане имеет глубокие вековые корни, начиная со времен Абу Али ибн Сины. Сегодня в республике узаконена система народного целительства, активно внедряется опыт народной медицины Центральной Азии и Китая, организован Центр Китайской народной медицины.

Во флоре республики Узбекистан насчитывается около 4300 тысяч растений из них более 750 видов являются лекарственными, 112 видов зарегистрированы для применения в народной медицине, из них 70 видов активно используются в качестве сырья в фармацевтической промышленности.

Повысить эффективность использования лекарственного растительного сырья можно путем совершенствования технологии производства фитопрепаратов, использования отходов при комплексной переработке, расширения ассортимента лекарственных форм или увеличения объема их производства. Одним из направлений рационального использования сырьевых ресурсов и снижения себестоимости выпускаемых препаратов является разработка технологий комплексной переработки лекарственного растительного сырья, позволяющих из одного растительного объекта получать несколько фармакологически активных субстанций. При этом предусматривается соответствующая подготовка сырья с последующим экстрагированием экстрагентами разной полярности, например, вначале – сжиженными газами и легкокипящими органическими растворителями, затем спиртами или спирто-водными смесями, водой или водными растворами неорганических веществ. Такая технология позволяет получать несколько комплексов: липофильные, содержащие эфирные, жирные масла, витамины; комплекс тритерпеновых и стероидных сапонинов; полифенолы, углеводы, белки и т.д.

Институт химии растительных веществ является одним из лидеров по комплексному изучению лекарственных растений, использованию новых инновационных управляемых технологий - экологически чистой флюидной экстракции, ультразвуковой экстракции, ультрафильтрации, флэш-хроматографии - для получения лекарственных препаратов, а так же по разработке и внедрению в практику здравоохранения высокоэффективных растительных лекарственных препаратов из местного сырья.

В Институте например изучено более 30 только видов аконитов, доказано строение более 90 новых дитерпеноидных алкалоидов, выявлена фармакологическая активность ряда выделенных алкалоидов. На основе этих алкалоидов созданы такие антиаритмические препараты как Аллапинин, Аклезин, Антиаритмин, Аксаритмин и др. На основе экдистероидов и иридоидов растения *Ajuga turkestanica* созданы препараты Аюстан с адаптогенной и лактостимулирующей активностью, Экдистен и Эксумид тонизирующего действия, Гарпахол с желчестимулирующей активностью.

В настоящее время в Институте разработана несколько комплексных технологий производства с получением алкалоидов, кумаринов, гликозидов и других вторичных метаболитов. Например, разработана рациональная комплексная технология производства из надземной части растения *Thermopsis alterniflora*. По этой единой технологической схеме получают субстанции термопсина, N-метилцитизина, цитизина, флатерона, а из отхода производства (шрота) - пектиновых веществ и продукта ферментативного гидролиза - биотоплива.

ДЖЕНЕРИКИ И ИННОВАЦИОННЫЕ СУБСТАНЦИИ. ВЫБОР ПУТИ РЕАЛИЗАЦИИ

Сысолятин С.В., Кулагина Д.А., Малыхин В.В.

*Институт химико-энергетических технологий Сибирского Отделения Российской Академии Наук,
659322, Бийск, ул. Социалистическая 1
e-mail: admin@ipcet.ru*

В мировой практике происходит переход к шестому технологическому укладу, который требует широкого применения малотоннажной химии. Рост конкуренции на рынке малотоннажной химии, в первую очередь с Китаем и Индией имеет, как следствие, необходимость создания универсальных производственных участков, обладающих более низкими издержками на реконструкцию и монтаж и более высокими на эксплуатацию по сравнению с узкоспециализированными. Для обеспечения технологического лидерства России, в первую очередь по критическим технологиям, необходимо проведение серьезных исследований химическими институтами РАН.

В ИПХЭТ СО РАН проводятся исследования по синтезу и разработке технологий получения высокоэнергетических веществ и материалов из них.

На основе промежуточных соединений осуществляется поиск перспективных биологически активных соединений. Так например полициклические амины представляют интерес в первую очередь как высокоэнергетические соединения в качестве компонентов взрывчатых составов, порохов и твердых ракетных топлив, а также в качестве биологически активных соединений в следствие наличия каркасной структуры и азотсодержащих гетероциклов.

Синтез базовых гетероциклов осуществляется конденсацией диальдегидов с подходящими аминами и амидами. Исследована возможность перефункционализации терминальных заместителей. Описаны преимущественно реакции переацилирования и гидрогенолиза различных бензильных заместителей. Наблюдается селективность замещения в зависимости от стерических затруднений. Свободные =NH группы имеют слабоосновный характер и легко, в зависимости от стерических затруднений, подвергаются алкилированию и ацилированию.

В докладе рассмотрены методы синтеза, разработка технологии и освоение их на опытно-промышленном производстве ИПХЭТ инновационных биологически активных соединений и различных дженериков.

ПРОИЗВОДНЫЕ *N*-ГИДРОКСИБУТАНАМИДА: ИНГИБИРОВАНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Терентьев А.А., Гадомский С.Я., Балакина А.А., Мищенко Д.В., Сашенкова Т.Е.,
Климанова Е.Н., Коковина Т.С.

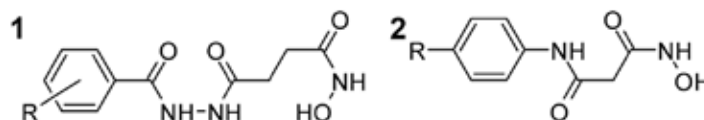
Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН,
142432, Московская обл., г. Черноголовка, просп. Академика Семенова, д.1
e-mail: alexei@icp.ac.ru

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство цинк-зависимых пептидаз, основной функцией которых является ремоделирование тканей в ходе эмбрионального развития, морфогенеза, восстановления тканей и поддержания тканевого гомеостаза. Помимо расщепления белков внеклеточного матрикса, ММП обеспечивают доступность и активность факторов роста, хемокинов и цитокинов, тем самым влияя на дифференцировку, миграцию, пролиферацию и гибель клеток.

ММП рассматриваются в качестве терапевтических мишеней в онкологии в связи с их непосредственным участием в обеспечении доступности ростовых факторов, васкуляризации, роста и метастазирования опухолей.

Наиболее распространенным структурным типом ингибиторов ММП являются производные гидроксамовой кислоты (ГК), которые ингибируют различные металлоферменты и продемонстрировали широкий спектр биологической активности. Несколько производных ГК одобрены к применению, однако в клиническую практику не принят ни один из ингибиторов ММП, за исключением антибиотика широкого спектра действия доксициклина, который проявляет ММП-ингибирующие свойства.

С использованием нового метода раскрытия цикла *N*-замещенных сукцинимидов нами синтезированы и исследованы новые производные ГК общих структур:



Анилиновые производные *N*-гидроксипропанамида (2) проявили высокую ММП-ингибирующую активность в микромолярном и наномолярном диапазоне концентраций и отличались очень низкой цитотоксичностью. Наиболее активные ингибиторы ММП оказались слабо растворимыми в воде. Более растворимое йоданилиновое производное *N*¹-гидрокси-*N*⁴-фенилбутандиамида испытано *in vivo*.

Соединение проявило низкую токсичность *in vivo* (дозы LD50 установить не удалось, в дозах до 300 мг/кг изменения массы тела не обнаружено). На меланоме В16 йоданилиновое производное проявило высокую противоопухолевую активность, сравнимую с активностью цисплатина или циклофосфамида. Кроме этого, данное соединение эффективно (около 90%) подавляло процесс метастазирования.

Простота получения, высокая ММП-ингибирующая активность, низкая токсичность и высокая противоопухолевая и антиметастатическая активность показывают высокий потенциал новой структурной группы ГК для терапии солидных опухолей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение о предоставлении грантов из федерального бюджета в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса РФ, Москва, 1 октября 12020, N 075-15-2020-777 и государственное задание, рег. номер 124020500019-2).

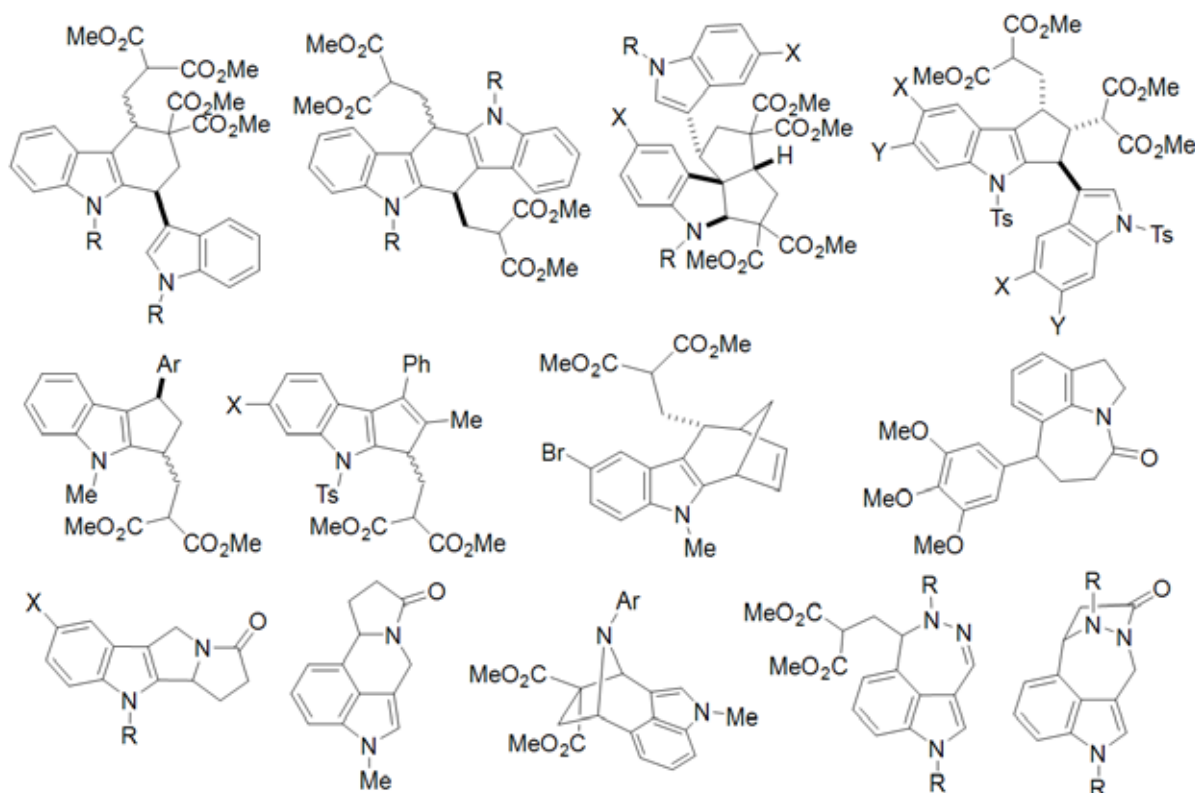
ИНДОЛИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫЕ ЦИКЛОПРОПАНЫ – ЭФФЕКТИВНЫЕ СТРОИТЕЛЬНЫЕ БЛОКИ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

Трушков И.В.,¹ Антропов С.М.,¹ Токмачева С.А.,¹ Демидовская А.В.,¹ Иванова О.А.²

¹ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН эл. почта: trush@ioc.ac.ru

² МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет

Комбинация высокой и разнообразной реакционной способности донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов и легкой функционализации индольного цикла, а также высокая биоактивность многих индольных производных делают индолил-замещенные ДА циклопропаны притягательными исходными соединениями для получения широкого круга биоактивных соединений, в том числе разнообразных азот-содержащих полициклов, включая природные соединения. В этом докладе будут представлены разнообразные превращения индолил-замещенных ДА циклопропанов, приводящие к ценным полициклическим продуктам на основе индола [2-]. Некоторые из таких продуктов приведены ниже.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 24-13-00255).

ПОИСК ВЕЩЕСТВ, АКТИВИРУЮЩИХ ПРОДУКЦИЮ АНТИВОЗРАСТНОГО БЕЛКА – КЛОТНО – НОВАЯ СТРАТЕГИЯ РАЗРАБОТКИ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

Тюренков И.Н.

*Научный центр инновационных лекарственных средств,
Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России,
400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, 39.*

Возрастание продолжительности жизни, во многом связано с успешным лечением соматических и инфекционных заболеваний, но задача увеличения периода здорового долголетия остается нерешенной. Поэтому актуальной задачей является поиск и разработка лекарственных средств, сохраняющих период здорового долголетия.

Одним из подходов к поиску средств, замедляющих старение и развитие ВЗЗ является изучение механизмов старения и поиск генов, которые тормозят процессы раннего старения и развития множества возрастных заболеваний в раннем возрасте.

Открытие гена белка Клото (БК) и изучение его биологической активности показало, что у животных с нокаутом по белку Клото наблюдались замедленный рост, множественные патологии с атрофией различных органов и фиброзных в них процессов. И наоборот гиперэкспрессия Клото приводит к увеличению продолжительности жизни [1]. У людей с возрастом и при многих заболеваниях: сахарном диабете, нейродегенеративных заболеваниях, заболеваниях почек и др. отмечается снижение уровня белка Клото. Низкий уровень Клото коррелирует с увеличением смертности от всех заболеваний. Prud'homme et al. (2014) установлено, что ГАМК и БК сходно действуют на апоптоз и гибель β -клеток и продукцию инсулина у животных с СД. Однако у животных с нокаутом по белку Клото, ГАМК не оказывала панкреопротективное действие. Это позволило, сделать предположение, что ГАМК своё действие оказывает вследствие увеличения продукции белка Клото, что подтвердилось в эксперименте: введение ГАМК повышает уровень Клото в плазме и в β -клетках поджелудочной железы. Это и побудило нас провести отбор среди производных ГАМК веществ, повышающих уровень Клото в крови и различных органах, у животных с СД.

На модели ожирения и СД нами зарегистрировано снижение уровня Клото в плазме крови, сердце, мозге, поджелудочной железе. Скрининговое исследование позволило в ряду производных ГАМК выявить вещества, повышающие уровень Клото у животных с экспериментальной гипергликемией. Было также показано, что эти вещества оказывали выраженное панкрео-, ангио-, кардио-, энцефало- и нейропротективное действие, что обусловлено подавлением транскрипционного фактора NF- κ B – активирующего воспаление в различных тканях и параллельно активацией другого транскрипционного фактора – Nrf-2, регулирующего активность ферментов антиоксидантной защиты.

Такое действие производных ГАМК свидетельствует о перспективности поиска в ряду этих веществ с геропротекторным действием, стимулирующих выработку антивозрастного белка Клото и Nrf-2 и ингибирующего NF- κ B.

Литература

1. Kuro-O M. Nat Rev Nephrol. 2019 Jan;15(1):27-44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3. PMID: 30455427.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта РНФ №21-15-00192

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ В ПОИСКЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Устюгов А.А., Небогатиков В.О., Чапров К.Д.

ИФАВ РАН ФИЦ ПХФ и МХ РАН.

Северный проезд, 1, Черноголовка, Московская область, 142432.

alexey@ipac.ac.ru

Разработка и поиск лекарственных препаратов для лечения социально-значимых заболеваний является на сегодняшний день актуальной повесткой для научных групп и фармацевтических гигантов. Недугами, ассоциированными с дементными состояниями по данным ВОЗ в мире к 2030, будет страдать до 80 млн человек. С учётом затрат и нагрузки для обеспечения больных с нейродегенеративными заболеваниями, финансовое бремя стремится к \$2.8 триллионам. Во многом затишье и неудачи с выведением новых препаратов связаны с неясностями молекулярных механизмов, которые вызывают патологические состояния при нейропатологиях. Для того чтобы снизить риски и разобраться в истоках крайне важно использовать адекватные модели. С учётом того, что большинство нейродегенеративных заболеваний являются протеинопатиями, где патология вызвана за счёт дисфункции белка, то такого рода состояния можно воспроизводить на животных моделях, используя генетические методы создания нокаутных или трансгенных мышей. В докладе представлены текущие исследования и разработанные препараты в ИФАВ РАН, которые были протестированы на различных мышинных моделях протеинопатий. Ключевым трансгенными линиями являются линии, представляющие интерес при разработке препаратов для лечения болезни Альцгеймера. Это в первую очередь мыши с мутациями в генах *App* и *PSEN1*, отвечающих за формирования отложений амилоидного типа, которые вызывают нарушения памяти и когнитивным отклонениям. В работе также используются мыши с трансгенным человеческим геном белка тау, который в норме отвечает за формирование и стабилизацию микротрубочек, а в используемой мутантной форме P301S приводит к формированию тау-положительных отложений. Вызванная таупатия приводит к двигательным отклонениям, тремору и потере ориентации. При моделировании симптоматической картины бокового амиотрофического склероза была создана трансгенная линия мышей с эктопной экспрессией укороченной изоформы РНК/ДНК связывающего белка FUS(1-359). У животных наблюдается постепенное накопление FUS-положительных отложений в нейронах спинного мозга, которое приводит к их гибели и потере функции, что вызывает появление парезов и параличей на продвинутых этапах заболевания. Следует отметить, что ни одна из используемых моделей не воспроизводит полностью картину заболевания человека. При этом моделирование отдельных звеньев патологии и оценка эффективности препаратов кратно повышает понимание молекулярных механизмов действия и позволяет адекватно выявлять потенциальные лекарственные средства.

Работы по оценке влияния внеклеточных везикул, полученных из глиальных клеток предшественников человека на модели 5xFAD выполнены при финансовой поддержке РФФ (23-15-00362).

ФОТОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ ДЛЯ ДНК И ФОТОАКТИВИРУЕМЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Федорова О.А.,^а Гулакова Е.Н.,^а Сайфутярова А.Э.,^а Имелс Х.,^б Федоров Ю.В.^а

^аИнститут элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии Наук,
119991, Москва, Вавилова 28,
e-mail: fedorova@@ineos.ac.ru

^бФакультет химии и биологии Университета г. Зигена, Германия

В настоящем докладе описывается простой и эффективный фотохимический метод получения поликонденсированных гетероароматических соединений. Метод позволяет синтезировать труднодоступные гетероароматические производные облучением водных растворов стиролов полным или фильтрованным светом при времени облучения от нескольких минут до нескольких часов. Реакция протекает региоселективно, образование гетероароматических производных происходит с хорошими и высокими выходами.

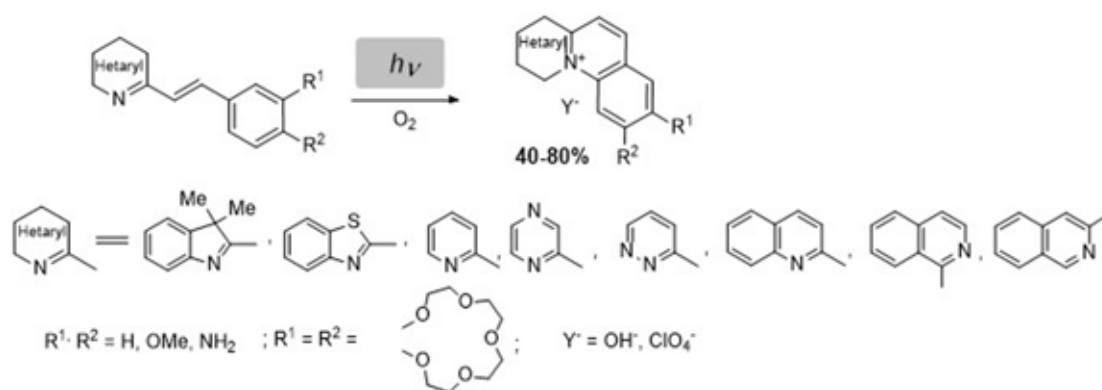
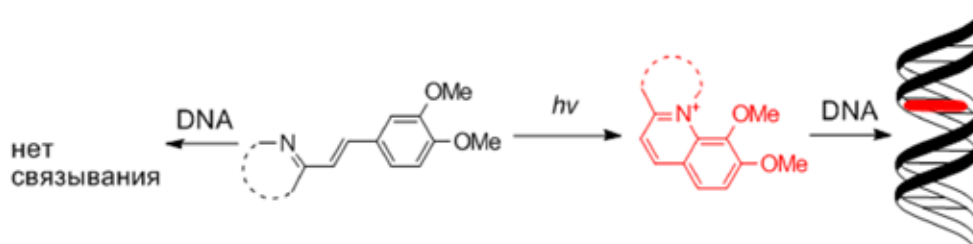


Схема фотоиндуцированной электроциклической реакции

На основе этой реакции мы развили подход к созданию *in situ* ДНК-интеркалятора. Исходные соединения - стирилзамещенные основания связываются слабо с ДНК. Напротив, фотопродукты связываются с высокой аффинностью ($K_b \approx 10^5 M^{-1}$) с ДНК. Наиболее важно, что фотоциклизация субстратов проводилась непосредственно в ДНК-содержащем растворе без значительного повреждения ДНК в условиях реакции. Продукты фотоциклизации в зависимости от структуры демонстрируют селективную цитотоксичность к определенным типам раковых клеток, проявляют свойства фотосенсибилизаторов для ФДТ. На основе разработанных электроциклов удалось получить низкомолекулярные молекулы-ингибиторы, которые нацелены на изменение эпигенома рака, т.е. селективно связываются с метилированной ДНК в присутствии неповрежденной ДНК.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 21-73-20158.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С МИТОХОНДРИАЛЬНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ДЕЙСТВИЯ

[Шевцова Е.Ф.](#), Бачурин С.О.

*Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук. 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, д.1.
e-mail: e.f.shevtsova@ipac.ac.ru*

Нарушения функций митохондрии являются одной из наиболее очевидных и часто встречающейся характеристикой старения, возраст-зависимых патологий, в частности ряда нейродегенеративных заболеваний и коморбидных с ними патологий (1). Поэтому не удивительно, что коррекция этих нарушений представляет собой одно из наиболее широких и развиваемых направлений при поиске нейропротекторных препаратов. Митохондриальных молекулярных мишеней и/или процессов, вовлечённых в круг интересов исследователей для создания стратегий и препаратов для лечения патологий, связанных с нейродегенерацией достаточно много: это и попытки повышения эффективности основной энергетической функции митохондрий – окислительного фосфорилирования, и воздействие на процессы митофагии и биогенеза митохондрий, предотвращение продукции свободных радикалов в митохондриях, активация антиоксидантных систем митохондрий, влияние на ионные переносчики митохондриальных мембран и ряд других митохондриальных характеристик. В течении долгого времени наши усилия были связаны с поиском соединений, способных увеличивать устойчивость митохондрий к процессу “mitochondrial permeability transition” или открытию пор митохондриальной проницаемости (пМП) – ключевому процессу в каскадах клеточной гибели. В ряду соединений-лидеров с подобным типом действия нужно отметить те, в которых можно выделить фармакофоры – адамантан, тетрагидрокарбазолы и тетрагидрокарболины, аналоги мелатонина, включая ряд оксиндолов, изотиомочевины и тиадиазолы, фенотиазины. Помимо прямого влияния именно на кальций-вызванное изменение формы, проницаемости митохондрий, эффект увеличения устойчивости к открытию пМП может быть связан и с мягким разобщающим эффектом, антиоксидантным эффектом, способности влиять на кальциевую динамику в митохондриях. В последнее время обсуждают даже роль ингибирования комплекса I в нейропротекторном эффекте ряда соединений. В докладе будут представлены примеры потенциальных нейропротекторов с разными механизмами влияния на митохондриальные функции и обсуждается роль фармакофоров при создании новых препаратов.

Литература

1. Veselov, I.M.; Vinogradova, D.V.; Maltsev, A.V.; Shevtsov, P.N.; Spirikova, E.A.; Bachurin, S.O.; Shevtsova, E.F. Mitochondria and Oxidative Stress as a Link between Alzheimer’s Disease and Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. **2023**; 24(19):14450.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-13-00228.

ОДИН ХЕМОТИП – МНОГО МИШЕНЕЙ – ЕЩЕ БОЛЬШЕ СЛЕДСТВИЙ: ПРОБЛЕМА МУЛЬТИПЛИЦИРОВАНИЯ ЭФФЕКТОВ ТАРГЕТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Штиль А.А.¹, Татарский В.В.², Борисевич С.С.³, Павлюков М.С.⁴

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России, ²Институт биологии гена РАН, ³Институт химии Уральского отделения РАН, ⁴Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, ⁴Институт биоорганической химии им. акад. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН

С 1990-х гг. мишень-направленные (таргетные) воздействия получают развитие для терапии многих заболеваний, главным образом, опухолей. Современные возможности медицинской химии и молекулярной биологии позволяют создавать инструменты, способные инактивировать патогенетически важные белки-мишени в опухолевых клетках. Однако в клинике развитие таргетной терапии сталкивается с трудностями. Препараты, заявляемые как высокоспецифичные к конкретной мишени, могут проявлять свойства, *a priori* не очевидные для этой мишени. Эти явления – результат эффектов off-target или свидетельство недостаточности знаний о молекулярных процессах в ответ на ингибирование мишени? На примере серии производных пиридохиназолина, первоначально разработанных для ингибирования протеинкиназ семейств dual-specificity tyrosine-regulated kinases (DYRK) и CDC-like kinases (CLK) – регуляторов сплайсинга РНК - проанализированы возможности выбора мишеней путем минимальных изменений структуры соединения-прототипа. Разнообразие близких по структуре производных одного хемотипа позволяет инактивировать многие важные мишени – несомненное преимущество рационального дизайна лекарств. Биологические исследования выявляют новый уровень сложности: инактивирование белков сплайсинга в результате взаимодействия химического соединения с мишенью (мишенями) вызывает эффекты, зависящие от слишком многих условий, чтобы быть надежно предсказываемыми. С фундаментальных позиций такое возрастание сложности углубляет представления о регуляции внутриклеточных процессов химическими соединениями. Вместе с тем, в практике надежно контролировать “разветвление” эффектов блокирования мишени на клеточном (и, тем более, организменном) уровнях заведомо трудно. Можно ли “примирить” принцип мишень-направленной терапии с требованиями к эффективности и безопасности лечения?

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ – ВАЖНЕЙШИЙ ВЫЗОВ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

Щекотихин А.Е.

*НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе,
119021, Москва, Большая Пироговская ул., д.11, стр.1
e-mail: shchekotikhin@gause-inst.ru*

Антибиотикорезистентность возбудителей социально значимых инфекционных заболеваний является серьезным вызовом современному обществу. По прогнозам ВОЗ к 2050 году бактериальные инфекции, вызываемые резистентными штаммами, выйдут на одно из первых мест в структуре причин смертности населения. В 2017 году ВОЗ опубликовала список устойчивых к действию антибиотиков “приоритетных патогенов”, несущих наибольшую угрозу для здоровья человека, ставший ориентиром для научных исследований и разработок в области создания новых противомикробных средств.

Угрожающие темпы распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов делают создание новых препаратов, способных преодолевать лекарственную устойчивость патогенов, одним из важнейших направлений развития медицинской химии. В ФГБНУ «НИИНА» создана эффективная скрининговая платформа для отбора антибиотиков, действующих на антибиотикорезистентные штаммы из списка “приоритетных патогенов” ВОЗ, позволившая выявить ряд перспективных соединений-кандидатов. Идентифицированы некоторые новые природные антибиотики (гауземицин А, эмерициллипсин) и их синтетические производные (флаванцин, пирролидид эремомицина, амфамид), способные преодолевать резистентность патогенов и обладающие улучшенными химиотерапевтическими свойствами. Разработаны перспективные направления химической трансформации сложных полифункциональных антибиотиков, таких как, гликопептиды, полиены, макролиды, позволившие получить ряд полусинтетических соединений-кандидатов [1].

Так, в результате систематических работ по модификации гликопептидных антибиотиков, открыт оригинальный тип липогликопептидов, действующих на мультирезистентные бактерии [2]. Начаты доклинические исследования лидера этого ряда – препарата флаванцин, предварительные результаты которых показали, что этот антибиотик действует на гликопептид-резистентные штаммы *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* (VRE, GISA) и их биопленки, а по эффективности *in vivo*, химиотерапевтическому индексу и безопасности превосходит ванкомицин.

Модификация природных полиеновых антибиотиков позволила повысить их противогрибковую активность и снизить острую токсичность. Доклинические испытания отобранного кандидата – N-аминоэтиламида амфотерецина В (амфамида) показали, что этот препарат действует на резистентные к природным полиенам патогены (включая *Candida auris*). Кроме того амфамид при внутривенном применении обладает более высокой эффективностью на модели системного кандидоза и значительно меньшей токсичностью, чем амфотерицин В [3].

Литература

1. Щекотихин А.Е., Олсуфьева Е.Н. Изв. Академии наук. Сер. хим., 2024 - в печати.
2. Treshchalin M. I. et al. *Pharmaceuticals*, 2023, **16**, 1569.
3. Tevyashova A.N. et al. *ACS Infect. Dis.*, 2023, **9**, 42.

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ HSP90 - ИНДУКТОРЫ ГИБЕЛИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

[Щербаков А.М.](#)

*Лаборатория онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей НИИ канцерогенеза
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Москва, Каширское ш. 24.
E-mail: alex.scherbakov.2010@ya.ru*

В докладе рассматриваются известные и новые классы ингибиторов HSP90, влияние ингибиторов HSP90 на активность белков-клиентов, поддерживающих выживаемость опухолевых клеток, способность ингибиторов HSP90 подавлять рост чувствительных и резистентных опухолей, достижения в дизайне селективных ингибиторов HSP90 α и HSP90 β , а также успехи в разработке комбинаций ингибиторов HSP90 с другими противоопухолевыми агентами.

РАЗРАБОТКА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ В ТОМСКОМ ПОЛИТЕХНИЧЕСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Юсубов М.С., Ларькина М.С., Плотников Е.В., Нестеров Е.А.

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск
yusubov@tpu.ru*

Достижения современной онкологии тесно связаны с активным применением таргетных лекарственных препаратов. Механизм их действия основан на специфическом распознавании характерных для новообразований молекулярных аномалий, которые экспрессируются на раковых клетках, сосудистой сети опухоли или строме. Таргетная доставка радионуклидов может решить актуальные проблемы терапии злокачественных новообразований, включая персонализацию терапии и преодоление множественной лекарственной устойчивости.

Томский политехнический университет совместно с НИИ Онкологии имеет большой опыт создания инновационных радиофармпрепаратов для онкологии. Совместно были выполнены 5 проектов в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».

В рамках мегагранта по ПП 220 в 2019 г был организован Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», который функционирует как центр компетенций в области разработки РФЛП для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Центр выполняет работы по разработке таргетных молекул на основе каркасных белков, специфичных к различным молекулярным мишеням, экспрессируемым на раковых клетках.

Наличие в ТПУ единственного среди университетов России Исследовательского ядерного реактора (ИРТ-Т), а также циклотрона и комплекса чистых помещений для производства радиоизотопов и радиофармпрепаратов площадью более 300 м², сертифицированных по стандарту GMP является важным фактором в технологической реализуемости проекта. Эти возможности позволяют успешно выполнять исследования в области разработки РФЛП и проводить пилотные клинические исследования на базе НИИ Онкологии ТНИМЦ.

Исследования выполняются в рамках Программы Приоритет 2030:

ВИРУСНЫЕ ПРОТЕАЗЫ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

**Яровая О.И., Мешкова Ю.В., Маренина М.К., Беленькая С.В., Щербаков Д.Н.,
Баев Д.С., Хвостов М.В., Салахутдинов Н.Ф.**


*Новосибирский институт органической химии СО РАН,
Новосибирск, 630090, пр. Лаврентьева, д. 9, Новосибирск, Россия,
e-mail: ooo@nioch.nsc.ru*

Некоторые важные с медицинской точки зрения вирусы, включая ретровирусы, флавивирусы, коронавирусы и вирусы герпеса, кодируют протеазу, которая необходима для созревания вируса и патогенеза. Ингибиторы вирусных протеаз стали важным классом противовирусных препаратов. Разработка первого в своем классе ингибитора вирусной протеазы саквинавира, который нацелен на протеазу ВИЧ, открыла новую эру в лечении хронических вирусных заболеваний. Комбинация нескольких препаратов, нацеленных на разные этапы жизненного цикла, позволяет использовать более низкие дозы отдельных препаратов (и, таким образом, уменьшить потенциальные побочные эффекты, которые часто возникают при длительной терапии) и снижает развитие лекарственной устойчивости. В настоящее время в клинической практике обычно используются несколько ингибиторов протеаз ВИЧ и ВГС.¹ Кроме того, недавно был разрешен для экстренного применения препарат, включающий ингибитор основной протеазы SARS-CoV-2, нирматрелвир (назначаемый одновременно с фармакокинетическим усилителем ритонавиром в виде Паксловида®). В докладе обобщены основные характеристики протеаз вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита С (HCV), SARS-CoV-2 и вируса Денге и обсуждаются свойства их ингибиторов, а также разрабатываемые соединения.

Вирусные протеазы расщепляют полипротеин закодированный в вирусном геноме с образованием зрелых вирусных белков. Этот процесс очень важен для репликации вируса, что делает протеазы идеальными терапевтическими мишенями для борьбы с вирусными заболеваниями. Разные классы протеаз могут осуществлять одну и ту же реакцию с помощью совершенно разных каталитических механизмов. Для каталитического действия протеазы обладают каталитическим центром, где проходит реакция расщепления, и связывающим центром (набор «карманов», в которые попадают боковые цепи только целевого белка). Одним из способов поиска новых лекарственных агентов – ингибиторов вирусных протеаз, является высокопроизводительный скрининг, который выполняется на суррогатных тест системах с использованием рекомбинантной протеазы. Создание таких тест-систем является отдельной научной задачей. В докладе будет приведен пример успешного создания такой тест-системы в отношении протеазы 3CL^{pro} вируса SARS-CoV-2 и результаты скрининга ингибирующей активности производных природных соединений.²⁻⁴

Литература

1. Majerová T., Konvalinka J. *Mol Aspects Med.* 2022, **88**, 101159.
2. Yarovaya O.I., Filimonov A.S., Baev D.S., Borisevich S.S., Zaykovskaya A.V., Chirkova V.Y., Marenina M.K., Meshkova Y.V.,
3. Belenkaya S.V., Shcherbakov D.N., Gureev M.A., Luzina O.A., Pyankov O.V., Salakhutdinov N.F., Khvostov M.V. *Viruses.* 2024, **31**, 16(2), 215.
4. Baev D.S., Blokhin M.E., Chirkova V.Y., Belenkaya S.V., Luzina O.A., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F., Shcherbakov D.N. *Molecules.* 2022, **30**, 28(1), 303.
5. Yarovaya O.I., Filimonov A.S., Baev D.S., Borisevich S.S., Chirkova V.Yu., Zaykovskaya A.V., Mordvinova E.D., Belenkaya S.V., Shcherbakov D.N., Luzina O.A., Pyankov O.V., Salakhutdinov N.F. *New J. Chem.*, 2023, **47**(43), 19865.



**УСТНЫЕ
ДОКЛАДЫ**

ПРИРОДНЫЕ АНТИБИОТИКИ КАК ОСНОВА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Алферова В.А., Кравченко Т.В., Баранова А.А., Тюрин А.П., Коршун В.А.

*Институт биоорганической химии им М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова,
117997, Москва, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10
e-mail: alferovava@gmail.com*

Природные антибиотики остаются важным источником новых лекарственных препаратов [1]. Распространение антибиотикорезистентности по всему миру создает острую нужду в новых антимикробных препаратах с оригинальными мишенями и механизмами действия. Тем не менее, как открытие, так и внедрение природных соединений и их аналогов в клинику сдерживается рядом факторов.

С точки зрения фармацевтических компаний коммерциализация противомикробных препаратов затруднена и не предполагает устойчивого дохода. По сравнению с другими терапевтическими областями разработка и внедрение антибиотиков требует сравнимых затрат на исследования и имеет такую же частоту неудач, но лишь небольшую перспективу получения дохода [2]. Эти фундаментальные проблемы приводят к низкому уровню инвестиций в эту область и усугубляют недостаток инноваций.

С научной точки зрения природные источники являются весьма привлекательным источником активных метаболитов с ценными фармакологическими свойствами. За последние несколько десятилетий скорость открытия новых антибиотиков с использованием стандартной платформы, введенной Зельманом Ваксманом в начале 20-го века, постепенно снизилась. В настоящее время существует ряд современных и развивающихся тенденций в области скрининга и идентификации природных биоактивных соединений [3]. Методы в этой междисциплинарной области можно разделить на три группы: основанные на микробиологии (например, культивирование *in situ*, микрофлюидика и исследование необычных местообитаний), химии (например, дерепликация и МС-профилирование) и молекулярной биологии (например, метагеномика и репортерные штаммы) [3].

Понимание молекулярного механизма действия природных соединений играет ключевую роль в их дальнейшем применении. Во-первых, даже природные соединения, не имеющие клинических перспектив, могут служить источником новых привлекательных мишеней для разработки синтетических ингибиторов роста микроорганизмов. Кроме того, для получения полусинтетических производных необходима подробная информация о механизмах действия и цитотоксичности. В случае биологически активных соединений даже малейшие структурные различия могут привести к кардинальным изменениям в биологической активности. Например, наши недавние исследования показали, что гидроксилирование ядра антибиотика тетраценомицина может полностью предотвратить проникновение в клетку [4], в то время как O^4 -метилирование нарушает связывание с мишенью [5]. Кроме того, природные соединения могут быть источником новых антибиотиков с оригинальными механизмами действия, например, недавно были изучены пептидные антибиотики семейства гауземицина [6]

Литература

1. Newman D.J.; Cragg G.M. *J. Nat. Prod.* 2020, **83**, 770–803.
2. <https://www.bcg.com/publications/2022/model-for-tackling-antimicrobial-resistance>
3. Baranova A.A.; Alferova V.A.; Korshun V.A.; Tyurin A.P. *Life* 2023, **13**, 1073.
4. Alferova V.A. et al. *Biochimie*, **2022**, *192*, 63-71.
5. Alferova V.A. et al. *Biochimie*, **2023**, *206*, 150-153.
6. Kravchenko T.V. et al. *J. Nat. Prod.* **2024**, in press, 10.1021/acs.jnatprod.3c00612.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-24-00409, <https://rscf.ru/project/23-24-00409/>.

IOS-НС-64 – НОВЫЙ ИНГИБИТОР АКТИВАЦИИ NLRP3 ДЛЯ ТЕРАПИИ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

**Бабков Д.А.^а, Овчинникова И.Г.^б, Соколова Е.В.^а, Захарова Е.К.^а, Федорова О.В.^б,
Великородная Ю.И.^а, Смирнов А.В.^а, Русинов Г.Л.^б, Чарушин В.Н.^б, Спасов А.А.^а**

^аФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России,
400087, Волгоград, ул. Новороссийская, 39
e-mail: info@ncils.ru

^бИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620108, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20
e-mail: rusinov@ios.uran.ru

Изучение механизмов воспаления привело к открытию инфламмасом, как раннего феномена воспалительного процесса. На сегодняшний день наиболее изученной инфламмасомой является NLRP3. Это мультибелковый комплекс, который играет ключевую роль в регуляции врожденной иммунной системы и передаче воспалительных сигналов [1]. В отличие от других белков, NLRP3 может реагировать на факторы непатогенной природы, а, значит, ее активация имеет отношение в развитии различных патологий [2], таких как, сахарный диабет 2-го типа, инфаркт миокарда, атеросклероз, аутоиммунные заболевания, болезнь Альцгеймера, COVID-19 и др.

Осуществлен синтез аминопроизводных 4,6- и 5,7-диарилзамещенных пиримидинов и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов как перспективных фармакофоров двойного действия, ингибирующих IL-6 и NO. Противовоспалительная активность 14 целевых соединений была изучена на ЛПС-стимулированных макрофагах мышей. Было выявлено 7 соединений-лидеров, которые оказывали значительное ингибирующее влияние на синтез NO и IL-6 в концентрации 100 мМ. Они подавляли секрецию противовоспалительных цитокинов в микромолярных концентрациях, оказывая минимальное цитотоксическое действие на врожденный иммунитет в отличие от препарата сравнения дексаметазона. Самым эффективным в испытаниях на животных против пневмонии, вызванной ЛПС, оказалось соединение IOS-НС-64, оно показало активность, сравнимую с активностью дексаметазона [3]. Изучение механизма действия соединения IOS-НС-64 показало, что оно также является ингибитором NLRP3-зависимой секреции IL-1 β и пироптоза моноцитов.

Оценка на животной модели острого ЛПС-индуцированного повреждения легких показала защитное действие соединения IOS-НС-64, которое было подтверждено биохимическими, цитологическими и морфологическими показателями. Выявленные соединения-лидеры можно рассматривать как перспективные прототипы инновационных лекарственных средств для терапии заболеваний, связанных с активацией инфламмасы NLRP3.

Литература

1. Blevins H.M., Xu Y., Biby S., Zhang S. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, **14**, 879021.
2. Wang Z., Zhang S., Xiao Y., Zhang W., Wu S., Qin T., Yue Y., Qian W., Li L. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, **2020**, 4063562.
3. Spasov A.A., Ovchinnikova I.G., Fedorova O.V., Titova Yu.A., Babkov D.A., Kosolapov V.A., Borisov A.V., Sokolova E.V., Klochkov V.G., Skripka M.O., Velikorodnaya Yu.I., Smirnov A.V., Rusinov G.L., Charushin V.N. *Molecules*, 2023, **28**(2), 741.

Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России (рег. № 124021500036-6) и Минобрнауки России (рег. № 124020200038-6).

МОЖЕТ ЛИ ПЕРВЫЙ В КЛАССЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ БЫТЬ АНАЛОГОМ?

[Балакин К.В.](#)

*Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д.9
balakin.kv@mipt.ru*

Большинство инновационных лекарственных средств, одобренных национальными регуляторными ведомствами даже наиболее технологически развитых стран и регионов планеты, являются не новыми молекулярными конструкциями, а модифицированными аналогами в ряду уже известных структурно-функциональных лекарственных хемотипов. Разработка наиболее успешных хемотипов ведётся десятилетиями, что обусловлено в первую очередь экономическими факторами (снижение рисков, длительности и удельной стоимости разработки лекарств).

Обычно считается, что стратегия дизайна на основе структурного предшественника-аналога (англ. analog-based design) приводит к препарату типа «следующий в классе». Менее очевидным, и даже на первый взгляд парадоксальным является тот факт, что многие лекарственные соединения типа «первые в классе» также разработаны с использованием дизайна на основе аналога. Такое бывает, во-первых, когда исследования первого в структурно-функциональном ряду прототипа заканчиваются неудачно, например, по причине неблагоприятного профиля безопасности или ADME-свойств, что приводит к потере индустриального интереса к такому хемотипу; лишь спустя годы появляется новый препарат-аналог, в котором преодолены проблемы предшественника. Во-вторых, такая ситуация может быть связана со спецификой регуляторной практики в конкретных национальных юрисдикциях. Так, в США «первым в классе» может быть назван препарат, относящийся к известному структурно-функциональному ряду с уже имеющимися зарегистрированными аналогами, но применяемый по новой для этого хемотипа терапевтической индикации.

В докладе рассматриваются теоретические и практические аспекты медицинско-химического конструирования препаратов типа «первые в классе», разработанных с использованием стратегии дизайна на основе аналога, а также актуальные примеры из современной индустриальной практики. Анализ этой темы позволяет преодолеть отношение к указанной стратегии как ко вторичной и малоинновационной по сравнению со скринингом библиотек соединений или *de novo* дизайном. В действительности же направленный дизайн модифицированных аналогов, позволяющий преодолеть проблемные аспекты прототипов, является самостоятельной, высокоинновационной и при этом самой продуктивной областью современной медицинской химии.

По разным причинам стратегия дизайна на основе аналога пока не слишком широко распространена в Российской Федерации, однако в современной геополитической ситуации к ней следует внимательно присмотреться как к средству быстрого и эффективного конструирования патентоспособных улучшенных модификаций необходимых нашему здравоохранению лекарственных соединений. Важно, что подход прекрасно поддается технологизации: он может быть разделен на ряд достаточно простых этапов с синхронизацией проектного и образовательного циклов. Последовательная реализация этой стратегии в российских университетах позволит поставить на поток разработку инновационных лекарственных кандидатов в целях обеспечения технологического суверенитета нашей страны в лекарственной сфере.

БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ ДЛЯ ПОИСКА МИШЕНЕЙ И МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Батищев О.В.^а, Дениева З.Г.^а, Булавко Е.С.^а, Штыкова Э.В.^а, Русинов В.Л.^{б,в}

^а *Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской Академии Наук, 119071, Москва, Ленинский проспект 31, корп. 4, e-mail: olegbati@gmail.com*

^б *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, д. 22/20*

^в *ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19*

В настоящее время арсенал способов борьбы с вирусными инфекциями весьма ограничен. При этом существует серьезная угроза появления новых пандемических штаммов для различных вирусов. Вакцинация способна предотвратить инфекцию, однако быстрая мутация вирусов снижает эффективность вакцин и требует достаточно длительного времени на разработку новых вариантов. В связи с этим актуальной становится задача создания противовирусных лекарственных препаратов, воздействующих на различные стадии жизненного цикла вирусов. Поиск таких препаратов требует поиска новых возможных мишеней как внутри инфицированных клеток, так и на поверхности самих вирусов.

В нашей работе мы показываем, как можно комбинировать различные биофизические методы и подходы для установления структуры и функции различных вирусных белков, а поиска потенциальных молекул с противовирусной активностью. На примере вируса гриппа А мы продемонстрировали, что исследование слияния одиночным вирусом с модельными липидными мембранами с помощью флуоресцентной микроскопии в сочетании с компьютерным молекулярным моделированием доказывает активность противовирусного препарата Триазавирин и его производных по отношению к стадии проникновения вируса в клетку, а также предсказали оптимальные модификации лекарственной молекулы для увеличения ее эффективности. Используя методы малоуглового рентгеновского рассеяния, атомной силовой микроскопии в сочетании с молекулярным моделированием мы показали функциональную активность матриксного белка М1 вируса гриппа А, нашли его активный центр и предсказали группу молекул с потенциальной противовирусной активностью. В целом, наш комплексный подход позволяет не только устанавливать механизмы действия для противовирусных препаратов, но и осуществлять поиск новых перспективных молекул.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 20-54-14006.

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ ЗАРЯЖЕННЫХ ГРУПП НА СВОЙСТВА СЕНСИБИЛИЗАТОРОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Березин Д.Б.,^а Кустов А.В.,^б Моршнева Ф.К.,^б Кукушкина Н.В.,^б Шухто О.В.,^б Кустова Т.В.,^а
Койфман М.О.,^а Белых Д.В.,^в Зорин В.П.,^г Зорина Т.Е.,^г Лялякина Е.В.,^д Абрамова О.Б.^е

^аНИИ макрогетероциклов, Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, Российская Федерация, Иваново, Шереметевский пр-т, 7
E-mail: berezin@isuct.ru

^б Объединенный физико-химический центр растворов, Институт химии растворов им. Г.А.
Крестова РАН, 153045, Российская Федерация, Иваново, ул. Академическая, 1

^в Институт химии ФИЦ Коми научного центра Уральского отделения РАН, 167000, Российская
Федерация, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

^г НИЛ биофизики и биотехнологии, Белорусский государственный университет, 220030, Республика
Беларусь, Минск, пр-т Независимости, 4

^д ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», г. Иваново, Россия

^е ФГБУ «Медико-радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» - филиал ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

Последние исследования показывают, что метод фотодинамической терапии онкологических (ФДТ) и локализованных инфекционных (АФДТ) заболеваний за почти полвека клинического использования далеко не исчерпал свой потенциал и может применяться как индивидуально, так и в комплексе с другими методиками лечения¹⁻⁴. При этом сам фотосенсибилизатор (ФС) может выступать не только источником активных форм кислорода (ФДТ) и средством визуализации опухоли (фотодиагностика), но и сочетать фотоинактивирующую способность со свойствами препарата для фототермии, химио- или радиотерапии.

Водорастворимость/гидрофильность ФС обеспечивается наличием в составе его молекулы малотоксичных групп ионной или неионогенной природы. Подавляющее большинство ФС, применяемых к настоящему времени в клинической практике, относится к анионным соединениям^{5,6}. Вместе с тем, известно, что некоторые ФС, несущие катионные группы, обладают рядом преимуществ, например, более высокой степенью универсальности действия препаратов, эффективно, в отличие от анионных ФС, инактивирующих не только онкологические клетки, но и антибиотикорезистентные патогенные бактерии (АФДТ)⁷⁻⁹.

В настоящем докладе проводится широкий сравнительный анализ физико-химических и биологических свойств катионных и анионных полусинтетических ФС хлоринового типа, которые определяют степень эффективности соединений как противоопухолевых и антимикробных препаратов. Рассматриваются особенности связывания ФС с носителями, механизмы их транспорта и накопления в очаге заболевания, фотоинактивирующая способность соединений в отношении опухолевых клеток и бактериальных патогенов *in vitro* и *in vivo*.

Литература

1. Algorri J.F., Ochoa M., Roldán-Varona P. et al. *Cancers*, 2021, **13**, 4447.
2. Koifman O.I., Ageeva T.A., Kuzmina N.S. et al. *Macroheterocycles*, 2022, **15**, 207.
3. Otvagin V.F., Kuzmina N.S., Kudriashova E.S. et al. *J. Med. Chem.* 2022, **65**, 1695.
4. Grin M., Suvorov N., Ostroverkhov P. et al. *Biophys. Rev.*, 2022, **14**, 941.
5. Kim T.E., Chang J.E. *Pharmaceutics*, 2023, **15**, 2257.
6. Kustov A.V., Smirnova N.L., Morshnev Ph.K. et al. *J. Clin. Med.* 2022, **11**, 233.
7. Kollar, J., Machacek, M., Halaskova M. et al. *J. Med. Chem.*, 2020, **63**, 7616.
8. Saenz C., Ethirajan M., Tracy E. et al. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 2022, **227**, 112375.
9. Kustov A.V., Berezin D.B., Zorin V.P. et al. *Pharmaceutics*, 2023, **15**, 61.

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации, тема № FZZW-2023-0009.

ПРОЕКТИРОВАНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛИПИДОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФАРМПРЕПАРАТОВ

[Болдырев И.А.](#)

*Руководитель центра химико-фармацевтических разработок
Института физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина
Российской академии наук
i_boldyrev@mail.ru*

Фармпрепараты на основе липидов объединяют в себе такие разные по назначению препараты как сурфактанты легкого, гепатопротекторы, эмульгаторы не растворимых в воде лекарственных средств, контрастирующие агенты для ультразвуковой диагностики, липиды для доставки РНК и липиды для формирования бислойных мембран. Особенность, которую необходимо учитывать при создании фармпрепаратов на основе липидов, состоит в том, что даже небольшие изменения структуры индивидуальной молекулы липида имеют огромное влияние на структуру и свойства конечного супрамолекулярного агрегата, например липидной наночастицы.

В докладе рассказывается о том, как проектировать липидные молекулы для выполнения различных функций, какие особенности строения липидных молекул нужны для создания фармпрепаратов различных групп, от контрастирующих агентов для ультразвуковой диагностики до липидных наночастиц для доставки РНК.

ПРЕДСКАЗАНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ИНДЕКСА СЕЛЕКТИВНОСТИ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА ШТАММА А/Н1N1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛАССИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

Борисевич С.С.,^{а,б} Егоров А.Д.,^б Горохов Я.В., Кузнецов М.М.^а

^а *Институт интеллектуальных кибернетических систем НИЯУ МИФИ, 115409, Москва, Каширское ш., 31, e-mail: SSBorisevich@mephi.ru*

^б *ФГБНУ Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450054, Уфа, пр. Октября, 71*

Квинтэссенцией применения любых вычислительных методов в области медицинской химии является создание прогностических моделей, позволяющих, с одной стороны, предсказать значение заданной биологической активности соединений предвосхищая стадии синтеза и экспериментов *in vitro* (*in vivo*), а с другой стороны – предоставить исследователям информацию о структуре потенциально новых молекул с заданными свойствами. Кажется, что в обоих случаях не обойтись без искусственного интеллекта (ИИ) и методов машинного обучения (МО). В рамках данной работы были использованы классические модели МО для предсказания противовирусной активности в отношении вируса гриппа штамма А/Н1N1 малых органических молекул. База данных соединений была собрана путем анализа данных, представленных в базе ChEMBL и в некоторых новых публикациях 2022 – 2024 года. В результате из 36 тысяч соединений были отобраны 1613 структур с данными значений IC₅₀ (ингибирующая активность соединений в отношении вируса гриппа штамма А/Н1N1 – МТТ-тест), CC₅₀ (цитотоксичность в отношении линии клеток MDCK) и индекса селективности (SI – отношение CC₅₀ к IC₅₀). Для решения задачи бинарной классификации по значению SI были использованы классические методы МО, такие как логистическая регрессия, случайный лес, категориальный бустинг. В качестве границы для разделения двух классов было выбрано значение SI равное 8. Соединения у которых значение SI больше 8 могут быть рассмотрены в качестве перспективных с фармакологической точки зрения. В зависимости от используемых методов МО, точность предсказания составила от 59 до 79%. На рисунке 1 представлены структуры, выбранные случайным образом из тестовой выборки, в которые вошли молекулы из базы данных ChEMBL и публикаций^{1,2}. Результаты предсказаний находятся в согласии с экспериментальными данными.

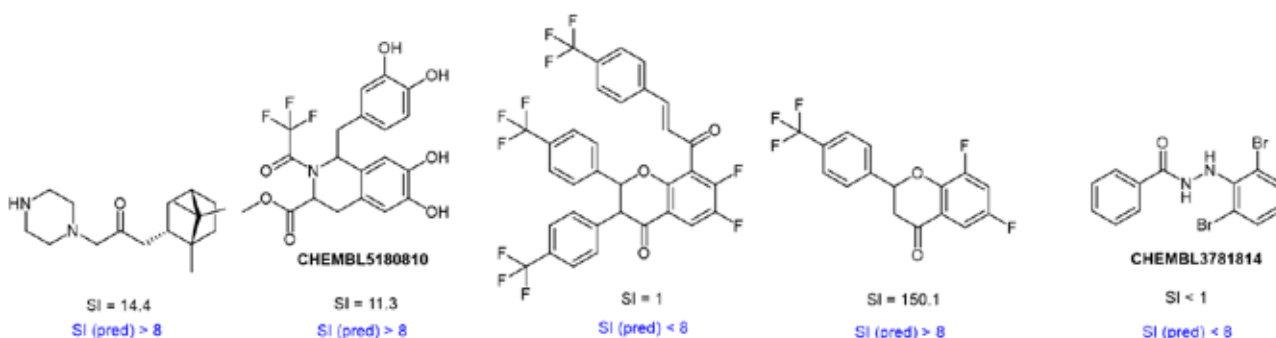


Рисунок 1. Результат решения задачи бинарной классификации ($SI > 8$) методом случайного леса.

Литература

1. A.S. Sokolova et al *MedChemComm*, 2017, **8**, 960-963.
2. Ссылка на вторую статью.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ: ОТ АКТИВАЦИИ ИММУНОГЕННЫХ ПУТЕЙ КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ ДО СОЗДАНИЯ ПРОТИВОГЛИОМНЫХ ДЕНДРИТНОКЛЕТОЧНЫХ ВАКЦИН

[Ведунова М.В.](#), Мищенко Т.А., Балалаева И.А., Крысько Д.В.

*Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Россия, Нижний Новгород, проспект Гагарина 23
Mvedunova@yandex.ru*

Глиомы являются наиболее агрессивным видом опухолей головного мозга, которые, согласно статистическим данным, сохраняют лидирующие позиции по высокому уровню смертности и неутешительным прогнозам для пациентов. Ключевым стратегическим направлением повышения эффективности лечения глиом является поиск эффективных способов индукции иммуногенной клеточной смерти вследствие воздействия терапевтического агента с последующим формированием стойкого адаптивного противоопухолевого иммунного ответа, что, в свою очередь, является залогом тотального уничтожения опухоли и нивелирования рисков образования вторичных опухолей и метастазов. К настоящему времени известно нескольких видов клеточной смерти с доказанным иммуногенными свойствами (апоптоз, некроптоз), однако для глиом сохраняется риск развития резистентности, что определяет уход опухолевых клеток из-под иммунологического контроля и устойчивость к терапии. Поэтому сохраняется необходимость поиска альтернативных форм клеточной смерти, обладающих иммуногенными свойствами, посредством индукции которых можно добиться эффективного уничтожения опухоли.

В настоящей работе проведено комплексное исследование иммуногенного потенциала фотодинамической терапии (ФДТ) на основе фотосенсибилизатора порфиринового (тетрапиррольного) ряда фотосенс (Неопик, Россия) в отношении клеток глиомы *in vitro* и *in vivo*.

Нами показано, что подобранные режимы воздействия фотосенс-ФДТ обеспечивают эффективную гибель клеток глиомы мыши GL261 как по пути апоптоза, так и ферроптоза, недавно открытой железо-зависимой формы регулируемого некроза. Индукция смешенного вида клеточной гибели обеспечивало эффективный выход ключевых маркеров иммуногенной клеточной смерти (кальретикулин, амфотерин, АТФ), которые способствовали активации фагоцитирующей активности и фенотипическому созреванию антигенпрезентирующих клеток (дендритных клеток) *in vitro*. Появление маркеров созревания дендритных клеток (CD40, CD80, CD86) в присутствии индуцированных фотосенс-ФДТ клетками глиомы свидетельствует о высоком потенциале дальнейшей активации других представителей клеток иммунной системы (Т-клеток), отвечающих за формирование противоопухолевого иммунного ответа и стойкой иммунологической памяти.

На основе лизатов клеток глиомы GL261, индуцированных фотосенс-ФДТ, нами были созданы дендритно-клеточные вакцины, которые при применении в профилактическом режиме на животной модели глиомы снижали интенсивность роста опухоли в ткани головного мозга и развитие неврологического дефицита у мышей, значимо повышая выживаемость и продолжительность жизни экспериментальных животных. Установленная высокая противоопухолевая эффективность применения дендритноклеточных вакцин на основе иммуногенных лизатов опухолевых клеток открывает новые перспективы в иммунотерапии глиом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект №22-15-00376.

НАДФН-ОКСИДАЗА КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Винокуров А.Ю., Погонялова М.Ю., Виривская Е.В., Абрамов А.Ю.

*Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95
vinokurovayu@oreluniver.ru*

По официальной статистике [1], с эндометриозом сталкивается около 10% женщин в возрасте от 15 лет, однако при этом не учитывается случаи бессимптомного протекания патологии [2]. Наиболее распространенная для объяснения причин развития патологии теория ретроградной менструации [3] дополнена рядом факторов, объясняющих происходящее при этом аномальное развитие клеток эндометрия (повышенная продукция активных форм кислорода (АФК) и способность клеток к адгезии и инвазии, стимулирование ангиогенеза, десинхронизация выработки половых гормонов). Применяемые терапевтические стратегии обеспечивают лишь симптоматическое лечение, целью которого является купирование болевых синдромов. При отсутствии положительно динамики используют хирургическое вмешательство. Высокая частота рецидивов (в течение 30-36 месяцев половине пациенток проводят повторную операцию [4]) свидетельствует о недостаточном понимании первопричин патологии, что не позволяет выявить перспективные фармакологические мишени.

Проводимые в лаборатории клеточной физиологии и патологии ОГУ имени И.С. Тургенева исследования на клеточных культурах, полученных от пациенток с различными видами генитального эндометриоза, свидетельствуют о наличии серьезной дисфункции митохондрий, заключающейся в блокировании работы комплекса I дыхательной цепи и работой F0F1-АТФ-синтазы в инверсном режиме, на фоне значительного увеличения скорости образования АФК. Эти изменения носят системный характер и обнаруживаются не только в тканях локализации патологии (в частности, в клетках, выделенных из образцов аспирата полости матки при аденомиозе или эндометриозе яичников). Гиперпродукция АФК имеет цитозольную локализацию и снижается до сопоставимых с контролем значений при использовании ингибиторов ферментов семейства НАДФН-оксидаз – гидрохлорида 4-(2-аминоэтил)-бензолсульфонилфторида и хлорида дифениленйодония. Применение указанных соединений приводит к восстановлению функции митохондрий, что свидетельствует о взаимосвязи внутриклеточных патологических процессов и позволяют рассматривать регулирование активности НАДФН-оксидазы в качестве перспективного способа лечения эндометриоза.

Литература

1. Эндометриоз // Сайт всемирной организации здравоохранения. – 2023. – 24 марта [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis> (дата обращения: 20.04.2024).
2. Shafir A.L., Farland L.V., Shah D.K., et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2018. – Vol. 51. – P. 1-15.
3. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity // American journal of obstetrics and gynecology. – 1927. – Vol. 14. – P. 422-425.
4. Nirgianakis K., Ma L., McKinnon B., Mueller M.D. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 496.

ЛИПОСОМЫ С ЛИПОФИЛЬНЫМИ ПРОЛЕКАРСТВАМИ В ЛИПИДНОМ БИСЛОЕ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С КОМПОНЕНТАМИ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА

[Водовозова Е.Л.](#)

*ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова
РАН, Москва, 117997
e-mail: elvod@lipids.ibch.ru*

При введении в кровоток наноразмерные частицы, в том числе липосомы, мгновенно покрываются белками и их комплексами с липидами, формируется так называемая белковая корона, которая фактически является первым физиологическим барьером на пути к целевым тканям и клеткам. Корона модифицирует поверхность наноносителя, определяет его поведение в кровотоке и, в конечном счете, фармакокинетику и биораспределение инкапсулированного лекарства. В свою очередь, структура белковой короны определяется физико-химическими свойствами поверхности самой системы доставки лекарств. Нашей задачей стало создание липосомальных препаратов липофильных пролекарств, обладающих противоопухолевой и/или противовоспалительной активностью, изучение их взаимодействий с клетками кровеносного русла и влияния на этот процесс белковой короны, формирующейся в плазме крови. Результаты протеомного анализа и иммуноблоттинга липосом-белковых комплексов, полученных *ex vivo* в пулированной плазме человека, свидетельствуют о существенных различиях между липосомами различного состава. Показано в культурах клеток человека, что белковая корона замедляет накопление липосом моноцитами и эндотелиоцитами и снижает его уровень. При наличии адресного лиганда на поверхности липосом, белковая корона экранирует его и ослабляет эффективность специфического взаимодействия с рецептором. Показано влияние липосом-белковых комплексов на выработку провоспалительных цитокинов первичными моноцитами.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 21-74-20177.

ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА: ОТ МИЦЕЛЛ К МОДИФИЦИРОВАННЫМ ЛИПИДНЫМ НАНОКОНТЕЙНЕРАМ

**Гайнанова Г.А.,^{а,б} Васильева Л.А.,^а Каримова Т.Р.,^а Валеева Ф.Г.,^а Кузнецов Д.М.,^а
Бахтияров Д.И.,^б Волошина А.Д.,^а Галкина И.В.,^б Петров К.А.,^а Захарова Л.Я.,^а Синяшин О.Г.^а**

*^аИнститут органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр
РАН, 420088, Казань, ул. Академика Арбузова, 8
e-mail: ggulnara@bk.ru*

*^бКазанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова,
420008, Казань, ул. Кремлевская, 18*

Увеличение эффективности лекарственных средств может быть достигнуто либо за счет получения новых соединений с определенным спектром действия, либо за счет формирования наноразмерных систем доставки для существующих активных фармсубстанций. В физической, коллоидной и супрамолекулярной химии особое место занимают поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые при достижении определенной концентрации формируют в растворе агрегаты, способные солубилизовать гидрофобные спектральные зонды, красители, лекарства. Относительно новым, но перспективным направлением является модификация липосом катионными и неионными ПАВ. Поэтому цель настоящей работы – установление факторов, определяющих агрегационную и функциональную активность катионных ПАВ, их влияние на свойства липосомальной платформы, для целенаправленного дизайна наноконтейнеров с улучшенной способностью преодолевать биологические барьеры. Работа сфокусирована на создании модифицированных наноконтейнеров нового поколения для интраназальной терапии болезни Альцгеймера, одного из заболеваний с тяжелыми социальными и экономическими последствиями.

На первом этапе работы в рамках алгоритма «синтез – самоорганизация – функциональная активность» проведена комплексная оценка свойств катионных ПАВ с определением значений критической концентрации мицеллообразования, солубилизационной емкости, антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов. Полученные количественные показатели формируют информационную базу для разработки модифицированных липосом.

На втором этапе работы получены липосомы для комбинированной загрузки донепезила гидрохлорида (холинергическая гипотеза, объясняющая патогенез болезни Альцгеймера) в сочетании с антиоксидантом (гипотеза о роли митохондриальной дисфункции в патогенезе болезни Альцгеймера) для интраназального введения. Сформированы оптимизированные по составу мультитаргетные наноконтейнеры, модифицированные катионными ПАВ с аммониевой, фосфониевой и изотиурониевой головными группами. Свойства полученных везикулярных наноконтейнеров охарактеризованы методами динамического и электрофоретического рассеяния света, просвечивающей электронной микроскопии. На трансгенных мышах с моделью болезни Альцгеймера проведена оценка когнитивных функций и уровня амилоидных отложений в головном мозге при интраназальном введении донепезила гидрохлорида и α -токоферола в модифицированных липосомах.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 24-13-00301.

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) НА ОСНОВЕ 1,10-ФЕНАНТРОЛИНА / 2,2'-БИПИРИДИНА – КАНДИДАТНЫХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

[Голубева Ю.А.](#),^а Ключова Л.С.,^б Лидер Е.В.^а

^аИнститут неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН,
630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева 3
e-mail: yu@golubeva1995.ru

^бФедерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины,
630060, Новосибирск, ул. Тимакова 2/12

В последнее время все больший интерес вызывает возможность использования координационных соединений переходных металлов в качестве потенциальных терапевтических агентов. Комплексы меди на основе 2,2'-бипиридина / 1,10-фенантролина и различных N, O, S-донорных лигандов проявляют цитотоксические свойства^{1,2}, в связи с чем могут являться стартовой платформой для создания противоопухолевых препаратов. В рамках данной работы получены и охарактеризованы разнолигандные комплексы меди(II) с азотсодержащими гетероциклами (производными 1,10-фенантролина / 2,2'-бипиридина (L^{N-N}) и тетразола (5-метилтетразол (HL^1), 5-фенилтетразол (HL^2), 5-бензилтетразол (HL^3), 5-(4-хлорфенил)тетразол (HL^4)). По данным рентгеноструктурного анализа синтезированные комплексы $[Cu(L^{N-N})(L^{1-4})_2]_n$ имеют биядерное или полимерное строение за счет мостиковой функции производных тетразола.

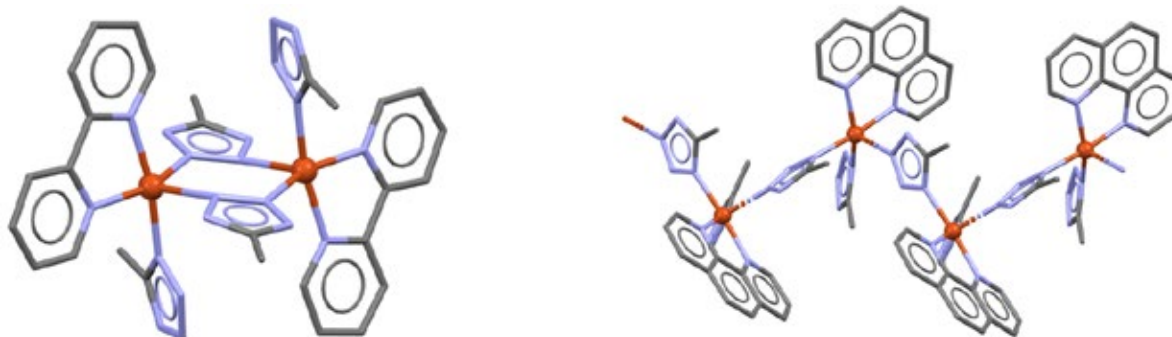


Рисунок 1. Структуры комплексов меди(II) на основе 5-метилтетразола $[Cu(L^{N-N})(L^1)_2]_n$

Цитотоксическая активность комплексов исследована *in vitro* на нескольких опухолевых и неопухолевых клеточных линиях человека (2D и 3D модели клеток) методом двойного окрашивания Hoechst / пропидий йодидом с помощью прибора IN Cell Analyzer 2200. Показано, что соединения обладают выраженными цитотоксическими свойствами в микромолярном диапазоне концентраций. Селективность действия по отношению к опухолевым клеткам обнаружена для нескольких комплексов на основе 1,10-фенантролин-5,6-диона $[Cu(\text{phen})](L^2/L^4)_2$ и 2,2'-бипиридина $[Cu(\text{bipy})](L^2/L^3)_2$, индексы селективности для них варьируются от 3 до 9. Для соединений-лидеров исследованы возможные механизмы действия, а также проведена оценка острой токсичности *in vivo* на белых лабораторных мышах.

Литература

1. Голубева Ю.А., Лидер Е.В. *Журнал структурной химии*, 2024, **65**, 127778.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 20-73-10207.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ СТИМУЛИРОВАНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОЖИ, НЕРВНОЙ И КОСТНОЙ ТКАНЕЙ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Грабовский С.А.,^а Валиуллин Л.Р.,^б Набатов А.А.,^в Рагинов И.С.,^г Егоров В.И.^д

*^аУфимский институт химии УФИЦ РАН, 450054, Уфа, пр. Октября 71,
e-mail: stas_g@anrb.ru*

*^бФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности»,
422701, Казань, Научный городок 2*

^вКазанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Казань, Кремлевская 18

^гКазанский государственный медицинский университет, 420012, Казань, Бутлерова, 49

^дКазанский государственный аграрный университет, 420015, Казань, К. Маркса, 65

Год за годом в мире миллионы травм вызывают повреждения костной и нервной ткани, требующие хирургического вмешательства. Однако до сих пор не существует общепризнанных лекарств, стимулирующих регенерацию тканей после травм. Это направление остается крайне актуальным и требует срочных исследований. Успех в этой области может значительно снизить осложнения после травм и ускорить процесс реабилитации.

Определены молекулярно-клеточные механизмы стимулирующего влияния новых производных пиримидина. Изучение влияния соединения комплекса включения 1,3-диметил-5-карбоксиурацила (РГ2) и ксимедона (КМ) на регенерацию эпителиальной ткани проводили на 40 белых крысах-самцах. Была использована модель ожоговой травмы кожи (первая группа без дополнительной обработки; вторая группа - препарат РГ2, третьей – препарат сравнения ксимедон). Лечение раневой поверхности животных проводили в течение 15 суток. Установлено, что стимулирующий эффект лекарственного соединения РГ2 и КМ на регенерацию эпидермиса кожи опосредован усилением экспрессии P2Y12 и P2X1 в кератиноцитах.

Изучение влияния лекарственного соединения РГ2 на регенерацию нервной ткани проводили на крысах. По результатам исследований посттравматической регенерации нервной ткани установлено, что к 15 суткам после травмы количество S100 позитивных (швановских клеток) значительно возрастает под влиянием РГ2 и КМ. В спинномозговом узле L4 выявлена позитивная иммуногистохимическая реакция с P2Y1 в контрольной группе и у животных, получавших РГ2, только в клетках-сателлитах окружающих большие нейроны. В животных, получавших КМ, P2Y1 также выявлен в малых нейронах. Стимулирующий эффект на посттравматическую регенерацию периферического нерва лекарственного соединения РГ2 и КМ опосредован стимуляцией в чувствительных нейронах экспрессии P2Y6 рецепторов.

Проведено экспериментальное исследование влияния лекарственного соединения РГ2 на регенерацию костной ткани на козах. Оценка эффективности включала рентгенологическое исследование, иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD68 и Ki67, а также морфометрическую оценку заполнения дефекта костной тканью. Все животные показали заживление дефекта без переломов. Рентгенологические изменения не обнаружены. Иммуногистохимическое исследование показало увеличение количества пролиферирующих клеток и остеокластов под влиянием РГ2. Морфометрические данные указывают на ускоренное заживление дефекта костной ткани под влиянием как РГ2. Препарат стимулируют дифференцировку мезенхимальных клеток и ускоряют процесс регенерации костной ткани.

Таким образом, исследования подтверждают перспективы применения лекарственного соединения РГ2 в фармакологии для стимулирования процессов регенерации кожи, нервной и костной тканей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 16-15-00141 и гос. задания № 122031400201-0.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ КАРБОРАНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ БИМОЛЕКУЛ

[Груздев Д.А.](#),^а Телегина А.А.,^а Чулаков Е.Н.,^а Вахрушев А.В.,^а Левит Г.Л.,^а
Ольшевская В.А.,^б Разумов И.А.,^в Краснов В.П.^а

^аИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620108, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20,
e-mail: gruzdev-da@ios.uran.ru

^бИнститут элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
119334, Москва, ул. Вавилова, 28

^вИнститут цитологии и генетики СО РАН,
630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10

Молекулы 1,2-дикарба-клозо-додекаборана и 7,8-дикарба-нидо-ундекаборана (карборанов) имеют полиэдрическое строение, содержат десять или девять атомов бора и отличаются высокой стабильностью. Важнейшими направлениями использования производных карборанов является создание препаратов для бор-нейтронозахватной терапии опухолей, модуляторов различных рецепторов и противомикробных агентов.

Мы разработали методы получения ряда клозо- и нидо-карбораносодержащих производных аминокислот, коротких пептидов, биотина, фолиевой кислоты и аденина (рис. 1), основанные на реакциях конденсации, нуклеофильного замещения галогена, а также специфических приемах функционализации карборанов [1-4].

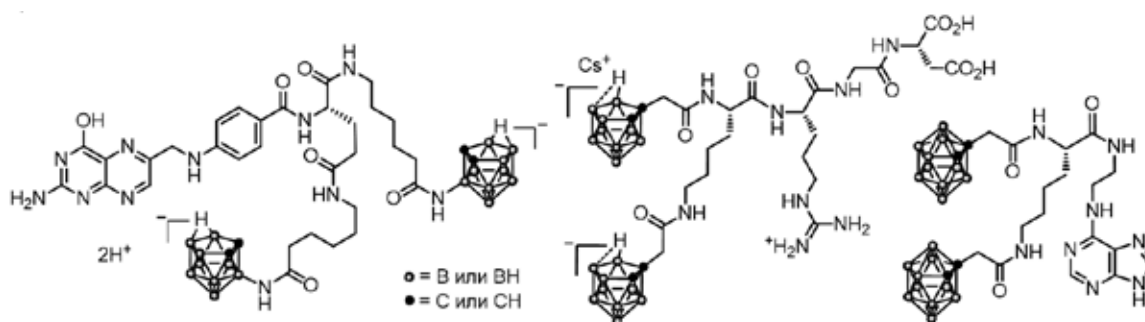


Рисунок 1. Некоторые карбораносодержащие производные природных молекул

Установлено, что некоторые производные нидо-карборана обладают низкой цитотоксичностью, и уровень их накопления опухолевыми клетками (глиобластома человека U87 MG, карцинома простаты человека DU-145) значительно превосходит данный показатель для фибробластов человека (*in vitro*). Тестирование соединения-лидера на мышцах линии SCID с привитой глиобластомой U87 MG показало, что индекс распределения «опухоль–кровь» и «опухоль–мозг» через 24 ч после внутрибрюшинного введения составлял 1,5 и 40 соответственно; наибольшее накопление препарата наблюдалось в почках и печени.

Обнаружено, что некоторые производные нидо-карборана обладают существенной активностью в отношении вируса герпеса простого 1 типа.

Литература

- Gruzdev D.A., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. *Coord. Chem. Rev.*, 2021, **433**, 213753.
- Gruzdev D.A., Telegina A.A., Levit G.L. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, **23**, 13726.
- Gruzdev D.A., Chulakov E.N., Levit G.L., Krasnov V.P. *Tetrahedron Lett.*, 2023, **127**, 154686.
- Gruzdev D.A., Vakhrushev A.V., Demin A.M. et al. *J. Organomet. Chem.*, 2024, **1008**, 123052.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 21-73-10073.

НОВЫЕ ЛИГАНДЫ УБИКВИТИН-ЛИГАЗЫ ЦЕРЕБЛОН ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ПРОТЕОСОМНОЙ ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКОВ

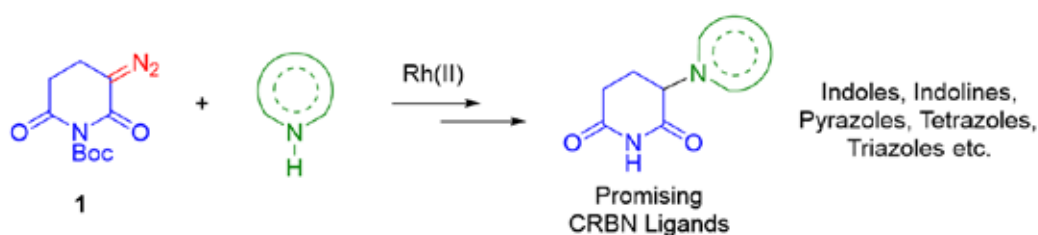
Дарьин Д.В.,^a Кантин Г.П.,^a Бунев^{a,б} А.С., Калинин С.А.,^a

^a Санкт-Петербургский Государственный Университет,
198504, г. Петергоф, Университетский проспект, 26

^б Тольяттинский Государственный Университет,
445020, Россия, г. Тольятти, ул. Белорусская, 14.

email: d.dar'in.spbu.ru

Направленная протеосомная деградация – это новое и крайне перспективное направление в фармакологии, основанное на способности убиквитин-лигаз направлять белки на деградацию посредством присоединения к ним убиквитиновой метки. Инструмент – гетеробифункциональная химерная молекула (PROTAC), состоящая из лиганда для целевого белка, линкера и лиганда для убиквитин-лигазы, чаще всего цереблona. В настоящий момент на стадии клинических испытаний находятся десятки таких молекул и, что примечательно, основная оптимизация в ходе их дизайна сфокусирована на линкере и лиганде для целевого белка. В качестве лиганда цереблona стандартно используются талидомид или его ближайшие аналоги. Наше исследование посвящено оптимизации фрагмента, связывающегося с убиквитин-лигазой, что особенно актуально в контексте известных токсических эффектов талидомида. В качестве эффективного инструмента для формирования потенциальных лигандов цереблona нами был разработан диазореагент **1**, способный вступать в реакцию внедрения в связи X-H различных субстратов, включая NH-гетероциклы (схема 1). [1]



В частности, нами был синтезирован бензотриазольный аналог талидомида. Оказалось, что биоизостерная замена фталимидного фрагмента на бензотриазольный положительно сказалась, как на аффинности к цереблону, так и на физикохимических и цитотоксических свойствах нового лиганда. На основании новых лигандов цереблona были получены химерные молекулы PROTAC, проявляющие высокую активность в отношении целевых раковых клеточных культур.

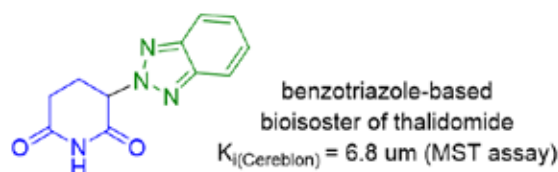


Рисунок 1. Структура бензотриазольного аналога талидомида.

Литература

1. Kantin, G. et al Beilstein J. Org. Chem. 2023, 19, 1841–1848.
2. Cichero, E. et al Pharmaceuticals 2023, 16(11), 1632.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 22-13-00005)

Way2Drug: ОТ БОЛЬШИХ ДАННЫХ К ЕДИНИЧНЫМ МОЛЕКУЛАМ

Дружиловский Д.С.

*^aНаучно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, Погодинская ул., 10, стр. 8,
e-mail: dmitry.druzhilovsky@ibmc.msk.ru*

Мы живем в эпоху генерации обширных данных, связанных с физико-химическими, биохимическими и фармакотерапевтическими аспектами медицинской практики, направленной на поддержание и улучшение жизнеспособности человека в окружающей среде. Развитие новых технологий в области анализа заболеваний человека и связанных с этим патологических процессов, путей лечения и профилактики, проводимого в различных странах мира, ежедневно дает нам огромный массив разрозненных и мультидисциплинарных данных. Такие данные требуют последующей классификации, нормализации и специальной обработки, с целью формирования на их основе новых знаний для, не только выявления эффективных фармакотерапевтических подходов к уже известным заболеваниям, но и определения протоколов предупреждения новых биогенных угроз.

Уроки вынесенные с учетом происхождения, развития и течения общемировых пандемий доказывают необходимость открытости и консолидации имеющихся и вновь создаваемых массивов биомедицинских данных в мультидисциплинарной предметной области. Однако следует отметить, что часто имеющая место разобщенность в анализируемых данных обусловлена не столько дистанцией между специалистами в разных странах, сколько материально-техническими возможностями в данный конкретный момент времени. Режим временной изоляции во время недавней пандемии, вызвал острую необходимость для специалистов каждой отдельной страны с использованием имеющегося научного потенциала и предыдущих наработок в области создания лекарств разрабатывать собственные подходы для противодействия как самому COVID-19, так и сопутствующим ему заболеваниям, порой не отвечающим на применение традиционных методов лечения. Такие подходы привели к появлению на разрозненных пандемией фармацевтических рынках различных препаратов и методов лечения, порой несопоставимых между собой ни с точки зрения фармакотерапевтического потенциала, ни с точки зрения научной базы для оценки возможностей дальнейшего развития предложенных подходов к лечению.

Принимая во внимание всю сложность и разнообразие биомедицинских данных о лекарственных соединениях, как новый этап развития портала Way2Drug (<https://way2drug.com>), 30 лет назад позволявшего только оценивать спектры биологической активности новых химических соединений, а сегодня, в частности, содержащего информационно-вычислительную платформу АнтиCOVID-19 для поддержки российских ученых в области оценки фармакотерапевтического потенциала доступного к синтезу химического пространства против SARS-CoV2 (<https://www.way2drug.com/anticovidinfo>), мы создали базу данных WWAD (World-Wide Approved Drugs, <https://www.way2drug.com/wwad/>) о разрешенных к клиническому применению в 71 стране мира лекарственных средствах. Создание WWAD, как отражение общемировых достижений в области открытия лекарств с использованием малых химических молекул, позволяет оценить предлагаемые нами подходы в био- и хемоинформатике, как процесс перехода от многомиллиардных репозиториях с химическими и биологическими данными к единичным молекулам, в совокупности обладающих комплексом характеристик, отвечающих понятию лекарства, которое может быть одобрено регуляторными органами в настоящее время.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 годы) (№ 122022800499-5).

ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ БОРСОДЕРЖАЩИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА

[Друзина А.А.](#), Дударова Н.В., Сиваев И.Б., Брегадзе В.И.

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии Наук,
119334, Москва, Вавилова 28/1,
e-mail: ilinova_anna@mail.ru*

В настоящее время в связи с распространенностью раковых заболеваний актуальной задачей является создание новых эффективных препаратов для их терапии. Одним из перспективных методов лечения опухолей представляется бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) рака. Этот метод основан на селективном накоплении в раковых клетках изотопа ^{10}B и последующей обработке их потоком тепловых нейтронов, что позволяет селективно разрушать клетки опухоли, не затрагивая окружающую здоровую ткань. Успешное лечение опухолей с помощью БНЗТ требует селективной доставки борной компоненты в раковые клетки. Одним из способов решения этой проблемы является присоединение борсодержащих фрагментов к различным биологически активным молекулам, которые способны доставлять соединения бора в опухоль. В докладе будут представлены принципы БНЗТ и основные борсодержащие биологически активные соединения, используемые в клинике¹, в том числе новые борсодержащие аминокислоты, а также наши недавние результаты по получению и дизайну различных конъюгатов полиэдрических гидридов бора с акридином², куркумином³ и холестерином⁴ (Рисунок 1).

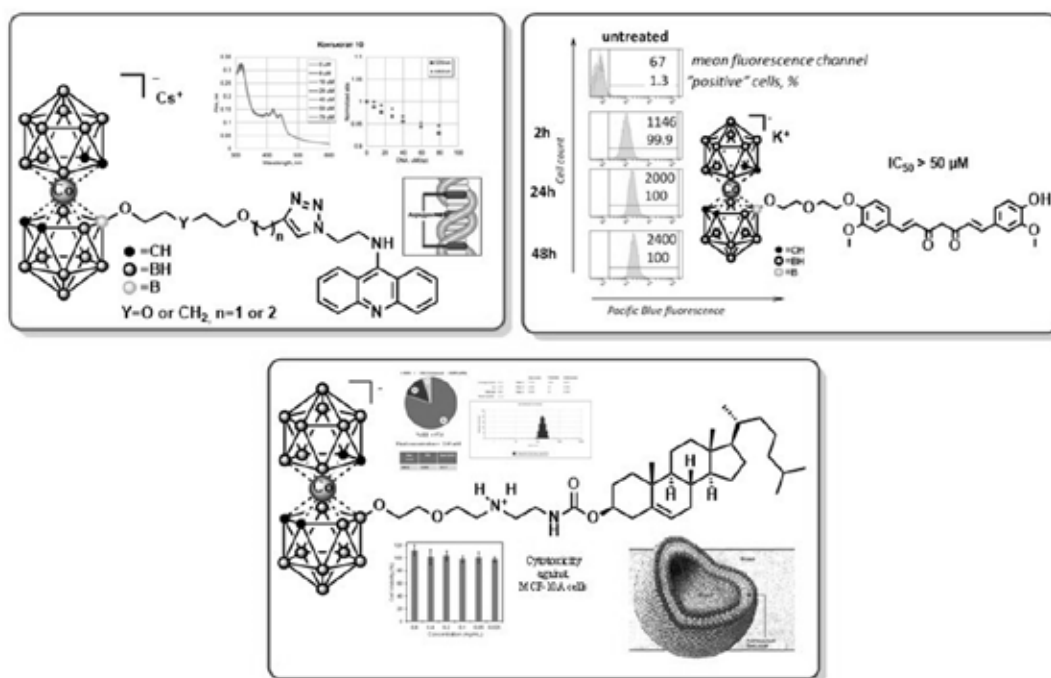


Рисунок 1. Борсодержащие акридин, куркумин и холестерин.

Синтез биологически активных соединений как потенциальных БНЗТ-агентов осуществлялся преимущественно с помощью Cu(I) -катализируемой реакции 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения алкинов к азидам и реакции раскрытия циклических оксониевых производных полиэдрических гидридов бора различными нуклеофилами.

Литература:

1. Raitano A., Martin T., Zhang C., et al. *J. Med. Chem.* 2023, **66**, 13809.
2. Druzina A., Dudarova N., Ananyev I., et al., *Molecules* 2023, **28**, 6636.
3. Dezhenkova L., Druzina A., Yu. Volodina Yu., et al. *Molecules* 2022, **27**, 4658.
4. Dubey R., Sarkar A., Shen Z., et al. *J. Pharm. Sci.* 2021, **110**, 1365.

СУБФТАЛОЦИАНИНЫ БОРА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: СИНТЕЗ, ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И *IN VITRO* ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Дубинина Т.В.,^а Агранат А.С.,^а Еремеев Р.О.,^а Бурцев И.Д.,^б Шibaева А.В.,^б Сизов Л.Р.,^в Филатова Н.В.,^в Рыбкин А.Ю.,^в Кузьмин А.В.,^{б,г} Милаева Е.Р.^а

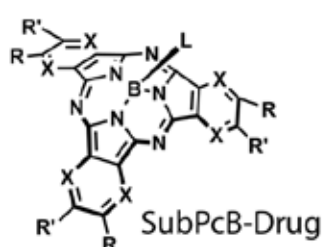
^аМГУ имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр.3, ГСП-1
e-mail: dubinina.t.vid@gmail.com

^б ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, д.4

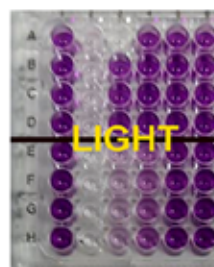
^в ФИЦ ПХФ и МХ РАН, 142432, Черноголовка, пр. Академика Семенова 1

^гМИФИ, 115409, Москва, Каширское шоссе, д. 31

Субфталоцианины бора (SubPcB), не склонные к агрегации, обладающие яркой флуоресценцией и высокими выходами генерации синглетного кислорода, являются перспективными фотосенсибилизаторами для фотодинамической терапии онкологических заболеваний. Одним из способов увеличения селективности и мультитаргетности действия является введение в фотосенсибилизатор физиологически активного вещества с собственной мишенью. В данной работе получена серия гибридных молекул состава «субфталоцианин-лекарство» (SubPcB-Drug), с различными периферическими заместителями. В качестве лекарств выбраны нестероидный противовоспалительный препарат – диклофенак и противораковый препарат с антиандрогенной активностью – абиратерон. Определены фотохимические характеристики фотосенсибилизаторов: квантовые выходы синглетного кислорода, кинетические параметры для триплетных состояний. С помощью конфокальной микроскопии показано преимущественное накопление субфталоцианинов в лизосомах.



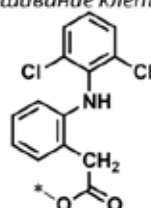
- 1: R = tBu, R' = H, X = CH, L = DCF;
- 2: R = R' = Ph, X = CH, L = DCF;
- 3: R = R' = PhO, X = CH, L = DCF;
- 4: R = R' = Ph, X = N, L = DCF;
- 5: R = R' = *p*-tBuC₆H₄, X = N, L = DCF;
- 6: R = R' = Ph, X = N, L = ABR;
- 7: R = R' = *p*-tBuC₆H₄, X = N, L = ABR



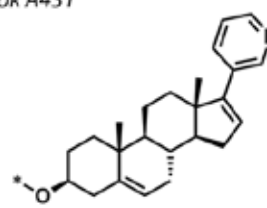
MTT-окрашивание клеток A431

Бенгальский розовый

tBuSubPcB-DCF



Диклофенак (DCF)



Абиратерон (ABR)

Наиболее перспективными свойствами обладает *трет*-бутил-замещенный субфталоцианин бора, содержащий диклофенак в качестве аксиального заместителя, который проявил низкую темную цитотоксичность ($IC_{50} > 30 \mu M$) и высокую фототоксичность ($IC_{50} = 0,4 \pm 0,1 \mu M$) по отношению к клеточной линии эпидермоидной карциномы A431. Это значение фототоксичности в ~5 раз превышает соответствующее значение для эталонного фотосенсибилизатора Бенгальского розового.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-63-00016.

РАЗРАБОТКА МОДЕЛЕЙ И ПОДХОДОВ ДЛЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК НА МЕДИЦИНСКИХ МАТЕРИАЛАХ НА ОСНОВЕ НАНОКРАСИТЕЛЕЙ

Евстигнеева С.С., Чумаков Д.С.

*Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов –
обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Федерального исследовательского центра
«Саратовский научный центр Российской академии наук»
410049, Россия, Саратов, просп. Энтузиастов, 13
e-mail: Stels20295@yandex.ru*

Высокая клиническая значимость бактериальных биопленок связана с их способностью вызывать инфекции, ассоциированные с медицинскими устройствами. Данные инфекции трудно поддаются лечению антибиотиками, что подчеркивает важность своевременного обнаружения биопленок. Нами были созданы различные модели биопленочных сообществ, которые могут быть использованы для тестирования диагностических систем. К разработанным нами моделям относятся биопленки на поверхности покровных стекол, стеклянных пробирок и урологических катетеров Фолея, а также модели раневых инфекций *in vitro*, состоящих из биопленок и фибробластов.

Полученные модели применялись нами для разработки способов селективного окрашивания биопленок и их визуализации с помощью флуоресцентных золотых нанокластеров (AuNCs). AuNCs представляют собой конгломераты атомов золота, стабилизированные различными органическими лигандами. Простота получения, а также уникальные фотофизические свойства позволяют AuNCs занимать нишу перспективных люминесцентных наноматериалов [1]. В литературе имеются сведения о том, что AuNCs могут использоваться для детекции бактериальных клеток [2], однако полностью отсутствуют данные об их применении для обнаружения биопленок.

В данной работе применялись два подхода для визуализации биопленок флуоресцентными AuNCs. В рамках первого подхода использовали пул различных AuNCs и оценивали их связывание с биопленками. Стабилизированные глутатионом AuNCs (GSH-AuNCs) способны селективно связываться с матриксом биопленок и сохранять при этом устойчивость к биодеградации. Были оптимизированы методы окрашивания биопленок водными растворами GSH-AuNCs. Второй подход заключался в биосинтезе GSH-AuNCs на клеточных стенках бактерий *in situ*, в результате которого клетки в составе биопленок формировали флуоресцентные метки. Были подобраны оптимальные условия получения биосинтетических GSH-AuNCs, окрашивающих бактерии.

Предложенные модели биопленок на различных субстратах и разработанные подходы для их визуализации на основе GSH-AuNCs характеризуются простотой, специфичностью и универсальностью. Подобные методы детекции позволят обнаруживать биопленки патогенных бактерий непосредственно на медицинских устройствах.

Литература

1. Khan I.M., Niazi S., Yue L., Zhang Y., Pasha I., Iqbal Khan M.K., Akhtar W., Mohsin A., Chughati M.F.J., Wang Z. *Talanta*, 2022, **241**, 123228.
2. Zheng Y., Wang X., Jiang H. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, **277**, 388-393.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-24-00246, <https://rscf.ru/project/23-24-00246>.

УНИВЕРСИТЕТСКИЕ РАБОТЫ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ: «ЗНАНИЕ САМО ПО СЕБЕ — СИЛА»

Зефирова О.Н., Зефиров Н.А., Нуриева Е.В., Мамаева А.В., Милаева Е.Р.,

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет, 119991,
Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
e-mail: olgaz@med.chem.msu.ru

В одной из работ, посвященной осмыслению задач и возможностей академической медицинской химии [1], авторы (в то время – сотрудники лаборатории органической химии Федерального технологического института Цюриха) Ф. Хоф и Ф. Дидерих, задавшись вопросом «Why carry out medicinal chemistry at a university, when it means competing with the billion-dollar research efforts of the pharmaceutical industry?», сделали следующее заключение: «In academic research, the race to get a drug to market is not the prime motivation. Instead, university-based medicinal chemistry is driven by the search for new knowledge and the opportunity to educate a new generation of chemists. Furthermore, academia can complement commercial efforts by addressing diseases neglected by private industry» [1].

В настоящем докладе нами представлены конкретные примеры исследований, проведенных на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова совместно с сотрудниками нескольких академических институтов [2–6], которые демонстрируют, почему и как проводятся исследования по медицинской химии в рамках реалий университетской науки.

Литература

1. Hof F, Diederich F. *Chem. Commun.*, 2004, N 5, 477–80.
2. Н. А. Зефиров, Е. В. Хватов, Е. В. Нуриева и др. *Известия Академии наук. Сер. Хим.*, 2024, вып. 6.
3. V. V. Burmistrov, Ch. Morisseau, D. V. Danilov, B. P. Gladkikh, V. S. D'yachenko, N. A. Zefirov et al. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2023, 38 (№ 1), 2274797.
4. . E.V. Nurieva, A.A. Alekseev, N.A. Zefirov et al. *Mendeleev Commun.*, 2023, 33, № 1, с. 77–79.
5. Н.А. Зефиров, Е.В. Нуриева, А.В. Мамаева, Д.А. Василенко и др. *Известия Академии наук. Сер. Хим.*, 2023, 72, № 4, 1029–1035.
6. D.A. Vasilenko, E.V. Dueva, L.I. Kozlovskaya, N.A. Zefirov et al. *Bioorganic Chemistry*, 2019, 87 (June), 629–637.
7. E.V. Nurieva, O.Yu. Kravtsova, A.V. Sydoriuk, E.V. Britikova, V.V. Britikov, N.A. Zefirov, E.R. Milaeva, O.N. Zefirova. The homodimer approach to the design of a new long-acting depot prodrug of abiraterone. *Mendeleev Commun.* (in press).

Часть работ выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-63-00016.

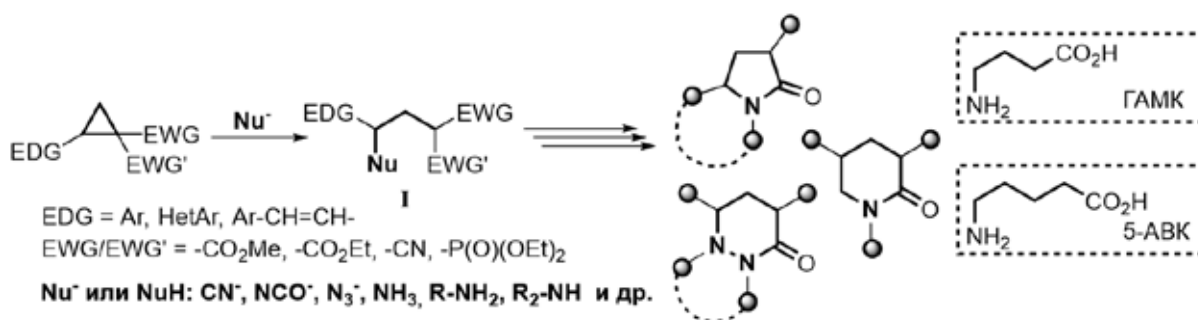
ПУШ-ПУЛЬНЫЕ СТРОИТЕЛЬНЫЕ БЛОКИ: ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫЕ ЦИКЛОПРОПАНЫ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**Иванова О.А.,¹ Бойченко М.А.,¹ Плодукхин А. Ю.,¹ Шорохов В. В.,¹ Ратманова Н.К.,²
Андреев И.А.,² Анисимов М.Н.,¹ Гудимчук Н.Б.,¹ Трушков И.В.²**

¹МГУ имени М.В. Ломоносова, эл. почта: iv@kinet.chem.msu.ru

²Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Одна из развивающихся методологий синтеза азагетероциклов – раскрытие донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов, как пуш-пульных систем, азотсодержащими нуклеофилами [1-4]. Эти реакции приводят к получению ациклических полифункциональных соединений, содержащих труднодостижимое другими способами 1,3-взаимное расположение функциональных групп. Эти соединения могут быть использованы как строительные блоки в синтезе циклических соединений за счет вторичных взаимодействий функциональностей, присутствующих в их молекулах. Кроме этого, раскрытие ДА циклопропанов азотсодержащими нуклеофилами открывает простой путь к производным γ -аминомасляной (ГАМК), ω -аминовалериановой (5-АВК) кислот и их циклическим производным, занимающим важное место в медицинской органической химии. Нами было выполнено обширное исследование реакционной способности различных азотсодержащих нуклеофилов (аммиака, первичных аминов, гидразинов, цианид-, (тио)цианат-, азид- ионов и др.) по отношению к ДА циклопропанам. В результате предложены новые методы синтеза производных γ -аминомасляной, ω -аминовалериановой кислот, пирролидин-2-онов, 2-амино-4,5-дигидрофуранов, 2-аминофуранов, тетрагидробенз[*b*]азепинов, тетрагидробензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов, тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолинов, тетрагидропиридазинов и др.



Литература

- [1] Plodukhin A. Yu., Boichenko M. A., Andreev I. A., Tarasenko E. A., Anisovich K. V., Ratmanova N. K., Zhokhov S. S., Trushkov I. V., Ivanova O. A. *Org. Biomol. Chem.* 2024, **22**, 1027.
[2] Vartanova A. E., Plodukhin A. Yu., Ratmanova N. K., Andreev I. A., Anisimov M. N., Gudimchuk N. B., Rybakov V. B., Levina I. I., Ivanova O. A., Trushkov I. V., Alabugin I. V. *J. Am. Chem. Soc.* 2021, **143**, 13952.
[3] Boichenko M. A., Andreev I. A., Chagarovskiy A. O., Levina I. I., Zhokhov S. S., Trushkov I. V., Ivanova O. A. *J. Org. Chem.*, 2020, **85**, 1146.
[4] Chagarovskiy A. O., Vasin V. S., Kuznetsov V. V., Ivanova O. A., Rybakov V. B., Shumsky A. N., Makhova N. N., Trushkov I. V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, **57**, 10338.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 21-73-20095).

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА, ТЕМПЕРАТУРЫ И КОНФОРМАЦИОННОГО УПОРЯДОЧЕНИЯ НА СВОЙСТВА И СТАБИЛЬНОСТЬ ВНЕШНЕЙ МЕМБРАНЫ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Игнатов С.К.,^а Васянкин А.В.,^а Стешин И.С.,^а Широкова Е.А.,^а Рожков А.В.,^а Пантелеев С.В.,^а
Савинцева Л.А.,^а Авдошин А.А.,^а Лившиц Г.Д.,^а Радченко Е.В.,^{а,б} Палюлин В.А.^{а,б}

^а Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
603022 Нижний Новгород, пр. Гагарина 23,
email: ignatov@unnn.ru

^б Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991 Москва, Ленинские горы, д.1

Возникновение лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* (МТБ) является новым вызовом для современной медицины. Одной из причин лекарственной устойчивости является плотная внешняя мембрана (ВМ) клеточной стенки МТБ, образованная производными миколовых кислот (МК). Имеются данные, что МТБ обладает способностью трансформировать ВМ в зависимости от внешних условий, хотя молекулярные механизмы отклика ВМ на внешние факторы изучены недостаточно. По-видимому, в основе этого лежат изменение конформаций и упаковки молекул МК в зависимости от внешних условий и соотношения компонентов ВМ, синтезируемых микобактерией. В данной работе мы изучили структурные особенности, конформационную динамику, ее кинетические параметры, а также температурные изменения структуры, упорядоченности и молекулярной подвижности двухслойных мембран МК различного химического и конформационного состава, моделирующих внешнюю мембрану МТБ [1, 2]. Исследование проведено путем долговременного (до 1,2 мкс) молекулярно-динамического (МД) моделирования с использованием полноатомного силового поля. Установлено, что структура и свойства мембран существенно зависят от первичной упаковки молекул α -миколовой кислоты (АМА), а также от содержания кето- и метоксимиколовых кислот (КМА и ММА). Для мембран на основе АМА наиболее лабильной является конформация W, в то время как другие исследованные типы исходных конформаций (sZ и eU, а также их смеси) оказываются значительно более устойчивыми. Конформационные переходы, происходящие в мембранах АМА, описываются кинетикой первого порядка с характерным временем трансформации 160–220 нс. В многокомпонентных мембранах присутствие компонентов КМА и ММА стабилизирует как W-, так и eU-конформацию АМА, причем этот эффект зависит от концентрации КМА/ММА. Определены энергии активации температурно-зависимых изменений коэффициентов самодиффузии МА и конформационного состава, а также характерные времена разупорядочения, происходящего при повышении температуры.

Литература

1. Savintseva L.A. et al. *Molecules*, **2023**, 28, 1347.
2. Vasyankin A.V. et al. *Molecules*, **2024**, 29, 696.

Исследование выполнено при поддержке Программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» ННГУ (проект Н-473-99) с использованием суперкомпьютера ННГУ «Лобачевский».

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ГИДРОГЕЛЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ДИКЛОФЕНАК

Крюк Т.В., Тюрина Т.Г., Завязкина Т.И., Малая А.Н.

*Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко,
283048, Донецк, ул. Р. Люксембург 70,
e-mail: ktvl2010@mail.ru*

Разработка гидрогелевых композиций на основе смесей биосовместимых и биоразлагаемых синтетических и природных полимеров, в которые депонируются лекарственные вещества, способные устранять воспалительные, инфекционные или болевые процессы, сопутствующие раневому повреждению, является актуальным направлением исследований медицинской химии.

Целью данной работы было получение и изучение свойств гидрогелевых пленок на основе поливинилового спирта (ПВС), кукурузного крахмала (Кр) и Na-карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), наполненных диклофенаком натрия (Дкл).

В состав композиции вводили лимонную кислоту (сшивающий агент) и глицерин (пластификатор) в количестве 5 и 25 мас.% от массы полимеров соответственно. Определяли равновесную степень набухания (α_∞), долю геля (G), скорость пропускания водяного пара ($WVTR$). Установлено, что введение Дкл снижает α_∞ пленок, слабо влияет на G и $WVTR$ (табл. 1), уровень значений которых сохраняется в пределах, необходимых для материалов, предназначенных для перевязки малоэкссудативных ран [1]. Высвобождение Дкл из пленок в дистиллированную воду при 38 ± 1 °C (рис. 1) протекает по диффузионному механизму и соответствует кинетической модели Хигучи [2].

Таблица 1. Результаты исследования свойств пленок ($N = 3$)

| Кр:ПВС:КМЦ, мас.% | [Дкл], мас.% | α_∞ , % | G , % | $WVTR$, г/(м ² ·сутки) |
|-------------------|--------------|---------------------|----------------|------------------------------------|
| 45:45:10 | 0 | 794 ± 50 | $70,1 \pm 0,4$ | 549 ± 28 |
| | 1 | 548 ± 35 | $69,1 \pm 0,3$ | 577 ± 29 |
| 40:40:20 | 0 | 1338 ± 84 | $66,8 \pm 0,3$ | 628 ± 31 |
| | 1 | 918 ± 58 | $69,3 \pm 0,3$ | 651 ± 33 |

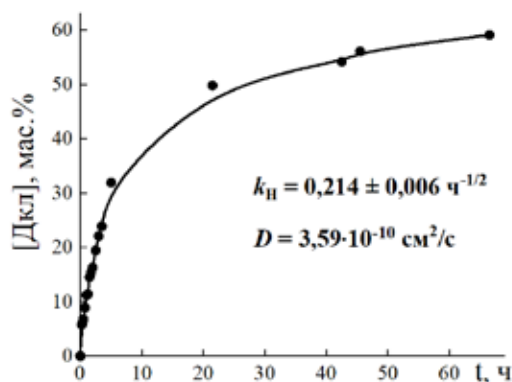


Рисунок 1. Профиль высвобождения Дкл из пленок ($N = 2$)

Литература

1. Легонькова О.А., Васильев В.Г., Асанова Л.Ю. Раны и раневые инфекции, 2015, 2, 32.
2. Bayer I.S. *Pharmaceutics*, 2023, 15, 1364.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект FRES-2023-0002.

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ НЕСИММЕТРИЧНЫЕ ПОРФИРИНЫ ДЛЯ РЕШЕНИЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ЗАДАЧ

Лебедева Н.Ш., Сырбу С.А.

*Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук
153045 г. Иваново, ул. Академическая д.1.
E-mail: nsl@isc-ras.ru*

Строение порфиринов и родственных макрогетероциклических соединений обеспечивает им уникальные физико-химические свойства и биологическую активность. Природные порфирины являются простетическими группами цитохромов, гемоглобина.

Другие жизненноважные соединения - хлорофиллы, феофорбиды, витамин В₁₂ являются структурными аналогами порфиринов. В основе функционирования указанных соединений лежит их способность к фотосенсибилизации света и/или возможность к дополнительной координации лигандов. Эти свойства широко применяются при создании лекарственных препаратов на основе синтетических макрогетероциклических соединений. Например, способность порфиринов под действием света генерировать активные формы кислорода используется в фотодинамической терапии онкозаболеваний, а флуоресцирующие свойства порфириновых тетрапиррольных макроциклов лежат в основе биовизуализации и тераностики.

Новые задачи, возникающие перед человечеством, связаны с появлением новых зоонозных вирусов, мультирезистентных бактерий требуют незамедлительного решения. Считается, что одним из перспективных альтернативных методов борьбы с патогенной флорой является фотодинамическая инактивация. Активные формы кислорода, генерируемые порфиринами, вызывают необратимые химические изменения в клетке, воздействуя одновременно на несколько структур. Бактерицидное действие ФС - опосредованное, этим объясняется низкий мутагенный потенциал и отсутствие селекции фоторезистентных микробных клеток. В докладе представлены результаты исследований целенаправленно модифицированных порфириновых соединений, нацеленных на спайковый белок вируса SARS-CoV-2 и стафилококковую флору (*S. Aureus*, *S. epidermidis*), приводятся сведения о вирулицидной и бактерицидной активности в темновой фазе и при фотооблучении.

Из многочисленных биологических мишеней особое место занимают нуклеиновые кислоты. Порфириновые соединения способны к интеркаляционному взаимодействию с ДНК и/или к связыванию в бороздках ДНК. Перечисленные виды комплексов оказывают влияние на транскрипцию и репликацию ДНК. При всей перспективности применения порфиринов как лекарственных препаратов для лечения генетических, онкологических, вирусных и бактериальных заболеваний, инструментов геномной инженерии, новых эффективных молекулярных инструментов для клинической диагностики, проблема низкой селективности порфиринов препятствует их широкомасштабному биомедицинскому применению. В докладе приводятся результаты исследований трикатионных порфиринов, содержащих гетероароматические остатки молекул, демонстрирующие новый путь повышения селективности связывания порфиринов с ДНК.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда № 23-13-00235

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИШАЙНИКОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

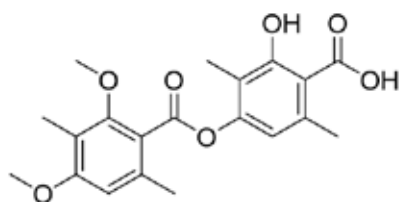
Лузина О.А., Филимонов А.С., Салахутдинов Н.Ф.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова,
630090, Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 9,
e-mail: luzina@nioch.nsc.ru

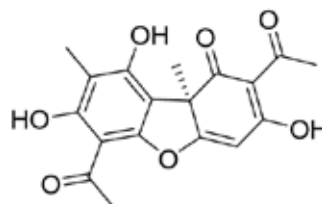
Вирусы являются причиной большинства острых инфекций дыхательных путей, которые в совокупности уносят более 4 млн человеческих жизней в год. В современном мире инфекционные болезни распространяются по планете намного быстрее, чем когда-либо прежде, всё чаще появляются новые вирусы, меняются свойства уже известных возбудителей, меняется их чувствительность к противовирусным препаратам, что обуславливает необходимость разработки новых лекарственных агентов, предназначенных для противовирусной терапии.

Лишайниковые кислоты, обширная группа полифенольных соединений, обладают широким спектром биологической активности, прежде всего, антибактериальной. Противовирусные свойства этих соединений исследовались в меньшей степени, в то время как расчётные данные свидетельствуют о перспективности таких соединений в качестве агентов таргетной противовирусной терапии [1].

Нами показано, что мажорные вторичные метаболиты лишайников рода *Usnea* диффрактаевая и усниновая кислоты являются перспективными платформами для создания эффективных противовирусных агентов. Диффрактаевая кислота проявляет способность ингибировать *in vitro* размножение респираторно-синцитиального вируса, а её производные по гидроксильной и/или карбоксильной группам зачастую обладают большей, чем нативная кислота противовирусной активностью в отношении этого вируса.



диффрактаевая кислота



(+)-усниновая кислота

Производные вторичного метаболита лишайников класса дибензофуранов усниновой кислоты проявляют противовирусную активность в отношении нескольких штаммов SARS-Cov-2, а также в отношении вируса гриппа H1N1 A/California/7/09(H1N1)pdm. Изучены возможные механизмы противовирусной активности производных диффрактаевой и усниновых кислот.

Литература

1. Prateeksha G. et al. *J. Mol. Struct.*, 2021, **1240**, 130506.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 24-13-00134.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И АНТИБЛАСТОМНЫЕ ЭФФЕКТЫ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ *d*-МЕТАЛЛОВ

Луценко И.А., Кошенкова К.А., Уварова М.А., Еременко И.Л.

Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова,
119991 Россия, Москва, Ленинский пр-т, 31
E-mail: irinlu05@rambler.ru

Металлсодержащие препараты в медицинской практике достаточно активно используются, и в первую очередь наиболее успешно как противораковые (на основе Pt); также широко представлены семейства противоарtritных на основе Au, антидиабетических (V), противомикробных (Zn, Bi, Ag), противовирусных (Co) и др. Таким образом, комплексы в настоящее время находятся в активной стадии развития и изучения у медиков, биологов, химиков. Современные исследования противораковой направленности демонстрируют все более увеличивающийся интерес к не-платиновым противоопухолевым агентам, например, на основе био-эссенциальных (жизненноважных) металлов Cu, Zn, Fe, Co и др.

В данной работе с использованием различных синтетических подходов изучены координационные соединения Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} , Ag^+ , Au^{3+} с 2-, 3-фуранкарбоновыми (Hfur), 5-нитро-2-фуранкарбоновой (nHfur) и бензойной кислотами, при участии N-донорных лигандов - 1,10-фенантролином (phen), неокупроином (neoc), 2,2-бипиридином (bpy), 4-фенилпиридином (phpy), пиридином (py) и др)¹⁻³. Для всех полученных комплексов структуры разрешены рентгеноструктурным анализом, фазовая чистота подтверждена данными элементного и рентгенофазового анализов, термостабильность установлена методом синхронного термического анализа, стабильность соединений в растворах ДМСО, декстрозы и NaCl оценивали по результатам спектроскопии протонной ЯМР-спектроскопии, электронных спектров поглощения и квантово-химических расчетов констант устойчивости комплексов. По строению все полученные координационные соединения можно разделить на группы моно- $[M(fur)_2L]$ (M = Cu, Zn, Co, Ni; fur = 2- и 3-Hfur, nHfur; L = phen, neoc, bpy), $(H_2phen)[AuCl_4]Cl$, $[Ag(fur)]_2$, $[Ag(benz)(py)]_2$; би- $[M_2(fur)_4L_2]$ (M = Cu, Zn; fur = 2- и 3-Hfur, 5NO₂-2Hfur; L = phpy, py, CH₃CN), и полиядерные $[Co_3(fur)_6L_2]$ (fur = 2-Hfur, L = phen, neoc); $[M_3O(fur)_6L_3]$ (M = Co, Fe; fur = 2-Hfur, L = H₂O, ТГФ).

Биологическая активность комплексов определена *in vitro* в отношении микобактерий *Mycolicibacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, тестовых раковых линий (SCOV3, SCBR3, НСТ116, А549), а также целого ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Литература

1. Lutsenko I.A., Baravikov D.E., Koshenskova K.A. et. al. RSC Advances, 2022, **12**, 5173.
2. Lutsenko I.A., Yambulatov D.S., Kiskin M.A. et. al. Chem. Select., 2020, **5**, 11837.
3. К. А. Кошенкова, Д. Е. Баравиков, Ю. В. Нелюбина и др. Коорд. химия, 2023, **49**, 632.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 22-13-00175).

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КОНЬЮГАТЫ НА ОСНОВЕ ЛИГАНДОВ ПСМА: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Мачулкин А.Э.,¹ Успенская А.А.,¹ Петров С.А.,¹ Зык Н.Ю.,¹ Ларькина М.С.,⁴ Лунёва К.А.,²
Лунёв А.С.,² Ларенков А.А.,² Юсубов М.С.,⁴ Белоглазкина Е.К.,¹ Мажуга А.Г.³

¹Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3;

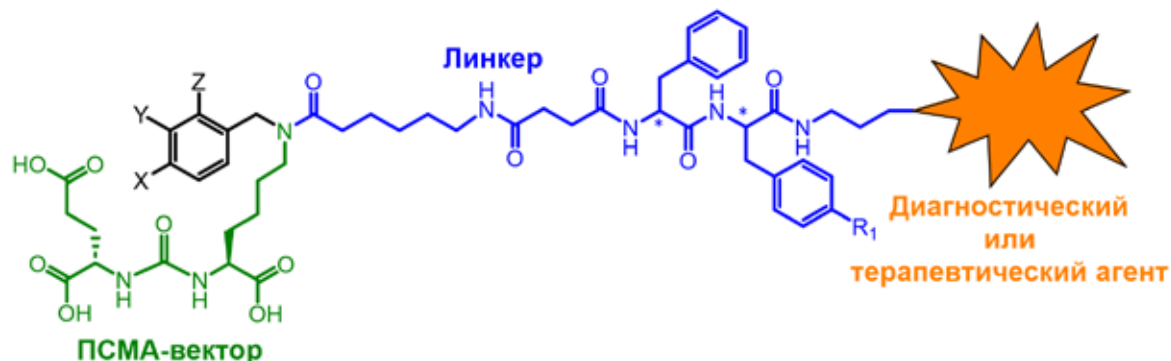
²ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д.23;

³РХТУ им. Д.И. Менделеева., 125047, Москва, Миусская пл., 9;

⁴ТПУ, 634050, Россия, г. Томск, проспект Ленина, дом 30

E-mail: alekseymachulkin@rambler.ru

Рак предстательной железы – одна из самых распространенных онкологических патологий среди мужского населения, по данным мировой статистики за 2021 год он занимает второе место по числу вновь выявляемых случаев онкологических заболеваний у мужчин, и шестое место по частоте летальных исходов. Одним из подходов разработки современной терапии или диагностики данного заболевания может выступать адресная доставка биологически активных агентов различной природы. Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) в настоящее время является наиболее привлекательной мишенью для решения таких задач в случае опухолей предстательной железы ввиду его высокой экспрессии в опухолевых клетках предстательной железы. В связи с этим актуальной задачей является дизайн новых высокоаффинных лигандов ПСМА и создание конъюгатов на их основе, с последующим исследованием их биологической активности.^{1,2}



В докладе будут подробно рассмотрены подходы к дизайну и синтезу лигандов ПСМА, позволяющих создать на их основе диагностические и терапевтические конъюгаты, как на основе малых доставляемых молекул, так и радиоизотопов. Также будут рассмотрены результаты биологических *in vitro* и *in vivo* испытаний данных конъюгатов.

Литература:

1. А.Е. Machulkin, R.R. Shafikov, A.A. Uspenskaya, et.al. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(8):4532–4552, 2021.
2. А.Е. Machulkin, A.A. Uspenskaya, N.U. Zyk, et.al. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(23):17123–17145, 2021.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00098, <https://rscf.ru/project/22-15-00098/>

РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПОФИЛЬНОСТИ, РАСТВОРИМОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФОСФАТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА

Мельникова Н.Б.^а, Малыгина Д.С.^б, Соловьева А.Г.^а

^а ННГУ им. Н.И. Лобачевского,
603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23,
e-mail: melnikovanb@gmail.com

^б ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1

Фосфатсодержащие производные бетулина (ФПБ) проявляют в *in vitro* экспериментах противоопухолевые, гиполипидемические, антиоксидантные, ранозаживляющие свойства (Красутский П.А., 2004), о чем также свидетельствуют результаты прогнозирования биологической активности в системе PASS Online. Дифосфат бетулина (ДФБ) проявил себя как регулятор редокс-баланса ферментов и коферментов, а также как ингибитор системы комплемента (Каплун А.П., 2004).

Сложность внедрения в медицинскую практику ФПБ заключается в изменении полиморфных форм ФПБ при хранении и сопряжена с ухудшением не только липофильности, растворимости, биодоступности, но и биологической активности.

В настоящей работе нами разработаны подходы улучшения биологической активности и параметров – липофильности, растворимости, биодоступности за счет: i) получения низкотоксичных солей, солевых комплексов, эфиров, эвтектических смесей с аминами, способствующих стабилизации нужного полиморфа (Рис. 1); ii) иммобилизации ФПБ в наночастицы оксидов металлов (ZnO, CeO₂ и др.); iii) исследования нормализации НАД⁺, НАДФ⁺/НАДН, НАДФН редокс-баланса при лечении ожогов и карциномы Эрлиха в эксперименте, а также изучения антиагрегационной активности ФПБ.



Рисунок 1. Общая схема получения ФПБ.

Физико-химические свойства полученных ФПБ были изучены ¹H-, ¹³C- и ³¹P-ЯМР, ИК- и УФ спектральным анализом, ДСК, ТГ, порошковой рентгенофазовой дифракцией, ВЭЖХ, титриметрическими методами анализа. *In vitro* и *in vivo* исследования противоопухолевой, противоожоговой и антиагрегационной активности были проведены на крысах линии Wistar, на мышах и на крови крыс.

Таким образом, фосфатсодержащие производные бетулина, в том числе в виде солей, комплексов, эфиров, супрамолекулярных структур обладают оптимальной липофильностью, улучшенной растворимостью и могут быть использованы в качестве активного фармацевтического ингредиента для лечения различных заболеваний [1,2].

Литература:

- Vorobyova O., Deryabina O., Malygina D., Plotnikova N., Solovyeva A., Belyaeva K., Melnikova N. *Scientia Pharmaceutica*, 2018, **86(2)**, 1-14.
- Melnikova N., Malygina D., Pantelev D., Vorobyova O., Solovyeva A., Belyaeva K., Klabukova I. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2019, **11(5)**, 48-55.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ФАКТОР HIF-1 - ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Митрошина Е.В., Мищенко Т.А., Стрелкова П.Л., Ведунова М.В.

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского, 603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д.23,
helenmitroshina@gmail.com*

На сегодняшний день получено значительное количество экспериментальных данных, убедительно свидетельствующих, что ключевую роль в патогенезе множества нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера. Например, гипоксия в перинатальном периоде может быть пусковым фактором развития болезни Альцгеймера во взрослом возрасте [1]. Кроме того, старение мозга ассоциировано с возникновением хронических очагов микрогипоксии нервной ткани, что ведет к развитию нейровоспаления, которое является неотъемлемым компонентом нейродегенеративных процессов [2].

Ключевым механизмом, опосредующим физиологическую адаптацию головного мозга к гипоксии на клеточном уровне, является фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), запускающий программу выживания клетки в условиях дефицита кислорода и активирующий более 100 генов, охватывающих широкий спектр клеточных процессов, отвечающих за процессы адаптации к гипоксии, включая ангиогенез, эритропоэз, энергетический метаболизм, пролиферацию клеток и контроль клеточного цикла [3]. Эффекты, оказываемые HIF-1 при нейродегенерации крайне противоречивы. С одной стороны, HIF-1 способен предотвращать апоптоз нейронов, поддерживать нормальный энергетический метаболизм мозга и нормализовать фосфорилирование тау-белка путем активации GLUT1 [4]. С другой стороны, HIF-1 может напрямую активировать микроглию и астроциты, что ведет к нейровоспалению и способствует развитию различных форм нейродегенерации. Поэтому вопрос участия фактора HIF-1 в патогенезе нейродегенеративных заболеваний представляет большой интерес для исследователей.

Наше исследование продемонстрировано, что стабилизация комплекса HIF-1 α за счет применения ингибиторов HIF-пролилгидроксилаз оказывает нейропротекторное действие на нейросетевую кальциевую и биоэлектрическую активность и поддерживает жизнеспособность нервных клеток первичных культур клеток гиппокампа *in vitro*. Также продемонстрировано сохранение морфологии нервных клеток и снижение нейрональной гибели при применении ингибиторов HIF-пролилгидроксилаз у трансгенных мышей 5xFAD, несущих мутации, характерные для семейной формы болезни Альцгеймера.

Литература:

1. Tarkowska, A. Hypoxic-Ischemic Brain Injury after Perinatal Asphyxia as a Possible Factor in the Pathology of Alzheimer's Disease. In *Cerebral Ischemia*; Exon Publications: Brisbane, QL, Australia, 2021; pp. 45–60.
2. Hambali, A.; Kumar, J.; Hashim, N.F.M.; Maniam, S. et al. *Front. Physiol.* 2021, **12**, 712317.
3. Ke Q., Costa M. *Mol Pharmacol*, 2006, **70**, 1469-80
4. Wang Y.-Y.; Huang, Z.-T.; Yuan, M.-H. et al. *J. Alzheimer's Dis.* 2021, **80**, 949–961.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта Министерства науки и высшего образования РФ «Создание и развитие НЦМУ «Центр фотоники», соглашение №. 075-15-2022-293

ФТОРИРОВАННЫЕ ЛИГАНДЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Моисеев С.К.

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук,
119334, Москва, ул. Вавилова 28,
e-mail: skm@ineos.ac.ru*

Три «классических» типа опиоидных рецепторов (ОР) (μ , δ , κ)¹⁻³ и их подтипы, опосредует многие важные функции организма. Поэтому субстанциями целого ряда лекарственных средств являются лиганды ОР – как агонисты, так и антагонисты. Однако положительные эффекты опиоидов сопровождаются рядом опасных побочных эффектов. Взаимодействие лиганда с определенным типом или подтипом ОР приводит к соответствующему набору физиологических эффектов^{2,3}. Поэтому для создания более эффективных и безопасных лекарственных средств необходимы более селективные агонисты и антагонисты ОР.

Мы проводим соответствующий поиск среди так называемых соединений Бентли (**1**). Структура соединений **1** открывает возможность тонкой регулировки параметров лиганд-рецепторного взаимодействия путем замены части атомов водорода на фтор внутри выделенного на рисунке фрагмента молекулы, участвующего как в её связывании с рецепторами, так и в формировании профиля фармакологической активности соединения. Введение фтора именно в этот фрагмент позволяет: 1) непосредственно влиять на параметры лиганд-рецепторного взаимодействия и, соответственно, на селективность связывания; 2) вводить в молекулу различное количество атомов фтора, используя влияние именно этого параметра; 3) использовать стереохимический аспект взаимодействия с рецептором, поскольку указанный фармакофор содержит хиральные центры; 4) получать серии структурно родственных соединений путем модификации остального каркаса молекулы без потери атомов фтора.



Проведенные исследования *in vivo* (мыши, tail-flick) показали наличие среди фторированных производных **1** соединений с полным набором профилей фармакологической активности: от полных агонистов с активностью на уровне или выше, чем у эталонного анальгетика морфина, до антагонистов с активностью на уровне или выше, чем у налоксона – эталонного «чистого» антагониста ОР, при благоприятных показателях острой токсичности и без заметного влияния на общее состояние животных и их двигательную активность.

Литература

1. Manglik A., Kruse A.C., Kobilka T.S., Thian F.S., Mathiesen J.M., Sunahara R.K., Pardo L., Weis W.I., Kobilka B.K., Granier S. *Nature*, 2012, **485**, 321.
2. Wu H., Wacker D., Mileni M., Katritch V., Han G.W., Vardy E., Liu W., Thompson A.A., Huang X.-P., Carroll F.I., Mascarella S.W., Westkaemper R.B., Mosier P.D., Roth B.L., Cherezov V., Stevens R.C. *Nature*, 2012, **485**, 327.
3. Granier S., Manglik A., Kruse A.C., Kobilka T.S., Thian F.S., Weis W.I., Kobilka B.K. *Nature*, 2012, **485**, 400.

СОЗДАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Мокров Г.В., Литвинова С.А., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Дорофеев В.Л.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», 125315, Москва, Балтийская ул., 8,
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru*

По оценкам ВОЗ, около 50-70 миллионов человек во всем мире страдают эпилепсией, что делает ее одним из самых распространенных неврологических заболеваний¹. В России в среднем регистрируется 3,4 случая эпилепсии на 1000 человек²; при этом в нашей стране до сих пор отсутствуют противоэпилептические препараты (ПЭП) собственного производства. Многие из применяемых ПЭП имеют серьезные побочные эффекты, в том числе, канцерогенные свойства, протидепрессивный потенциал, нарушение когнитивных функций. Острой проблемой также является фармакорезистентность многих типов эпилепсий. В связи с этим актуальным является создание ПЭП нового поколения, как превосходящих по эффективности известные, так и сочетающих противосудорожную активность с про-когнитивными, нейропротекторными, антидепрессивными и анксиолитическими эффектами.

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» осуществляется программа по поиску оригинальных потенциальных ПЭП. Для конструирования новых молекул с потенциальными противосудорожными свойствами нами использовалась стратегия фармакофорного моделирования. В качестве фармакофорных единиц в дизайне были применены структуры или компоненты структур следующих классов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; лиганды ГАМ_A, σ 1- и SV_{2A}-рецепторов; GAT₁-ингибиторы; блокаторы ионных каналов; антагонисты AMPA-рецепторов; рацетамы; лиганды SV_{2A}-рецептора; ГАМК-содержащие ПЭП; производные коричной кислоты; а также ряд соединений, обладающих противоэпилептическими свойствами с неустановленными механизмами действия. В результате дизайна нами было предложено 4 новых фармакофорных модели потенциальных ПЭП, на основе которых было сконструировано несколько новых групп соединений в ряду оксимов бензоилпиридинов, оксимов гексагидродибензофурана, 4-фенилпирролидона, кумарина, тиокумарина и хинолин-2-она. Для каждой группы были разработаны методы синтеза; в каждой из них было получено до 15 представителей ряда. Скрининг противосудорожной активности новых веществ осуществлялся с использованием классических моделей максимального электрошока и теста антагонизма с коразолом у мышей. В результате этого скрининга в каждой сконструированной группе были выявлены активные молекулы и были определены закономерности по связи «структура-противосудорожная активность». Для ряда соединений были дополнительно выявлены анксиолитические, ноотропные, нейропротекторные и противоишемические свойства. С целью оценки профилей лиганд-рецепторных взаимодействий выявленных активных соединений нами было проведено их мульти-докинговое исследование в отношении большинства биомишеней эпилепсии (Na⁺-, K⁺-, Ca²⁺-каналы; ГАМК_A-, GAT1-, AMPA-, NMDA-, mGlu-, 5-HT-, D₂-, SV_{2A}-, σ 1-рецепторы; ERK₂-киназа). В качестве соединений лидеров для дальнейшей разработки были отобраны следующие: производное 4бензоилпиридина ГИЖ-298, эффективное в широком наборе моделей эпилепсии и обладающее анксиолитической активностью; производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290, сочетающее противосудорожное и прокогнитивное действие; производное гексагидро-добензофурана ГИЖ-272, сочетающее противосудорожные и антиишемические свойства.

Литература

1. Espinosa-Jovel C., Toledano R., Aledo-Serrano Á., García-Morales I. *Seizure*, 2018, **56**, 67.
2. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Современная эпилептология: проблемы и решения. – М.: «Буки-Веди». – 2015. С. – 520 с.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СА/Р-ПОКРЫТИЯ С ЦЕРАГЕНИНАМИ

Надараина К.В.,^а Плешкова А.И.,^{а,б} Пяткова М.А.,^{а,б} Машталяр Д.В.^а

^а*Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук,
690022, Владивосток, проспект 100-летия Владивостока, 159,
e-mail: nadaraiakv@mail.ru*

^б*Дальневосточный федеральный университет, 690922, Владивосток, п. Аякс, 10*

Важнейшей задачей, стоящей перед исследователями в области медицинского материаловедения, является разработка новых научных подходов к созданию биоматериалов, по свойствам и структуре имитирующих природную архитектуру костной ткани, а также обладающих антибактериальными свойствами. Такие имплантаты должны иметь целый набор функционально значимых характеристик, позволяющих ускорить остеосинтез, предотвратить возникновение инфекций в месте внедрения имплантата, снизить риски возникновения осложнений¹.

На сегодняшний день существует ряд отдельных решений каждой из вышеперечисленных задач. К примеру, применение лекарственных препаратов, способствующих повышению скорости регенерации кости, лечение антибиотиками в случае возникновения имплантат-ассоциированных инфекций и т.д.¹. Однако все вышеперечисленные подходы либо могут приводить к негативным системным эффектам, либо недостаточно эффективны, либо способны решить лишь одну из вышеперечисленных проблем.

В связи с вышесказанным в данной работе был предложен новый подход к формированию антибактериальных покрытий на широко распространенных в ортопедии титановых материалах.

На первом этапе с помощью плазменно-электролитической обработки на технически чистом титане получен керамикоподобный слой, содержащий фосфаты кальция. Далее, путем погружения в раствор *PLGA*, содержащий церагенины – эффективные противомикробные препараты², были получены гибридные биоактивные слои. Методами сканирующей электронной микроскопии и оптической профилометрии установлены структурные особенности покрытий и наличие развитой поверхности, способствующей улучшенной адгезии клеток. Присутствие в поверхностном слое Са/Р-соединений, а также церагенинов подтверждено методами энергодисперсионного анализа, рентгеновской дифрактометрии, а также рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии. Впервые исследованы коррозионные свойства таких покрытий и выявлено влияние собственного заряда церагенинов на перенос заряда на границе раздела покрытие / электролит. Установлено, что полимер играет роль упрочняющего компонента, повышая износостойкость поверхностного слоя. Благодаря наличию положительного заряда у церагенинов покрытия обладают оптимальной смачиваемостью и поверхностной энергией для адгезии клеток. Дополнительно, исследования *in vivo* не выявили местной токсичности покрытий.

Таким образом в ходе работы были получены антибактериальные поверхностные слои, содержащие в своем составе также фосфаты кальция, повышающие сродство имплантата к костной ткани.

Литература

1. Marang-Van de Mheen P.J., Bragan Turner E., Liew S., Mutalima N., Tran T., Rasmussen S., Gordon A. *BMC Musculoskeletal Disorder*, 2017, **18**, 207
2. Nacioglu M., Naciosmanoglu E., Birteksoz-Tan A.S., Bozkurt-Guzel C., Savage P.B. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2019, **95**, 114863.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-73-10149, <https://rscf.ru/project/22-73-10149/>.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БИМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ПРИ РЕТРООРБИТАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

**Небогатиков В.О.^а, Салихова Д.И.^{б,в}, Белоусова Е.В.^{б,в}, Орлова Е.А.^а, Андреев А.И.^г,
Ахременко Е.А.^г, Коваленко И.И.^г, Апушкин Д.Ю.^г, Лапшина М.А.^а,
Гольдштейн Д.В.^б, Устюгов А.А.^а**

*^аИФАН ФИЦ ПХФ и МХ РАН. Северный проезд, 1, Черноголовка, Московская область, 142432.
vnebogatikov@gmail.com*

*^бФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522.*

*^гНИИ молекулярной и клеточной медицины медицинского института РУДН,
ул. Миклухо-Маклая, 6, г. Москва, 117198.*

^дФГАОУ ВО ПГНИУ, ул. Букирева, 15, Пермский край, г. Пермь, 614068.

Использование стволовых клеток может стать альтернативой небольшим молекулам с одной мишенью, обеспечивая мультитаргетный подход к терапии.

Цель работы: оценка безопасности и эффективности биомедицинского клеточного продукта (БМКП), полученного на основе глиальных клеток-предшественников, при его ретробульбарном введении мышам.

В серии последовательных экспериментов были использованы мыши линии C57Bl6/J и 5xFAD. На самцах линии C57Bl6/J была проведена оценка безопасности БМКП на основе ГКП человека. Клетки вводили ретроорбитально еженедельно в течение месяца в четырёх концентрациях: 500, 150, 50 и 15×10^3 кл./мышь. При еженедельном введении клеток в концентрации 500×10^3 кл./мышь наблюдалось увеличение АЛТ и АСТ в крови животных. В остальных концентрациях изменений в биохимии крови не наблюдалось. Для исследования эффективности была выбрана концентрация 150×10^3 кл./мышь.

Исследование эффективности БМКП выполнено на животных 5xFAD. Экспериментальные группы трансгенных животных, 5xFAD с введением DPBS и 5xFAD с введением ГКП в концентрации 150×10^3 кл./мышь содержали по 20 голов, контрольная группа нетрансгенных сиблингов – 15. Животным в возрасте с 6 до 9 месяцев вводили ГКП ретроорбитально. В течение двух недель на 9 месяце жизни животных были проведены поведенческие тесты: поведение в открытом поле, распознавание нового объекта, тест на альтерации в Y-образном лабиринте, приподнятый крестообразный лабиринт и водный лабиринт Морриса. Кроме того, по 10 животных из группы были протестированы в субциркадном (24 часа) актографическом эксперименте с помощью АПК «Активность 2» (НПК «Открытая наука»).

По завершению эксперимента у животных был выделен головной мозг и проведено исследование функционирования комплексов электрон-транспортной цепи митохондрий среднего мозга, коры и гиппокампальной извилины.

Результаты поведенческих тестов показывают снижение адаптивных реакций у животных в модели 5xFAD по сравнению с дикотипными сиблингами, в группе с введением клеток поведение животных было ближе к животным контрольной группы.

Функциональное исследование показало наличие дефицита митохондриальной функции синаптосомальной фракции из гиппокампа и среднего мозга мышей линии 5xFAD. Терапия ГКП значительно улучшала ответ гиппокампальных органелл на введение сукцината вплоть до уровня контрольных дикотипных животных. Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении цитохром-с-оксидазного комплекса.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23-15-00362.

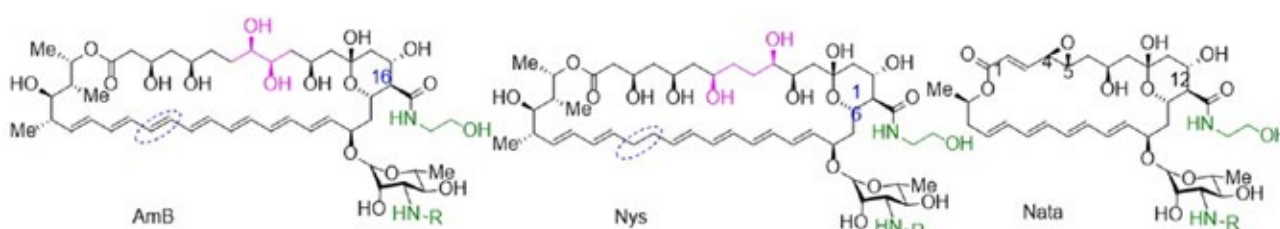
БИС-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Омельчук О.А.,^а Грамматикова Н.Э.,^а Бычкова Е.Н.,^а Деженкова Л.Г.,^а Тевяшова А.Н.^б

^аНаучно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, 119021, Москва, улица Большая Пироговская, 11
e-mail: omelchuk@gause-inst.ru

^бConstructor University, 28759, Campus Ring 1, Bremen, Germany

Внутрибольничные грибковые инфекции являются одной из ведущих причин смертности среди госпитализированных пациентов с угнетенным иммунитетом. В 2022 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала список приоритетных грибковых патогенов, подчеркнув недостаточность исследований и разработок в области новых антифунгальных агентов. Среди трех основных классов противогрибковых препаратов – азолов, эхинокандинов и полиеновых антибиотиков – последние характеризуются наименьшим риском развития лекарственной устойчивости [1], что делает их перспективной основой для создания антимикотиков нового поколения. Применение природных полиеновых антибиотиков – амфотерицина В (AmB), нистатина (Nys) и натамицина (Nata) ограничено низкой растворимостью в воде и серьезными побочными эффектами, такими как нефро- и гематотоксичность. Среди всех проведенных к настоящему времени химических модификаций, значительным улучшением фармакологических свойств полиенов отличаются следующие превращения: (1) удаление групп C2'-ОН и C35-ОН (для AmB), (2) введение объемных заместителей в аминогруппу микозамина, (3) синтез мочевины и (4) амидирование карбоксильной группы, прежде всего, этилендиамином или аминоэтанолом [2-4]. В продолжение работ по совершенствованию структур полиеновых антибиотиков было проведено сочетание наиболее удачных модификаций двух фармакофорных фрагментов молекулы полиеновых антибиотиков. На первом этапе в препаративных количествах были наработаны и охарактеризованы *N*-(2-гидроксиэтил)амиды амфотерицина, нистатина и натамицина с выходом 50-60%. Полученные амиды обладали лучшей растворимостью в воде и органических растворителях, таких как метанол и диметилформамид, что значительно облегчило их *N*-алкилирование альдегидами в присутствии цианборгидрида натрия в сравнении с природными антибиотиками. Серия *N*-алкилированных амидов была протестирована на различных штаммах грибов рода *Candida* и *A. fumigatus*, токсичность исследована в отношении клеток почек эмбриона человека HEK293 и постнатальных фибробластов HPF (МТТ-тест). Исследование гемолитической активности полученной серии производных и их воздействие на модели холестерин- и эргостерин-содержащих мембран проводится в настоящее время.



Литература

1. Ben-Ami R., Kontoyiannis D.P. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2021, **35**, 279.
2. Omelchuk O.A., Tevyashova A.N., Shchekotikhin A.E. *Rus. Chem. Rev.*, 2018, **87**, 1206.
3. Tevyashova A.A., Efimova S.S., Alexandrov A.I. et al. *Antibiotics*, 2023, **12**, 151.
4. Amir A., Levin-Khalifa M., Dvash T. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2022, **13**, 182.

Работа выполнена при поддержке проекта Российского научного фонда № 21-74-20102.

НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ЦИТОКИНИНОВ С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ПОЛИОВИРУСА ЧЕЛОВЕКА

Ословский В.Е., Зенченко А.А., Семёнова Ю.Д., Козлова А.А.

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук,
119991, Москва, ул. Вавилова 32,
e-mail: vladimiroslovsky@gmail.com*

Цитокинины (ЦК) – важный класс природных соединений, являются фитогормонами, отвечающими за ключевые процессы роста и развития растений. По структуре ЦК представляют собой N^6 -замещенные производные аденина, содержащие в N^6 -положении гетероциклического основания ароматический или алифатический (терпеновый) гидрофобный заместитель [1]. Известно, что модифицированные аналоги ЦК и ЦК нуклеозидов обладают широким спектром биологической активности [1, 2].

В нашей работе синтезирована большая серия новых модифицированных производных ЦК и ЦК нуклеозидов, содержащих различные гидрофобные заместители в N^6 -положении (включая хиральные заместители), а также различные заместители в С2, С8, N9 положениях пуринового гетероцикла, с целью изучения их противовирусных свойств в отношении РНК-содержащих вирусов человека.

На первом этапе работы исследована противовирусная активность полученных соединений в отношении полиовируса 2-го типа (PV2). В результате были выявлены соединения, эффективно подавляющие репродукцию PV2 в микромолярных концентрациях и обладающие низкой цитотоксичностью. На основе полученных данных сделан ряд выводов: (1) среди протестированных соединений наиболее активными оказались N^6 -замещенные производные аденина, в то время как большинство нуклеозидных аналогов оказались цитотоксичными, либо проявляли значительно более слабую активность по сравнению с соответствующими основаниями; (2) Структура и размер N^6 -заместителя, а также наличие дополнительных заместителей в различных положениях аденина оказывает существенное влияние как на проявление противовирусных свойств, так и на цитотоксичность; (3) Конфигурация хирального центра N^6 -заместителя производных аденина также может оказывать значительное влияние на проявление противовирусной активности.

В результате было отобрано несколько соединений-лидеров, которые далее были протестированы на широкую панель РНК-содержащих вирусов, включающую энтеровирусы А (Энтеровирус А71, Коксаки вирусы А7, А9), энтеровирусы В (Коксаки вирусы В3, В5, В6), энтеровирусы С (полиовирусы PV1, PV3).

Все лидерные соединения демонстрировали высокую активность в отношении PV1 и PV3, также принадлежащих к виду энтеровирус С. Кроме того, тестируемые соединения проявляли активность в отношении энтеровируса EVA71, принадлежащего к виду энтеровирус А, и в отношении Коксаки вирусов В3, В5 и В6, принадлежащих к виду энтеровирус В. Однако при этом тестируемые соединения оказались неактивными в отношении Коксаки вирусов А9 и А7, также принадлежащим к виду энтеровирус А.

Литература

1. Oshchepkov M.S., et al. *Russ.Chem.Rev.*, **2020**, 89, 787.
2. Drenichev M.S., Oslovsky V.E., Mikhailov S.N. *Curr.Top.Med.Chem.*, **2016**, 16, 2562.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект №23-24-00527).

НОВЫЕ ХЕМОТИПЫ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ: ОТ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА К МЕХАНИЗМАМ ДЕЙСТВИЯ

Осолодкин Д.И.,^а Уварова В.И.,^а Никитина А.А.,^{а,б} Хватов Е.В.,^а Орлов А.А.,^{а,б}
Козловская Л.И.,^а Ишмухаметов А.А.^а

^аФГАНУ “ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН” (Институт полиомиелита),
108819, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, д. 8, корп. 1

osolodkin_di@chumakovs.ru

^бХимический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Глобальное потепление и изменение миграционных потоков приводят к повышению риска распространения особо опасных вирусных инфекций. В частности, расширяется ареал клещевого энцефалита (КЭ) и лихорадки Западного Нила в РФ, а в тропических регионах регулярно возникают вспышки жёлтой лихорадки (ЖЛ). Ортофлавиовирусы, вызывающие эти заболевания, переносятся клещами либо комарами. Существуют эффективные вакцины против КЭ и ЖЛ, однако покрытие вакцинацией ограничено, а существующие средства постконтактной профилактики могут применяться только в условиях стационара. Таким образом, существует неудовлетворённая медицинская потребность в низкомолекулярных препаратах прямого противовирусного действия, эффективно подавляющих ортофлавиовирусные инфекции [1].

Прогноз эффективности ингибирования репродукции ортофлавиовирусов проводили путём картирования химического пространства каталогов коммерчески доступных соединений методом самоорганизующихся карт Кохонена с последующим наложением информации о противовирусной активности из базы данных ViralChEMBL [2]. Для экспериментального исследования выбраны 194 соединения, располагающихся в непосредственной окрестности известных соединений с наиболее высокой противовирусной активностью. Среди них обнаружено 55 соединений, подавляющих репродукцию вируса КЭ, и 31 соединение, подавляющее репродукцию вируса ЖЛ; 13 соединений имели $EC_{50} < 5$ мкМ. Таким образом, активность более 30% хитов виртуального скрининга подтверждена экспериментально.

Механизм действия противовирусных соединений новых структурных классов исследовали методом изменения времени добавления. Активность соединений-лидеров проявлялась на стадиях проникновения вируса в клетку, трансляции вирусных белков, поздних стадиях вирусного цикла.

Таким образом, анализ больших объёмов высококачественно аннотированных химико-биологических данных позволяет быстро находить новые перспективные хемотипы, проявляющие противовирусную активность и пригодные к структурно-функциональной оптимизации.

Литература

- Goryashchenko A.S., Uvarova V.I., Osolodkin D.I., Ismukhametov A.A. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 58*. Osolodkin D.I., ed. 2022, Academic Press (United States), pp. 1-54.
- Nikitina A.A., Orlov A.A., Kozlovskaya L.I., Palyulin V.A., Osolodkin D.I. *Database*, 2019, **2019**, bay139.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание № FNZG-2024-0005) и РНФ (проект № 16-15-10307).

СОЗДАНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ СИНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Отвагин В.Ф., Кузьмина Н.С., Федотова Е.А., Крылова Л.В.,
Балалаева И.В., Нючев А.В., Федоров А.Ю.**

*Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603022, Российская Федерация, г.Нижний Новгород, пр.Гагарина, 23
E-mail: votvagin@yandex.ru*

В последние десятилетия фотодинамическая терапия (ФДТ) зарекомендовала себя как надежный и неинвазивный метод лечения различных опухолевых образований. Однако, широкое внедрение ФДТ в клиническую практику до сих пор осложнено неудовлетворительной селективностью используемых препаратов (фотосенсибилизаторов).



Нами был предложен дизайн и реализован синтез многофункциональных фотосенсибилизаторов (ФС) хлоринового и порфиринового ряда, конъюгированных с различными цитостатическими агентами. Такой подход позволяет селективно «направлять» ФС на соответствующие опухолевые образования. С помощью использования расщепляемых линкеров, нами были также получены молекулы двойного действия, что позволяет блокировать пролиферацию опухолевых клеток несколькими независимыми путями.

Литература

- [1] V.F. Otvagin, L.V. Krylova, N.N. Peskova, N.S. Kuzmina, E.A. Fedotova, A.V. Nyuchev, Y.V. Romanenko, O.I. Koifman, S.Z. Vatsadze, H.-G. Schmalz, I.V. Balalaeva, A.Y. Fedorov. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, 269, 116283.
- [2] N.S. Kuzmina, V.F. Otvagin, A.A. Maleev, M.A. Urazaeva, A.V. Nyuchev, S.K. Ignatov, A.E. Gavryushin, A.Yu. Fedorov. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2022, 114138.
- [3] V.F. Otvagin, N.S. Kuzmina, E.S. Kudriashova, A.V. Nyuchev, A.E. Gavryushin, A.Yu. Fedorov. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 65, 3, 1695.
- [4] V.F. Otvagin, N.S. Kuzmina, L.V. Krylova, A.B. Volovetsky, A.V. Nyuchev, A.E. Gavryushin, I.N. Meshkov, Y.G. Gorbunova, Y.V. Romanenko, O.I. Koifman, I.V. Balalaeva, A.Y. Fedorov. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 62, 24, 11182.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 24-13-00179).

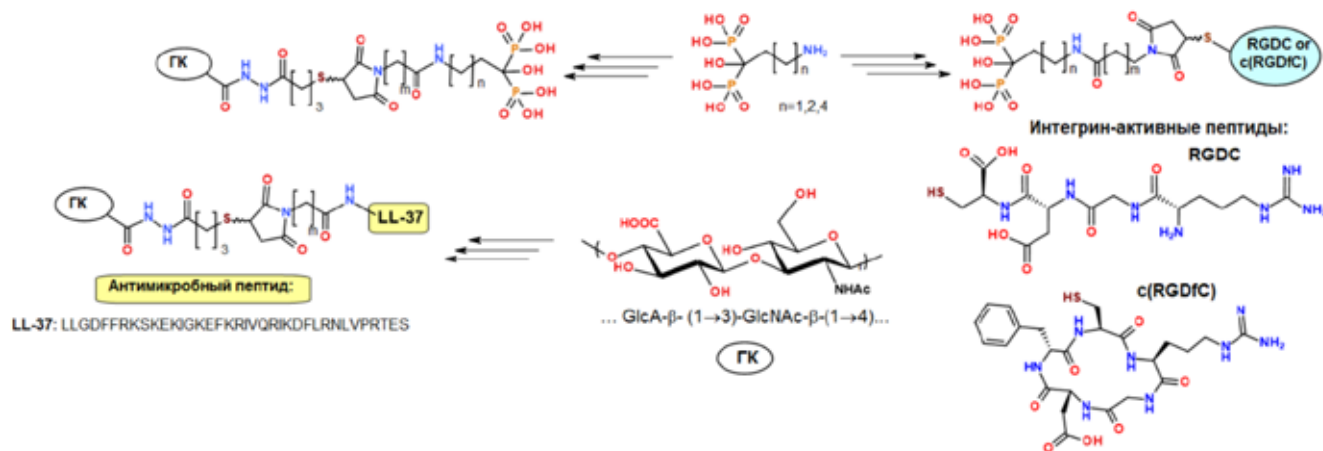
ГИБРИДНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ОЛИГОПЕПТИДОВ И ПОЛИСАХАРИДОВ ДЛЯ ПЭО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ

[Парфенова Л.В.](#),^a [Парфенов Е.В.](#)^b

^aИнститут нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, 450075, Уфа, просп. Октября 141
e-mail: luda_parfenova@ipc-ras.ru

^bУфимский университет науки и технологий, 450000, Уфа, ул. Заки Валиди 32

Для создания современных биосовместимых имплантируемых устройств необходима разработка органических материалов, обладающих низкой токсичностью, повышающих адгезию и пролиферацию клеток, а также проявляющих противовоспалительные и антимикробные свойства. Современные тенденции в создании таких покрытий включают дизайн сложных многофункциональных молекул. В настоящем сообщении представлены результаты синтеза и изучения биологической активности производных бисфосфоновой кислоты, содержащих природный полисахарид, гиалуроновую кислоту, а также интегрин-активные (RGDC, cRGDfC) и антимикробный (LL-37) олигопептиды¹⁻⁶. Эти соединения были использованы в составе пористого неорганического покрытия, полученного с помощью плазменно-электролитического окисления (ПЭО), как на крупнозернистом, так и на наноструктурированном титане. Исследования *in vitro* показали перспективность использования разработанных органических материалов для эффективного моделирования биологических свойств поверхности металлического имплантата.



Литература

1. Parfenov E.V., Parfenova L.V., Dyakonov G.S., Danilko K.V., Mukaeva V.R., Farrakhov R.G., Lukina E.S., Valiev R.Z. *Surface and Coatings Technology*, 2019, **357**, 669.
2. Parfenova L.V., Lukina E.S., Galimshina Z.R., Gil'fanova G.U., Mukaeva V.R., Farrakhov R.G., Danilko K.V., Dyakonov G.S., Parfenov E.V., *Molecules*, 2020, **25(1)**, 229.
3. Parfenov E.V., Parfenova L.V., Mukaeva V.R., Farrakhov R.G., Stotskiy A., Raab A., Danilko K.V., Nagumothu R., Valiev R.Z., *Surface and Coatings Technology*, 2020, **404**, 126486.
4. Parfenova L.V., Galimshina Z.R., Gil'fanova G.U., Alibaeva E.I., Danilko K.V., Pashkova T.M., Kartashova O.L., Farrakhov R.G., Mukaeva V.R., Parfenov E.V., Nagumothu R., Valiev R.Z. *Surfaces and Interfaces*, 2022, **28**, 101678.
5. Parfenova L.V., Galimshina Z.R., Gil'fanova G.U., Alibaeva E.I., Danilko K.V., Aubakirova V.R., Farrakhov R.G., Parfenov E.V., Valiev R.Z., *Materials*, 2022, **15**, 8120.
6. Parfenova L.V., Galimshina Z.R., Gil'fanova G.U., Alibaeva E.I., Pashkova T.M., Kartashova O.L., Farrakhov R.G., Aubakirova V.R., Parfenov E.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2024, **50**, 500.

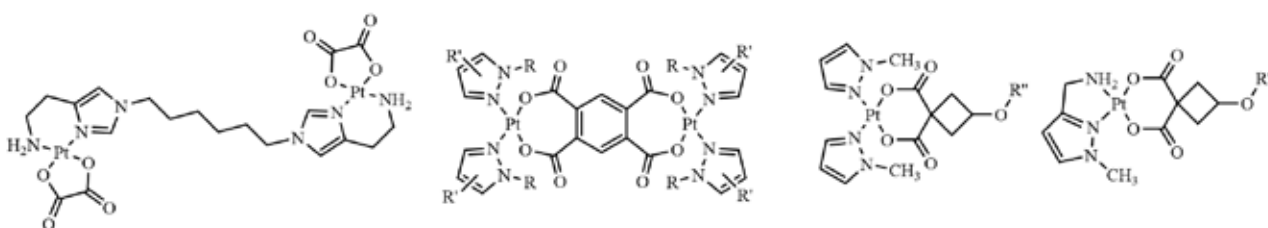
АЗАГЕТЕРОЦИКЛЫ В ДИЗАЙНЕ НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ (II)

Подругина Т.А., Павлова А.С., Буслаев Д.А.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
химический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы 1с3
e-mail: podrugina@mail.ru

Несмотря на активный поиск и внедрение в медицинскую практику все более широкого спектра соединений платины с антипролиферативной активностью, поиск новых противоопухолевых препаратов не теряет и не будет терять в ближайшем будущем своей актуальности. Одной из причин необходимости создания новых противоопухолевых лекарств является формирование резистентности. Модификация уже известных препаратов платины за счет варьирования природы лигандов-носителей показало перспективность и успешность этого пути.¹ Варьирование алифатических аминов в качестве лигандов-носителей не всегда позволяет преодолеть резистентность, поэтому помимо алифатических аминов в последнее время в дизайне противоопухолевых комплексов платины (II) используют азагетероциклы, такие как пиридины, имидазолы и пиразолы, которые за счет большей площади эффективнее взаимодействуют с азотистыми основаниями в ДНК при помощи π - π -стекинга. Ранее в наших исследованиях было показано, что использование иодид-ионов в качестве уходящих групп и N-алкилпиразолов, в качестве лигандов-носителей привело к появлению у соответствующих комплексов платины (II) антипролиферативной активности, превосходящей клинически одобренный цисплатин. Было установлено, что полученные комплексы с таким сочетанием лигандов-носителей и уходящих групп действуют по иному механизму, чем цисплатин, и мишенью данных комплексов является кинезин Eg5, участвующий в формировании веретена деления клетки.²

В рамках данного исследования были синтезированы и изучены с точки зрения антипролиферативной активности серия новых мооядерных и биядерных цис-комплексов платины (II) на основе алкилпиразолов и производных имидазола. Было установлено, что как для мооядерных, так и биядерных комплексов на основе монодентантных пиразолов антипролиферативная активность зависит от комбинации заместителей при атоме азота пиразола и природы уходящей группы. Моно- и биядерные комплексы Pt(II) с алкил-1H-пиразолами в качестве лигандов-носителей проявляют высокую цитотоксическую активность на клеточной линии, резистентной к цисплатину.



Литература

1. Bai L., Gao C., Liu Q., Yu C., Zhang Z., Cai L., Yang B., Qian Y., Yang J., Liao X. *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 140. P. 349–382.
2. Kasparkova J. et al. Novel cis-Pt(II) Complexes with Alkylpyrazole Ligands: Synthesis, Characterization, and Unusual Mode of Anticancer Action // *Bioinorg. Chem. Appl. Hindawi*, 2022. Vol. 2022. P. e1717200

Работа выполнена в рамках госзадания № 121021000105-7.

ВЛИЯНИЕ НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА С ТИОСУЛЬФАТНЫМИ ЛИГАНДАМИ НА МИШЕНИ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА *IN VITRO* И ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Полегаева Д.А., Солдатова Ю.В., Смолина А.В., Санина Н.А., Файнгольд И.И.

*Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН,
142432, г. Черноголовка, проспект академика Семенова, 1
e-mail: dapol@icp.ac.ru*

Сахарный диабет (СД2) является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем в современном мире. Известно, что в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений при СД2 важную роль играет метаболизм монооксида азота (NO). В условиях устойчивой гипергликемии происходит активация полиолового пути окисления глюкозы, в котором фермент альдозоредуктаза (АР) превращает глюкозу в сорбитол. При этом расходуется НАДФН, важный кофактор эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к дефициту NO. Гипергликемия является одним из основных факторов усиленного гликирования белков — ключевого механизма повреждения тканей при СД2. При этом также снижается выработка NO и экспрессия эндотелиальной NO-синтазы¹. Нитрозильные комплексы железа как синтетические аналоги природных биорезервуаров NO в настоящее время активно исследуются и уже показали различные виды биологической активности. Несомненно, данные соединения обладают большим потенциалом с точки зрения создания на их основе эффективных средств для терапии СД2 и его осложнений.

Эксперименты *in vitro* показали, что исследуемый нитрозильный комплекс железа обладает выраженными антиоксидантными и антигликирующими свойствами, а также ингибирует работу АР. Комплекс является перехватчиком активных форм кислорода, предотвращает образование весперилин-подобных конечных продуктов гликирования эффективнее, чем аминокетонидин. Комплекс является неконкурентным ингибитором АР, вероятно, из-за нитрозилирования цистеиновых остатков в активном центре фермента. Благодаря этим прекрасно сочетающимся активностям, данный комплекс может рассматриваться в качестве потенциального терапевтического агента.

Антидиабетический эффект комплекса был исследован на мышях с сахарным диабетом, индуцированным сочетанием высокожировой диеты и низких доз стрептозотоцина. Введение комплекса животным с устойчивой гипергликемией приводило к снижению уровня глюкозы в крови, а также снижению уровня ТБК-реактивных продуктов в плазме крови и в печени.

Таким образом, был показан гипогликемический и антиоксидантный эффект исследуемого комплекса. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования сера-нитрозильных комплексов железа как потенциальных препаратов для терапии сахарного диабета 2 типа и его осложнений.

Литература

1. Faingold, I. I., Soldatova, Y. V., Poletaeva, D. A., Klimanova, E. N. & Sanina, N. A. Influence of Nitrosyl Iron Complex with Thiosulfate Ligands on Therapeutically Important Targets Related to Type 2 Diabetes Mellitus. *Membranes (Basel)*. **13**, 615 (2023).

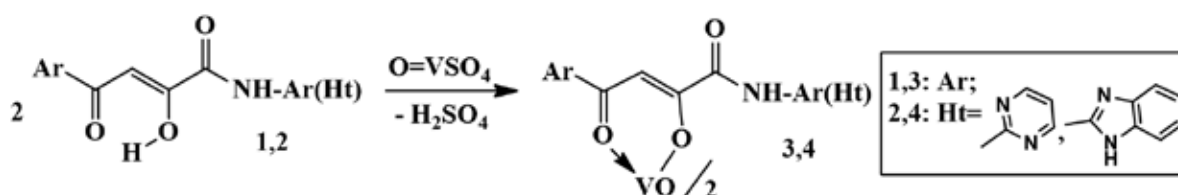
Работа выполнена по теме государственного задания № гос. регистрации 124020500019-2.

СИНТЕЗ И ПОИСК ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В РЯДУ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ВАНАДИЯ (IV) НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АРИЛ-2,4-ДИОКСОБУТАНОВЫХ КИСЛОТ

Пулина Н.А., Краснова А.И., Полежаева В.Д., Юшкова Т.А.

Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России,
614990, Пермь, Полевая 2,
e-mail: pulina.natalya@pfa.ru

В связи с эпидемическим ростом заболеваемости сахарным диабетом, мировой проблемой является синтез и изучение комплексных соединений ванадия с органическими лигандами. Полученные хелаты проявляют эффекты инсулиномиметиков, ингибируют липолиз, оказывают гипогликемическое действие. Практический интерес представляют лиганды с определёнными фармакокинетическими свойствами, с повышенной клеточной утилизацией, имеющие сродство с ключевыми метаболитами аэробного гликолиза, в частности, с пировиноградной кислотой [1,2]. С этой целью в продолжение работ, нами введены соответствующие ариламида и N-гетариламида 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот (1,2) в реакцию комплексообразования с ванадила сульфатом. Процесс протекает в водно-спиртовой среде при соотношении реагентов 2:1 с образованием хелатов 3,4 и не требует нагревания:



Структура комплексов 3,4 доказана на основании полученных спектральных и физико-химических характеристик. Установлено, что производные 1,2 координируются ванадием (IV) как бидентатные O-O лиганды. Проведён сравнительный фармакологический скрининг соединений 3,4 на экспериментальных моделях сахарного диабета. Определены качественные закономерности гипогликемического эффекта со структурой хелатов, что позволило оптимизировать целевой синтез потенциальных фармацевтических субстанций. Выявлены соединения-лидеры и проведён расширенный скрининг, с учётом патогенеза сахарного диабета, в частности, на их антигипоксическую, противовоспалительную, нейротропную, иммуномоделирующую активность. Углублённо изучается полученный нами ранее бис[3-(4-хлорфенил)-1-(4-метилфенил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]оксованадий [3] с комплексным противодиабетическим действием. Разрабатываются методики количественного и качественного анализа активных веществ как в субстанции, так и в предполагаемых лекарственных формах. Обсуждаются возможные механизмы биологической активности, исследуются токсикологические свойства и широта диапазона безопасного действия соединений-лидеров.

Литература

1. Pulina N.A., Sobin F.V., Krasnova A.I. Russian Journal of Coordination Chemistry, 2023, **49**, 672.
2. Krasnova A.I., Pulina N.A., Yushkova T.A. Drug development and registration, 2023, **4**, Suppl. 1, 19.
3. Пулина Н.А., Юшкова Т.А., Краснова А.И., Юшков В.В. Патент 2432355 РФ, 2011.

Работа выполнена при финансовой поддержке МЗ РФ, тема № 1022042500005-7.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ПРОНИЦАЕМОСТИ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ *Mycobacterium tuberculosis* ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА

Радченко Е.В.,^{a,b} Стешин И.С.,^b Васянкин А.В.,^b Широкова Е.А.,^b Рожков А.В.,^b Пантелеев С.В.,^b Авдошин А.А.,^b Лившиц Г.Д.,^b Антонян Г.В.,^a Палюлин В.А.^{a,b}, Игнатов С.К.^b

^a *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991 Москва, Ленинские горы 1с3,
email: genie@qsar.chem.msu.ru*

^b *Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
603022 Нижний Новгород, пр. Гагарина 23*

Широкое распространение лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) представляет собой важную медицинскую и социальную проблему. Один из важных факторов такой устойчивости связан с особенностями клеточной стенки микобактерий. Ее сложная организация и плотная структура существенно ограничивают проникновение лекарственных веществ, а также усложняют поиск новых антибиотиков, что создает потребность в эффективном прогнозировании и оптимизации проницаемости клеточной стенки Mtb.

Один из подходов к решению этой задачи опирается на применение методов машинного обучения. [1] Используя обширный набор данных по проницаемости, оцениваемой на основе сравнения активности веществ на мишенях и на клетках (5371 соединение), фрагментные дескрипторы и искусственную нейронную сеть новой архитектуры, мы построили предсказательную классификационную модель, которая обладает более высокой точностью (сбалансированная точность при перекрестном контроле 0.768, площадь под ROC-кривой 0.911) и более широкой областью применимости по сравнению с опубликованными ранее.

Другой подход к анализу проницаемости предполагает полноатомное молекулярно-динамическое моделирование поведения молекулы лекарственного вещества при прохождении через внешнюю мембрану Mtb, образованную молекулами миколовых кислот, и определение профиля свободной энергии диффузии методом потенциала средней силы. [2] Типичные значения активационных барьеров для малых молекул и наиболее реалистичной модели мембраны лежат в диапазоне 6–13 ккал/моль (изониазид, пиперазин, этамбутол), достигая 19 и 25 ккал/моль для бедаквилина и рифампицина. Построенная на основе полученных данных линейная регрессионная модель позволяет быстро оценивать величину барьера проникновения вещества по таким простым физико-химическим параметрам, как его липофильность и молекулярная поляризуемость.

Литература

1. Radchenko E.V. et al. *Molecules*, **2023**, 28, 633.
2. Steshin I.S. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, **2024**, 25, 1006.

Исследование выполнено при поддержке Программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» ННГУ (проект Н-473-99) с использованием суперкомпьютера ННГУ «Лобачевский».

МОДЕЛИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОТИВОВИРУСНОГО АГЕНТА К-142 НА ОСНОВЕ КУМАРИНА И α -ПИНЕНА ЧИСЛЕННЫМИ МЕТОДАМИ

Рогачев А.Д.,^{а,б} Гайслер Е.В.,^б Яровая О.И.,^{а,б} Фатьянова А.В.,^б Хоменко Т.М.,^а
Волчо К.П.,^а Покровский А.Г.,^б Салахутдинов Н. Ф.^{а,б}

^аНовосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, 630090,
г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, д. 9.

^бНовосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2.
E-mail: rogachev@nioch.nsc.ru

Одним из главных направлений исследований в медицинской химии является поиск новых противовирусных веществ. В Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН получен ряд производных природных соединений, которые, в том числе, демонстрируют высокую противовирусную активность против различных вирусов. Например, были созданы производные кумарина, которые показали высокую активность против респираторно-синцитиального вируса (RSV)¹. Наиболее активным оказалось соединение на основе кумарина и α -пинена — агент К-142 (рис. 1). Было показано, что при внутрижелудочном введении этого агента мышам в дозе 20 мг/кг он быстро попадает в кровь, а на фармакокинетической кривой можно наблюдать два максимума².

В данной работе было проведено моделирование фармакокинетики агента К-142 методом деконволюции фармакокинетической кривой. Для группы из 8 животных, на которых проводилось изучение фармакокинетики, была проведена реконструкция каждой зависимости «концентрация – время» и было показано, что наилучшее приближение смоделированной зависимости достигается суммированием трех импульсов вида $t^{\alpha}e^{-\beta t}$.

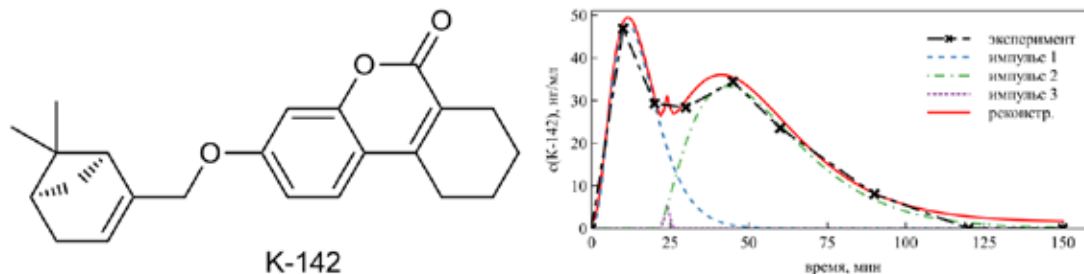


Рисунок 1. Структура агента К-142 (слева) и его фармакокинетическая кривая для одного из животных (справа; экспериментальные точки, импульсы и реконструкция).

На основе реконструированных зависимостей была построена усредненная фармакокинетическая кривая и рассчитаны основные фармакокинетические параметры. Было обнаружено, что рассчитанные таким образом значения имеют более высокую сходимость. Так, значения максимальной концентрации вещества, найденные из экспериментальных данных и по реконструированным кривым, составили $C_{\max}^{\text{эксп.}} // C_{\max}^{\text{модел.}} // = 62.1 \pm 18.4 // 52.5 \pm 11.8$ нг/мл, соответственно, а время полувыведения вещества – $t_{1/2}^{\text{эксп.}} // t_{1/2}^{\text{модел.}} // = 22.3 \pm 6.0 // 11.5 \pm 1.1$ мин.

Литература

1. Khomenko T. M., Shtro A. A., et al. *Molecules* 2021, 26
2. Nemolochnova A. G., Rogachev A. D. et. al. *Pharmaceuticals* 2022, 15(9), 1158.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 24-13-00134.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОНЪЮГАТОВ МОНОТЕРПЕНОИДОВ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ФАРМАКОФОРАМИ

[Рубцова С.А.](#), Судариков Д.В., Изместьев Е.С., Кучин А.В.

*Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Российская Федерация, Республика Коми, 167000
Сыктывкар, ул. Первомайская, 48,
e-mail: rubtsobva-sa@mail.ru*

Вследствие возникающей резистентности микроорганизмов к существующим лекарственным препаратам, поиск новых антибактериальных средств остается приоритетной задачей медицинской и органической химии. Для преодоления развития резистентности патогенов в настоящее время требуются как новые противомикробные препараты, так и новые подходы. Такие подходы могут быть реализованы различными путями: модификация существующих субстанций, открытие новых классов антибиотиков, конструирование патоблокаторов, которые не убивают бактерии, а только подавляют их патогенность и вирулентность. Наиболее перспективным подходом к синтезу новых антимикробных субстанций является модификация природных соединений, уже обладающих тем или иным видом биологической активности с отсутствием или проявлением низкой токсичности для человека. Одним из таких классов веществ являются терпеновые соединения. Химическая модификация терпенов позволяет получать также продукты, в которых биологическая активность, обусловлена сочетанием терпенового фрагмента со свойствами введенных функциональных групп. Присутствие неполярного фрагмента в структуре молекулы терпенового соединения увеличивает его мембранотропность, которая в некоторых случаях может оказать значительное влияние на нарушение целостности клеточной стенки бактерий.

В докладе будут представлены результаты по синтезу и изучению антибактериальной и противогрибковой активности новых соединений на основе монотерпеноидов, противогрибковых азолов и нафталинметанаминов, а также антибактериальных фторхинолонов и цефалоспоринов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600073-3) с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Исследования антибактериальной и противомикробной активности синтезированных соединений проведены в НИЛ Молекулярная генетика микроорганизмов Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Саноев З.И., Сагдуллаев Ш.Ш., Рахимбоев С.Д., Исмаилова Д.С., Элмурадов Б.Ж.

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусов АН РУз, Ташкент

Актуальность. Эпилепсией страдает около 50 миллионов человек во всем мире. По оценкам, доля общего населения с активной формой эпилепсии (то есть с продолжающимися припадками или потребностью в лечении) в тот или иной момент времени составляет от 4 до 10 на 1000 человек, в глобальных масштабах эпилепсия ежегодно диагностируется у 5 миллионов человек. В странах с высоким уровнем дохода ежегодно регистрируется 49 новых случаев заболевания на 100 000 населения. В странах с низким и средним уровнем дохода этот показатель может достигать до 139 случаев на 100 000 населения. Высокая потребность в разработке эффективных и безопасных противосудорожных средств остается актуальной проблемой современной клинической практики и фундаментальной медицины [Насырова Р. Ф. и др., 2017]. Наряду с большой частотой фармакорезистентных случаев эпилепсии, большинство современных препаратов обладает выраженным токсическим действием. К наиболее частым побочным реакциям относятся: патологическое пристрастие, седативное действие, атаксия, нарушение координации, влияние на желудочно-кишечный тракт, а также другие проявления, свойственные каждому препарату в отдельности [Katzung B.G., 2018]. Несмотря на появление новых противосудорожных средств, задачи повышения эффективности и снижения частоты побочных реакций остаются нерешенными.

Цель исследования. Поиск новых соединений с противосудорожной активностью среди 1,2,4-триазоловых соединений, изучение спектра и механизма антиконвульсивного действия.

Материалы и методы. Около 20 ти новых синтезированных 1,2,4-триазоловых соединений, большинство синтезированных соединений было выделено с выходом 83-99%. Полученные соединения подтверждены методами физико-химического анализа - спектрофотометрическим методом, рентгеноструктурным анализом и методом ядерного магнитного резонанса. Методы экспериментальных исследований выбраны и реализованы с учетом рекомендаций по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств Т.А. Ворониной и соавторов (2012).

Результаты. Производные 1,2,4-триазола показали высокую активность при судорогах, вызванных с пентилентетразолом. Условно названные соединения Д-407, Д-403, Д-286 и Д-280 показали в 2–20 раз более высокую активность по сравнению с карбамазепином. Учитывая активность в отношении пентилентетразола, который считается антагонистом ГАМК_A, полученные данные соединения в высокой степени повышают активность ГАМК_A-рецепторов. На модели со стрихнином соединение Д-286 проявило активность, близкую к карбамазепину. В этом случае можно сделать вывод, что соединение может в достаточной степени влиять на глицинергические медиаторы.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛА К БЕЛКУ ТЕПЛООВОГО ШОКА 70

Свирщевская Е.В., Бойко А.А., Костенко В.В.,
Гречихина М.В., Сапожников А.М.

*Институт биоорганической химии
им. Шемякина-Овчинникова РАН, Москва*

В докладе будут приведены данные по экспрессии белка теплового шока 70 (БТШ70) на внешней мембране опухолевых клеток, созданию конструкций на основе наночастиц сукцинилхитозана или экзосом, включающих аллоколхициноид и антитела к С-концу БТШ70, связыванию этих конструкций с клетками и эффективности аллоколхициноида в составе наночастиц и экзосом.

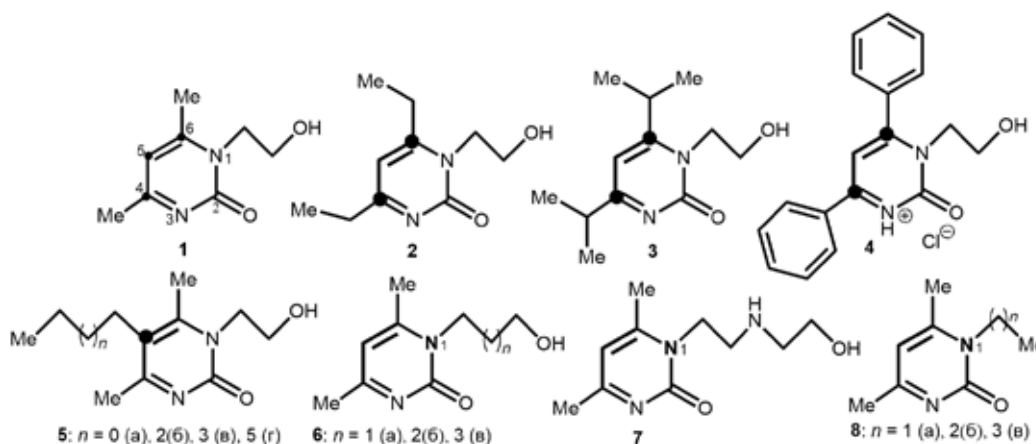
НОВЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ 2-ОКСОПИРИМИДИНЫ: СИНТЕЗ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА

Семенов В.Э., Парфенов А.А., Беляев Г.П., Выштакалюк А.Б., Шашин М.С.,
Галяметдинова И.В., Зобов В.В.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН,
ул. ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, республика Татарстан,
420088, Российская Федерация, sve@iopc.ru

Отечественный лекарственный препарат Ксимедон 1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-4,6-диметилпиримидин (**1**) известен как средство с выраженным регенеративным и репаративным действием, использующееся для ускорения заживления ран независимо от генеза и локализации. В последние годы нами было обнаружено гепатопротекторное действие пиримидина **1**: при токсическом поражении CCl_4 Ксимедон способствует восстановлению биохимических маркеров крови, характеризующих состояние печени, и структурно-морфологической организации ткани и клеток печени.

С целью выявления структурных фрагментов пиримидина **1**, ответственных за его гепатопротекторные свойства, и расширения ряда синтетических гепатопротекторов на основе пиримидиновой платформы нами синтезированы производные пиримидина **1**, в которых модифицировались структурные фрагменты исходного пиримидина. В соединениях **2-4** варьируются заместители при С4 и С6 пиримидинового кольца, в соединениях **5а-г** вводятся алкильные радикалы с различным числом метиленовых групп при С5 пиримидинового кольца, в пиримидинах **6а-в**, **7** в ω -гидроксиалкильном радикале при N1 варьируется число метиленовых групп и в состав радикала вводится amino-группа, в пиримидинах **8а-в** ω -гидроксиалкильный радикал при N1 заменяется на алкильный. Пиримидины **2-4**, **5а-г**, **6а-б**, **7** синтезировали трехкомпонентной конденсацией 2,4-дионпентана или его замещенного при С3 производного с мочевиной и аминоспиртом. Пиримидины **8** получали алкилированием бромистыми алкилами 1,2-дигидро-4,6-диметил-2-оксопиримидина. Структура пиримидинов **2-8** подтверждена данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.



В докладе обсуждается зависимость структура пиримидина-цитотоксичность и цитопротекторные свойства (на фоне воздействия *d*-галактозамина) в отношении клеточной линии гепатоцитов *Chang Liver* в сравнении с пиримидином **1**. Для соединений **7**, **8б** выявлен достоверный цитопротекторный эффект.

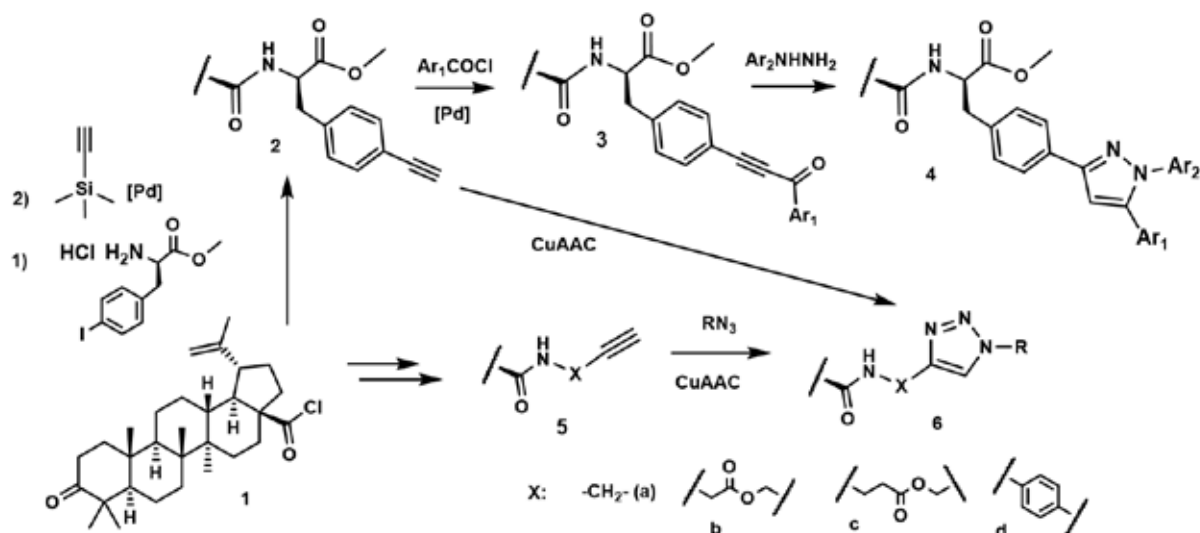
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-23-00615.

СЕЛЕКТИВНЫЕ КАТАЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ АЛКИНИЛАМИДОВ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Семенова М.Д., Попов С.А., Шульц Э.Э.

630090, Новосибирский Институт органической химии СО РАН, Российская Федерация. г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д.9
E-mail: mariasemenova@nioch.nsc.ru

Синтетические превращения доступного тритерпеноида бетулоновой кислоты представляют интерес в плане создания селективных противовоспалительных, противовирусных и противоопухолевых агентов. Нами предложены методики синтеза α,β -алкинилкетонов **3** на основе реакции кросс-сочетания тритерпеноидного терминального алкина **2** с хлорангидридами карбоновых кислот [1]. В ходе текущей работы мы исследовали взаимодействие алкинилкетонов с ароматическими гидразинами, показали, что циклизация соединений вида **3** с арилгидразинами протекает региоселективно: приводит к образованию 1,3,5-тризамещенных пиразолов вида **4**, содержащих терпеноидный заместитель в положении С-3 пиразольного цикла и не затрагивает карбонильную группу бетулоновой кислоты.



Далее мы синтезировали ряд терминальных алкинильных производных бетулоновой кислоты вида **5**, и использовали их и соединение **2** в реакции Cu-катализируемого 1,3-циклоприсоединения с различными ароматическими и гетероциклическими азидами. Были подобраны оптимальные условия циклоприсоединения, позволившие синтезировать триазольные производные **6** с выходом 70-80% после колоночной хроматографии.

Получены данные по цитотоксичности, противовоспалительной и антимикробной активности, обсуждаются данные взаимосвязи структура-активность.

Литература

[1] Semenova M.D et al, Steroids, 2022, V.184, № 109042

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 23-73-00077.

МАТРИЦЫ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРОВ РЫБНОГО КОЛЛАГЕНА И АКРИЛАТОВ

Семенычева Л.Л.^а, Егорихина М.Н.^б, Кузнецова Ю.Л.^а, Часова В.О.^а, Валетова Н.Б.^а

^аНациональный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, 603950, проспект Гагарина 23, e-mail: llsem@yandex.ru

^бПриволжский исследовательский медицинский Университет 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

Тканеинженерные конструкты для регенеративной медицины – это материалы, основой которых являются биосовместимые матрицы, чаще всего, на основе природных полимеров с включением компонентов для получения устойчивых трехмерных структур. В представленной работе такие материалы разрабатываются на основе сополимеров рыбного коллагена с акрилатами и биосовместимых модификаторов. Для их получения использовали коммерческие инициаторы разной природы [1, 2] и фотокатализ видимым светом в присутствии оксида $RbTe_{1.5}W_{0.5}O_6$ [3]. Устойчивые фибриллярные гели получены при введении ПЭГ как модификатора и сшивающих агентов синтетических и белковых фрагментов. Характеристики материалов подтверждены физико-химическими методами, данными элементного анализа и СЭМ. Для ряда устойчивых фибриллярных гелей проведены испытания по известным методикам определения пористости, влагопоглощения, устойчивости в водных нейтральных и слабокислых растворах и показано, что они стабильны в растворах, а сухие образцы геля характеризуются хорошим влагопоглощением. По данным элементного анализа содержание коллагена в образцах составляет ~40-45%. Анализ методом СЭМ выявил пористую структуру геля с пораи размером не более 20 микрон. Главное преимущество таких материалов — это уникальное сочетание свойств их компонентов, собранных в определенную структуру. К достоинствам нового материала добавляется экологическое преимущество исходного компонента - природного возобновляемого сырья: коллаген выделяли из отходов переработки трески, ее покровных тканей [4]. Экстракты из ряда фибриллярных гелей демонстрируют отсутствие цитотоксичности в низких концентрациях по результатам МТТ-теста, а состояние культуры клеток под действием таких концентрации экстракта сопоставимо с контрольной культурой. Это позволяет заключить, что новые материалы перспективны для разработки на их основе матриц для тканевой инженерии для регенеративной медицины.

Литература

1. Semenycheva L.L., Egorikhina M.N. et al. *Examines in Marine Biology and Oceanography*, 2022, **5** (2), 1.
2. Kuznetsova Yu.L., Sustaeva K.S. et al. *Polymers*. 2022, **14** (22), 4900.
3. Semenycheva L., Chasova V. et al. *Applied Science*,. 2023, **13**, 5455.
4. Сулейманов Е.В., Семенычева Л.Л. и др. Патент РФ 281051. 2024.

Работа выполнена в рамках программы «Приоритет-2030», а также при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (задание FSWR-2023-0024) на оборудовании Центра коллективного пользования «Новые материалы и ресурсосберегающие технологии» (ННГУ им. Лобачевского).

НОВЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КАРКАСЫ ДЛЯ СОЕДИНЕНИЙ, ИЗБИРАТЕЛЬНО ПОДАВЛЯЮЩИХ РОСТ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Скворцов Д.А., Ипатов Д.А., Дагаев Н.Д., Колчанова А.Ю., Жиркина И.В., Донцова О.А.

*Химический факультет, факультет биоинженерии и биоинформатики
и НИИ Физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Московского государственного
университета имени М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, ул. Ленинские горы, 1
E-mail: skvortsovdmitrya@gmail.com*

Поиск новых низкомолекулярных новых соединений для химиотерапии входит в список приоритетных областей для разработки лекарств от рака [1]. При этом, желательным является выявление специфики действия химических веществ на раковые клетки на начальных этапах разработки лекарств [2]. Совместное культивирование клеток опухолевой и неопухолевой этиологии при скрининге больших библиотек позволило обнаружить серию как производных известных классов соединений с противоопухолевым потенциалом, так и основанных на новых структурных каркасах.

В ходе работы проводился поиск селективно цитотоксичных соединений в коллекциях соединений из природных источников, химбиблиотеках адресной сборки с предсказанием противоопухолевого действия и эволюционно новых по дескриптору MCE-18. Для скрининга использовались сокультуры MCF7_EGFP (линия клеток, полученная из злокачественной опухоли груди) с MCF10A_Kat (из фиброзно-кистозного поражения груди) и клеток A549_EGFP (из карциномы легкого) с VA13_Kat (иммortalизованных фибробластов легкого) экспрессирующих различные флуоресцентные белки [3]. Цитотоксичность наиболее селективных в скрининге соединений проанализированы в панели из более десятка клеточных линий для оценки избирательности действия, исследовано влияние на клеточный цикл и гибель, проведен хемоинформатический анализ возможных механизмов действия.

В числе новых молекулярных каркасов можно отметить стереоселективные производные инденофлуоренов, действующие против LNCAP с селективностью в несколько порядков; новый цитостатик 504 с азепино-индольным каркасом; избирательно подавляющие рост клеточной линии рака молочной железы MCF7 нового по MCE-18 класса соединений 835 и производное оксохромен-пиримидин-4-ила 278, а также его спиропроизводное 452 селективное против линии тройного негативного РМЖ MDA-MB-231. Представленные молекулярные каркасы и группы молекул на их основе успешном тестировании в *in vivo* моделях могут быть использованы для разработки противоопухолевой терапии.

Литература

1. Jaffee EM, Dang CV, et al. (2017) Future cancer research priorities in the USA: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol* 18, e653-e706, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30698-8.
2. Cagan R (2016) Drug screening using model systems: some basics. *Dis Model Mech* 9, 1241-1244, doi: 10.1242/dmm.028159.
3. Skvortsov D.A. et al (2021) From Toxicity to Selectivity: Coculture of the Fluorescent Tumor and Non-Tumor Lung Cells and High-Throughput Screening of Anticancer Compounds, *Frontiers in pharmacology*, 12, doi: 10.3389/fphar.2021.7131033.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 22-14-00099

ПРЕДСКАЗАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ВИРУСНЫХ ПРОТЕАЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТЕОХЕМОМЕТРИКИ

Соболев Б.Н., Карасев Д.А., Филимонов Д.А. Лагунин А.А.

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича
119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8
boris.sobolev.05.52@mail.ru*

Оценка биологической активности низкомолекулярных лигандов на основе подходов ((Q)SAR широко используется при разработке лекарств. Эти методы имеют ограничения, связанные с отсутствием данных об известных лигандах для вновь исследуемых белков-мишеней. Более широкой областью применимости обладают методы протеохемотрики (PCM), использующие описание как биологически активных соединений, так и их молекулярных мишеней. Алгоритмы PCM востребованы при поиске терапевтических средств, активных против вновь выявленных вирусов, для которых нет возможности формирования обучающей выборки, поскольку взаимодействие лигандов с белками-мишенями еще не изучено.

Нами разработан PCM-метод, который апробирован на данных, представляющих протеазы вирусов и их ингибиторы с использованием комбинированных дескрипторов [1]. Предложен протокол извлечения информации из базы данных ChEMBL, с использованием которого мы получили сведения о протеазах 15 социально значимых вирусов и более чем о 9000 лигандах. На основе этих данных были составлены обучающие выборки для построения прогностических моделей. Дескрипторы белков получены путем трехмерного выравнивания с проекцией участков связывания лигандов. При тестировании с использованием (Q)SAR-метода PASS [2] точность прогноза превысила 0,95, что обеспечивает возможности поиска противовирусных соединений в виртуальных химических библиотеках. Модели PCM были валидированы с помощью процедуры, предусматривающей исключение как лигандов, так и белков, что соответствовало сценарию с предсказанием лигандов для новых вирусных мишеней. Полученные значения точности были достаточно высоки, достигая 0,89. Таким образом, разработанный нами подход PCM обеспечивает эффективный прогноз в отсутствии экспериментальных данных о взаимодействии белков с лигандами.

Литература

1. Karasev D.A., Sobolev B.N., Filimonov D.A., Lagunin A.A. Prediction of viral protease inhibitors using proteochemometrics approach. *Comput. Biol. Chem.* 2024;110:108061.
2. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений. *Российский химический журнал.* 2006;50(2):66-75.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 годы) (№ 122030100170-5).

АЗААДАМАНТАНЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫХ СИСТЕМ

**Сорокина И.В., Питухин М.П., Мешкова Ю.В., Айдагулова С.В.,
Пономарев К.Ю., Толстикова Т.Г., Суслов Е.В., Волчо К.П.**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, Сибирское отделение
Российской Академии Наук, 630090, Новосибирск, проспект академика Лаврентьева 9,
e-mail: sorokina.irina55@gmail.com*

Производные адамантана используются в клинике нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, Альцгеймера, рассеянный склероз, сенильная деменция), как средства, снижающие двигательный и когнитивный дефицит. Несмотря на то, что терапевтический эффект адамантанов во многом связан с их способностью угнетать активность глутаматной системы, большой интерес вызывает их модулирующее влияние на другие медиаторные системы, имеющее существенное значение для коррекции отдельных звеньев патологического процесса. Показано, что препараты амантадин и гимантан, благодаря дофамин-стимулирующему и холин-блокирующему действию, снижают тремор и ригидность у паркинсонических больных, а также повышают двигательную активность и ослабляют синдром хронической усталости у больных рассеянным склерозом. Подобные симптомы неврологического дефицита характерны и для неврологических осложнений в постковидном периоде. Эти факты свидетельствуют об актуальности поиска новых агентов-модуляторов нейротрансмиссии среди производных адамантана.

В НИОХ СО РАН синтезированы три полициклических азотистых аналога амантадина, содержащие атомы азота в узловых местах адамантанового каркаса: 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-он (К-238), 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамantan (К-282) и 7-амино-1,3,5-триазаадамantan (К-302). Целью исследования являлась оценка дофамин-, холин- и ГАМК-эргической активности агентов у мышей-самцов CD-1, а также их влияние на симптомы неврологического дефицита у мышей C57Bl/6 в модели токсической купризоновой демиелинизации.

На модели лекарственного паркинсонизма, вызванного дофамин-блокирующим действием нейролептика галоперидола, показано, что превентивное введение К-238 и К-302 достоверно уменьшает каталептогенное действие галоперидола, что указывает на их дофаминостимулирующую активность. Соединения К-282 и амантадин оказывают аналогичный, но менее продолжительный эффект. В моделях со стимуляцией холинэргической системы мышей введением субтоксических доз М- и N-холиномиметиков (соответственно «ареколиновый тремор» и «никотиновая токсичность») показано, что все азаадамантаны обладают холиноблокирующим действием, причем К-282 блокирует как N-, так и М-холинорецепторы, К-302 только М-холинорецепторы, а К-238 и амантадин преимущественно N-холинорецепторы. На модели «коразоловая токсичность» установлено, что введение азааналогов амантадина не предотвращает судорожный эффект аналептика коразола, что указывает на отсутствие у них ГАМК-эргической активности. На модели токсической купризоновой демиелинизации, показано, что К-238 и К-302 уменьшают неврологический дефицит у мышей, что подтверждается значимой стимуляцией локомоторной и исследовательской активности, тогда как К-282 и амантадин не оказывают достоверного влияния на эти показатели.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения производных азаадамантанов, как модуляторов нейротрансмиссии в условиях дегенеративных процессов в нервной системе.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23-25-00428.

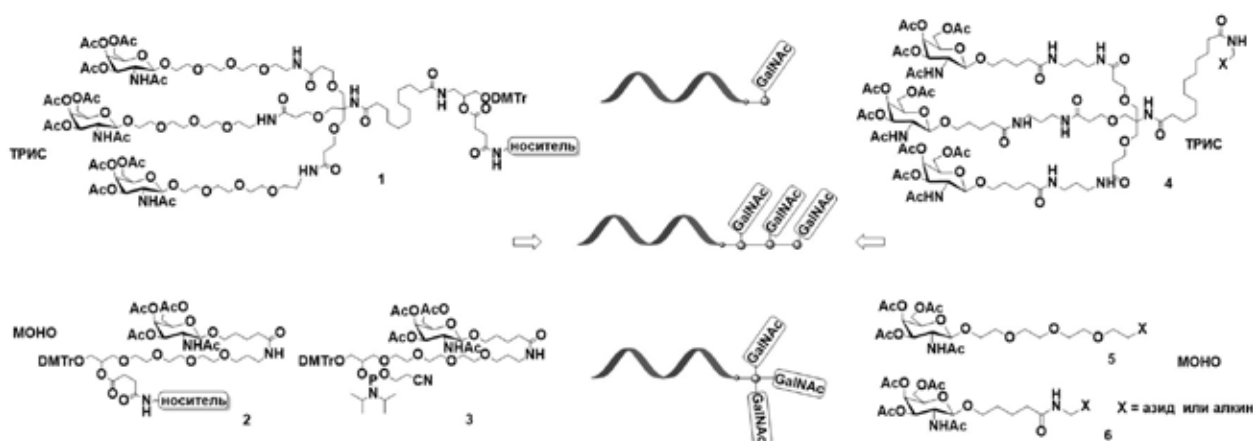
РЕАГЕНТЫ И МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОНЬЮГАТОВ N-АЦЕТИЛГАЛАКТОЗАМИНА (GALNAC) С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ ОЛИГОНУКЛЕОТИДАМИ

Улащик Е.А.,^а Борищук П.Ю.,^а Шарко О.Л.,^а Зацепин Т.С.^б Шманай В.В.^а

^аИнститут физико-органической химии НАН Беларуси,
220072, г. Минск, ул. Сурганова 13, Беларусь,
e-mail: e.ulashchik@gmail.com

^бМГУ, 119192, г. Москва, Ломоносовский просп. 27, Россия

Терапевтические олигонуклеотиды – перспективный класс современных биомедицинских препаратов. Независимо от типа олигонуклеотидов – антисмысловые (АСО), малые интерферирующие РНК (миРНК), гидовые РНК (гРНК) для системы CRISPR – эффективная доставка в клетку – это 50% процентов успеха в терапии. Доставка олигонуклеотидов в клетки печени посредством кластерного лиганда на основе N-ацетилгалактозамина (GalNac) является примером успешного решения этой задачи [1]. Мы разработали новые реагенты и оригинальную методику получения РНК, модифицированных GalNac.



Разработаны схемы синтеза оригинальных GalNac(TEG)-содержащих носителей **1**, **2** и амидофосфитного реагента **3**, позволяющих получать терапевтические 3'- и 5'-GalNac олигонуклеотиды в процессе твердофазного синтеза [2]. Кроме того, нами разработан оригинальный подход твердофазной модификации с использованием азидов и алкинов **4 – 6**, с помощью которого можно получать как моно-GalNac производные, так и сложные кластерные структуры с различными конфигурациями [3].

Литература

1. Khvorova, A. The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility / A. Khvorova, J.K. Watts // Nat. Biotechnol. – 2017. – Vol. 35, № 3. – P. 238-248.
2. Synthesis of GalNac-Oligonucleotide Conjugates Using GalNac Phosphoramidite and Triple-GalNac CPG Solid Support / E.A. Ulashchik [et al.] // Methods Mol. Biol. – 2021. – V. 2282. – P.101–118.
3. Automated Solid-Phase Click Synthesis of Oligonucleotide Conjugates: From Small Molecules to Diverse N-Acetylgalactosamine Clusters / V.M. Farzan [et al.] // Bioconj. Chem. – 2017. – Vol. 28, № 10. – P. 2599-2607.

БИОДЕГРАДАЦИЯ АЛЬГИНАТНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ, СШИТЫХ КАТИОНОМ КАЛЬЦИЯ

[Халашевская Д.Д.](#),^а Ваганова С.О.,^а Бурмистров И.А.,^б Трушина Д.Б.^б

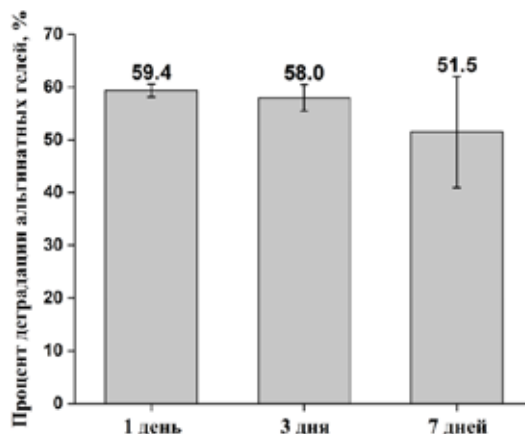
^аРоссийский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
125047, Москва, Миусская пл., 9,
e-mail: starwaydh@gmail.com

^бНИЦ «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс Кристаллография и Фотоника,
119333, Москва, Ленинский просп., 59

Одним из возможных методов повышения эффективности лечения рака мочевого пузыря является разработка системы доставки лекарственных средств на основе природных полимеров, способных образовывать биосовместимые гидрогели. Длительное время деградации и постепенное высвобождение инкапсулированного препарата из гидрогеля являются основными преимуществами полимерных гидрогелей, наравне с возможностью их формирования непосредственно внутри мочевого пузыря с помощью последовательного введения двух водорастворимых компонентов – раствора соли альгиновой кислоты с препаратом и раствора сшивающего катиона. В мочевом пузыре альгинатный гель постепенно деградирует до водорастворимых олигомеров и выводится из организма [1].

В данной работе гидрогель был сформирован на основе альгината натрия – наиболее распространённого биосовместимого природного полисахарида, и катиона Ca^{2+} – сшивающего агента [2].

Деградацию альгинатных гелей, сшитых катионом кальция, изучали в растворе, моделирующем среду мочевого пузыря – 0,15M NaCl и 2,5мМ CaCl_2 [2], при температуре 37°C в течение 7 дней, после инкубирования образцы были лиофильно высушены. На рисунке 1 представлена гистограмма, отражающая потерю сухой массы гидрогелей в результате инкубирования в модельной среде. За первые сутки происходит потеря 59,4±0,6% массы образцов, это значение незначительно растёт к 7 дню инкубирования, но в пределах погрешности значения меняются. Деградация геля связана с высвобождением двухвалентных ионов в окружающую среду [3].



Литература

1. Uyen N.T. et al. *Fabrication of alginate microspheres for drug delivery: A review* // Int. J. Biol. Macromol. – 2020. – Vol. 153. – P. 1035–1046.
2. G. Alkhayer *Alginate metal complexes and their application* // Intech. – 2016. – P. 225–240.
3. Yaling D. et al. *Alginate-based composite and its biomedical applications* // Intech. – 2016. – P. 225–240.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ ФЕНОЛЬНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Чукичева И.Ю., Попова С.А., Федорова И.В., Кучин А.В.

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000, Сыктывкар, ул. Первомайская 48, e-mail: chukichevaiv@mail.ru

Природные соединения обладают присущей им биоактивностью и высокой биодоступностью благодаря их специфическим взаимодействиям с целевыми макромолекулами в живых организмах. Структуры природных соединений могут служить химическими «навигаторами» для синтеза новых основных скелетов («core skeletons», привилегированных структур) с высокой биологической активностью. Среди различных соединений природного происхождения следует выделить фенолы – важный и весьма распространенный в природе класс соединений. В основном эти вещества содержатся в растениях, где участвуют во многих процессах роста, развития и защиты. Присутствие фенольных соединений, которые обладают доказанным антиоксидантным действием, нередко обуславливает лекарственные свойства некоторых растений. Однако нередко, фармакологические исследования и дальнейшее применение природных соединений ограничены из-за недешевого выделения их из природных источников, а также низкой степенью очистки препаратов. Поэтому синтез аналогов природных биорегуляторов и их химическая модификация является одним из наиболее перспективных методов синтеза новых биологически активных соединений.

В Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН развивается направление по синтезу аналогов природных фенольных соединений (терпенофенолов, халконов, кумаринов, хроманов)¹⁻³. Терпенофенолы являются удобными исходными соединениями для получения новых биоантиоксидантов: кислород-, азот-, сера- и галогенсодержащих производных. На разнообразных химических тестах, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что терпенофенолы и синтезированные на их основе производные проявляют ярко выраженные антирадикальные и антиоксидантные свойства при низкой эритротоксичности, обладают разнообразными фармакологическими свойствами⁴⁻⁷.

Литература

1. Попова С.А., Павлова Е.В., Шевченко О.Г., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2022, **71**, 2383.
2. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Шевченко О.Г., Кучин А.В. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2023, **72**, 2215.
3. Колегова Т.А., Чукичева И.Ю., Шевченко О.Г., Кучин А.В. *ЖОХ*, 2023, **93**, 1190.
4. Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Дворникова И.А., Федорова И.В., Зарубаев В.В., Слита А.В., Есаулкова Я.Л., Кучин А.В. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2022, **71**, 2473.
5. Боровская Т.Г., Григорьева В.А., Вычужанина А.В., Полуэктова М.Е. и др. Патент 2717240 РФ, 2020.
6. Торлопов М.А., Шевченко О.Г., Удоратина Е.В., Чукичева И.Ю. Патент 2767207 РФ, 2022.
7. Плотников М.Б., Кучин А.В., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Чукичева И.Ю. Патент 2757874 РФ, 2021.

Работа выполняется при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (гос. задание № 122040600073-3).

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ПРЕДСКАЗАНИИ НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНОЙ ПОЗИЦИИ СВЯЗЫВАНИЯ В РАМКАХ ДОКИНГА

Шаймарданов А.Р., Шульга Д.А., Палюлин В.А.

*Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва,
Ленинские горы, 1 строение 3,
e-mail: arslan.shaymardanov@qsar.chem.msu.ru*

Оценочные функции (ОФ) - инструмент, широко применяемый в молекулярном моделировании на различных этапах разработки лекарств. Они решают задачу оценки вероятности образования лиганд-рецепторного комплекса, характеризуемой предсказанной величиной свободной энергии связывания Гиббса (аффинности). При этом задача оценки энергии связывания (скоринг) тесно связана с задачей поиска оптимальной позиции связывания (докинг).

Особый интерес представляет класс ОФ, использующий фундаментальные законы физики для описания межмолекулярных взаимодействий, что позволяет экстраполировать предсказания между различными классами систем (т.н. ОФ, основанные на физике). Известно, что электростатические взаимодействия в них характеризуют силу полярных взаимодействий (солевые мостики, водородные связи и т.п.), которые играют особую роль в дальнейшем распознавании и образовании лиганд-рецепторного комплекса. В противоположность этому, недавно нами показано, что ни качество описания полярных взаимодействий *per se*, ни наличие их явного учёта вообще, не оказывают значимого влияния на ошибку предсказания аффинности [1,2] при помощи ОФ AutoDock4. В то же время было продемонстрировано, что основную роль в силе связывания играет соответствие гидрофобной формы [1,2,3]. Мы предполагаем, что роль электростатических взаимодействий заключается не столько в увеличении аффинности, сколько в определении специфичности связывания.

В рамках работы выявляется роль полярных взаимодействия в определении оптимальной позиции связывания при помощи ОФ AutoDock4 на примере достоверных структур комплексов из базы данных CASF-2016 [4]. Проводится соотнесение относительной выгодности найденных позиций с комплементарностью полярных контактов в них. Выявляются характерные особенности полярных взаимодействий в экспериментальной геометрии лиганд-рецепторного комплекса; эти особенности соотносятся с характером электростатических взаимодействий в позициях, найденных в ходе докинга. Результаты работы позволяют более детально понять роль электростатических взаимодействий в лиганд-белковых комплексах для их лучшего учёта в ОФ нового поколения для использования в разработке лекарств.

Литература

1. Shaimardanov A. R., Shulga D. A., Palyulin V. A. *Mend. Comm.*, 2023, 33, 802.
2. Shaimardanov A.R., Shulga D.A., Palyulin V.A. *J. of Comp. Chem.*, 2024, в печати.
3. Shulga D. A., Shaimardanov A. R., Ivanov N. N., Palyulin V. A. *Int. J. of Mol. Sci.*, 2022, 23, 15018.
4. Su M., Yang Q., Du Y., Feng G., Liu Z., Li Y., Wang R. *J. of Chem. Inf. and Mod.*, 2018, 59, 895.

ВИРОПОРИНЫ КАК МИШЕНИ ДЛЯ ДИЗАЙНА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н.

*Самарский государственный технический университет,
443100, Самара, ул. Молодогвардейская 244
e-mail: shiryayev.va@samgtu.ru*

В репродуктивном цикле многих вирусов принимает участие группа белков - виropоринoв, объединенная общей функцией – увеличения проницаемости мембран. Чаще всего она обеспечивается за счет самоолигомеризации с образованием трансмембранных каналов, которые осуществляют транспорт небольших ионов или молекул через билипидную мембрану оболоченных вирусов или клетки-хозяина.¹ Виропорины жизненно необходимы для репликации вирусов, повреждение или удаление гена, кодирующего соответствующий белок, приводит к понижению или исчезновению вирулентности.² Виропорины представляют из себя удобные мишени для поиска новых лекарственных препаратов, что связано с их небольшими размерами и, как следствие, достаточно простым установлением их структуры как при помощи экспериментальных, так и с помощью компьютерных методов медицинской химии.

В настоящее время известно всего более 40 вирусов, в цикле репродукции которых принимают участие ионные каналы, в том числе вирус гриппа, ротавирусы, вирус гепатита С, вирус натуральной оспы, вирус Чикунгунья, вирус Эбола, коронавирусы, в том числе SARS-CoV2, и другие опасные для человека вирусы. Структуры виropоринoв многих из этих вирусов известны достаточно давно, однако в последние 5 лет появилось большое количество сообщений о новых белках, проявляющих свойства ионных каналов. Также в последнее время появились исследования, посвященные изучению строения виropоринoв в их нативных условиях, а также определению особенностей их взаимодействия с возможными ингибиторами при помощи экспериментальных физико-химических методов, а также методов компьютерного моделирования. В настоящем сообщении будет представлен обзор современного состояния исследований посвященных поиску новых белков, потенциально способных выполнять роль виropоринoв, новых ингибиторов известных виropоринoв наиболее патогенных для человека вирусов: SARS-CoV2, вируса гриппа, вируса гепатита С, ВИЧ, а также современных методов исследования этих белков.

Литература

1. Scott, C.; Griffin, S. J. *Gen. Virol.* **2015**, *96*, 2000.
2. Xia X, Cheng A, Wang M, Ou X, Sun D, Mao S, Huang J, Yang Q, Wu Y, Chen S, Zhang S, Zhu D, Jia R, Liu M, Zhao X-X, Gao Q and Tian B. *Front. Immunol.* **2022**, *13*:890549.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 21-73-20103.

ОЦЕНОЧНЫЕ ФУНКЦИИ В ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ И НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ

[Шульга Д.А.](#), Шаймарданов А.Р., Иванов Н.Н., Чернов Д.Д., Палюлин В.А.

*Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва,
Ленинские горы, 1 строение 3,
e-mail: shulga@qsar.chem.msu.ru*

Оценочные функции (ОФ) широко используются в компьютерном моделировании, направленном на разработку лекарств, как для оценки гипотетической позиции связывания лиганда в сайте рецептора, так и для предсказания оптимальной позиции связывания (задача молекулярного «докинга»). На данный момент предложено 4 типа ОФ: основанные на физике (силовом поле), эмпирические, основанные на знании и основанные на машинном обучении. Несмотря на большое разнообразие существующих как коммерческих, так и свободно доступных ОФ, принадлежащих разным типам, лучшие представители ОФ демонстрируют сопоставимые показатели на тщательно подобранном испытательном наборе CASF-2016 Update¹. Причем это «плато» далеко от желаемой точности для потребностей медицинской химии. В настоящее время, достижимые показатели воспроизведения аффинности превышаются только четвертой группой ОФ, — основанными на машинном обучении — что по ряду признаков связано не столько с их лучшей обобщающей способностью, сколько с «переобучением» в силу диспропорции между количеством имеющихся экспериментальных данных и фактическим количеством переменных в ОФ, основанных на машинном обучении.

В работе проведено систематическое исследование возможностей улучшения ОФ за счет анализа корреляций остаточной ошибки от предсказания экспериментальных аффинностей лиганд-рецепторных комплексов при помощи ОФ с различными пробными величинами, отражающими особенности лигандов или их фрагментов². Исследовано влияние явного учета взаимодействий, некомплементарных по характеру своей природы³. В качестве развития полученных результатов был проведен анализ влияния используемых атомных зарядов (как лиганда, так и рецептора) на точность предсказания аффинности комплексов при помощи ОФ, основанной на физике, AutoDock 4.2. Вопреки ожиданиям, выявлено отсутствие зависимости качества описания аффинности при помощи ОФ для комплексов выборки refined set CASF-2016 Update от типа используемых зарядов⁴. Более того, роль направленных взаимодействий в описании аффинности оказалась несущественной. Анализ полученных результатов вывел нас на запрос о пересмотре концептуальных допущений, закладываемых в основу построения ОФ.

Литература

1. Su M., Yang Q., Du Y., Feng G., Liu Z., Li Y., Wang R. *J. of Chem. Inf. and Mod.*, 2018, **59**, 895.
2. Shulga D. A., Shaimardanov A. R., Ivanov N. N., Palyulin V. A. *Int. J. of Mol. Sci.*, 2022, **23**, 15018.
3. Shaimardanov A. R., Shulga D. A., Palyulin V. A. *Mend. Comm.*, 2023, **33**, 802.
4. Shaimardanov A.R., Shulga D.A., Palyulin V.A. *J. of Comp. Chem.*, 2024, в печати.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 22-23-00729.

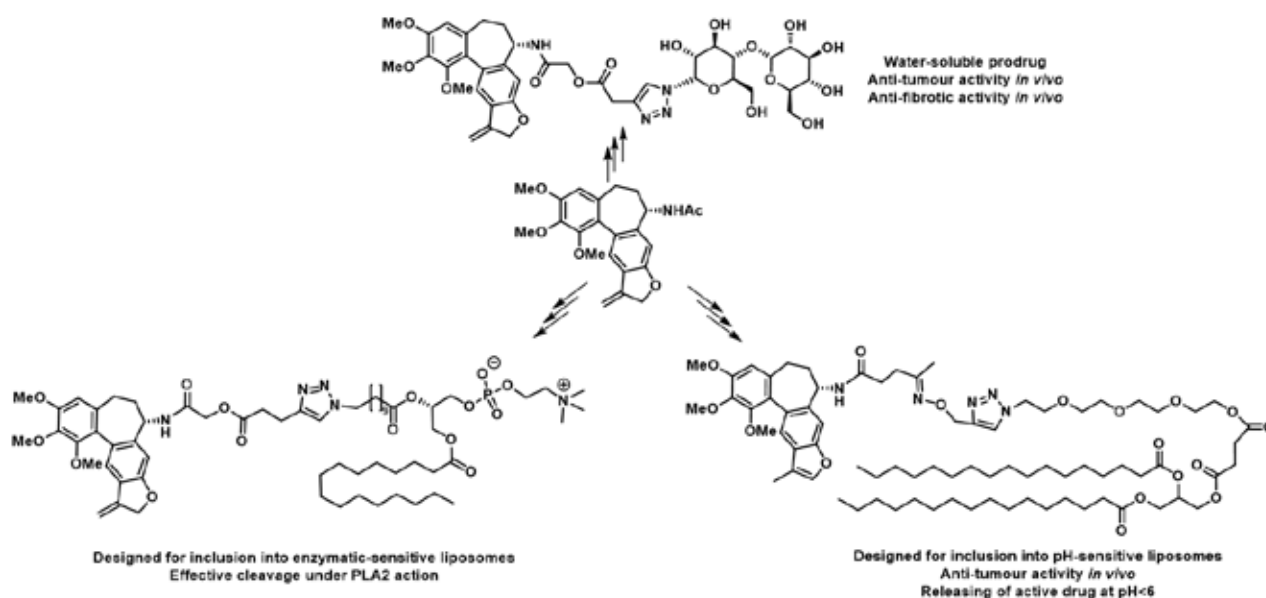
ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КОЛХИЦИНОИДОВ

Щегривина Е.С.,^{a*} Ситдикова А.Р.,^a Свирцевская Е.В.,^b Федоров А.Ю.^a

^a ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 603022, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, e-mail: sc.katarina@yandex.ru


^b Институт биоорганической химии им. М.Е. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, 117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10 Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10.

Разработан ряд пролекарственных форм активных колхициноидов, обладающих антипролиферативной, противовоспалительной и апоптоз-индуцирующей активностью. Указанные соединения могут рассматриваться для терапии онкологических заболеваний и фиброза печени.



Литература

1. *Journal of Liposome Research*, **2023**, DOI: 10.1080/08982104.2023.2274428.
2. *Bioconjugate Chem.*, **2019**, 30 (4), 1098-1113.
3. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23(3), 1034.



**МОЛОДЕЖНАЯ
СЕССИЯ**

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЙ ОКСАЗОЛИДИНОВОГО РЯДА, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ ПИРИДОКСИНА

Акчурин А.С., Агафонова М.Н., Булатова Е.С., Сапожников С.В., Штырлин Н.В., Штырлин Ю.Г.

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Казань, ул. Кремлевская 18
e-mail: ALSakchurin@kpfu.ru

Оксазолидиноны являются одним из наиболее эффективных классов антибактериальных препаратов для лечения инфекций, вызываемых резистентными грамположительными бактериями. В продолжение систематических исследований по разработке противомикробных средств на основе пиридоксина (витамина В₆), проводимых в нашей исследовательской группе [1], в настоящей работе в 9-14 стадий были синтезированы соединения оксазолидинонового ряда, связанные с фрагментами производных пиридоксина пиперазиновым линкером (рисунк 1).

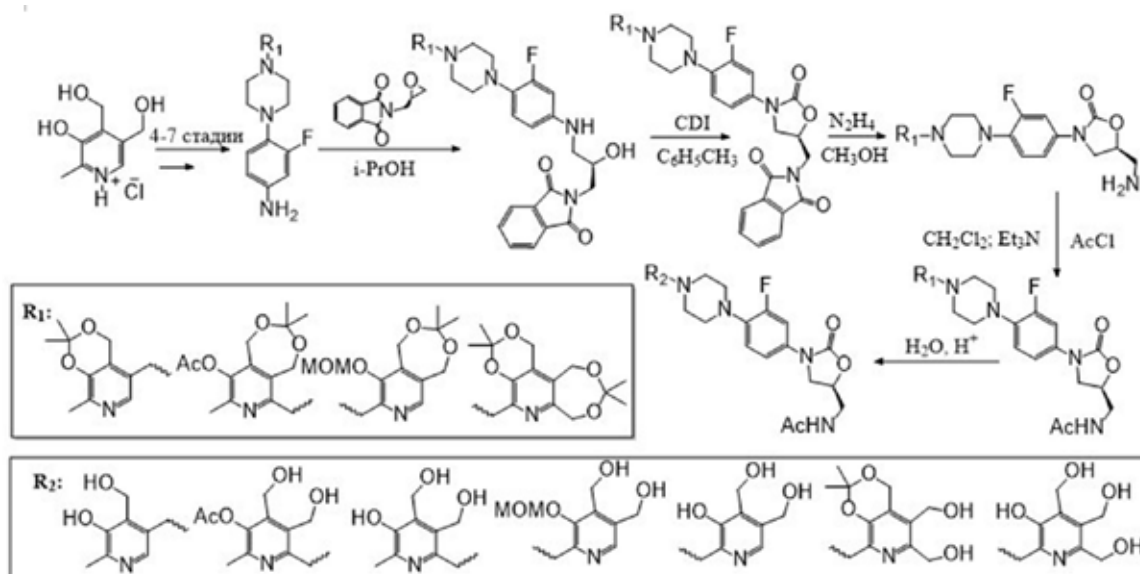


Рисунок 1. Схема синтеза соединений оксазолидинонового ряда, содержащих фрагменты пиридоксина

Исследования антибактериальной активности и токсичности *in vitro* показали, что некоторые из полученных соединений обладают, на большинстве штаммов, сопоставимой с препаратом сравнения (линезолидом) активностью (МИК=2-32 мкг/мл) и токсичностью на условно-нормальных клетках, а также, в отличие от последнего, не проявляют мутагенное действие в тесте Эймса.

Литература:

1. Химия пиридоксина в разработке лекарственных средств / Ю.Г. Штырлин, М.Н. Агафонова, О.В. Бондарь и др. – Казань: Издательство Казанского университета, 2022. – 164 с.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности №FZSM-2022-0018.

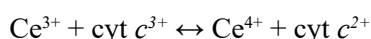
ИССЛЕДОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЦЕРИЯ CeO_2 С ЦИТОХРОМОМ c

Аль-Аззави Х.С., Корокин В.Ж., Мельникова Н.Б.

Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород, Россия
e-mail: alazzavik@bk.ru

Исследование свойств биоактивных веществ важно для понимания роли их взаимодействия в биологических системах. При этом необходимо комплексное изучение их физико-химических свойств, структуры и функций. Эти знания могут быть использованы для разработки лекарств, производства биотехнологических продуктов, улучшения технологии сельскохозяйственной промышленности, производства продуктов питания и других практических целей.

Одними из важнейших реакций в биоэнергетических процессах являются окислительно-восстановительные реакции. Участие наночастиц CeO_2 в редокс процессе было изучено на основе их реакции с металлопротеином цитохромом c (cyt c). Цитохром c (cyt c) играет важную роль в организме благодаря реакции переноса электронов. Участие cyt c в реакциях переноса электронов с наночастицами CeO_2 определяется по следующему уравнению:



Ход протекания реакции восстановления cyt c^{3+} контролировали с помощью метода УФ-спектрофотометрии. Предварительные эксперименты показали, что в диапазоне концентраций $0,3-0,7 \cdot 10^{-5}$ моль/л зависимости $A = f(C)$ для растворов cyt c^{3+} и cyt c^{2+} соответствуют закону Бугера-Ламберта-Бера, что позволяет качественно и количественно оценить концентрацию окисленной и восстановленной форм по поглощению полосы γ и полосы в области 520-550 нм.

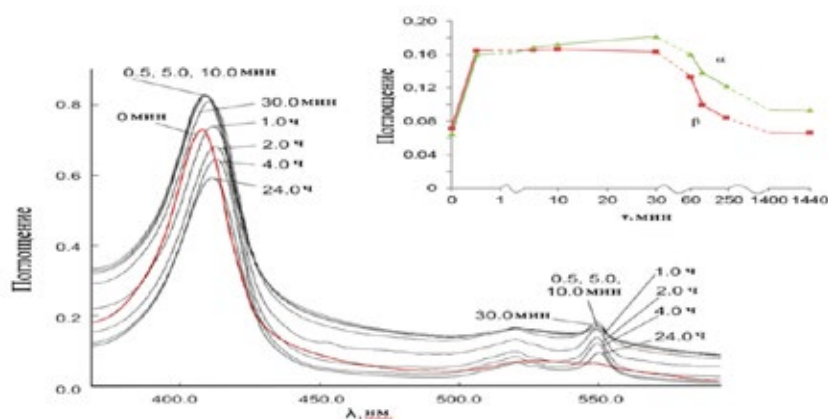


Рисунок 1. Изменение УФ-видимых спектров реакционной смеси раствора cyt c^{3+} , с течением времени под действием НЧ CeO_2 в PBS (pH 7,4).

На рис. 1 представлена динамика изменения УФ-видимых спектров реакционной смеси cyt c^{3+} и НЧ CeO_2 во времени. Положение максимума γ -полосы смещается с 408,0 нм до 413,5 нм в течение 24 ч, а после 1 ч экспозиции вместо диффузной полосы появляются α (549,5 нм) и β (520,5 нм) полосы. Следовательно, под действием НЧ CeO_2 образуется восстановленная форма cyt c^{2+} , для которой характерны красное смещение γ -полосы и четкое разделение α - и β -полос.

Влияние ионов церия Ce^{3+} и Ce^{4+} на окислительно-восстановительное состояние cyt c имеет большое значение, учитывая его регуляторную функцию в организме человека.

АКТИВАЦИЯ NRF2-ЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКАХ ГЛИОБЛАСТОМ ПРИ ДЕЙСТВИИ НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА С N-ЭТИЛТИОМОЧЕВИНОЙ

Амозова В.И.¹, Балакина А.А.^{1,2,3}, Санина Н.А.^{1,2,3}

¹ Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН,
Черноголовка

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

³ Государственный университет просвещения, Мытищи
142432, Черноголовка, Школьный бульвар, 1Б @ amozovavi@gmail.com

Фактор транскрипции Nrf2 – ключевой белок-регулятор антиоксидантного ответа на окислительный стресс в нормальных и опухолевых клетках. Нами был синтезирован нитрозильный комплекс железа с N-этилтиомочевинной, обладающий потенциальной окислительно-восстановительной активностью за счет ионов железа, входящих в его состав, и NO-донорными свойствами, что позволяет ему влиять на регуляцию антиоксидантной системы опухолевых клеток, в частности клеток глиобластомы. Целью работы было изучение действия нитрозильного комплекса железа с N-этилтиомочевинной на активацию транскрипционного фактора Nrf2 и его генов-мишеней.

Исследование проводилось на трех клеточных линиях глиобластомы человека: A172, U87MG и U251MG. Определение внутриклеточного уровня оксида азота (NO) и активных форм кислорода (АФК), в норме и после воздействия исследуемого соединения, было проведено с помощью окрашивания клеток флуоресцентными красителями DAF-FM DA и DCFH-DA соответственно. Для визуализации активации Nrf2 и его транслокации в ядро использовался метод иммунофлуоресцентной микроскопии. Влияние исследуемого соединения на активацию экспрессии генов-мишеней Nrf2 было изучено с помощью метода Real-time PCR (RT PCR).

Было показано, что действие комплекса значительно увеличивало внутриклеточный уровень NO и АФК в клетках всех трех культур. Максимальный уровень NO в клетках достигался через 5 минут действия комплекса, а уровень АФК достигал максимума через 30 минут. Подобные процессы могут являться причиной окислительного стресса, приводящего к клеточной гибели.

С помощью иммунофлуоресцентной микроскопии было показано увеличение количества Nrf2 и его транслокация в ядра клеток глиобластомы, что подтвердилось методом RT PCR, показавшим увеличение экспрессии генов-мишеней Nrf2 в клетках после воздействия на них исследуемого комплекса. В частности, происходило значительное увеличение экспрессии гена белка гемоксигеназы 1 – HMOX1, активация которого может происходить в ответ на повышение уровня NO, а также генов SOD2, TXN и NQO1 белков антиоксидантной системы.

Таким образом, можно предположить, что исследуемый комплекс вызывает активацию антиоксидантной системы по пути Nrf2/НО-1 и вызывает гибель клеток глиобластом.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ, № 124020500019-2

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ РУТЕНИЯ С ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ АБИРАТЕРОНА

Антонетц А.А.,^a Спицына Е.В.,^a Яковлев Д.С.,^b Бабков Д.А.,^b
Спасов А.А.,^b Милаева Е.Р.,^a Назаров А.А.^a

^aМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы 1/3
e-mail: antonets.anastasia.a@gmail.com

^bВолгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

В схемах лечения злокачественных новообразований химиотерапия до сих остается одним из основных подходов. На сегодняшний день почти в половине всех химиотерапевтических схем лечения применяются платиновые препараты, они демонстрируют высокую эффективность, однако их клиническое использование ограничивается серьезными побочными эффектами и первичной или приобретенной резистентностью некоторых видов рака. Соединения рутения являются перспективными аналогами платиновым комплексам и также широко исследуются в качестве альтернативных противоопухолевых агентов.

В представленной работе для дизайна новых противоопухолевых соединений использовался подход создания гибридных соединений путем объединения в одной структуре двух биологически активных фрагментов. Была получена серия соединений с металлсодержащими фрагментами Ru(II) типа RAPTA и Ru(III) типа NAMI и лекарственным препаратом абиратероном ацетатом, используемым в клинической практике для лечения рака предстательной железы.

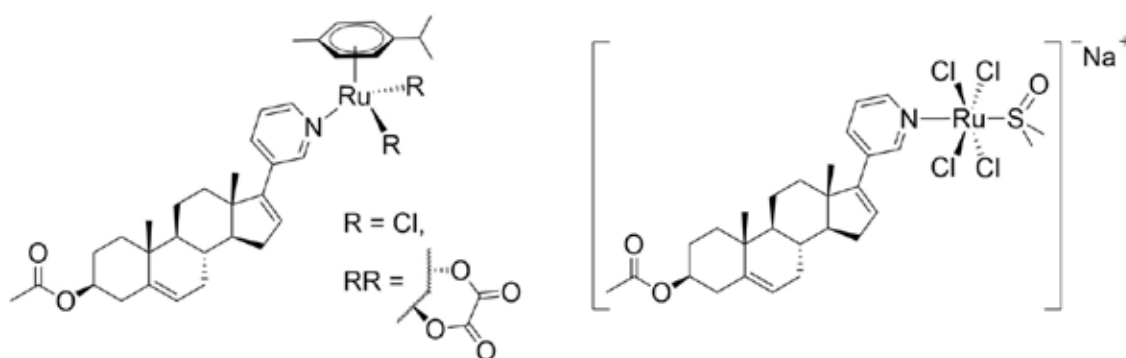


Рисунок 1. Структуры комплексов Ru(II) и Ru(III) с пиридин-координированным лигандом

Полученные соединения были охарактеризованы с использованием методов ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, циклической вольтамперометрии и элементного анализа.

Противоопухолевая активность полученных соединений оценивалась с использованием МТТ-теста на наборе клеточных линий, включающем в себя как раковые, так и не раковые клеточные линии. Дальнейшее изучение антипролиферативной активности проводилось с использованием метода привитальной фиксации пролиферации опухолевых клеток на клетках линии аденокарциномы простаты человека. Для выяснения механизма действия полученных соединений методом проточной цитометрии исследовалась их способность индуцировать апоптоз.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-63-00016.

ФОТОСТАБИЛЬНОСТЬ АНТИБИОТИКА В ВОДЕ

Безлепкина Н.П.,^а Чайковская О.Н.^{а,б}

^а Лаборатория фотофизики и фотохимии молекул, Физический факультет, Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, Томск, проспект Ленина, 36
e-mail: nadezhda.bezlepkina174833@mail.ru

^б Лаборатория квантовой электроники, Институт электрофизики Уральского отделения Российской академии наук, 620216, Екатеринбург, ул. Амундсена, 106

Антибиотики исследуются как новые загрязнители окружающей среды, которые представляют угрозу для экосистем из-за их вредной биологической активности [1]. Антибиотик хлорамфеникол неоднократно обнаруживался в водной среде в количестве 46,9 нг/л и 71,9 нг/л в сточных водах очистных сооружений в Пекине [2], в городских озерах и каналах во Вьетнаме в диапазоне концентраций 18-155 нг/л [3]. Большинство фармацевтических препаратов способны поглощать свет в водной экосистеме, что делает их склонными к фотолизу под воздействием УФ-излучения [4]. В данной работе представлено спектрально-люминесцентное исследование фотостабильности хлорамфеникола в воде под действием УФ-излучения бактерицидной лампы ОУФб-04 (от 180 до 275 нм), КгС1 (222 нм), ХеВг (282 нм) и ХеС1 (308 нм) эксилламп.

Анализ экспериментальных данных показал, что под действием излучения эксилламп хлорамфеникол претерпевает существенную трансформацию, в результате которой в растворе образуются фотопродукты. Спектры поглощения и флуоресценции облучённых растворов показали, что при облучении КгС1 эксиллампой происходит как разрушение хлорамфеникола, так и образовавшегося фотопродукта, флуоресцирующего в области 350 нм. Максимальная конверсия составила 39% после 128 мин облучения. При облучении лампами ХеВг (282 нм), ХеС1 (308 нм) и ОУФб-04 (180 до 275 нм) продукт фотодегградации хлорамфеникола остаётся в растворе. Конверсия не превышала 22% после 128 мин облучения данными лампами.

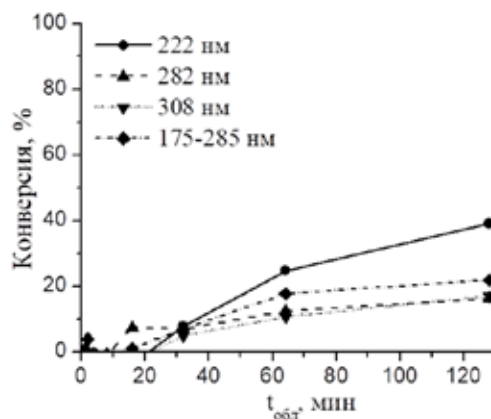


Рисунок 1. Зависимость конверсии хлорамфеникола от длины волны излучения

Литература

1. Miran W., Jang J., Nawaz M. et al. *Sci. Total Environ.*, 2018, **627**, 1058.
2. Sui Q., Huang J., Deng S. et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2011, **45**, 3341.
3. Tran N.H., Hoang L., Nghiem L.D. et al. *Sci. Total Environ.*, 2019, **692**, 157.
4. Kim I., Yamashita N., Tanaka H. *Chemosphere*, 2009, **77**, 518.

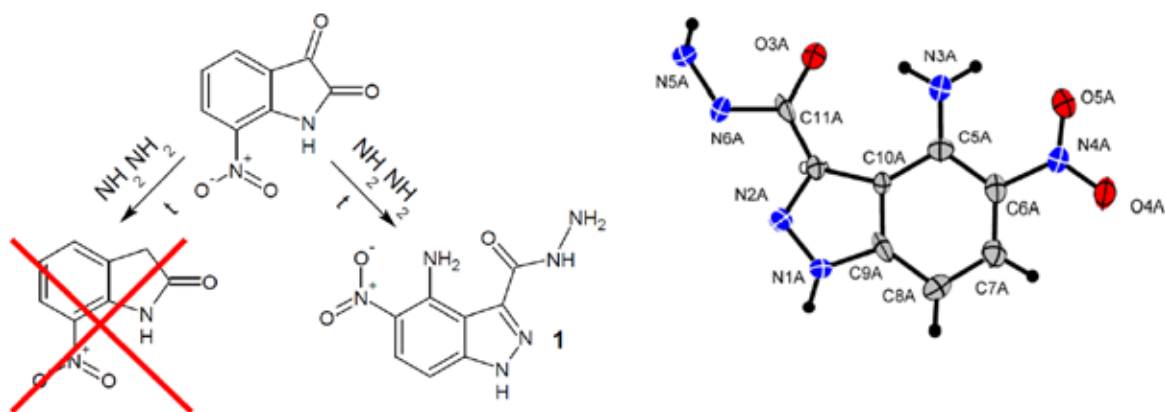
Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект № 24-1920031).

ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-БЕНЗОПИРАЗОЛКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

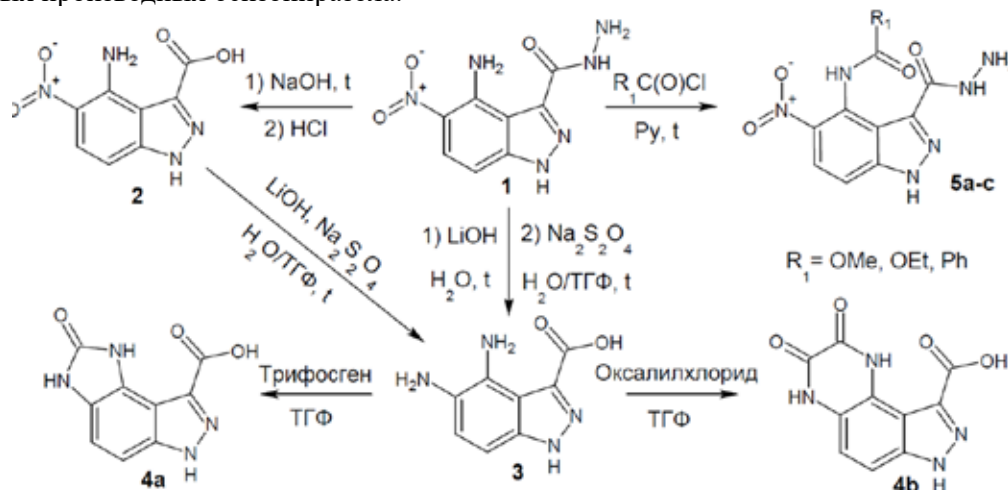
Безсонова Е.Н., Тафеенко В.А., Лозинская Н.А.

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1,
e-mail: elena.bezsonova@chemistry.msu.ru

Впервые показано, что 7-нитроизатин претерпевает неожиданную перегруппировку при обработке гидразингидратом, в результате чего образуется новый 4-амино-5-нитро-1H-индазол-3-карбогидразид (**1**), строение которого было подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 1). Данное соединение представляет собой полифункциональную молекулу для конструирования новых биологически активных производных бензопиразола.



Было показано, что соединение (**1**) может быть модифицировано, разработаны методы получения ряда новых труднодоступных производных бензопиразола.



Полученный скаффолд представляет интерес, в частности, для создания аналогов лонидамина¹, потенциально обладающих противораковой активностью.

Литература

1. Guo L., Shestov A.A., Worth A.J., Nath K., Nelson D.S., Leeper D.B., Glickson J.D., Blair I.A. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, **291**, 42.

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАТРИЕВОЙ СОЛИ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА

Бочарникова Е.Н.^а, Чайковская О.Н.^{а,б}, Базыль О.К.^а Помогаев В.А.^а

^аЛаборатория фотофизики и фотохимии молекул, Физический факультет, Томский государственный университет, 634050, Россия, Томск, пр. Ленина, 36
e-mail: bocharnikova.2010@mail.ru

^бЛаборатория квантовой электроники, Институт электрофизики Уральского отделения Российской академии наук, 620216, Россия, Екатеринбург, ул. Амундсена, 106
e-mail: tchon@phys.tsu.ru

Одной из актуальных проблем физической химии является установление связи фармакологической активности молекулярных систем с их электронным и пространственным строением и спектральными проявлениями. Установление таких взаимосвязей в перспективе позволит сравнить задачи не только терапевтического мониторинга, но и целенаправленного синтеза новых лекарственных веществ. До настоящего времени подавляющее большинство работ было посвящено изучению фармакологических свойств антибиотиков и методов их получения. Физико-химические свойства молекул, влияние на них особенностей внутримолекулярной электронной структуры и межмолекулярного взаимодействия, а также связь между физико-химическими свойствами и пространственной структурой, изучены мало. Основная идея использования вычислительных, квантово-химических, методов для изучения молекул основана на том, что все оптические спектры определенным образом связаны с пространственной и электронной структурой молекул. В данной работе проведено теоретическое моделирование межмолекулярного взаимодействия натриевой соли бензилпенициллина (пенициллина G) с окружающей средой методами квантовой химии с использованием как полуэмпирической оценки основанной на спектроскопически параметризованном методе ЧПДП/с, так и *ab-initio* расчетов спектрально-люминесцентных и фотохимических свойств в рамках зависимой от времени теория функционала плотности и различных моделях среды (растворителя).

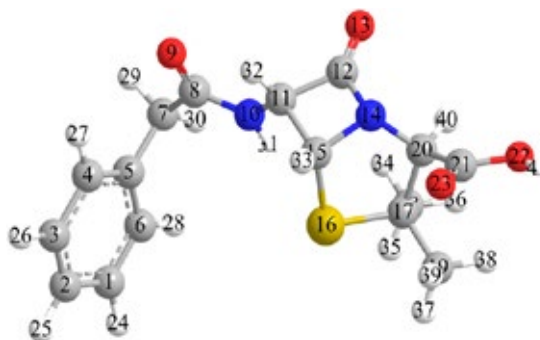


Рисунок 1. Оптимизированная геометрия нейтральной формы натриевой соли бензилпенициллина

Анализ полученных данных показал, что главным образом пенам-группа определяет коротковолновую малоинтенсивную область спектра поглощения, а интенсивную коротковолновую область спектра формируют в основном электронные переходы, связанные с фенильным кольцом. В нейтральной молекуле натриевой соли бензилпенициллина расчеты молекулярного электростатического потенциала (МЭСП) выявили три протон-акцепторных центра. Образование комплекса аниона натриевой соли бензилпенициллина с молекулами воды делает пенам- практически нейтральным. Главным отличим заряженной формы натриевой соли бензилпенициллина в воде от нейтральной состоит в резком возрастании акцепторных свойств за счет СОО-группы, акцепторные свойства боковой цепи увеличиваются, но остаются много меньшими чем СОО-группы. Учитывая роль электростатического взаимодействия на начальном этапе взаимодействия молекул, данные о распределении эффективных зарядов могут сыграть заметную роль в представлении о механизме взаимодействия молекул антибиотиков с рецепторами клеточных стенок бактерий.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания Минобрнауки России (проект № FSWM-2020-0033).

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ИЗ КАЛЬЦИЙ-АЛЬГИНАТНОГО ГИДРОГЕЛЯ

Ваганова С.О.,^а Халашевская Д.Д.,^а Бурмистров И.А.,^б Трушина Д.Б.^б

^аРоссийский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
125047, Москва, Миусская пл., 9,
e-mail: sofivag@mail.ru

^бНИЦ «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс Кристаллография и Фотоника,
119333, Москва, Ленинский просп., 59

Рак мочевого пузыря является тяжёлым онкологическим заболеванием [1]. Одним из способов повышения эффективности терапии рака мочевого пузыря может быть применение гидрогелевого депо с инкапсулированным онкопрепаратом, которое будет обеспечивать локальность воздействия и пролонгированный эффект за счёт постепенного длительного высвобождения препарата. Биodeградируемые гидрогели для инкапсулирования противораковых лекарств получали на основе природного анионного полисахарида – альгината натрия и хелатирующего катиона кальция [2]. Гелеобразование происходит в результате взаимодействия карбоксильных групп гулуруновых кислот и сшивающего катиона.

Были сформированы 20 альгинатных шариков по 25 мкл на один образец. Для изучения кинетики высвобождения в альгинатные гели были инкапсулированы 2 гидрофобных красителя, которые будут впоследствии применены для интранатальной флуоресцентной визуализации гидрогелей в окне прозрачности биологической ткани после имплантации в мочевой пузырь. Высвобождения инкапсулированного красителя проводились в среде 0,15 М NaCl+2,5 ммоль/л Ca²⁺ в маленьком (1 мл) и большом (10 мл) объёмах в течение 7 суток с промежуточными точками при температуре 37°C.

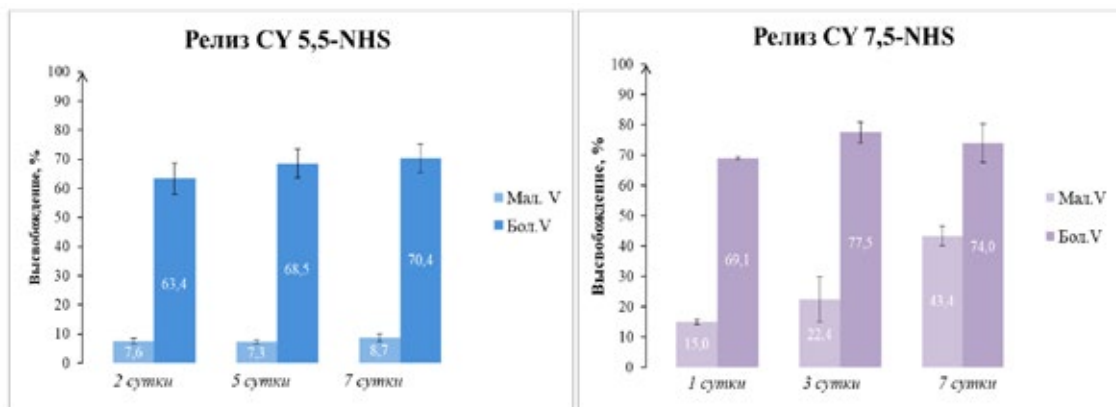


Рисунок 1. Результаты высвобождения флуоресцентных красителей из альгинатных гидрогелей

Из результатов высвобождения следует, что высвобождение обоих красителей по-разному протекает в двух объёмах – более интенсивно краситель высвобождается из гидрогеля в 10 мл. Процесс высвобождения связан с процессом деградации гидрогеля – в большом объёме вымывание сшивающего катиона происходит быстрее, чем в маленьком, следовательно, исходная структура гидрогеля быстрее нарушается.

Литература

- Saginala K. et al. *Epidemiology of bladder cancer* // Med. Sci. – 2020. – Vol. 8. – № 1. – P. 15.
- Kakita H., Kamishima H. *Some properties of alginate gels derived from algal sodium alginate* // J. Appl. Phycol. – 2008. – Vol. 20. – № 5. – P. 93–99.

ТРАНСФЕРСОМЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ КАТИОННЫМИ ПАВ С ИЗОТИУРОНИЕВОЙ ГОЛОВНОЙ ГРУППОЙ, ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

**Васильева Л.А.,^а Гайнанова Г.А.,^{а,б} Каримова Т.Р.,^а Беляев Г.П.,^а Зуева И.В.,^а
Бахтияров Д.И.,^б Петров К.А.,^а Галкина И.В.,^б Захарова Л.Я.^а**

^аИнститут органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, 420088, Казань, ул. Академика Арбузова, 8

e-mail: lkelv@bk.ru

^бКазанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

Одним из наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы является болезнь Альцгеймера (БА), которая сопровождается ухудшением памяти, снижением когнитивных функций и общей деградацией личности. Несмотря на высокую исследовательскую активность в этой области, на сегодняшний день эффективных подходов для терапии БА не разработано¹. Кроме того, большинство коммерчески доступных препаратов назначаются для перорального введения, вследствие чего они с трудом преодолевают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что снижает их терапевтический эффект. В последние годы исследователи все больше внимания уделяют разработке различных наноконтейнеров для преодоления ГЭБ и повышения вероятности успешной доставки лекарств в мозг². В рамках настоящей работы были сформированы ультрадеформируемые липосомы (трансферсомы), нековалентно модифицированные катионными ПАВ с изотиуруниевой головной группой, загруженные антиоксидантом α -токоферолом (ТОС) и ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезила гидрохлоридом (DNP), для интраназальной терапии БА. Катионизация трансферсом обеспечивает улучшенное прохождение лекарств из носа в мозг в обход ГЭБ, тогда как двойная загрузка субстратов способствует снижению окислительного стресса и ингибированию холинэстераз в клетках мозга.

В рамках настоящей работы трансферсомы на основе соевого фосфатидилхолина (степень чистоты 95%) и неионного ПАВ Твин 20 были модифицированы гомологической серией катионных изотиуруниевых ПАВ (ITUB-n, где n = 10, 12, 14, 16). Методом динамического и электрофоретического рассеяния света установлено, что гидродинамический диаметр агрегатов находится в пределах 120 нм, а индекс полидисперсности не превышает 0.1. Морфология и диаметр наноконтейнеров были также доказаны методом просвечивающей электронной микроскопии. Увеличение гидрофобности ITUB-n приводит к возрастанию дзета-потенциала трансферсом с +33 мВ до +44 мВ, тогда как дзета-потенциал немодифицированных трансферсом составляет -10 мВ. После подтверждения стабильности наноконтейнеров во время хранения (в течение 2 месяцев) была произведена загрузка трансферсом лекарственными субстратами. Показано, что эффективность инкапсулирования ТОС и DNP в агрегатах составляет более 98% и 65% соответственно. В *in vivo* экспериментах была доказана способность трансферсом проникать в мозг лабораторных мышей при интраназальном введении и ингибировать фермент ацетилхолинэстераза.

Литература

1. Zakharova L., Gaynanova G., Vasilieva E., Vasileva L., Pavlov R., Kashapov R., Petrov K., Sinyashin O. *Current Medicinal Chemistry*, 2023, **30**, 3743.
2. Mir Najib Ullah S.N., Afzal O., Altamimi A.S.A., Ather H., Sultana S., Almalki W.H., Bharti P., Sahoo A., Dwivedi K., Khan G., Sultana S., Alzahrani A., Rahman M. *Biomedicines*, 2023, **11**, 1752.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 24-13-00301.

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ЗАДАЧАХ СКРИНИНГА БЕЛКОВЫХ СТРУКТУР ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МИШЕНЕЙ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

[Васюченко Е.П.^а](#), Антонец Д.В.^а, Вяткин Ю.В.^а, Волчо К.П.^б

^а*Институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1,
e-mail: e.vasyuchenko@iai.msu.ru*

^б*Отдел медицинской химии, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9*

В настоящее время основным методом терапии Болезни Паркинсона остается применение Леводопы - биогенного вещества, которое является предшественником дофамина. Однако не все формы болезни Паркинсона реагируют на это лечение, а у некоторых пациентов развивается стойкая резистентность к препарату. Сегодня насущной проблемой является поиск новых препаратов для облегчения симптомов этой болезни и улучшения качества жизни людей, страдающих от нее.

Недавно исследовательская группа из Отдела медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН обнаружила малые молекулы на основе монотерпеноидов, способные устранять нарушения на моделях болезни Паркинсона на мышах [1,2]. Действие трех соединений не только снимало симптоматику болезни Паркинсона, но и приводило к выживанию и нормальному функционированию дофаминовых нейронов. Эти соединения включают диол (Проттремин), эпоксидиол, PA96. Помимо этого, для эпоксидиола известен стереоизомерный цис-1,2-эпоксид, а для PA96 существует его аналог, которые не имеют активности против болезни Паркинсона. Хотя Проттремин проходит клинические исследования, механизм антипаркинсонического действия этой группы соединений до сих пор не известен. Целью настоящей работы стал *in silico* поиск возможных мишеней.

Для анализа было отобрано 69 структур белков, ассоциированных с болезнью Паркинсона. Структуры были взяты из открытой базы данных PDB Database (<https://www.rcsb.org>) и структуры, предсказанные AlphaFold2 из базы данных UniProt (<https://www.uniprot.org>). Для поиска возможных сайтов связывания малых молекул на поверхности белков был использован метод на основе диффузионной генеративной нейронной модели DiffDock [3]. Белки, для которых был найден сайт связывания, были протестированы методом классического докинга. Для полученных комплексов рассчитывалась свободная энергия связывания лиганда с белком методом MMPBSA. Разница этой энергии между активными и неактивными соединениями служила критерием селективности. Те белки, для которых энергия связывания активных соединений была ниже, чем для неактивных были предложены в качестве потенциальных мишеней для экспериментальной проверки. Нами было выделено восемь потенциальных белковых мишеней, которые ждут экспериментальной проверки на способность связываться с активными молекулами.

Литература:

1. Kotliarova A. et al., *Molecules*, 2022, **27**, 8286.
2. Aleksandrova Y. et al., *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, **24**, 5842.
3. Corso G. et al., *arXiv preprint arXiv:2210.01776*, 2022.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ПРОИЗВОДНОГО ИЗОТИОМОЧЕВИНЫ – СОЕДИНЕНИЯ NT-1505

Веселов И.М., Виноградова Д.В., Шевцова Е.Ф., Прошин А.Н., Бачурин С.О.

*Институт физиологически активных веществ
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра
проблем химической физики и медицинской химии
Российской академии наук,
142432, Черноголовка, Северный проезд 1,
e-mail: jowent@mail.ru*

Ранее при поиске ингибиторов глутаматных рецепторов как потенциальных лекарственных препаратов для лечения амнезий был синтезирован ряд биоизостерных аналогов МК-801 с открытой цепью – производных тио-мочевин, в ряду которых было выделено соединение-лидер NT-1505. В отличие от МК-801 соединение NT-1505 не только блокирует канал NMDA-рецептора, но и активирует AMPA-рецепторы, проявляет нейропротекторный эффект и при этом было лишено отрицательных побочных эффектов МК-801 [1, 2].

Учитывая имеющиеся данные о разобщающих эффектах различных производных изотиомочевин, их протонофорной активности и способности модулировать процесс открытия митохондриальной поры (МП) [3, 4], была поставлена цель изучения митохондриальных механизмов действия соединения NT-1505.

В ходе исследования было оценено влияния соединения на митохондриальный потенциал как на изолированных митохондриях, так и на клетках нейробластомы SH-SY5Y при помощи флуоресцентных зондов сафранина О и TMRE соответственно. Также на изолированных митохондриях печени крыс изучено влияние NT-1505 на процесс открытия МП и их кальциевую емкость. С помощью биоэнергетического анализатора SeaHorse XFe⁹⁶ было измерено митохондриальное дыхание в присутствии исследуемого соединения и на изолированных митохондриях, и на клетках нейробластомы. Чтобы проверить наличие протонофорной активности у NT-1505, проведены измерения электрических токов на билипидных слоях.

Полученные результаты позволяют причислить соединение NT-1505 к так называемым мягким разобщителям. Эффекты деполяризации и разобщения у соединения отчасти обусловлены протонофорной активностью, которая в определённой степени опосредована жирными кислотами. Для нейропротекторного эффекта также важно то, что NT-1505 препятствует накоплению кальция митохондриями и тем самым блокирует открытие МП.

Литература

1. Bachurin S., Tkachenko S. et al. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, **939**, 219-236.
2. Grigoriev V.V., Proshin A.N. et al. 2012. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2012, **153**, 298-300.
3. Fantinati A., Morciano G. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2022, **72**, 128822.
4. Wu X., Gale P.A. *J Am Chem Soc*, 2016, **138(50)**, 16508-16514.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 22-13-00228.

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ АНАЛОГОВ ИЗОКРИПТОЛЕПИНА

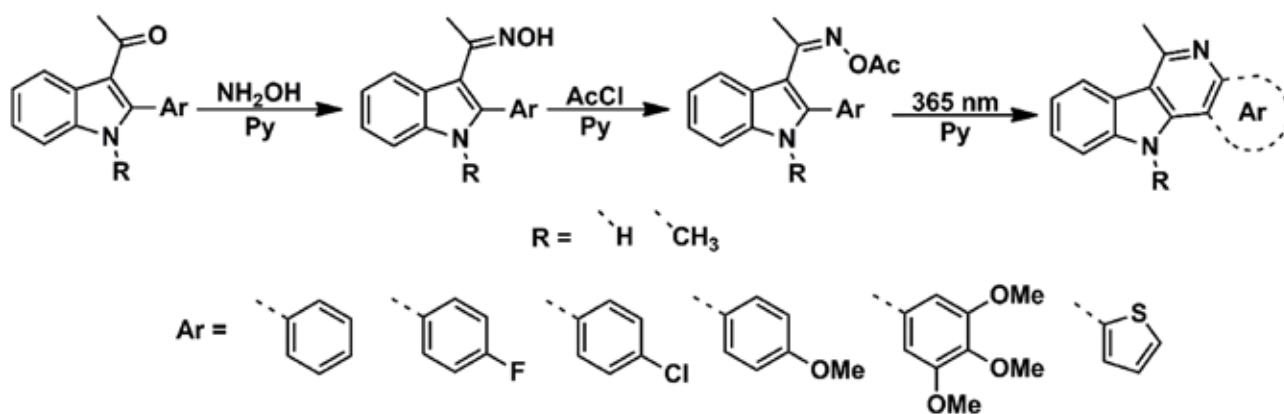
**Волков Е.С.,^а Балахонов Р.Ю.,^а Богданов Ф.Б.,^б Сонин И.В.,^а
Щербаков А.М.,^б Ширинян В.З.^а**

^аФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» РАН,
119991, Москва, Ленинский проспект 47,
e-mail: esvolkov@inbox.ru

^бОтдел экспериментальной биологии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, 115522, Москва, Каширское шоссе 24

Индолохинолины — важный класс природных гетероциклических соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности [1]. Одним из структурных аналогов является алкалоид *изокриптолепин*. Его производные обладают высоким коэффициентом интеркаляции с ДНК [2] и противоопухолевой активностью [3].

В рамках данного проекта разработан удобный one-pot протокол получения аналогов изокриптолепина из коммерчески доступных исходных соединений и проведена оценка их антипролиферативной активности на опухолевых клетках рака молочной железы (РМЖ). Ключевой стадией синтеза является фотоциклизация ацилоксимов на основе 2-ариллиндролов, синтезированных по реакции Фишера.



Полученные изокриптолепины продемонстрировали (суб)микромольную ингибирующую активность в отношении ряда клеточных линий РМЖ (MCF7, T47D, MDA-MB-231 и HCC1954). Обнаружено, что фторсодержащие алкалоиды обладают значительной избирательностью в отношении гормонозависимого РМЖ. Для соединения-лидера значения IC_{50} для гормонозависимых клеток (MCF7 и T47D) составили 0,3 μ M и 0,12 μ M, тогда как для клеточных линий РМЖ (MDA-MB-231 и HCC1954), не экспрессирующих на своей поверхности рецепторы эстрогенов, составили 3,36 μ M и 3,86 μ M, соответственно.

Литература

1. Thobokholt E. N., Larghi E. L., Bracca A. B. J. and Kaufman T. S. Isolation and synthesis of cryptosanguinolentine (isocryptolepine), a naturally-occurring bioactive indoloquinoline alkaloid // RSC Adv. 2020, 10, 18978–19002.
2. Riechert-Krause F. and Weisz K. Indoloquinolines as DNA binding ligands // Heterocycl. Commun., 2013, 19, 145–166.
3. Wang N., Switalska M., Wang L., Shaban E., Hossain M., El Sayed T., Wietrzyk J., Inokuchi T. Structural Modifications of Nature-Inspired Indoloquinolines: A Mini Review of Their Potential Antiproliferative Activity // Molecules, 2019, 24, 2121.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ Pt(IV) С ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ДИБУФЕЛОНА

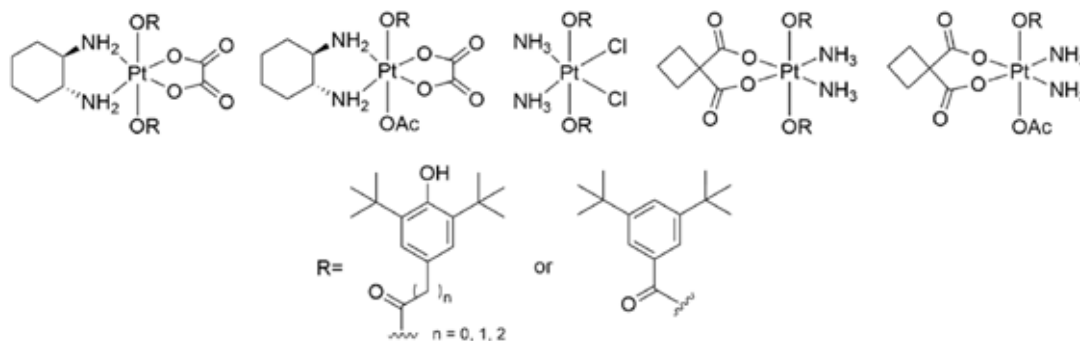
Ворошилкина К.М., Антонец А.А, Милаева Е.Р, Назаров А.А

*Химический факультет Московского государственного университета имени
М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы 1/3,
e-mail: kseniia.voroshilkina@chemistry.msu.ru*

Для лечения рака применяются различные подходы, например хирургия, химиотерапия, лучевая терапия и другие. Практически в половине всех химиотерапевтических схем используются соединения платины. Несмотря на высокую эффективность, их применение ограничивается значительными побочными эффектами, а также первичной и приобретенной резистентностью. Одним из наиболее перспективных способов понижения токсичности является переход от соединений Pt(II) к соединениям Pt(IV).

Целью настоящей работы является поиск синтетических подходов к получению комплексных соединений Pt(IV) и исследование их биологической активности. Основным преимуществом комплексов Pt(IV) является наличие дополнительных координационных возможностей что позволяет вводить в структуру соединений лиганды, обладающие фармакологической активностью. Нами были выбраны пространственно-затрудненные фенольные антиоксидантные фрагменты, представленные фенозановой кислотой (Дибуфелоном) и ее аналогами. Фенольные антиоксиданты могут проявлять различную активность в здоровой и опухолевой клетке, что позволит снизить токсичность используемых препаратов.

Была получена серия соединений-пролекарств Pt(IV), содержащих платиновый центр, связанный с антиоксидантным фрагментом линкерами различной длины. Для оценки зависимости активности от структуры соединения были получены соединения, содержащие один или два антиоксидантных фрагмента, а также соединения, не содержащие гидроксильную группу.



Состав и строение всех полученных соединений подтверждались методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, а чистота – методом элементного анализа. Оценку противоопухолевой активности проводили с помощью МТТ-теста на серии клеточных линий рака человека, а также на нормальных клетках. Некоторые полученные соединения оказались более активными, чем стандарт – цисплатин. Была оценена способность соединений индуцировать апоптоз и некроз клеток рака толстой кишки. Соединения, содержащие в структуре гидроксильную группу, демонстрируют большую антиоксидантную активность по сравнению с соединениями без нее, что было оценено модельными методами DPPH и CUPRAC.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 22-63-00016)

ИНГИБИРОВАНИЕ АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗЫ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ МЕССАГЕНИНА

Галимова З.И., Смирнова И.Е., Казакова О.Б.

Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450054, Уфа, Октября проспект 71,
e-mail: chemizara@gmail.com

Важнейшим представителем класса доступных пентациклических тритерпеноидов является бетулин – синтетический предшественник большого количества производных с ценными фармакологическими свойствами [1]. С использованием окислительной трансформации изопрופןильного фрагмента бетулина возможно получение такого труднодоступного соединения как мессагенин **1** (28-оксо-30-нор-бетулин), содержащего ацетильную группу в положении C20 тритерпенового скелета [2]. Одним из перспективных направлений модификации кетонов является формирование халконовых фрагментов, например, по реакции Кляйзена-Шмидта, с получением **2**. Халконы, в свою очередь, являются подходящими субстратами для синтеза пиразолов и пиразолинов на их основе.

Реакцией 3-пиридинил-производного мессагенина **2** с ацетилгидразином в уксусной кислоте при кипячении были получены замещенные пиразолы **2a-b** (Схема 1). Соотношение изомеров составило 2:1. При хроматографической очистке диастереоизомерных смесей продуктов соединения были идентифицированы в индивидуальном виде. Структуры были подтверждены анализом одно- и двумерных (^1H , ^{13}C , DEPT ^{13}C , COSY, NOESY, HSQC, HMBC) спектров ЯМР.

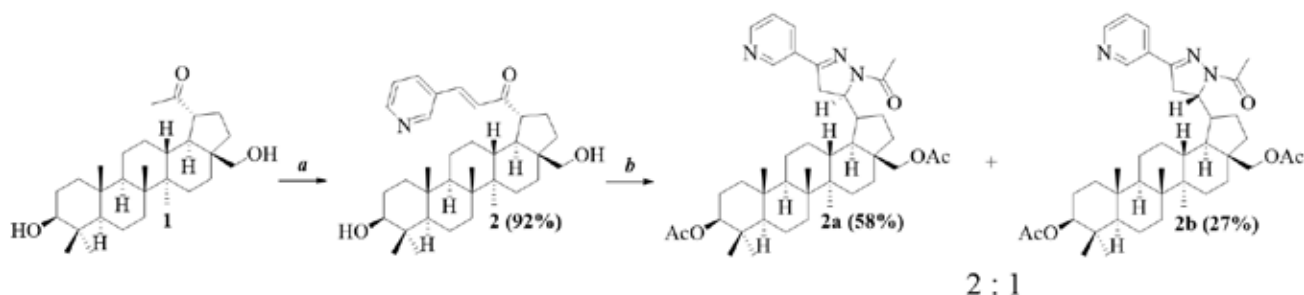


Схема 1. Реагенты и условия: а) 3-пиридинкарбоксальдегид, EtOH, 40% EtOH/КОН, 24 ч, rt; б) AcNHNH₂, AcOH, 4 h, Δ.

Исследование антидиабетической активности соединения **2** *in vitro* (ингибирование фермента α-глюкозидазы) выявило умеренное значение эффективной концентрации IC₅₀ 170.37 μM на уровне препарата сравнения акарбозы (IC₅₀ 181 μM).

Циклизация соединения **2** до N-ацетилпиразолов **2a**, **2b** привела к снижению ингибирующей активности в отношении фермента α-глюкозидазы с IC₅₀ 256 μM и 180 μM, соответственно. Таким образом, фрагмент халкона при C20 имеет важное значение для проявления активности в отношении α-глюкозидазы. Противодиабетическая активность халконов и их аналогов объясняется наличием α,β-ненасыщенных карбонильных систем – потенциальных акцепторов Михаэля, которые действует как рецептор во многих биохимических сигнальных путях в клетках [3].

Литература

1. Adepoju F.O., Duru K.C., Li E., Kovaleva E.G., Tsurkan M.V. *Biomolecules*, 2023, **13**, 1105.
2. Khusnutdinova E., Galimova Z., Lobov A., Baikova I., Kazakova O., Thu H. N., Tuyen N. V., Gatilov Y., Csuk R., Serbian I., Hoenke S. *Natural Product Research* 2021, **36**, 5189–5198.
3. Adelus T.I., Du L., Chowdhury A., Xiaoke G., Lu Q., Yin X. *Life Sciences*, 2021, **284**, 118982.

Работа выполнена по Госзаданию № 1021062311392-9-1.4.1.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,5-ДИМЕТИЛ-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНА КАК АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ АМРА-РЕЦЕПТОРА: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Голубева Е.А.,^а Лавров М.И.,^а Замойский В.Л.,^б Григорьев В.В.,^{а,б} Палюлин В.А.^а

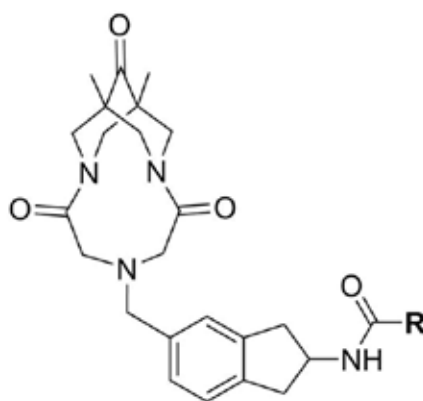
^аМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы 1 стр. 3
e-mail: elena.a.golubeva@gmail.com

^бИнститут физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1

Одно из ключевых направлений современной медицинской химии посвящено разработке новых препаратов для терапии психоневрологических и нейродегенеративных заболеваний. Важнейшей биологической мишенью таких препаратов является глутаматергическая система. Среди веществ, действующих на глутаматергическую систему, наиболее интересны аллостерические модуляторы АМРА-рецептора. Основой терапевтического потенциала этих соединений является их способность влиять на синаптическую пластичность и значительно увеличивать экспрессию нейротрофических факторов, что обеспечивает их когнитивно-стимулирующее и нейропротекторное действие; кроме того, они обладают антидепрессивным и противоэпилептическим эффектами [1]. Данные особенности позволяют рассматривать аллостерические модуляторы АМРА-рецептора как основу для создания лекарственных препаратов для борьбы с эпилепсией, шизофренией, депрессией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и мягкими когнитивными расстройствами.

Ранее было показано, что трициклические производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана проявляют высокую активность по отношению к АМРА-рецептору [2]. В связи с этим весьма актуальны синтез и исследование таких соединений.

В настоящей работе в результате 9-стадийного дивергентного синтеза была получена серия новых трициклических производных 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана.



Полученные соединения продемонстрировали высокую активность по отношению к АМРА-рецептору в широком диапазоне наномолярных и субнаномолярных концентраций в исследованиях *in vitro* электрофизиологическим методом *patch clamp*.

Литература

1. Golubeva E.A., Lavrov M.I., Radchenko E.V., Palyulin V.A. *Biomolecules*, 2023, **13**, 56.
2. Lavrov M.I., Veremeeva P.N., Golubeva E.A., Radchenko E.V., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Palyulin V.A. *Mendeleev Commun.*, 2022, **32**, 360.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-15-00041.

КОНЬЮГАТЫ ИПИДАКРИНА С ОКСА/АЗАГЕТЕРОЦИКЛАМИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ АГЕНТЫ

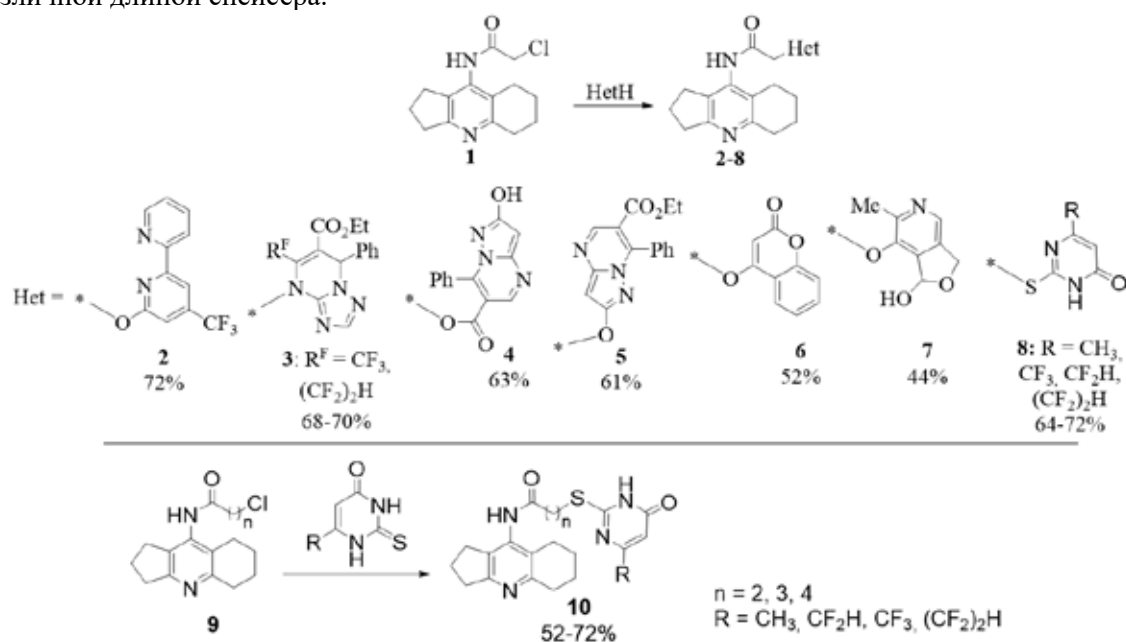
Грищенко М.В.,^а Худина О.Г.,^а Махаева Г.Ф.,^б Бургарт Я.В.,^а Болтнева Н.П.,^б Ковалева Н.В.,^б Рудакова Е.В.,^б Салоутин В.И.^а

^аИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620137, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22
e-mail: morozmv@gmail.com

^бИнститут физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН,
142432, Черноголовка, Северный проезд, 1

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенная форма деменции среди пожилых людей, приводящая к полной потере дееспособности пациента. Одним из подходов к созданию потенциальных анти-БА агентов является синтез мультитаргетных конъюгатов, обладающих не только ингибиторной активностью в отношении ацетил- (АХЭ) и бутирилхолинэстераз (БХЭ), но и способных одновременно действовать на другие биологические мишени, ответственные за патогенез заболевания.

Нами на основе отечественного антихолинэстеразного препарата ипидакрин реакцией алкилирования с различными окса/азагетероциклами получены конъюгаты **2–8**. Изучение их эстеразного профиля выявило перспективность ипидакрин-тиоурацильных производных **8**, поэтому этот ряд был расширен за счет синтеза конъюгатов **10** с различной длиной спейсера.



В результате биологического тестирования найдено соединение-лидер **10** с n=3, R=(CF₂)₂H, которое оказалось селективным ингибитором БХЭ (IC₅₀ 0.752±0.021 мкМ), обладающее потенциальной возможностью блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию Аβ₄₂, а также отличающееся отсутствием гепатотоксичности и острой токсичности в дозе 150 мг/кг в опытах *in vivo* на мышах.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 24-63-00016. Благодарим ЦКП ИФВ РАН (FFSG-2024-0021) за предоставление оборудования.

РАЗРАБОТКА ГИБРИДНОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ МОРСКОГО КОЛЛАГЕНА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕННЫХ ТКАНЕЙ

[Гущина К.С.](#)^а, [Рубцова Ю.П.](#)^б, [Кузнецова Ю.Л.](#)^а

^а*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского, 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23,
e-mail: ksesha.gushchina@gmail.com*

^б*ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1*

Повреждение тканей в организме человека ухудшает качество его жизни. Тканевая инженерия способна модернизировать подходы к лечению путем восстановления повреждённых тканей и улучшения их функционирования. Основным концептом этой области является использование биоматериалов, которые выступают как клеточные матрицы. Такой материал должен обладать следующими характеристиками: биосовместимость, биоразлагаемость, отсутствие токсичности материала и продуктов его разложения, возможность поддерживать пролиферацию и дифференцировку клеток, обеспечивать транспортировку кислорода и питательных веществ.

Наиболее универсальными материалами являются упругие гидрогели. Химические свойства гидрогеля определяются полимером, из которого он был получен, в связи с этим наибольшую популярность обрели природные полимеры, в частности коллаген. Преимуществами коллагена являются биосовместимость, биоактивность и хорошая адгезия с клетками, биоразлагаемость. Однако существенным его недостатком является потеря механических свойств в процессе обработки. Поэтому с целью их улучшения разрабатываются гибридные материалы — сополимеры природных и синтетических полимеров.

В данной работе был синтезирован ряд сополимеров коллагена и виниловых мономеров (метилметакрилат, N-винилпирролидон, акриламид и N-изопропилакриламид) в присутствии иницирующей системы алкилборан – *n*-хинон. Исследование характеристик показало, что данная иницирующая система способствует образованию сополимеров сшитой структуры. На СЭМ микрофотографиях сополимеров наблюдали сеть взаимосвязанных пор, что может обеспечить прикрепление клеток в материале и обмен газами и питательными веществами. Молекулярная масса и размер пор полученных сополимеров зависят от используемого *n*-хинона.

Ключевым фактором возможности применения полученных сополимеров в регенеративной медицине является отсутствие токсичности, поэтому была исследована цитотоксичность полученных сополимеров методом МТТ-теста. По результатам анализа установлено, что сополимеры метилметакрилата не обладали токсичностью, а некоторые из них оказывали стимулирующий эффект на рост клеток. Концентраты остальных сополимеров проявляли высокий уровень токсичности, разбавление ростовой средой в основном снижает цитотоксичность, за исключением сополимеров коллагена и акриламида. Для всех мономеров прослеживается зависимость цитотоксичности от строения *n*-хинона. Лучшие результаты получены для *n*-хинонов с алкильными заместителями.

Таким образом, совокупность полученных результатов позволяет рассматривать полученные сополимеры в качестве перспективных материалов для регенеративной медицины.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (базовая часть госзадания, проект № FSWR-2023-0025).

ДИПЕПТИДНЫЕ ЛИГАНДЫ TSPO КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЕ АНКСИОЛИТИКИ, СВОБОДНЫЕ ОТ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Деева О.А., Яркова М.А., Гудашева Т.А., Дорофеев В.Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
e-mail: deeva_oa@academpharm.ru

18 кДа Транслокационный белок (TSPO) рассматривается как многообещающая мишень для разработки новых анксиолитических препаратов. Ключевой физиологической функцией TSPO является перенос холестерина от внешней к внутренней мембране митохондрий, что является лимитирующей стадией в синтезе нейростероидов [1]. Нейростероиды, в свою очередь, являются положительными аллостерическими модуляторами рецепторов ГАМК_A с выраженной анксиолитической активностью [2].

В ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий с использованием авторской стратегии [3] пептидного драг-дизайна, основанного на переходе от структуры непептидного лекарства к структуре его топологического пептидного аналога, были впервые в мире получены дипептидные лиганды TSPO [4]. При дизайне дипептидных лигандов в качестве непептидного прототипа использовали алпидем, пиразолопиримидиновый лиганд TSPO. На основе его структуры были сконструированы дипептидные лиганды TSPO: амид N-карбобензоксип-триптофанил-L-изолейцина (ГД-23) и амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102). Для ГД-23 было показано наличие анксиолитической активности в интервале доз 0,1-1,0 мг/кг, а для ГД-102 - в дозах на порядок меньших (0,01-0,1 мг/кг), что соответствовало рассчитанным с помощью докинга оценочным функциям аффинности (Docking Score, DS): для ГД-23 DS = -10,86, а для ГД-102 DS = -11,59. Активность дипептидов сохранялась и при пероральном введении. В отличие от бензодиазепинов дипептид ГД-23 обладал ноотропной активностью в тесте распознавания нового объекта в условиях скополаминовой амнезии в дозе 0,1 мг/кг. Соединение ГД-102 проявляло антидепрессивную активность в дозах 0,01 и 0,05 мг/кг. Ингибиторный фармакологический анализ показал, что в присутствии блокатора TSPO анксиолитическая активность ГД-23 и ГД-102 исчезает, что свидетельствует в пользу вовлеченности TSPO в эту активность. Дипептиды ГД-23 и ГД-102 можно отнести к 5 классу токсичности: LD₅₀ > 1000 мг/кг. Исследование связи структуры и анксиолитической активности в ряду аналогов ГД-23 и ГД-102 позволило выявить фармакофорные фрагменты пептидного лиганда TSPO: (1) а.о. Trp и (2) а.о. Leu в L-конфигурациях, (3) N-фенилалканоильный радикал и (4) незамещенная амидная группа на C-конце. Кроме того, для проявления активности обязательной является последовательность Trp-Leu. Полученные данные позволяют предположить, что возможный эндогенный лиганд TSPO может представлять собой пептид, в структуру которого входит фрагмент -Phe-Trp-Leu-. Анализ базы данных пептидов EROP-Moscow показал, что из 19327 пептидов только два содержат последовательность Phe-Trp-Leu: Gastrin/cholecystokinin like peptide D1 и Natalisin 2. Эти пептиды могут быть предшественниками активного трипептида Phe-Trp-Leu-NH₂.

Литература

1. V. Costa et al. *Biochem. Pharmacol.* 2020, **177**, 114015
2. M.H. Ratner et al. *Frontiers in endocrinology.* 2019, **10**, 420770
3. T.A. Gudasheva et al. *Curr. Pharm. Des.*, 2018, **24(26)**, 3020-3027.
4. О.А. Деева и др. *Химико-фармацевтический журнал*, 2022, **56(9)**, 14-23.

МИКРОКАСУЛЫ ПМЭТАХ-АЛЬГИНАТ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Ермакова П.С.¹, Васильчикова Е.А.^{1,2}, Батенькин М.А.³, Луговая Л.А.¹,
Загайнова Е.В.⁴, Кашина А.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»,
Минздрава России, г. Нижний Новгород, Верхневолжская набережная, 18/1,
e-mail: bardina-polina@mail.ru

² Нижегородский исследовательский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород, пр.Гагарина, 23

³ Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева,
Нижний Новгород, ул. Тропинина, 49,

⁴ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика
Ю. М. Лопухина, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Увеличение продолжительности работы трансплантата островков Лангерганса (ОЛ) при использовании микрокапсуляции достигается созданием физического барьера, защищающего трансплантат от иммунной системы, но обеспечивающего необходимое питание. В данной работе мы исследуем новые капсулы с уникальным сочетанием альгината и полимера (поли-[2-(метакрилоилокси)этил]триметиламмонийхлорид) (ПМЭТАХ).

Целью стало изучение микрокапсул на основе «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» с ОЛ и оценка возможности применения их для увеличения срока функционирования трансплантата.

Материалы и методы: Ультраструктура капсул была исследована с помощью электронной микроскопии. Механические тесты проводились для анализа механической и термической стабильности капсул. Проницаемость была оценена с применением FITC-меченых лектинов. Жизнеспособность ОЛ изучалась с использованием теста Live/Dead, а функциональная активность – с использованием иммуноферментного анализа на содержание инсулина. Проводились исследования *in vivo* на крысах с диабетом. Кроличьи ОЛ, инкапсулированные в капсулы, трансплантировали крысам. В качестве контроля использовались крысы с диабетом без лечения. Так же для сравнения срока функционирования ОЛ проводились как ксенотрансплантации ОЛ от кроликов крысам, чтобы усилить иммунологический ответ, и близкородственные трансплантации от крыс, крысам для уменьшения иммунологического ответа.

Результаты: Исследование показало, что капсулы «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» имеют трехслойную структуру и необходимую проницаемость (пропускают низкомолекулярные соединения (36 кДа), но не пропускают высокомолекулярные (120 кДа)). Они стойки к деформации под воздействием осмотического давления и стабильны в физиологических условиях. После инкапсуляции ОЛ остаются жизнеспособными ($86,66 \pm 1,7\%$) и функциональными (синтез инсулина - $4,64 \pm 0,29$ мкЕд/мл). Трансплантация инкапсулированных ОЛ уменьшает уровень глюкозы в крови у крыс с диабетом на 33% по сравнению с нелечеными. Срок функционирования инкапсулированных ОЛ у кроликов в крысах (до 3 месяцев) превышает срок свободных кроличьих ОЛ (до 7 дней), что подтверждает защитную функцию капсул от иммунной системы. Капсулы также показывают лучшую выживаемость ОЛ даже без иммунной реакции, чем при близкородственной трансплантации (до 14 дней). Капсулы совместимы с тканями, не вызывают воспаления и фиброза. Они разрушаются через месяц после трансплантации, но ОЛ сохраняют свою активность.

Выводы: Микрокапсулы увеличивают длительность работы ОЛ, но для увеличения целостности капсул и продления срока их службы требуется дальнейшая разработка и стабилизация.

Работа выполнена при поддержке государственного задания по теме «Технология компенсации инсулинодефицита аутологичными островками Лангерганса у больных с новообразованиями поджелудочной железы после радикального хирургического лечения»)

ХЕЛАТИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ИМИДАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В РАДИОДИАГНОСТИКЕ

Жамбеева И.М., Тихонов С.И., Грин М.А.

МИРЭА – Российский Технологический Университет, 119571, Москва, проспект Вернадского, 86
E-mail: irma_zhambeeva@mail.ru

Радионуклидная диагностика – это метод визуализации внутренних органов, в котором используются радиофармпрепараты, состоящие из хелатора и радиоактивного металла. Для получения стабильного препарата необходим устойчивый комплекс радионуклид-хелатор. Лиганды, в состав которых входит несколько донорных атомов образуют более стабильные комплексы за счет своей геометрии. В белках в качестве такого лиганда выступает гистидин, но возможно использование других имидазолсодержащих соединений, например, гистамина. В качестве системы доставки можно использовать фотосенсибилизаторы на основе природных хлоринов.

В данной работе был осуществлен подбор условий для синтеза пептидных хелаторов на основе аспарагиновой кислоты, гистидина и гистамина. Далее полученный хелатор присоединяли к новому разработанному нами производному хлорина еб.

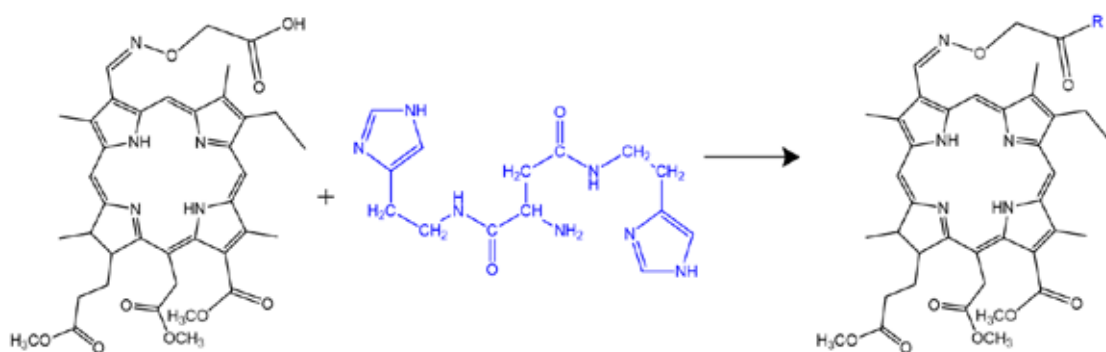


Рисунок 1. Схема получения конъюгата пептидного хелатора и фотосенсибилизатора.

Хелаторы также были протестированы на связывание с холодными аналогами радиоактивных металлов.

Исследование проводилось в рамках проекта «Радиофармацевтические препараты» в рамках реализации Программы стратегического академического лидерства РТУ МИРЭА «Приоритет-2030».

МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИЕ КАРКАСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ 2-АМИНОТЕРЕФТАЛЕВОЙ КИСЛОТЫ КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ СОРБЕНТ ДЛЯ ПОГЛОЩЕНИЯ КАНЦЕРОГЕНОВ.

Зайцева Ю.М., Селиванова М.М., Смирнова С.С., Тачаев М.В., Маркова Е.Б.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
117198, Москва, Миклухо-Маклая б,
e-mail: 1132226414@pfur.ru

Процесс очистки сырой нефти некоторые её компоненты склонны попадать в пластовые воды, наращивая свою концентрацию в большом количестве акваторий, что приводит к серьезным экологическим проблемам¹. Резервуарные работы сопровождаются воздействием бензола², приводящем к индукции процессов канцерогенеза. В данной работе представлена адсорбция данного токсического ароматического соединения на металлоорганическом каркасе – 2-аминотерефталате меди (CuABDC).

Синтез CuABDC был произведён сольвотермальным методом при использовании органического растворителя – триэтилендиамина в условиях повышенных давления и температуры (130°C).

Метод порошковой дифракции рентгеновского излучения, проведённый на приборе PowDix 600 (источник излучения – медная трубка CuK α , $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$), позволил доказать уникальность структуры CuABDC, а ИК-спектр дал возможность охарактеризовать функциональные группы данного соединения (рисунок 1).

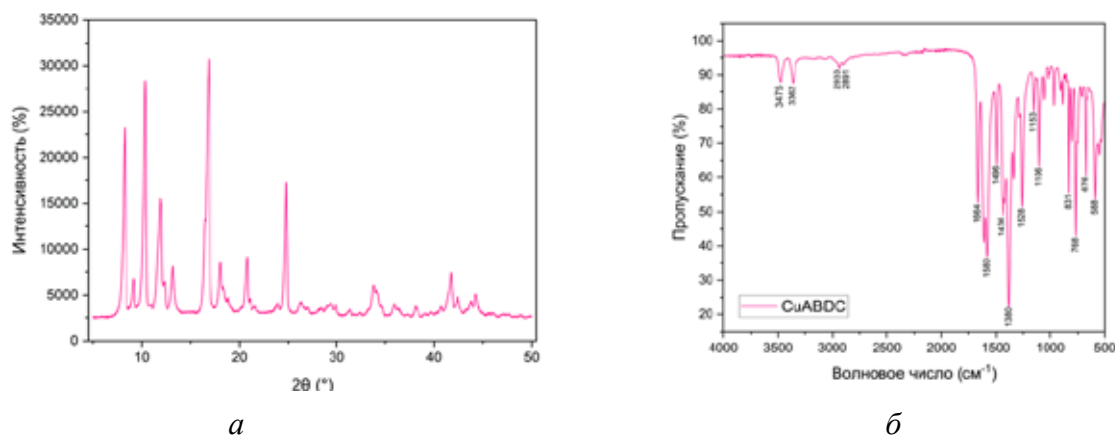


Рисунок 1. Дифрактограмма образца CuABDC (а). ИК-спектр образца CuABDC (б).

Также изучена антиканцерогенная активность исследуемых соединений спектрофотометрическим методом адсорбции бензола в УФ-диапазоне. Исследования показали отличную адсорбционную активность, что может стать хорошей базой для дальнейших исследований данных соединений.

Литература

1. Farrington J. W. Oil pollution in the marine environment II: fates and effects of oil spills // Environment: Science and Policy for Sustainable Development. – 2014. – Т. 56. – №. 4. – С. 16-31.
2. Fahy A. et al. Effects of long-term benzene pollution on bacterial diversity and community structure in groundwater // Environmental microbiology. – 2005. – Т. 7. – №. 8. – С. 1192-1199.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ PI3K-AKT-mTOR НА ОСНОВЕ 2,4-ДИМОРФОЛИНОХИНАЗОЛИНА

**Запевалова М.В.^а, Фонарёва И.П.^а, Щегравина Е.С.^а, Щербаков А.М.^б,
Свирщевская Е.В.^в, Федоров А.Ю.^а**

^аНижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23,
e-mail: maria.1999.zapevalova@gmail.com

^бНациональный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23

^вИнститут биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

В данной работе синтезирован ряд новых соединений на основе 2,4-диморфолинохиназолина в качестве потенциальных ингибиторов сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, чрезмерная активация которого сопряжена с развитием эффекта Варбурга и способствует выживанию и пролиферации раковых клеток.

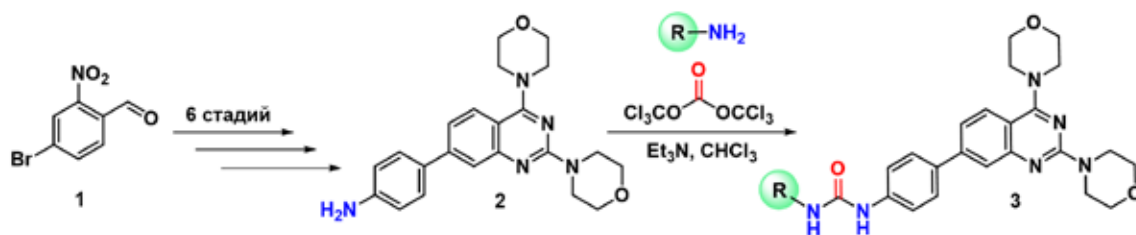


Рисунок 1. Синтез потенциальных ингибиторов сигнального пути PI3K-AKT-mTOR.

Для полученных соединений оценена антипролиферативная активность по отношению к клеточным линиям MCF7 и MDA-MB-231, ингибирование ключевых киназ сигнального пути; отмечается значительное повышение эффективности в комбинации с метформином. Тестовые эксперименты *in vivo* показали снижение роста опухоли. Проводится дополнительная оптимизация структуры ингибитора.

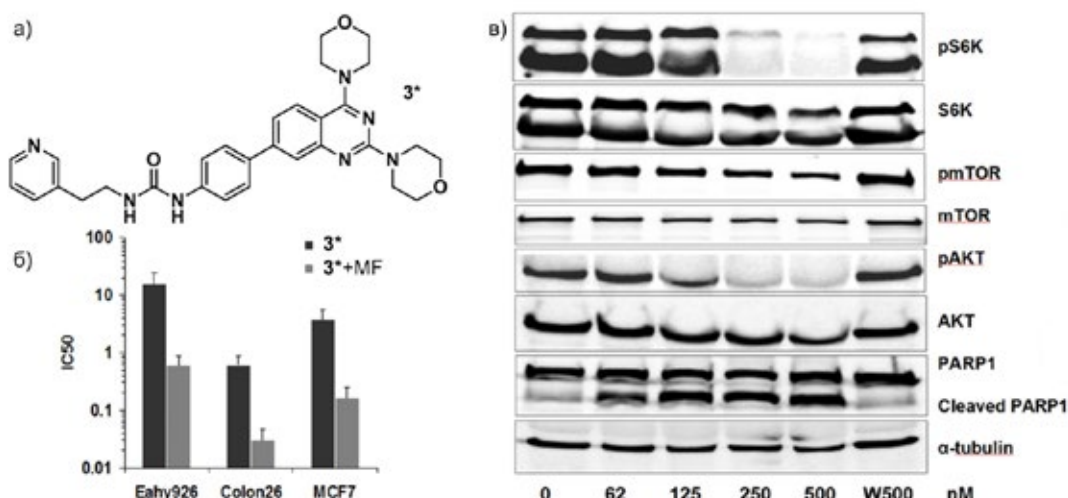


Рисунок 2. а) Структура наиболее активного соединения 3*; б) Синергизм действия комбинации 3* и метформина (MF); в) Ингибирование фосфорилирования киназ целевого каскада.

Работа осуществлена в Научно-исследовательской лаборатории химии природных соединений и их синтетических аналогов, созданной по ГЗ при НОЦ «Техноплатформа 2035», проект FSWR-2024-0002.

ХИМИЧЕСКИЙ И ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ МЕТОДЫ СИНТЕЗА НУКЛЕОЗИДОВ 3-ФТОР-3-ДЕЗОКСИСИЛОФУРАНОЗЫ

Зацепина А.Б.,^{аb} Антонов К.В.,^а Константинова И.Д.^а

^аИнститут биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской Академии Наук, 117997, Москва, улица Миклухо-Маклая, 16/10, e-mail: alex.zatsepina@gmail.com

^bРоссийский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, 125047, Москва, Миусская площадь, 9

В настоящее время модифицированные нуклеозиды привлекают все большее внимание благодаря своим уникальным свойствам и функциям по сравнению с природными нуклеозидами. Высокая стабильность, специфичность и биодоступность делает такие нуклеозиды привлекательными кандидатами для разработки новых лекарств или диагностических средств. Интерес к созданию фторзамещенных нуклеозидов обусловлен стилностью связи углерод-фтор как в химическом, так и в метаболическом отношении, а также сильной электроотрицательностью фтора, которая изменяет электронные свойства молекулы.

Общей целью исследования является синтез 3-фтор-3-дезоксисилофуранозы, являющейся синтоном для получения различных биологически активных 3'-фтор-3'-дезоксизамещенных нуклеозидов.

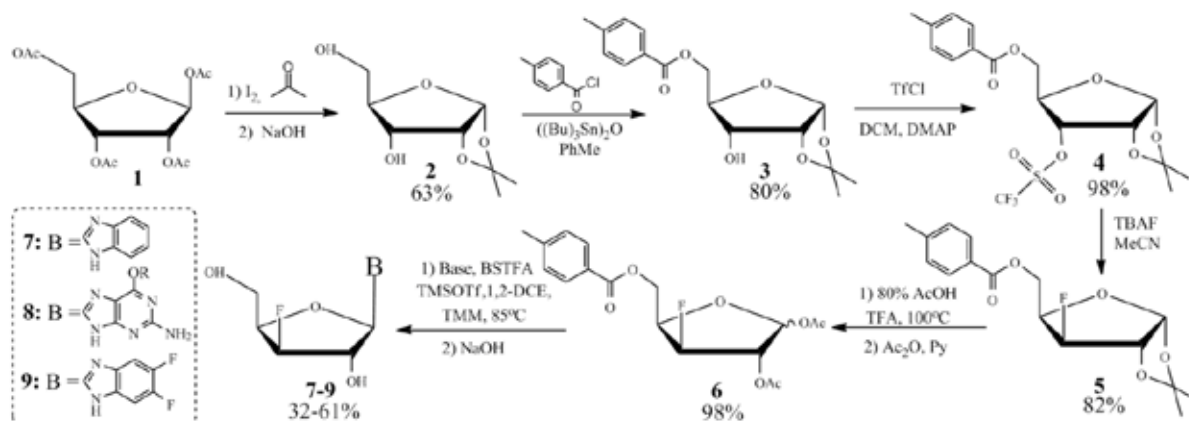


Рисунок 1. Схема химического синтеза 3-фтор-3-дезоксисилофуранозы **5** и нуклеозидов **7–9**

Разработан метод синтеза 3-фтор-3-дезоксисилофуранозы **5**, выход по четырем стадиям составил 40%. Также впервые синтезированы 3'-фтор-3'-дезоксисилофуранозид бензимидазола **7**, гуанина **8** и 5,6-дифторбензимидазола **9** реакцией классического гликозилирования. Структуры соединений **5** и **7–9** охарактеризованы данными масс-спектрометрии и гетероядерной двумерной ЯМР-спектроскопии.

Исследовалась возможность получения нуклеозидов **7–9** ферментативным способом. Для этого 1- α -фосфат 3-фтор-3-дезоксисилофуранозы, полученный по реакции Макдональда из соединения **6**, и различные основания вводили в реакцию с пурииннуклеозидфосфорилазой *E. coli* (PNP). С помощью ВЭЖХ подтвердили, что вышеупомянутый гликозилфосфат является субстратом PNP, эффективность синтеза нуклеозидов варьировалась от 12 до 44%.

СРАВНЕНИЕ СУБСТРАТНО-СПЕЦИФИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗ В ФЕРМЕНТАТИВНОМ СИНТЕЗЕ 3'-ДЕЗОКСИНУКЛЕОЗИДОВ

[Зорина Е.А.](#)^а, Ефимова А.А.^б, Арнаутова А.О.^а, Каюшин А.Л.^а, Константинова И.Д.^а

^аИнститут биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской Академии Наук, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
e-mail: katuzorina@mail.ru

^бМИРЭА-Российский технологический институт, 119571, Москва, пр. Вернадского, 86

Одним из перспективных направлений в химии нуклеозидов в настоящее время является синтез и исследование биологической активности 3'-дезоксинуклеозидов. Такие соединения уже показали широкий спектр биологической активности, включающий противовирусные, антибактериальные, противопаразитарные и противораковые свойства. Помимо этого, отсутствие 3'-гидроксильной группы дает возможность использовать такие соединения, например, для исследований механизмов повреждения и восстановления ДНК и прямого секвенирования РНК. Наряду с химическим синтезом одним из методов получения новых 3'-дезоксинуклеозидов является ферментативный синтез с использованием бактериальных нуклеозидфосфорил (NP) (Рис. 1). Основная задача данной работы - сравнение источников остатка 3-дезоксирибозы (Рис. 2) с целью выявления оптимального варианта.

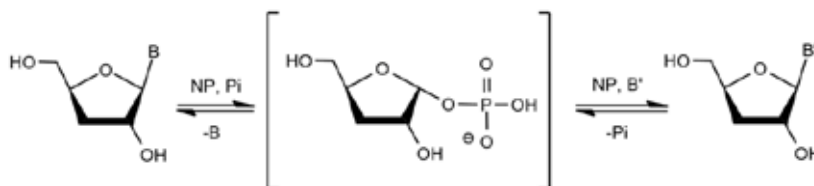


Рисунок 1. Общая схема ферментативного синтеза 3'-дезоксинуклеозидов

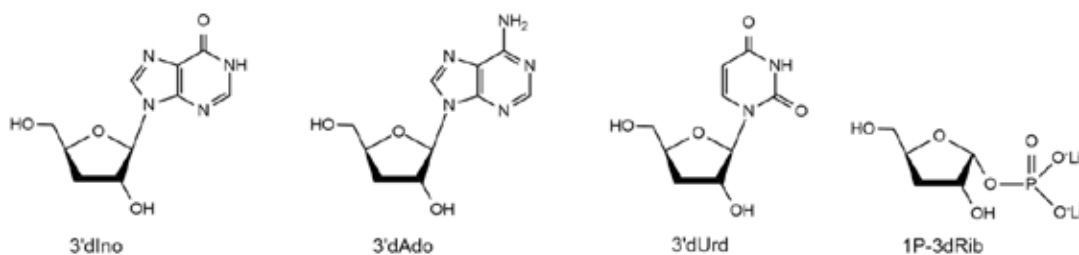


Рисунок 2. Различные доноры 3-дезоксирибозы

Реакционные смеси содержали один из приведённых на Рисунке 2 доноров остатка 3-дезоксирибозы и 2-фтораденозин (донор гетероциклического основания). В реакции с 3'dIno, 3'dAdo и 1P-3dRib добавляли пуридиннуклеозидфосфоорилазу; в реакцию с 3'dUrd добавляли также уридиннуклеозидфосфоорилазу. Все реакции проводили при 50°C и pH 7.0 в 10 мМ калий-фосфатном буфере. Ход реакций контролировали с помощью ВЭЖХ.

Из изученных доноров углеводного остатка 3'-дезоксидезоксиуридин оказался наиболее эффективным: конверсия 2-фтораденозина в 2-фтор-3'-дезоксидезоксиуридин составила 97.8% за 24 часа. При использовании остальных нуклеозидов и фосфата 3-дезоксирибозы конверсия не достигала этого уровня даже за 3 суток.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 21-13-00429.

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ТЕТРААЦЕТАТНОГО ПИРИДИН-АЗА-15-КРАУН-5-ЭФИРА С КАТИОНАМИ Y^{3+}

Иконникова И.С.¹, Замуруева Л.С.¹, Тарасенко О.В.², Зубенко А.Д.², Егорова Б.В.¹

¹Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
химический факультет, Москва, Россия

² ИНЭОС РАН имени А.Н. Несмеянова, Москва

E-mail: ikonnikova.i.s@mail.ru

Для терапии и диагностики онкологических заболеваний создают различные радиофармпрепараты, например, состоящие из биомолекулы, которая адресно связывается с пораженными клетками, и хелатора, который образует устойчивый комплекс с катионом радионуклидом и ковалентно связывается с биовектором. Чистый бета-излучатель ^{90}Y уже применяется в ядерной медицине как компонент РФП для терапии раковых опухолей, однако, поиск новых лигандов, способных образовывать устойчивый комплекс с данным радионуклидом, остается важной задачей. С точки зрения теории ЖМКО катион Y^{3+} ($R=1,02 \text{ \AA}$) жесткий и прочно связывается жесткими донорными атомами кислорода. В связи с чем, в качестве объектов исследования был выбран комплекс Y^{3+} с пиридин-15-краун-5-эфиром с четырьмя ацетатными заместителями, который похож по своей структуре на изученный в литературе хелатор – РСТА, однако, обладает большим размером макроцикла и количеством хелатирующих групп.

Методом потенциометрического титрования были определены константы протонирования исследуемого лиганда. Комплексы с Y^{3+} характеризовали с помощью метода жидкостной экстракции и потенциометрического титрования. Устойчивый меченый комплекс аза-краун эфира с $^{88,90}Y$ образуется в течение 15 мин при $90^\circ C$.

В данной работе были получены меченые $^{88,90}Y$ комплексы с исследуемым лигандом, и определена минимальная концентрация лиганда для получения меченых соединений с помощью метода ТСХ. Также определена устойчивость комплекса в присутствии катионов микроэлементов (Zn^{2+} , Na^+ , Ca^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mg^{2+}) и в конкурентной среде сывороточных белков (9-кратный избыток): по истечении 24 часов более 95% катионов Y^{3+} остались в составе комплекса. В связи с чем, для меченого ^{88}Y комплекса с пиридин-15-краун-5-эфиром были проведены эксперименты *in vivo*: получены данные биораспределения активности $[^{88}Y]Y-Li$ $[^{88}Y]YCl_3$ в организме лабораторной мыши.

Таким образом, в сравнении с схожими лигандами введение дополнительных ацетатных групп положительно влияет на способность пиридин-15-краун-5-эфира образовывать устойчивый комплекс с катионами Y^{3+} , что объясняется сродством Y^{3+} к жестким донорным атомам кислорода. Меченый $^{88,90}Y$ комплекс оказался устойчив *in vitro* и *in vivo*: по истечении 6 часов $[^{88}Y]Y-L$ почти полностью выводится из организма мыши в отличие от $[^{88}Y]YCl_3$. Это свидетельствует о сохранении целостности меченого комплекса в условиях живого организма и позволяет предположить, что при связывании с биовектором, накопление радиоактивности будет наблюдаться только в месте локализации специфичной биомолекулы, и облучение здоровых тканей будет минимизировано.

Работа выполнена в рамках государственного задания №122012600116-4 «Получение и использование радионуклидов и меченных соединений для целей ядерной медицины, изучения биологически значимых процессов и взаимодействия живых организмов с ионизирующим излучением».

АНАЛИЗ СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОПИРАЗОЛКАРБОКСАМИДА: НОВЫЙ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КАРКАС, ИЗБИРАТЕЛЬНО ТОКСИЧНЫЙ ДЛЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

[Ипатова Д.А.](#)¹, Сунь И.¹, Финько А.В.¹, Скворцов Д.А.¹

¹ Химический факультет, факультет биоинженерии и биоинформатики и НИИ Физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, ул. Ленинские горы, 1
E-mail: ipatova.daria@yandex.ru

Онкологические заболевания являются одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения во всем мире. По оценкам ВОЗ, в 2022 году было зарегистрировано 20 миллионов новых случаев заболевания раком и 9,7 миллионов смертельных исходов [1]. Лекарственная терапия онкологических заболеваний быстро развивается, но злокачественные опухоли остаются одной из основных причин смертности.

Первичная оценка действия исследуемых нами молекул осуществляется при сокультивировании клеток раковой и не раковой этиологии [2]. В результате скрининга нами было найдено производное нитропиразолкарбоксамида – 984, токсичное для клеток рака легкого (A549) и менее токсичное для иммортализованных фибробластов легкого (Val3). Нами была сформирована коллекция структурных аналогов выбранного соединения, в которую вошли 67 производных. По совокупности FCST и классических анализов цитотоксичности наиболее селективной и токсичной оказалась молекула 453, производное нитро-N-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида.

Цитотоксичность 453 была исследована на панели из 12 клеточных линий; наибольшую токсичность соединение показало против клеточных линий PC3 и HCT116 (IC₅₀ 4,7 и 3,4 мкМ соответственно). При этом 453 более чем на порядок менее токсичен для быстроделющихся клеток неопухолевой этиологии НЕК293Т (IC₅₀ 52,9 мкМ). Структурные аналоги 453 с измененным положением или отсутствующей нитрогруппой описываются как ингибиторы киназ [3]. Для анализа фармакофора нами был проведен анализ структура-активность и синтезированы производные 376 со смещенным положением нитрогруппы и 343 без нитрогруппы. Цитотоксичность производных была значительно ниже, чем у лидерного соединения, что позволяет предположить значимость положения данной функциональной группы для действия на клеточные культуры. При этом соединение 453 не проявляет ингибиторной активности к киназам GSK3, CDK7, CDK9, JAK2, MAPK1 и MAPK2, что позволяет считать его новым структурным каркасом для молекул, избирательно действующих на опухолевые клетки.

Литература

1. World Health Organization [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/> (дата обращения 09.04.2024).
2. Skvortsov D. A. From Toxicity to Selectivity: Coculture of the Fluorescent Tumor and Non-Tumor Lung Cells and High-Throughput Screening of Anticancer Compounds // Front. Pharmacol. – 2021. - 12:713103
3. Tadesse S. Cyclin-Dependent Kinase 2 Inhibitors in Cancer Therapy: An Update // J Med Chem. – 2019 - May 9;62(9):4233-4251

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 22-14-00099

ТЕСТИРОВАНИЕ НОВЫХ ИРИДИЕВЫХ КОМПЛЕКСОВ КАК ФОСФОРЕСЦЕНТНЫХ СЕНСОРОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО КИСЛОРОДА В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

[Комарова А.Д.](#)^{а,б}, Бочкарев Л.Н.^в, Критченков И.С.^г, Щеславский В.И.^а, Ширманова М.В.^а

^а Приволжский исследовательский медицинский университет,
603005, Нижний Новгород; пл. Минина и Пожарского, 10/1;

^б Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23;

^в Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН,
603950, Нижний Новгород, ул. Тropicина, 49;

^г Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург,
Университетская набережная, 7/9
E-mail: komarova.anastasii@gmail.com

В опухолях наблюдаются структурные и функциональные нарушения сосудистой сети, что обуславливает наличие областей гипоксии. Гипоксия в опухолевой ткани ухудшает эффективность лечения методами ФДТ, лучевой терапии, химиотерапии. Перспективным оптическим методом оценки кислорода в режиме реального времени является фосфоресцентный имиджинг с временным разрешением PLIM. Актуальная задача – разработка новых фосфоресцентных сенсоров, позволяющих проводить измерения молекулярного кислорода в опухолевых клетках.

Целью работы являлось биологическое тестирование новых фосфоресцентных сенсоров на основе Ir(III), в качестве сенсоров молекулярного кислорода.

Объектом исследования являлись водорастворимые комплексы на основе Ir(III): ISK5, ISK6, ISK7, ISK8 и ISK9, предоставленные научной группой профессора С. П. Туника (СПбГУ) и полимерные мицеллы PIr3, PIr4, предоставленные научной группой Л.Н. Бочкарева (ИМХ РАН). Биологическое тестирование проводили на опухолевых клетках колоректального рака мыши СТ26. Цитотоксичность комплексов определяли методом МТТ-теста, анализ динамики накопления и субклеточное распределение *in vitro* проводили с помощью лазерного сканирующего микроскопа. Методом PLIM была проведена оценка чувствительности комплексов к кислороду *in vitro* при моделировании условий гипоксии и проведена оценки кислородного статуса опухолей *in vivo*.

Было установлено, что исследуемые комплексы не проявляют цитотоксичность, ISK8, ISK9, PIr3, PIr4 проникают в живые опухолевые клетки и локализуются преимущественно в цитоплазме. Методом PLIM при моделировании условий гипоксии *in vitro* продемонстрировано, что комплексы проявляют высокую чувствительность к кислороду, наибольший динамический диапазон времени жизни фосфоресценции имеет сенсор ISK9: в условиях нормальной оксигенации время жизни фосфоресценции составило 3.8 мкс, а в условиях гипоксии возросло до 9.1 мкс. Были разработаны протоколы визуализации сенсоров ISK9 и PIr3 в опухолях мышей *in vivo* методом PLIM на лазерном сканирующем микроскопе.

Проведено биологическое тестирование новых фосфоресцентных сенсоров на основе иридия. По результатам исследования можно заключить, что комплексы ISK9 и PIr3 являются наиболее перспективными для дальнейших применений в качестве сенсоров кислорода *in vitro* и исследований *in vivo* методом PLIM. Были разработаны протоколы визуализации сенсоров ISK9 и PIr3 *in vivo*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ проект № 23-65-10005.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ D-МЕТАЛЛОВ

[Кошенскова К.А.](#), Баравиков Д.Е., Долгушин Ф.М., Еременко И.Л., Луценко И.А.

Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской Академии Наук,
119991, Москва, Ленинский проспект 31,
e-mail: ksenia-18.11.99@mail.ru

Одной из значимых в медицине на сегодняшний день является проблема быстрого глобального распространения бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, вызывающих инфекции, которые не поддаются лечению современными противомикробными препаратами. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно от инфекций, вызванных резистентными штаммами микроорганизмов умирает около 700 тысяч человек. Поэтому существует острая необходимость в создании новых противомикробных препаратов с альтернативными механизмами действия. Возможно, такими молекулами могут стать координационные соединения на основе биогенных металлов (Zn, Cu, Co, Mn, Fe).

Медь и кобальт относятся к эссенциальным микроэлементам, которые выполняют важные функции в живых системах. В виду хорошей растворимости в воде, что является важной характеристикой для будущих препаратов, интерес представляют карбоксилатные комплексы металлов. В связи с этим, целью данного исследования являлось разработка методики синтеза гомо и гетерометаллических карбоксилатных комплексов d-металлов с гетероциклическими лигандами, определение структуры, исследование физико-химических свойств и биологической активности.

Полученные гомометаллические координационные соединения можно разделить на несколько групп: моно- $[M(An)_2L(H_2O)_x]$ ($M = Cu, Co$; $L = 1,10\text{-phen, neoc, nphen}$; $x=0,1$), би- $[Cu_2(An)_4L_2]$ ($L = 1,7\text{-phen, nphen, 1,10\text{-phen}}$) и трехъядерные $[Co_3(An)_6L_2]$ ($L = phen, neoc$) [1-3]. Гетерометаллические комплексы имеют полимерное строение $[Cu_2(citr)(H_2O)\{Ag_2(L)_2\}_n]$, $L = 4,4'\text{-bpy, dre}$. Структура соединений охарактеризована методом РСА, фазовая чистота подтверждена данными элементного и рентгенофазового анализов, стабильность соединений в растворах ДМСО, 5% декстрозы и 0.9% NaCl оценивали УФ-спектроскопией и квартово-химическими расчетами.

Антибактериальная активность комплексов определена *in vitro* в отношении *Mycobacterium smegmatis* (является модельным для вирулентного туберкулеза), *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и целого ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цитотоксическая эффективность соединений была оценена на опухолевых клеточных линиях: рак яичников SKOV3, колоректальная карцинома человека HCT116, аденокарцинома легкого A549 и аденокарцинома молочной железы человека SKBR3, а также дермальных фибробластов здорового человека HDF в качестве контроля. Исследования показали высокую активность полученных соединений с одновременно низкой токсичностью в отношении здоровых клеток, например моноядерный комплекс кобальта $[Co(fur)_2neoc]$ проявляется активность против клеточного штамма рака яичников SKOV3 – $IC_{50} = 0.25 \mu M$, тогда как значение на здоровых клетках HDF составляет $> 100 \mu M$, коэффициент селективности (SI) равен > 400 , что на несколько порядков выше, чем для у цисплатина (SI = 3.4).

Литература

1. Lutsenko I.A., Baravikov D.E., Koshenskova K.A., et al. *RSC Advances*, 2022, **12**, 5173.
2. Koshenskova K.A., Baravikov D.E., Kayukova L.A., et al. *Polyhedron*, 2024, **251**, 116852.
3. Луценко И.А., Кошенскова К.А., Баравиков Д.Е. и др. *Патент 2815425 РФ*, 2024.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 22-13-00175.

ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ КРАСИТЕЛИ КАК ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

**Красильников М.С.,^{а,б} Денисов В.С.,^{а,б} Никитин Т.Д.,^а Чумаков С.П.,^а
Панина И.С.,^а Гвоздев Д.А.,^б Добровицкий М.К.,^{а,б} Мазур Р.В.,^{а,б} Житлов М.Ю.,^{а,б}
Коршун В.А.,^а Алфёрова В.А.,^а Устинов А.В.^а**

^аИнститут биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, Москва, Миклухо-Маклая 16/10,
e-mail: v-korshun@yandex.ru

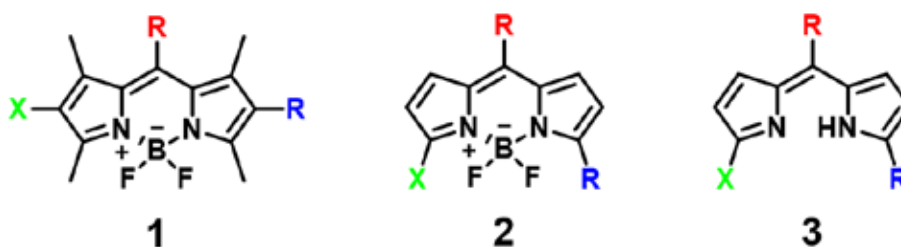
^бХимический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы 1-3

^вБиологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы 1-12

Ароматические флуоресцентные красители последнее время активно применяются для фотодинамической терапии раковых опухолей благодаря способности к фотосенсибилизации – генерации синглетного кислорода и других его активных форм. Однако существует менее изученное, но не менее перспективное направление фотодинамической терапии – фотосенсибилизаторы, способные проявлять и высокую противовирусную активность.

Механизм противовирусной активности также основан на генерации синглетного кислорода, который окисляет липидную оболочку вириона и предотвращает слияние последнего со здоровой клеткой.¹⁻³ Производные пентациклического углеводорода перилена уже демонстрируют высокую противовирусную активность против широкого спектра оболочечных вирусов,⁴⁻⁸ однако из-за высокой гидрофобности и, как следствие, низкой растворимости в водных средах, использование таких соединений в медицинской практике затруднительно.

Наиболее перспективными противовирусными соединениями являются производные бордипиррометеновых красителей – BODIPY (примеры **1** и **2**), а также их ближайшие прекурсоры – дипиррометены (пример **3**). В отличие от периленовых аналогов, такие соединения гораздо более гидрофильные, и также демонстрируют высокую противовирусную активность в том числе против вируса обыкновенного герпеса, вируса клещевого энцефалита и SARS-CoV-2.



Литература

1. Chistov et al. *Antivir Res.* **2023**, *209*, 105508 [10.1016/j.antiviral.2022.105508]
2. Strakova et al. *Virus Res.* **2023**, *334*, 199158 [10.1016/j.virusres.2023.199158]
3. Mikhnovets et al. *Int J Mol Sci* **2023**, *24*, 16483 [10.3390/ijms242216483]
4. Aralov et al. *Eur J Med Chem* **2017**, *138*, 293 [10.1016/j.ejmech.2017.06.014]
5. Chistov et al. *Eur J Med Chem* **2019**, *171*, 93 [10.1016/j.ejmech.2019.03.029]
6. Slesarchuk et al. *Bioorg Med Chem Lett* **2020**, *30*, 127100 [10.1016/j.bmcl.2020.127100]
7. Mariewskaya et al. *Molecules* **2021**, *28*, 6278 [10.3390/molecules26133971]
8. Alferova et al. *Annu Rep Med Chem* **2022**, *58*, 93 [10.1016/bs.armc.2022.08.001]

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-15-00158.

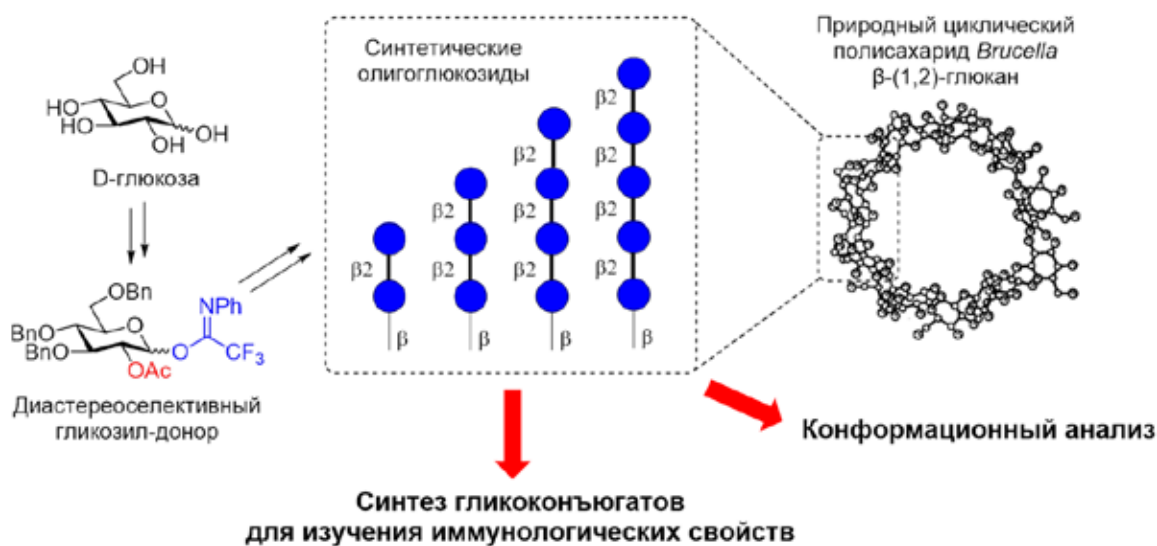
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ β -(1 \rightarrow 2)-D-ОЛИГОГЛЮКОЗИДОВ, РОДСТВЕННЫХ ПОЛИСАХАРИДУ В БАКТЕРИЙ *Brucella* SPP

[Кузнецов А.Н.](#),^{a,б} Крылов В.Б.,^a Нифантьев Н.Э.^a

^a Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, 11999, г. Москва, Ленинский просп., д. 47

^б Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Высший химический колледж Российской академии наук, 125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9
e-mail: antonqzn@gmail.com

Бактерии рода *Brucella* — возбудители зоонозной инфекции, известной как бруцеллез. Учитывая эпидемиологическую значимость бруцеллезной инфекции, контроль которой затруднён из-за отсутствия эффективных диагностикумов и вакцин, исследование антигенных олигосахаридов, отражающих фрагменты бактериальных полисахаридов *Brucella*, является весьма актуальной задачей. Макроциклический β -(1 \rightarrow 2)-глюкан, продуцируемый различными представителями рода *Brucella*, является мало изученным, но потенциальным новым диагностическим маркером бруцеллеза.



В настоящей работе осуществлен стереонаправленный синтез модельных β -(1 \rightarrow 2)-D-олигоглюкозидов, родственных природному полисахариду в бактерий *Brucella* spp., а также проведен скрининг панели сывороток различных групп пациентов с бруцеллезом и другими заболеваниями. Строго заданная структура синтетических олигосахаридов и их конъюгатов позволяет подробно исследовать иммунологические свойства природного циклического β -(1 \rightarrow 2)-глюкана, и позволяет им выступать в качестве модельных объектов для изучения конформационных и иммунологических свойств циклических олиго- β -(1 \rightarrow 2)-глюко-цепей.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ (№19-73-30017-П).

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ФОТОРАСЩЕПЛЯЕМЫХ КОНЬЮГАТОВ НА ОСНОВЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА BODIPY И НЕКОТОРЫХ ЦИТОСТАТИКОВ

Кузьмина Н.С., Федотова Е.А., Грибова Г.П., Крылова Л.В., Отвагин В.Ф., Федоров А.Ю.

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д.23,
e-mail: kuzmina.ns2014@gmail.com

Одни из основных недостатков противоопухолевой терапии – лекарственная устойчивость и системная токсичность применяемых препаратов. Для решения указанных проблем в данной работе предложен пролекарственный конъюгированный агент **1** на основе фотосенсибилизатора BODIPY (4,4-дифтор-4-бора-3а,4а-ди-аза-*s*-индацена) и некоторых цитостатиков. В качестве агентов химиотерапии использованы: алкилятор ДНК производное дуокармицина (*seco*-СВІ **2**) и ингибитор различных рецепторных тирозинкиназ кабозантиниб **4** (рис. 1). Высвобождение активной формы цитостатика будет происходить под действием света зеленой (530 нм) или красной (640 нм) области видимого спектра за счет разрыва связи в мезо-метильном положении конъюгата **1** фотосенсибилизатора BODIPY [1]. В результате последующей циклизации Винштейна *seco*-СВІ **2** активность образующегося цитостатика СВІ **3** увеличивается до 100000 раз [2]. Сочетание в составе фоторасщепляемого конъюгата **1** фотосенсибилизатора и цитостатика позволит реализовать одновременно и фотодинамическую терапию, и химиотерапию.

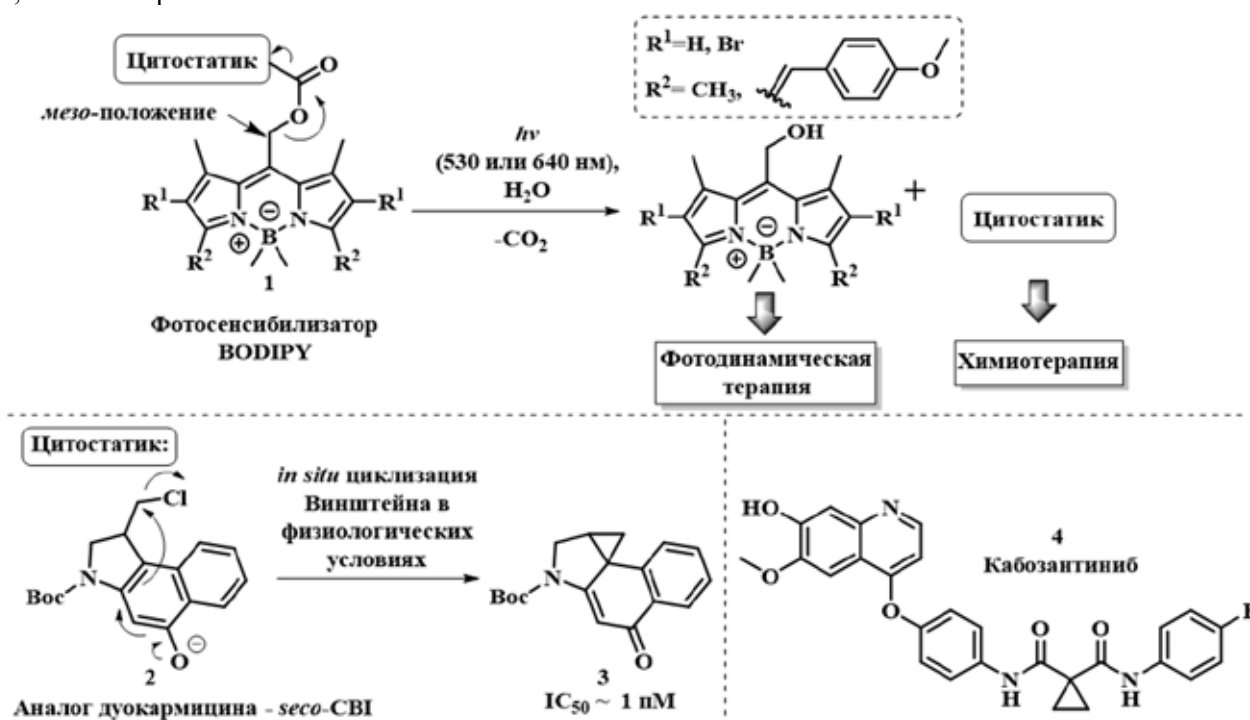


Рисунок 1. Фоторасщепляемый конъюгат **1** и цитостатики, использованные в работе

Литература

- Slanina, T. Shrestha, P. *Chem. Soc. J.* 2017, **139**, 15168–15175.
- Boger, D.L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 4977 – 4986.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 24-13-00179.

НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИ-N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА С ИНКАПСУЛИРОВАННЫМ БОРТЕЗОМИБОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

[Куковьякина Е.В.](#),^а Яголович А.В.,^{б,в} Гаспарян М.Э.,^в Кусков А.Н.^а

^аРХТУ им. Д.И. Менделеева, 125047, Москва, Миусская площадь 9, стр. 1,
e-mail: kev0700@yandex.ru

^бМГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, ул. Ленинские Горы, 1

^вИнститут биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской Академии Наук, 117997, Москва, ул. Миклухо-Макляя, 16/10

Бортезомиб – противоопухолевый агент – протеасомный ингибитор, который применяется для лечения гематологических злокачественных новообразований. Однако ряд ограничений, таких как низкая биодоступность, высокая токсичность для нормальных тканей не позволяют применять бортезомиб для лечения других типов опухолей. Инкапсуляция бортезомиба в полимерные наночастицы может улучшить его физико-химические свойства и фармакокинетику, а также расширить область применения в терапии рака.

Наночастицы с инкапсулированным бортезомибом на основе амфифильных производных поли-N-винилпирролидона со стеариоильной концевой группой (PVP-B) были получены эмульсионным методом с последующим испарением растворителя (рисунок 1). В структуре наночастицы гидрофобные стеариоильные фрагменты обращены внутрь, образуя ядро, в которое иммобилизован плохо растворимый в воде бортезомиб. Поверхность наночастицы, состоящая из гидрофильного поли-N-винилпирролидона, способствует растворению наночастицы в водной среде.

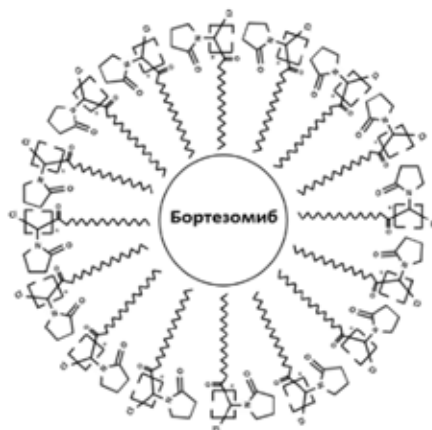


Рисунок 1. Схематическое изображение PVP-B

Полученные наночастицы имеют сферическую форму, средний гидродинамический диаметр около 300 нм, ζ -потенциал около $-7,7$ мВ. Степень инкапсуляции бортезомиба в наночастицах составила до 99,8 %.

Цитотоксическая активность наночастиц PVP-B была исследована *in vitro* на солидных опухолях, а именно на клеточных линиях глиобластомы человека U87 и T98G, а также на нормальных фибробластах huFb. В качестве контроля выступали наночастицы с инкапсулированным протионамидом, не обладающим противоопухолевой активностью. PVP-B проявляют повышенную цитотоксичность для опухолевых клеток по сравнению с контролем и одновременно являются малотоксичными для нормальных клеток. Следовательно, наночастицы на основе амфифильных производных поли-N-винилпирролидона с включенным бортезомибом могут являться потенциально перспективным агентом для лечения солидных опухолей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-15-00468.

ГИБРИДНЫЕ СОПОЛИМЕРЫ КОЛЛАГЕНА И АКРИЛОВЫХ МОНОМЕРОВ С ВКЛЮЧЕНИЕМ В СТРУКТУРУ ПОЛИСАХАРИДОВ КАК ОСНОВА ДЛЯ РОСТА КЛЕТОК ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА

[Лобанова К.С.](#)^а, Вавилова А.С.^а, Егорихина М.Н.^б, Кузнецова Ю.Л.^а

^аНижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина 23,
e-mail: kariandrs2101@yandex.ru

^бПриволжский исследовательский медицинский университет,
603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского д.10/1

Создание современных материалов для регенеративных процессов является важной задачей отрасли медицины, отвечающей за восстановление поврежденных тканей. В замещении естественных тканей применяются биоинженерные конструкции, в состав которых входит носитель – скаффолд. Подбор носителя является первостепенной задачей, поскольку он отвечает за размещение клеток, их пролиферацию и может стимулировать процессы регенерации. Современные материалы для регенеративной медицины используют в основе скаффолда биополимеры (коллаген, хитозан, фибрин и др.), поскольку в них сохраняются участки молекул, способные связываться с рецепторами клеток. Однако существует ряд проблем при создании и использовании природных скаффолдов: сложность воспроизводимых характеристик, недостаток механических свойств, быстрая биодеградация материала, а также стоимость. Для устранения этих недостатков природным полимерам придают трехмерную структуру путем сополимеризации с синтетическими полимерами^{1,2}, а также применяют сшивающие компоненты. В данной работе мы сообщаем о синтезе гибридных привитых сополимеров морского коллагена и ряда акриловых мономеров (метилметакрилата, акриламида, N-изопропилакриламида) в присутствии алкилборана, выступающего низкотемпературным инициатором полимеризации. А также о получении терполимеров на основе коллагена, полисахарида (пектин или хитозан) с акриловыми мономерами в присутствии алкилборана. Нами был предложен новый подход образования сшитой структуры, позволяющий сочетать два известных механизма образования гибридного сополимера «grafting from» и «grafting to». Такой результат связан со способностью алкилборана выступать в качестве инициатора (реализуя прививку «grafting from») и передатчика цепи (реализуя прививку «grafting to») одновременно.

На основании данной методики были получены сшитые устойчивые гидрогели, которые были оценены на цитотоксичность методом МТТ-теста на клеточной культуре дермальных фибробластов человека. Введение дополнительного природного полимера полисахарида, имеющего гидроксильные группы, должно привести к усилению структуры гидрогеля. Терполимер состава коллаген/пектин/ПММА рассматривается как наиболее перспективный для дальнейших биомедицинских исследований ввиду полного отсутствия токсичности образца.

Литература

1. Kuznetsova Yu.L., Sustaeva K.S., Mitin A.V., Zakharychev E.A., Egorikhina M.N. et al. *Polymers*. 2022. **14**(22), 4900.
2. Kuznetsova Yu.L., Gushchina K.S., Lobanova K.S., Chasova V.O., Egorikhina M.N. et al. *Polymers*. 2023. **15**(12), 2618.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-73-01055.

ВЛИЯНИЕ НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА НА ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ МИШЕНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Мазина Л.М.,^а Новикова В.О.,^а Конюхова А.С.,^{а,б} Покидова О.В.,^а Санина Н.А.^{а,б,в}

^а *Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, 142432 Черногловка Московской обл., просп. Акад. Семенова, 1, e-mail: lmzina@icp.ac.ru*

^б *Факультет фундаментальной физико-химической инженерии, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Ленинские горы, 1*

^в *Научно-образовательный центр «Медицинская химия» в г. Черногловке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Государственный университет просвещения», 141014 Мытищи Московской обл., ул. Веры Волошиной, 24*

Один из факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – это нарушение выработки оксида азота (NO). В работе были рассмотрены несколько перспективных соединений - нитрозильных комплексов железа (НКЖ) с серосодержащими лигандами, которые выступают источниками экзогенного NO, не нуждающимися в дополнительной активации для его генерации. Растворимая гуанилатциклаза (pГЦ) - одна из прямых ферментативных мишеней NO-зависимого сигналинга. Действие NO на гем pГЦ стимулирует синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Прямое или опосредованное воздействие на АЦ приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Увеличение концентрации цГМФ вызывает вазодилатационный эффект, а цАМФ влияет на сердечный ритм и сопротивление сосудов. Внутриклеточную концентрацию циклических нуклеотидов также регулирует фермент фосфодиэстераза (ФДЭ).

Цель работы – исследовать влияние НКЖ с ароматическими тиоловыми лигандами на потенциальные ферментативные мишени. Растворы комплексов в нескольких концентрациях инкубировали с гомогенатами сердец мышей, и оценивали концентрацию цАМФ и цГМФ методом ИФА. Была изучена NO-донорная активность НКЖ с помощью реакции Грисса. Эффект на ФДЭ оценивали по накоплению фосфатов в ферментативных реакциях. Самый значимый эффект на концентрацию цГМФ оказывал комплекс с 3,4-дихлортиофенолилами (10^{-4} М), вызывая его увеличение в 4.5 раза по сравнению с контролем¹. Наибольшее влияние на уровень цАМФ оказал комплекс с 4-хлорбензолметантиолилами – в 2.7 раз; его действие на pГЦ - повышение цГМФ в 1.7 раз. Комплекс с 4-метоксибензолметантиолилами воздействовал только на АЦ (10^{-5} М). Исследуемые комплексы с 4-ацетамидотиофенолилами и с 2-метокситиофенолилами демонстрировали наименее выраженные эффекты. В качестве референсного соединения был выбран тиосульфатный комплекс состава $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Установлено, что все исследуемые комплексы влияют на ферментативные мишени и являются потенциальными соединениями для лечения ССЗ.

Литература

1. Мазина Л.М., Новикова О.В., Покидова О.В., Санина Н.А. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.*, 2024, 177, 2.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-73-10049, <https://rscf.ru/project/22-73-10049/>

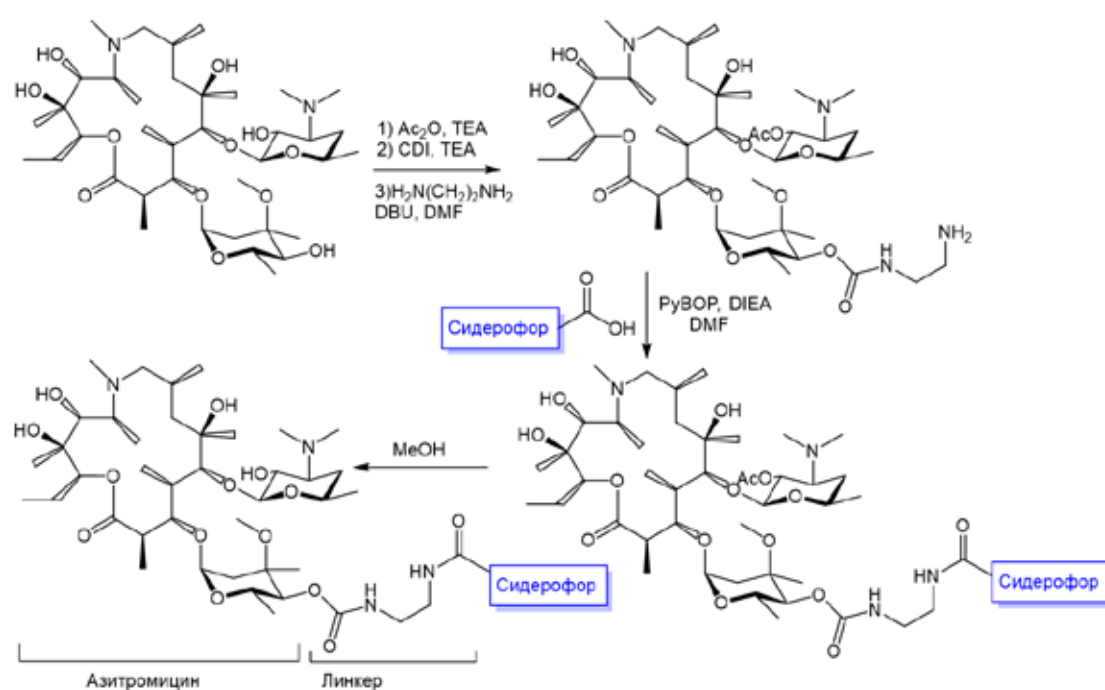
СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ АЗИТРОМИЦИНА С СИДЕРОФОРАМИ

Мартьянов М.М., Грамматикова Н.Э., Щекотихин А.Е.

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1, Москва 119021, Россия
e-mail: maximmartynow@mail.ru

Одним из способов расширения спектра активности антибиотиков и преодоления резистентности патогенов является конъюгация антибиотиков с сидерофорами – молекулами, хелатирующими ионы железа и доставляющими их в клетку с помощью систем активного транспорта. Конъюгат антибиотика и сидерофора выступает в роли «тройного коня», из которого, после проникновения молекулы внутрь клетки, высвобождается антибиотик и оказывает своё бактерицидное действие. Такая стратегия доставки, за счёт эффективного прохождения через внешнюю мембрану грамм-отрицательных бактерий, позволяет значительно расширить спектр активности антибиотиков и повысить активность в отношении резистентных штаммов. Эффективность описанного подхода для потенцирования противомикробных свойств макролидных антибиотиков ранее практически не исследовалась [1]. Поэтому целью работы ставился синтез и изучение противомикробных свойств конъюгатов азитромицина с сидерофорами.

Модификация 4»-гидроксигруппы кладинозы азитромицина позволяет ввести легко-расщепляющийся карбаматный линкер, необходимый для высвобождения антибиотика после попадания внутрь клетки. Для получения целевых соединений разработана пятистадийная схема конъюгации амидов 4»-О-аминоэтилкарбомиил азитромицина с остатком сидерофора.



Исследование биологической активности полученной серии целевых производных показало, что конъюгаты обладают низкой антибактериальной активностью, как против устойчивых, так и чувствительных к азитромицину штаммов бактерий.

Литература

1. Al Shaer D. et al. *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – 208. – 112791.

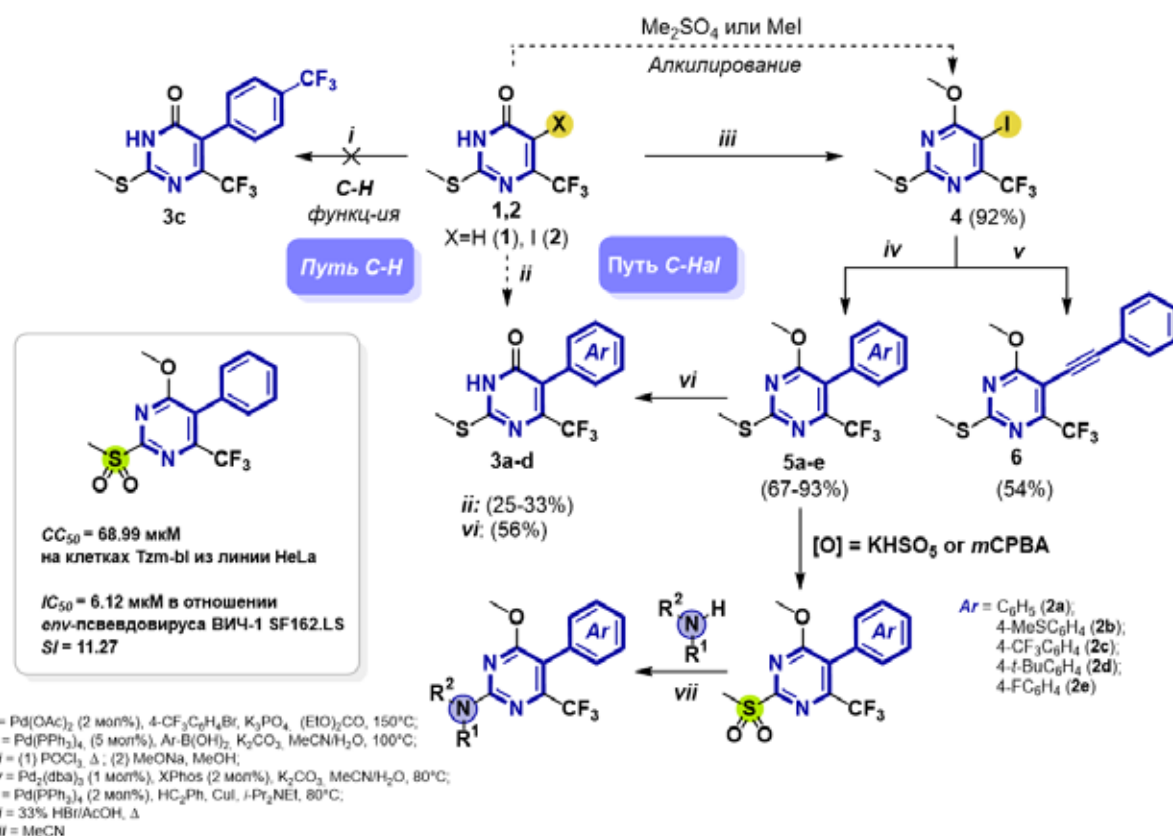
ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 5-АРИЛ-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ) ПИРИМИДИНОВ И ИХ АНТИ-ВИЧ АКТИВНОСТЬ

Мельников О.Э., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салютин В.И.

Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского, УрО РАН, 620990, Россия,
г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая 20/22.
e-mail: omeln2299@yandex.ru

Универсальность пиримидинового остова позволяет синтезировать широкий спектр производных с востребованными фармакологическими свойствами¹.

Нами исследованы реакции кросс-сочетания по положению С5 6-(трифторметил)-пиримидин-4-онов **1,2** и 4-(метокси)-6-(трифторметил)пиримидинов **4**. Найдено, что активность пиримидинового субстрата в реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры и Соногаширы повышается при замене карбонильной группы в амидном фрагменте на метоксигруппу, что позволило получить ряд 5-арил-4-(метокси)-6-(трифторметил)-пиримидинов **5a-e**, **6**. Показана возможность деалкилирования **5a-e** в 5-арилпиримидин-4-оны **3a-d**, синтезировать которые напрямую из пиримидин-4-онов **1,2** было сложнее. Окислением метилтиогруппы 5-арил-4-метоксипиримидинов **5a-e** получены метилсульфонильные производные, которые были модифицированы в реакциях нуклеофильного замещения с аминами. Для некоторых полученных пиримидинов найдена активность в отношении *env*-псевдовируса ВИЧ-1.



Литература

1. Liu L. et al. Design, synthesis and antitumor activity evaluation of trifluoromethyl-substituted pyrimidine derivatives // Bioorganic Med. Chem. Lett. – 2021. V. 51. – P. 128268.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 24-13-00427

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ТЕТРАКИС(4-БЕНЗИЛОКСИФЕНИЛ)-ТЕТРАЦИАНОПОРФИРАЗИНА ИЗ СОСУДОВ В ТКАНЬ ОПУХОЛИ С ПОМОЩЬЮ ИНТРАВИТАЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Минцев Д.Р.¹, Воловецкий А.Б.², Агеева М.Н.¹, Шестакова Л.Н.^{1,3}, Балалаева И.В.¹, Клапшина Л.Г.³, Шилягина Н.Ю.¹

¹ Университет Лобачевского, 603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
e-mail: daniilmintsev2015@mail.ru

² Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова,
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева,
603950, г. Нижний Новгород, ул. Тропинина, 49

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод лечения заболеваний онкологического генеза, основанный на уничтожении клеток путём генерации цитотоксических агентов с помощью фотосенсибилизаторов (ФС).

В институте металлоорганической химии было синтезировано новое соединение тетракис(4-бензилоксифенил)тетрацианопорфиразин (PzVn), которое может использоваться в качестве ФС, также позволяя контролировать эффективность ФДТ в режиме реального времени.

Цель работы – определить динамику перераспределения PzVn из сосудов в ткань опухоли методом интравитальной микроскопии на животных-опухоленосителях. Знание фармакокинетических параметров позволит выбрать пути и методы введения, определить оптимальную форму выпуска, дозировку, а также прогнозировать эффективность данного ФС в лечении онкологических заболеваний.

Выбор экспериментальных животных линии C57BL/6-Tg (UBC-GFP) обусловлен наличием экспрессии зелёного флуоресцентного белка GFP в эндотелиоцитах для удобства наблюдения. Мышам подкожно в область бедра прививались клетки линии СТ-26 (мышинной карциномы толстого кишечника). Интравитальную флуоресцентную микроскопию животных проводили после введения наркотизирующего состава внутривенно через катетер в хвостовой вене и удаления кожного лоскута с исследуемой области. После чего производили съёмку до, во время и после введения ФС. Объектив подводился непосредственно к зафиксированному на предметном столике животному. Съёмка флуоресцентных изображений проводилась одновременно в двух диапазонах длин волн для PzVn и для сосудов соответственно с интервалом между снимками в 10 секунд. На полученных снимках в программе ImageJ были выделены две области интереса (собственно ткань опухоли и сосуды), на которых определяли уровень сигнала флуоресценции ФС.

Уже через 1-1,5 минуты после внутривенного введения PzVn наблюдается его накопление в сосудах опухоли. Максимум накопления в сосудах регистрируется примерно через 3,5 минуты после введения PzVn со скоростью 33 усл.ед./с, далее уровень сигнала флуоресценции ФС начинает снижаться. Достижение максимальной концентрации в ткани опухоли происходит через 23 минуты при скорости 0,03 усл.ед./с, и далее сигнал сохраняет значение интенсивности в течение 12 минут.

Таким образом, мы оценили в режиме реального времени динамику перераспределения порфиразина между сосудами и клетками опухолевой ткани. Наши дальнейшие исследования будут направлены на оценку других параметров, в том числе времени полувыведения, клиренса и влияния носителя на фармакокинетические свойства ФС.

Работа выполнена в рамках проекта «Центр фотоники» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2022-293.

НОВЫЕ ПРОКСИМАЛЬНЫЕ ФЛЕКСИМЕРНЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ 8-АЗА-7-ДЕАЗА-АДЕНИНА И 8-АЗА-7-ДЕАЗА- ГИПОКСАНТИНА

[Миронов А.Ф.](#)^{1,2}, [Кондрашова Е.М.](#)³, [Матюгина Е.С.](#)³, [Елецкая Б.З.](#)¹

¹ ГНЦ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва

² ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Институт биохимической технологии и нанотехнологии, Москва

³ ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва
E-mail: anton-mironov1999@inbox.ru

Осуществлен синтез двух серий модифицированных нуклеозидов: 8-аза-7-деаза-аденина и 8-аза-7-деаза-гипоксантина. Структура гетероциклических оснований представляла собой пуриновое основание, "расщепленное" на два связанных С-С связью гетероцикла – пиразол и пиримидин/пиридин.

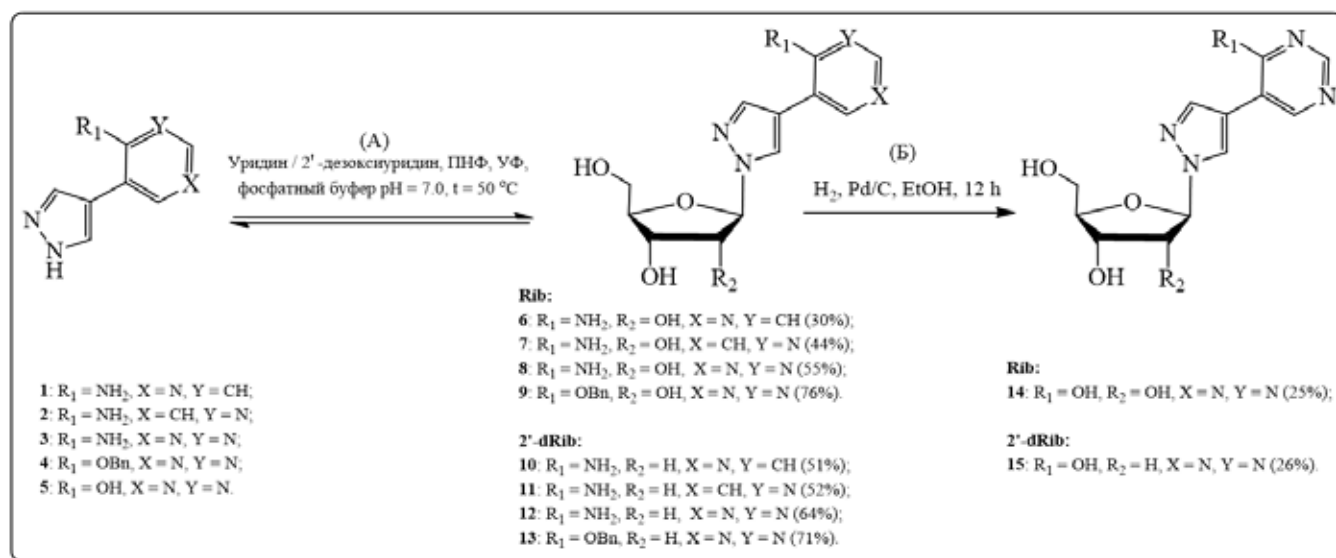


Схема 1. (А) Ферментативный синтез рибо-, 2'-деоксирибонуклеозидов 8-аза-7-дезапуринов, (Б) Гидрирование нуклеозидов 9 и 13

Получение флексимерных нуклеозидов с природными типами углеводных оснований (рибозы и 2-деоксирибозы) проведено методом ферментативного трансгликозилирования с использованием рекомбинантной пуринонуклеозидфосфорилазы *E. coli* (Схема 1А). Для модифицированных оснований 1 и 5 обнаружено образование побочных продуктов реакции, что свидетельствовало об отсутствии региоспецифичности ферментативного катализа. Для основания 1 были оптимизированы условия получения пиразольных нуклеозидов 6 и 10. В случае производных основания 5 (нуклеозидов 14 и 15) образовывалась трудно разделяемая смесь региоизомеров. Для получения целевых нуклеозидов 14 и 15 изначально получали защищённые нуклеозиды 9 и 13 и далее производили снятие бензильной защитной группы реакцией гидрирования на палладиевом катализаторе (Схема 1Б).

Проведен первичный скрининг активности полученных соединений. Для аналогов 8-аза-7-деаза-аденина исследована их противовирусная активность и антибактериальное действие. Для аналогов 8-аза-7-деаза-гипоксантина – антибактериальное воздействие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также на *M. tuberculosis*.

ПОДХОД К РЕГУЛИРУЕМОЙ ДЕТАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОФОРА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДОКИНГА ФРАГМЕНТНОГО БАЗИСА В САЙТЫ БЕЛКОВЫХ СТРУКТУР

Моргунов И.А., Шульга Д.А., Палюлин В.А.

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
химический факультет, Москва, Россия
E-mail: igor.morgunov@qsar.chem.msu.ru*

Фармакофорные модели на основе знаний о структуре активного сайта мишени (Structure-based pharmacophore, SBP) все шире используются на ранних стадиях разработки лекарств. Среди существующих подходов для поиска признаков таких фармакофорных моделей [1] особое место занимают методы докинга библиотек различных фрагментов в активный сайт мишени с последующим обобщением в признак фармакофора на основании анализа результатов связывания пробных молекул.[2] Одним из сложных мест такого подхода является априорный выбор числа признаков, которые будут использованы в конечном фармакофоре. В нашей работе предлагается подход к получению фармакофорных моделей разной детализации за счет приоритезации включения характеристик межмолекулярного взаимодействия в SBP.

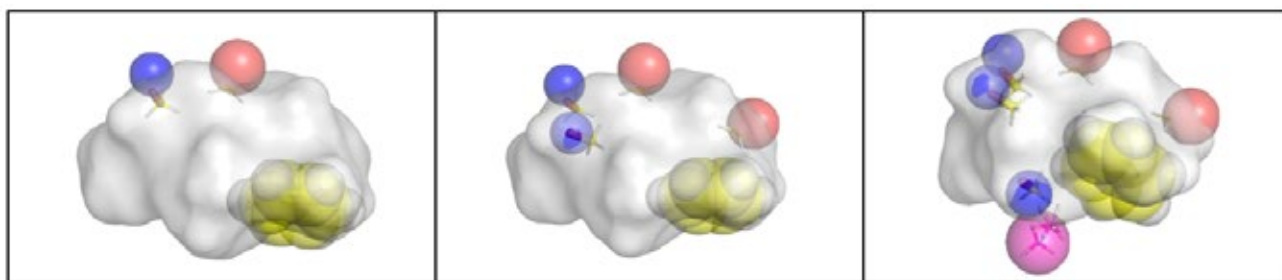


Рисунок 1. Модели SBP разного уровня детализации (слева направо: от менее к более детальному).

Синим обозначены признаки донора водородной связи (вс), красным - акцепторы вс, желтым - места для π - π взаимодействий, розовым - участки гидрофобных взаимодействий.

Для получения позиций характеристик взаимодействия в исследуемом сайте связывания проводится докинг малых молекул, отражающих основные типы межмолекулярных взаимодействий в медицинской химии [3], называемый нами “фрагментным базисом”. Последующая группировка найденных взаимодействий по энергии и лигандной эффективности (ligand efficiency, LE) позволят выделить несколько уровней характеристик, которые можно использовать для составления фармакофора различной детализации, что необходимо на разных стадиях разработки лекарств.

Литература

1. Sanders, M. P. A., McGuire, R. *Med. Chem. Commun.*, 2012, 3(1), 28–38.
2. Heider, Jörg. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2022, 101-110.
3. Bissantz, Caterina, Bernd Kuhn, and Martin Stahl. *Journal of medicinal chemistry*, 2010, 5061-5084.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ХЛОРИНОВЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ С ПАССИВНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ СИНТЕТИЧЕСКОГО И БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Моршнева Ф.К.,^а Кустов А.В.,^а Кустова Т.В.,^б Березин Д.Б.^б

^а*Институт химии растворов Российской академии наук,
153045, Иваново, Академическая, 1
e-mail: morshnevphilipp@gmail.com*

^б*Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, Иваново, Шереметевский проспект, 7*

Фотодинамическая терапия (ФДТ) по-прежнему считается перспективным методом лечения злокачественных новообразований. Уникальное сочетание видимого света, молекулярного кислорода и светочувствительной молекулы, т.е. фотосенсибилизатора (ФС), приводит к образованию активных форм кислорода, вызывающих прямую гибель опухолевых клеток, повреждение микроциркуляторного русла опухоли и индукцию местной воспалительной реакции¹.

Учитывая тот факт, что большинство ФС являются производными малорастворимых тетрапиррольных макрогетероциклов, их применение часто сопряжено с использованием синтетических средств адресной доставки, такими как липосомы, полимерные или мицеллярные ПАВ, которые позволяют повысить эффективность и биодоступность препаратов. Однако важно понимать, что при попадании в васкулярную систему, комплекс ФС-носитель конкурентно взаимодействует с собственной транспортной системой крови, наиболее важными компонентами которой являются липопротеины низкой и высокой плотности, а также альбумины. Учитывая, что гораздо более высокая селективность к опухоли при проведении ФДТ может быть достигнута за счет связывания ФС с соответствующими средствами доставки, имеющими выраженное сродство к малигнизированной ткани, такими как липопротеины крови, важно понимать характер распределения различных ФС по транспортным белкам и влияние на него синтетических носителей.

В данной работе мы сосредоточили основное внимание на взаимодействии серии хлоридных ФС с транспортными белками крови. Наши экспериментальные исследования указывают на то, что знак заряда, число и относительное положение заряженных групп в макроциклической молекуле существенно влияют на взаимодействие ФС-белок. В частности, показано, что монокатионный хлоридный ФС с протяженным гидрофобным фрагментом транспортируется липопротеинами, тогда как трианионная соль хлорида e_6 преимущественно связывается с альбуминовой фракцией. Важно, что как ди-, так и трикатионные хлориды не связываются ни с какими транспортными белками и механизм их накопления в опухолях должен отличаться от других ФС. Установлено, что при добавлении биосовместимых мицеллярных или полимерных носителей, образующих комплексы с молекулами ФС, профиль элюции остается практически неизменным. Таким образом, учитывая, что липопротеины низкой плотности являются более предпочтительными транспортными агентами для ФДТ, сделан вывод, что хлориды, несущие одну катионную группу, являются более эффективными фотосенсибилизаторами по сравнению с полианионными или поликатионными макроциклами².

Литература

1. Kustov A.V., et al. *Pharmaceutics*, 2023, 15, 61.
2. Morshnev Ph.K., et al. *Journal of Molecular Liquids*, 2023, 390, 123116

НОВЫЕ АГОНИСТЫ FXR ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (НАЖБП)

Нестерова А.И.^а, Шеленкова И.Е.^а, Хасханова И.М.^а, Островерхов П.В.^а, Абакумов М.А.^б

^а *Институт тонких химических технологий, МИРЭА – Российский технологический университет, 119454, Москва, проспект Вернадского, дом 78.*

e-mail: anna.season@yandex.ru

^б *Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Национальный исследовательский технологический университет МИСиС, 119049, Москва, Ленинский проспект, дом 4, строение 1.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – ассоциированная с ожирением группа патологических изменений, характеризующихся аномальным накоплением липидов в гепатоцитах в отсутствие хронического употребления алкоголя в гепатотоксических дозах. Рост количества пациентов, страдающих НАЖБП наблюдается по всему миру и приобретает характер глобальной эпидемии. Согласно последнему метаанализу, мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24%. В Российской Федерации этот показатель достигает 37,1% [1]. Данное заболевание становится причиной возникновения ряда осложнений: неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), декомпенсированный цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и др. Таким образом, диагноз НАЖБП также является вторым по показанию к трансплантации печени [2]. Главной проблемой на данный момент является отсутствие одобренного медикаментозного лечения для этого заболевания.

Одним из возможных путей борьбы с метаболическими заболеваниями печени может стать активация фарнезоидного X рецептора (FXR). Это типичный ядерный рецептор, который играет важную роль в гомеостазе желчных кислот, экспрессируется в печени, подвздошной кишке, почках и надпочечниках. Природными агонистами FXR являются желчные кислоты (ЖК): холевая, литохолевая, дезоксихолевая. НАЖБП представляет собой механистический пример нарушения регуляции метаболизма липидов и глюкозы, который обычно в организме осуществляется посредством работы системы FXR-ЖК. Следовательно, активация FXR в печени, опосредованная ЖК, может индуцировать экспрессию атипичных ядерных рецепторов малого гетеродимерного партнера (SHP), что способствует ингибированию белка и приводит к снижению синтеза триглицеридов. Более того, FXR может ограничивать накопление жира в печени, стимулируя окисление жирных кислот, и оказывать однонаправленное воздействие на гомеостаз глюкозы, что приводит к ингибированию глюконеогенеза и гликолиза [3].

На основании проведенных исследований, было выдвинуто предположение о возможности использования ЖК для таргетной комбинированной терапии НАЖБП путём создания молекулы вещества на основе желчной кислоты, которая будет выступать лигандом для фарнезоидного X рецептора, и биологически активного соединения, направленного на борьбу с избыточным накоплением жиров в клетках печени. В данной работе были синтезированы производные желчных кислот, чья активность была подтверждена в ходе испытаний *in vitro*.

Литература

1. Андреев Д.Н., Масв И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Consilium medicum*, 2017, **8**, 13с.
2. Voccatonda A. *Biomedicines*, 2023, **3**, 883с.
3. Mori H. *Metabolite*, 2022, **7**, 647с.

ДИЗАЙН НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ГЛУТАМИНИЛЦИКЛАЗЫ

[Никифорова П.К.](#),^{а,б} Новиков Ф.Н.^а

^аИнститут органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук, 119991, Москва, Ленинский проспект 47,

^бХимический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы 1, стр.3,
e-mail: nrkonstantinovna@gmail.com

Фермент глутаминилциклаза участвует в посттрансляционной модификации белков, катализируя реакцию пироглутаминирования. За счёт данного процесса повышается стабильность, устойчивость к деградации и активность белков. Существует две изоформы человеческой глутаминилциклазы (hQC): секреторная (QC) и Гольджи-резидентная (iso-QC). Ряд воспалительных заболеваний таких, как септический артрит, ревматоидный артрит и неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциирован с iso-QC. Однако известно крайне мало селективных ингибиторов iso-QC [1]. Таким образом, необходимо создать лиганд, который прочно свяжется с активным центром данной изоформы фермента, но при этом будет достаточно гидрофильным для снижения вероятности его прохождения через гематоэнцефалический барьер.

Один из известных лигандов, SEN177, показал высокую активность в качестве ингибитора hQC: экспериментально полученная константа ингибирования составила 20 нМ [2]. В нашем исследовании представлено уточнение строения комплексов hQC с SEN177, а именно влияние фтор-пиридинового фрагмента лиганда на аффинность (Рис.1).

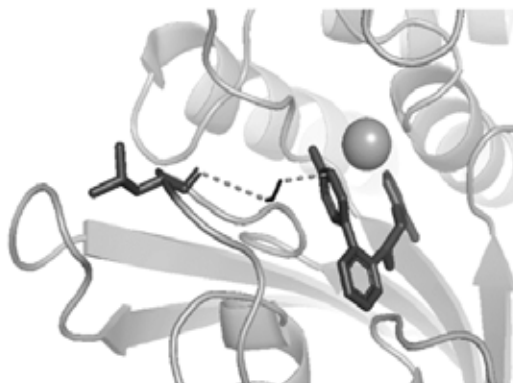


Рисунок 1. Водородные взаимодействия между азотом фтор-пиридинового фрагмента лиганда SEN177, молекулой воды и Leu-205 QC.

Для нескольких новых аналогов было проведено сравнение специфичности к QC и iso-QC с последующим подтверждением полученных данных в ферментативном и миграционном экспериментах. Связывание лигандов, полученных путём биоизостерических замен во фтор-пиридиновом фрагменте SEN177, было оценено с помощью метода возмущения свободной энергии.

Литература

1. Xu C., Wang Y., Wu H. *J.Med.Chem.*, 2021, **64**, 6549-6565.
2. Pozzi C., Di Pisa F., Benvenuti M., Mangani S. *JBIC*, 2018, **23**, 1219-1226.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА С СУБСТРАТАМИ В МОДЕЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ, А ТАКЖЕ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДИНИТРОЗИЛЬНОГО ФРАГМЕНТА

**Новикова В.О.,^а Покидова О.В.,^а Куликов А.В.,^а Емельянова Н.С.^а,
Конюхова А.С.,^б Санина Н.А.^{а,б,в}**

^а Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН,
142432, Черноголовка, проспект Семенова, 1,
e-mail: veronika@icp.ac.ru

^б Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

^в Научно-образовательный центр «Медицинская химия» Московского государственного областного университета, 141014, Мытищи, ул. Веры Волошиной, д. 24

Нитрозильные комплексы железа (НКЖ) - координационные соединения, включающих нейтральные NO-лиганды, и являются перспективными экзогенными NO-донорами для лечения социально-значимых заболеваний (сердечно-сосудистых и онкологических). Предполагается, что в условиях живых организмах НКЖ могут взаимодействовать с Fe- и SH-содержащими белками и низкомолекулярными тиолами, такими как различные формы гемоглобина, глутатион и муцин.

На экспериментальных животных (мыши-самцы линии BDF1) было показано, что при внутрижелудочном введении НКЖ способны проникать через слизистую желудочно-кишечного тракта в систему кровообращения. В успешном прохождении сквозь слой защитной слизи немаловажную роль играет цистеин-богатый гликопротеин – муцин, который, согласно данным УФ-, ЭПР- спектроскопии и реакции Грисса, стабилизирует комплексы и продукты их распада на своей поверхности за счёт слабых межмолекулярных взаимодействий. Стандартный для нитрозиллов ЭПР-сигнал регистрируется уже спустя час после внутрижелудочного введения НКЖ в крови, плазме крови и во всех исследуемых органах (желудок, 12-перстная кишка, печень, почки, сердце, а также в мозге).

На модельных биологических системах мы показали, что НКЖ (с N-этилтиомочевинными, 3,4-дихлортиофенольными, 4-ацетоамидофенольными лигандами) в крови может связывать оксигемоглобин. По данным УФ-спектроскопии в этих системах отмечается более пролонгированная генерация NO.

Через 2 часа от внутрижелудочного введения комплекса наблюдается максимум концентрации нитрозиллов в печени. Мы полагаем, это связано с повышенной концентрацией глутатиона в гепатоцитах, который участвует в реакции обмена лигандов в НКЖ, образуя более стабильные глутатионовые нитрозильные комплексы. Согласно *in vitro* данным и квантово-химическим расчётам, в обмене на GS⁻ может участвовать как один лиганд (для НКЖ с 3,4-дихлортиофенолилами), так и оба лиганда (для комплекса с тиосульфатными лигандами).

Таким образом, методами *in vitro* были исследованы основные механизмы процессов трансформации НКЖ в различных модельных биологических системах, также показано, что при внутрижелудочном введении НКЖ и его продукты распада сохраняют свою NO-донорную активность, проникая в кровеносное русло и связываясь биосубстратами.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-73-10049, <https://rscf.ru/project/22-73-10049/>.

БЛОКАТОРЫ ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ НА ОСНОВЕ АЗОБЕНЗОЛА КАК УПРАВЛЯЕМЫЕ СВЕТОМ МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Ноев А.Н.^{а,б}, Сутемьева Ж.А.^а, Лихобабина Д.А.^а, Кантюкова К.К.^а, Чуркин М.С.^а, Родин А.Д.^а, Субботина Ю.А.^а, Минаков Д.А.^а, Суворов Н.В.^а, Грин М.А.^а

^аРТУ МИРЭА, ИТХТ им. М.В.Ломоносова, 119571, Москва, проспект Вернадского, 86
e-mail: aleksej-noev@yandex.ru

^бМНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Блокаторы потенциал-зависимых натриевых (Na_v) каналов широко используются в медицине в качестве местных анестетиков и антиаритмиков. Ввиду неселективности действия, препараты данного класса могут вызывать побочные эффекты различной тяжести. В рамках подхода фотофармакологии ранее нами был получен управляемый светом местный анестетик этеркаин на основе азобензола, обладающий управляемой светом местной анестезией *in vivo*. В данной работе были получены различные его производные на основе ряда структурных модификаций (Рис. 1) с целью улучшения физико-химических свойств (водорастворимость, длина волны максимума поглощения, время *Z-E* полупревращения).



Рисунок 1. Направления структурных модификаций молекулы этеркаина.

Для получения соединений преимущественно были использованы реакции диазотирования и азосочетания с последующим алкилированием гидрохлоридом *N*-(2-хлорэтил)-морфолина. Для получения региоизомеров этеркаина была использована реакция Байера-Миллса между соответствующим анизидином и нитрозобензолом с последующим деметилированием BBr_3 и алкилированием гидроксиазобензолов гидрохлоридом *N*-(2-хлорэтил)-морфолина. Все полученные производные были охарактеризованы методами ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии. Были получены 1% мицеллярные растворы соединений в 4% водном растворе Kolliphor ELP с использованием ранее отработанной методики [2]. Полученные растворы были исследованы на модели поверхностной местной анестезии на роговице глаза кролика по методу Ренье.

Полученные данные позволяют сделать вывод о влиянии различных структурных модификаций на местно-анестетическую активность в ряду производных этеркаина, а также позволяют получить производные этеркаина с заданными физико-химическими свойствами при сохранении биологической активности

Литература

1. Noev, A. et al. A Novel Photoswitchable Azobenzene-Containing Local Anesthetic Ethercaine with Light-Controlled Biological Activity *In Vivo* // *IJMS*. – 2022. – Т. 23. – №. 10. – С. 5352
2. Noev, A. et al. Development of a Dosage form for a Photoswitchable Local Anesthetic Ethercaine // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Т. 16. – №. 10. – С. 1398

ПОИСК НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ ГЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА КЛЕТОК МУЛЬТИФОРМНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ С ПОМОЩЬЮ *IN SILICO* И *IN VITRO* ПОДХОДОВ

Одаренко К.В.,^a Сенькова А.В.,^a Саломатина О.В.,^{a,b} Марков О.В.,^a Салахутдинов Н.Ф.,^b
Зенкова М.А.,^a Марков А.В.^a

^aИнститут химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8,
e-mail: k.odarenko@yandex.ru

^bНовосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9

Глиобластома — самая агрессивная опухоль головного мозга с медианной выживаемостью 15 месяцев. Низкая эффективность терапии связана с глиально-мезенхимальный переходом (ГМП) – процессом, в ходе которого клетки глиобластомы приобретают повышенную инвазивную активность и лекарственную устойчивость. Актуальной задачей является поиск низкомолекулярных ингибиторов ГМП, осуществляемый как через перепрофилирование известных лекарственных препаратов, так и путем создания новых соединений.

Первая часть исследования посвящена поиску потенциальных ингибиторов ГМП в библиотеке лекарств, используемых для лечения других заболеваний, с помощью *in silico* методов. Данные полногеномного РНК-секвенирования опухолей пациентов (TCGA-GBM) и клеток глиобластомы (GSE192710) были проанализированы с использованием анализа дифференциальной экспрессии, кластеризации WGCNA и анализа обогащения GSEA. В результате был получен список из 160 генов, ко-экспрессирующихся в клетках глиобластомы при ГМП, на основе которого была построена генная сеть. С использованием 6 алгоритмов топологического анализа (MCC, Degree, MNC, EPC, Closeness и Radiality) были установлены 30 наиболее узловых генов в сети (хаб-генов). С помощью ресурса Connectivity Map было идентифицировано 120 низкомолекулярных соединений, ингибирующих экспрессию хаб-генов в опухолевых клетках. К наиболее перспективным ингибиторам ГМП, обладающим высокой вероятностью прохождения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и низкой субстратной специфичностью к Р-гликопротеину, относятся пиразолантрон, дибензоилметан, FG-7142, вемурафениб и фенсуксимид.

Во второй части исследования был оценен ГМП-ингибирующий потенциал амидных производных тритерпеноида солоксолонина – противоопухолевых кандидатов, разработанных ранее нашей научной группой. Было установлено, что пара-метиланилид солоксолонина (пМАС) усиливает адгезивность, ингибирует морфологические изменения, миграцию и экспрессию мезенхимальных маркеров (N-кадгерина, фибронектина и Slug) в клетках глиобластомы путем связывания с рецепторами TβRI/II и блокирования ядерной транслокации Smad2/3. Кроме того, пМАС ингибировал стволовость клеток глиобластомы, снижая клоногенный потенциал, сфероидный рост и активность альдегиддегидрогеназы (ALDH). Комбинация пМАС с темозоломидом усиливала цитотоксическое действие последнего на клетки глиобластомы (индекс синергии $\delta = 15$) за счет индукции окислительного стресса и апоптоза. Синергическое действие пМАС и темозоломида было далее валидировано на мышинной ксенографтной модели глиобластомы U87.

Таким образом, нами выявлено 6 перспективных ингибиторов ГМП, которые могут быть использованы в комбинированных схемах терапии глиобластомы для подавления ее агрессивного фенотипа.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ, проект 23-14-00374.

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Острове́рхов П.В.^а, **Плотникова Е.А.**^{а,б}, **Шелягина А.П.**^а, **Медведев Д.Ю.**^а, **Лунева К.В.**^а,
Дурнев Д.А.^а, **Дьячкова А.Ю.**^а, **Боржицкая Е.О.**^а, **Грин М.А.**^а

^аФедеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА), 119571, г. Москва, пр. Вернадского, д. 86.

^бМосковский научно-исследовательский онкологический институт имени Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр», 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.
e-mail: mrp_ost@mail.ru

Борьба с онкологическими заболеваниями представляет большую проблему, так как химиотерапия наряду с серьезными побочными эффектами имеет ограниченную эффективность и может вызывать лекарственную устойчивость у различных линий опухолевых клеток.

Одним из подходов к решению данной проблемы является комбинирование химиотерапии с другими методами противоопухолевой терапии. В литературе предложено две стратегии, включая совместное или последовательное введение разных препаратов, либо разработку базовой структуры, на основе которой могут быть созданы тераностики для протоколов комбинированного лечения. Первый подход не решает проблему системной токсичности, а также не гарантирует совместной доставки препаратов в опухолевые клетки, тогда как во втором случае легко создать препарат комбинированного действия.

В данной работе представлены подходы к созданию препаратов для комбинированной химиотерапии и фотодинамической терапии (ФДТ). Фотосенсибилизаторы (ФС) на основе природных хлоринов хорошо зарекомендовали себя в ФДТ благодаря высокому накоплению в опухолевых клетках и фотоиндуцированной цитотоксичности в отношении опухолевых клеток.

Были получены конъюгаты природных хлоринов с химиотерапевтическими препаратами цисплатином и доксорубицином, соединенные при помощи лабильных и неразрываемых линкеров. Варьирование линкерных молекул позволяет управлять высвобождением активных компонентов в опухолевых клетках, а количества присоединенного химиопрепарата на 1 молекулу хлорина влияет на общую цитотоксичность. Противоопухолевая активность полученных соединений изучена *in vitro* и *in vivo*, причем был показан синергический эффект комбинированной терапии.



Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-73-01276, <https://www.rscf.ru/project/23-73-01276/>

СРАВНЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА ИНГИБИТОРА TDP1 НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ЕГО ВВЕДЕНИЯ С ТОПОТЕКАНОМ

Охина А.А.^{1,2}, Корниенко Т.Е.³, Рогачев А.Д.^{1,2}, Лузина О.А.¹, Попова Н.А.^{2,4}, Николин В.П.⁴, Захаренко А.Л.³, Дырхеева Н.С.³, Покровский А.Г.², Салахутдинов Н.Ф.^{1,2}, Лаврик О.И.^{2,3}

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

²Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, Новосибирск, Пирогова, 1

³Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, просп. Лаврентьева, 8

⁴Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, просп. Лаврентьева, 10
alina.okhina@mail.ru

Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является перспективной мишенью для лечения злокачественных опухолей, поскольку играет ключевую роль в устранении повреждений ДНК, возникающих при действии ингибиторов топоизомеразы 1 (Top1). Ранее нами было получено соединение OL9-116 (рис. 1), которое является эффективным ингибитором Tdp1, способным усиливать цитотоксическое действие ингибиторов Top1 в экспериментах *in vitro* и приводить к уменьшению метастазов и размеров опухоли при совместном введении с топотеканом (Tpc) в экспериментах *in vivo* [1,2]. Было показано, что при внутрижелудочном введении OL9-116 в дозе 150 мг/кг его максимальная концентрация достигается через 3 часа, а введение топотекана в этот момент приводит к наиболее выраженному противоопухолевому эффекту по сравнению с одновременным введением обоих соединений [3].

В данной работе мы исследовали фармакокинетику OL9-116 при внутрибрюшинном введении в дозе 5 мг/кг и сравнили противоопухолевый эффект на модели карциномы легких Льюис с ранее полученными результатами. Было обнаружено, что максимальная концентрация вещества в крови достигается через 2 часа после введения, а ее значение близко к C_{max} при внутрижелудочном введении в дозе 150 мг/кг. Кроме того, исследование противоопухолевого и антиметастатического эффекта при введении OL9-116 и топотекана в различных схемах показало, что наиболее выраженный противоопухолевый эффект достигается при введении топотекана через 2 часа после внутрибрюшинного введения OL9-116 (5 мг/кг). Таким образом, было показано, что внутрибрюшинное введение агента OL9-116 значительно повышает его биодоступность и позволяет снизить дозу в 30 раз с сопоставимым противоопухолевым эффектом вводимой комбинации веществ.

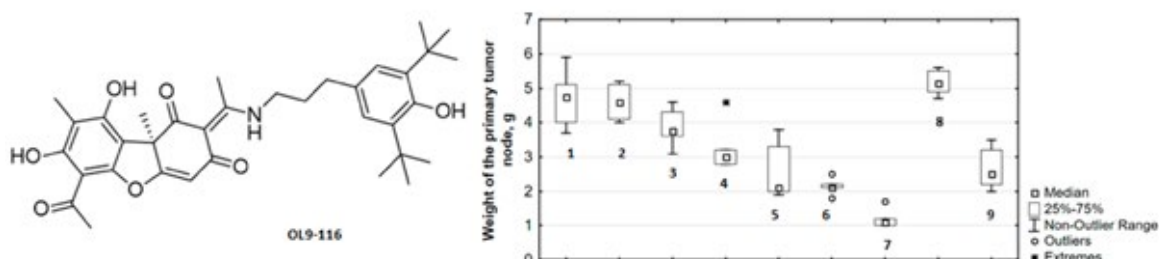


Рис. 1. Структурная формула агента OL9-116 и диаграмма массы опухолевого узла (6 – OL9-116, 5 мг/кг в/бр + Трс через 2 ч; 7 – OL9-116, 150 мг/кг внутрижелудочно + Трс через 2 ч).

Литература

1. Luzina O. et al. // J. Nat. Prod. – 2020. – vol. 83. – №. 8. – P. 2320-2329.
2. Nikolin V. P. et al. // Clin. Experim. Metastasis. – 2021. – vol. 38. – №. 5. – P. 431-440.
3. Okhina A. A. et al. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2023. – vol. 236. – 115731.

НЕЙРОСЕТЕВАЯ МУЛЬТИТАРГЕТНАЯ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Перфильев М.А., Васильев П.М., Мальцев Д.В., Магомедова К.Р., Кочетков А.Н.

*Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России,
400131 Волгоград, пл. Павших борцов 1,
e-mail: maxim.firu@yandex.com*

Ранее была создана и зарегистрирована верифицированная база данных по структуре и уровню анксиолитической активности известных экспериментально изученных химических соединений [1]. 3D-структуры этих известных анксиолитиков и новых конденсированных производных бензимидазола оптимизированы по схеме, описанной в работе [2]. Методика выбора 22 белков-мишеней, релевантных анксиолитической активности, и методика ансамблевого мультитаргетного докинга в релевантные биомишени детально изложены в работе [3]. Докинг осуществлялся в программе AutoDock Vina [4]. Расчет энергии верхних заполненных и нижних незаполненных молекулярных орбиталей проводился с помощью полуэмпирического метода PM3 в программе HyperChem [5]. Обучающая выборка для нейросетевого моделирования была сформирована на основе спектров минимальных энергий докинга и энергий молекулярных орбиталей. Обучение ансамбля из 7 нейронных сетей выполняли в программе Statistica [6]. Точность построенной ансамблевой мультитаргетной квантово-химической нейросетевой модели в консенсусном прогнозе составила Acc=90%.

С использованием сформированной модели выполнен прогноз анксиолитической активности новых производных бензимидазола. Проведено экспериментальное тестирование изучаемых веществ в базовом поведенческом тесте «Открытое поле». По результатам экспериментальной проверки точность прогноза с помощью нейросетевой ансамблевой мультитаргетной квантово-химической модели анксиолитической активности производных бензимидазола составила 83%, что доказывает валидность и универсальность построенной модели.

Литература

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022621744 «Соединения с анксиолитической активностью» / П.М. Васильев, Д.В. Мальцев, М.А. Перфильев, А.А. Спасов, М.О. Скрипка, А.Н. Кочетков. – Дата регистрации 15.07.2022.
2. Перфильев М.А., Васильев П.М., Мальцев Д.В., Кочетков А.Н., Магомедова К.Р., Исаева Ю.В. (2023) Экспериментальная и клиническая фармакология, 86 (12), 121.
3. Vassiliev P.M., Maltsev D.V., Spasov A.A., Perfiliev M.A., Skripka M.O., Kochetkov A.N. (2023) Pharmaceuticals, 16 (5), 731.
4. Trott O., Olson A.J. J. Comput. Chem., 2010, 31, 455-461.
5. HyperChem: official site. – Gainesville. – URL: <http://www.hypercubeusa.com> (date of the application: 02.10.2022).
6. Hilbe J.M. The American Statistician, 2007, 61(1), 91-94.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 20-015-00164.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2,6-ЗАМЕЩЕННЫХ ВИТАМИНА В₆

Платонова Е.А., Хазиев Р.М., Бондарь О.В., Лисовская С.А., Серов Н.Ю.,
Штырлин В.Г., Штырлин Ю.Г.

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1
e-mail: EleAPlatonova@kpfu.ru

В продолжение систематических работ по синтезу и исследованию биологической активности производных витамина В₆ [1] разработан новый каталитический способ получения 2,6-замещенных пиридоксина под действием диоксида селена.

В настоящей работе в 3-8 стадий получены 38 соединений. Как показали квантово-химические расчеты, ключевая роль в образовании целевых продуктов принадлежит диоксиду селена, образующему аддукты с соединениями **2**, **3** и **4** с последующим разрывом связи С-О и образованием соответствующих пиридинонметидов **5**, **8** и **11**.

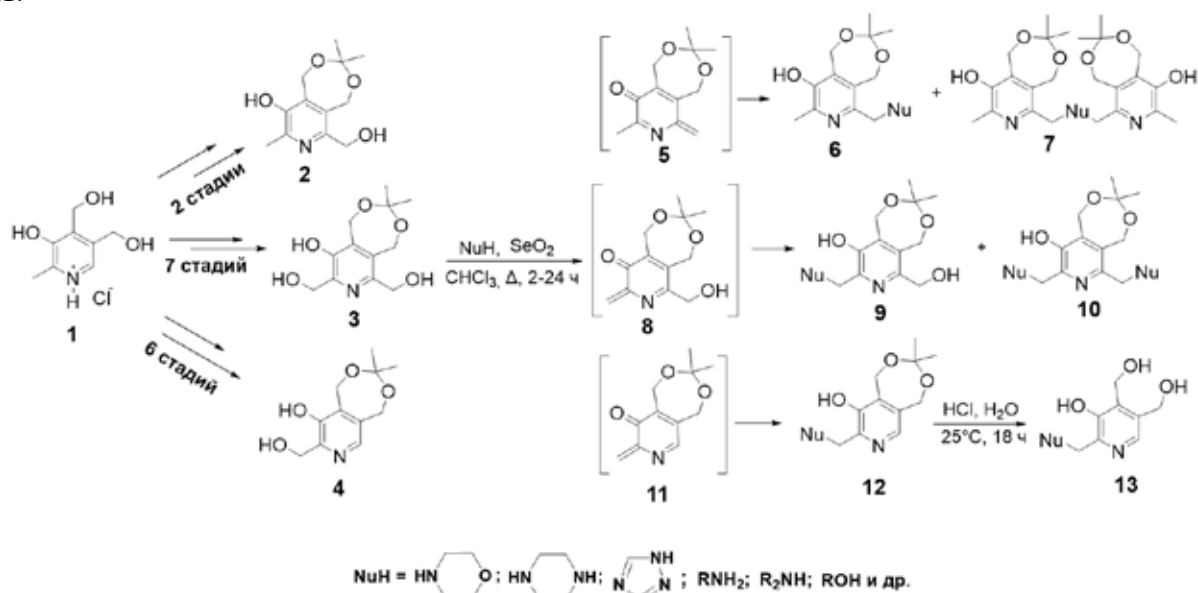


Схема 1. Схема синтеза 2,6-замещенных пиридоксина.

Исследование антиоксидантной активности в тесте ABTS показало, что некоторые из полученных соединений являются достаточно сильными антиоксидантами (IC₅₀ составляет 45-91 мкМ). Также, на штаммах *Candida albicans*, *Aspergillus niger* и *Trichophyton rubrum* установлена высокая антимикотическая активность ряда соединений (31.5-62.5 мкг/мл). Полученные соединения представляют интерес при разработке лекарственных средств.

Литература:

Shtyrlin, Y.G.; Petukhov, A.S.; Strel'nik, A.D.; Shtyrlin, N.V.; Iksanova, A.G.; Pugachev, M.V.; Pavelyev, R.S.; Dzyurkevich, M.S.; Garipov, M.R.; Balakin, K.V. *Russ. Chem. Bull.* 2019, **68** (5), 911-945.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности № FZSM-2023-0010.

СОЗДАНИЕ ГИБРИДНЫХ ПОКРЫТИЙ, СОДЕРЖАЩИХ МЕНАХИНОН, ВАНКОМИЦИН И ЗОЛЕДРОНОВУЮ КИСЛОТУ

Пяткова М.А.,^{а,б} Плешкова А.И.,^{а,б} Надараина К.В.^{а,б}

^аИнститут Химии ДВО РАН, 690022, Владивосток, проспект 100-летия Владивостока, 159

^бДальневосточный федеральный университет, 690922, Владивосток, п. Аякс, 10

e-mail: piatkova.mariia.al@gmail.com

В настоящее время не существует технологии, позволяющей создавать имплантаты, значительно ускоряющих регенерацию костной ткани и, как следствие, реабилитацию пациентов с переломами, в том числе осложненными нарушениями метаболизма костной ткани. Материал для таких имплантатов должен обладать механическими характеристиками, близкими к человеческой кости, а также антибактериальными, иммуномодулирующими и остеоиндуктивными свойствами. Несмотря на широкое распространение титана и его сплавов в хирургии и ортопедии, все более пристальное внимание в качестве имплантационного материала привлекает магний¹. Магний и его сплавы являются потенциальными кандидатами для создания биорезорбируемых костных имплантатов. Множество биохимических реакций протекает с участием Mg^{2+} , являющегося одним из наиболее распространенных катионов в человеческом организме². Тем не менее, данный металл и его сплавы обладают высокой электрохимической активностью и нуждаются в антикоррозионной защите³. С другой стороны, титановый имплантат при длительном механическом воздействии может не только повреждать прилегающие ткани, но и высвобождать частицы износа микронного либо ультрамикронного размера, приводящие к развитию воспаления и ухудшают остеointegrацию⁴.

В данной работе на поверхности магниевых и титановых сплавов были сформированы защитные кальций-фосфатные ПЭО покрытия с последующим внедрением биоактивных компонентов. Базовый ПЭО-слой обладал развитой морфологией поверхности с включением фосфатов кальция и оксида магния. В поры полученного покрытия был импрегнирован менахинон-7, являющийся остеоиндуктивным компонентом⁵. Золедроновую кислоту, являющуюся антирезорбтивным препаратом, и гликопептидный антибиотик ванкомицин внедряли на этапе полимеризации в щелочном растворе дофамина. Далее исследовали состав полученных гибридных покрытий, их антибактериальные свойства, оценивали цитотоксичность в отношении культуры фибробластов и остеосаркомы. Установлено, что биоактивные вещества были успешно внедрены в состав ПЭО-слоя. Согласно полученным результатам, гибридные слои не оказывали влияния на жизнеспособность и морфологию фибробластов, тогда как клетки остеосаркомы демонстрировали выраженное изменение морфологии и снижение оксидоредуктазной активности. Наблюдался выраженный бактерицидный эффект в отношении культуры золотистого стафилококка. Таким образом, гибридные покрытия, содержащие менахинон, ванкомицин и золедроновую кислоту, обладают развитой морфологией и составом, содержат фосфаты кальция, а также проявляют выраженные бактерицидные и противоопухолевые свойства.

Литература

1. Wang, S., Du, C., et al. *Journal of Magnesium and Alloys*, 2023, **11**, 3013.
2. Tsakiris, V., Tardei, C., Clicinschi, F. M. *Journal of Magnesium and Alloys*, 2021, **9**, 2.
3. Wang, Y., Fu, P., et al. *Engineering*, 2020, **11**, 1.
4. Prestat, M., D. Thierry. *Acta Biomaterialia*, 2021, **136**, 74.
5. Stock, M., Schett, G. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, **22**, 4.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-73-10149, <https://rscf.ru/project/22-73-10149/>.

СИНТЕЗ 4,5,6-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 2-АМИНОПИРИМИДИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКА ALK5

Рысина Ю.Д.,^а Сачкова А.А.,^а Щегрвина Е.С.,^а Федоров А.Ю.,^а Свирщевская Е.В.^б

^аНижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603022, Нижний Новгород,
проспект Гагарина, 23,
e-mail: rysina_yul@mail.ru

^бИнститут биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117437, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Один из перспективных подходов к лечению онкологических заболеваний заключается в создании молекул PROTAC. Они состоят из двух лигандов, связанных линкером. Один из них взаимодействует с E3-лигазой, другой - с патогенным белком, синтез которого зачастую осуществляется на основе ингибиторов целевого белка.

Перспективной мишенью для создания молекул PROTAC является рецептор трансформирующего ростового фактора бета 1 типа (TGF β R1), также называемый ALK5. Это часть сигнального пути TGF- β , его регуляция нарушена в раковых клетках на поздних этапах развития онкологии. В результате гиперэкспрессии TGF-лигандов опухоль для иммунной системы становится невидимой, а также происходит стимуляция ангиогенеза, инвазии и метастазирования.

В связи с этим на основе литературных данных были выделены основные структурные особенности, которыми должны обладать ингибиторы ALK5. Они представляют собой 3,4,5-тризамещенные 2-аминопиримидины. В ходе работы была разработана схема их синтеза и получены целевые молекулы (рисунок 1), а также исследована их цитотоксичность.

Планируется дальнейшее исследование биологической активности полученных молекул методом Western Blot и создание молекул PROTAC на их основе.



Рисунок 1. Общий вид полученных соединений.

ВЛИЯНИЕ БЕЛКОВОЙ КОРОНЫ ЛИПОСОМ, НАГРУЖЕННЫХ ЛИПОФИЛЬНЫМ ПРОЛЕКАРСТВОМ АНАЛОГА КОЛХИЦИНА, НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С КЛЕТКАМИ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА

[Рябухина Е.В.](#),¹ Кобаненко М.К.,¹ Щегравина Е.С.,² Федоров А.Ю.,² Водовозова Е.Л.¹

¹ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков
М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, 117997
e-mail: ek.ryabukhina@yandex.ru

² Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского

Колхицин – трициклический алкалоид из клубнелуковиц растения *Colchicum Autumnale* с древних времен применяется для лечения подагры. Современные исследования демонстрируют его эффективность в лечении кардиологических заболеваний. Блокируя тубулин и клеточный митоз, колхицин ослабляет активность многих факторов воспаления, в том числе инфламмосомы NLRP3 миелоидных клеток – моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов. Снижение выработки про-воспалительных цитокинов уменьшает риски развития осложнений при хронической ишемической болезни сердца. Показано, что действие колхицина обусловлено его концентрацией внутри лейкоцитов, а не в плазме крови. Однако высокая системная токсичность ограничивает применение колхицина. Нашей задачей стало создание липосомальных препаратов с липофильным пролекарством аналога колхицина – фосфолипидным конъюгатом аллоколхициноида (ColchPC), изучение их взаимодействий с клетками кровеносного русла и влияния на этот процесс белковой короны, сформированной в плазме крови. Методом экструзии получали 100-нм липосомы с различным соотношением фосфатидилхолина/холестерина/-фосфатидилглицерина/ColchPC. В экспериментах с цельной кровью *ex vivo* показан быстрый фагоцитоз липосом моноцитами и частично нейтрофилами. Для изучения влияния белковой короны на кинетику взаимодействия с человеческими клетками моноцитарной (THP-1) и эндотелиальной (Ea.Hy926) линий липосомы предварительно инкубировали в плазме крови человека, затем липосом-белковые комплексы инкубировали в культурах клеток. Показано, что белковая корона замедляет накопление липосом и уменьшает его уровень.

Работа выполнена в рамках проекта РФФ № 21-74-20177.

КАТИОННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПОРФИРИНОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Савельева И.О.,^а Говор В.А.,^а Бесова А.А.,^а Жданова К.А.,^а Градова М.А.,^б
Карпеченко Н.Ю.,^в Брагина Н.А.^а

^аМИРЭА - Российский технологический университет, 119454, г. Москва, проспект Вернадского, 86,
e-mail: inga.saveleva.96@mail.ru

^бИнститут химической физики имени Н.Н. Семёнова РАН, 119991, г. Москва,
ул. Косыгина, 4,

^вНМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115522,
г. Москва, Каширское шоссе, 24

Фотодинамическая терапия нашла широкое применение как альтернативный метод лечения онкологических и инфекционных заболеваний. Данная работа посвящена разработке подходов к синтезу новых катионных порфиринов для использования в качестве потенциальных фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии. Такие соединения благодаря своим амфифильным свойствам способны проникать в липидные слои мембран клеток, а наличие катионных групп способствует их лучшей растворимости в биологических средах и электростатическому взаимодействию молекул фотосенсибилизатора с отрицательно заряженными компонентами мембран бактерий [1].

Поскольку количество зарядов и их распределение в порфириновом макроцикле сильно влияют на фотофизические, фотохимические и фотодинамические свойства ФС, в данной работе получен ряд катионных производных порфиринов с различным числом метиленовых звеньев в длинноцепных заместителях в мезо-положениях тетрапиррольного кольца и количеством положительно заряженных групп. Для синтеза порфириновых структур была выбрана конденсация пиррола/дипирролилметана с соответствующими бензальдегидами по методу Линдсея. Целевые соединения были получены по реакциям кватернизации пиридина и N-алкилирования пиперазина бромсодержащими порфиринами-предшественниками.

Была исследована фотодинамическая активность катионных порфиринов, содержащих две, четыре и восемь положительно заряженных групп. Было установлено, что комплекс дикатионного порфирина с цинком проявляет антибактериальное действие в отношении штамма бактерий *S. aureus* в микромолярных концентрациях при минимальной использованной дозе облучения [2]. Противоопухолевая фотодинамическая активность порфиринов также была исследована на клеточной линии эпидермоидной карциномы человека с аномально высокой экспрессией EGFR – A431. Самое низкое значение IC₅₀ наблюдалось для дикатионного комплекса порфирина с Zn(II), обладающего большим сродством к липофильным средам.

Литература

Zhdanova K.A. et al. Synthesis and photodynamic antimicrobial activity of amphiphilic *meso*-arylporphyrins with pyridyl moieties // *Dyes Pigm.*, 2020, 181, 108561.

Zhdanova K.A., Savel'eva I.O., Usanev A.Y. et al. Synthesis of *trans*-Substituted Cationic Zinc Porphyrates and Study of their Photodynamic Antimicrobial Activity // *Russ. J. Inorg. Chem.*, 2022, 67, 1756–1762.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда, грант №22-73-10176

МОЛЕКУЛЫ SNIPER НА ОСНОВЕ КАБОЗАНТИНИБА, НАПРАВЛЕННЫЕ НА РАСЩЕПЛЕНИЕ ОНКОГЕННЫХ БЕЛКОВ

Сачкова А.А.^а, Рысина Ю.Д.^а, Щегравина Е.С.^а, Федоров А.Ю.^а, Свирщевская Е.В.^б

^аНижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

603022, г. Н. Новгород, пр. Гагарина, д. 23.

^бИнститут биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Москва, Россия

117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.

nastia.sachkova@yandex.ru

Одним из подходов в таргетной терапии онкологических заболеваний является расщепление целевых патогенных белков. Существует технология, предполагающая использование бифункциональных молекул PROTACs (PROteolysis TArgeting Chimeras), в составе которых один фрагмент связывает целевой белок, а другой взаимодействует с E3-лигазой, запускающей полиубиквитинирование белка-мишени с его дальнейшим расщеплением в протеасоме. Ранее в нашей научной группе были получены различные производные ингибитора кабозантиниба [1], находящего применение при лечении рака печени, почки и щитовидной железы.

Молекулы SNIPERs (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein ERasers), задействуют в качестве E3-лигаз белки-ингибиторы апоптоза (IAPs). Ингибирующие апоптоз белки IAPs способствуют выживанию опухолевых клеток. Использование SNIPERs позволяет не только расщеплять белки-мишени, но и блокировать функции IAPs, что делает возможной смерть раковых клеток путём апоптоза [2]. В текущей работе представлен синтез молекул SNIPERs на основе кабозантиниба (схема 1).

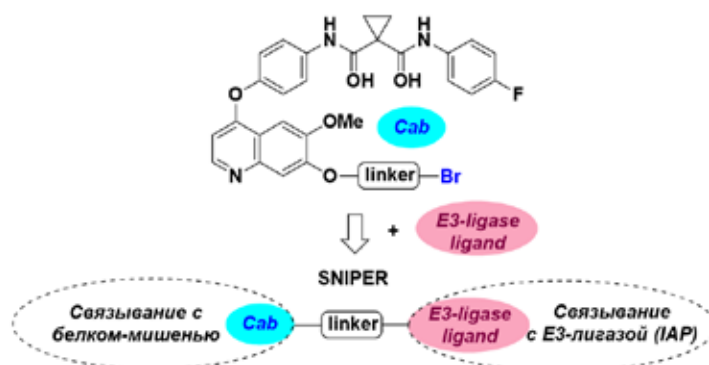


Схема 1. Молекулы SNIPER на основе кабозантиниба.

Литература

1. Sachkova A.A., Andreeva D.V., Tikhomirov A.S., Scherbakov A.M., Salnikova D.I., Sorokin D.V., Bogdanov F.B., Rysina Y.D., Shehekotikhin A.E., Shehegravina E.S., Fedorov A.Yu. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12), 2829.
2. Ma Z., Ji Y. *J. Med. Chem.* 2021, 216, 113247

АГЕНТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ АНИЗОТРОПНЫХ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА: ОПТИЧЕСКИЙ ОТКЛИК И ВЛИЯНИЕ НА ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЙ ГЕМОЛИЗ

Свинко В.О., Асланов С.А., Соловьева Е.В.

*Институт Химии, Санкт-Петербургский государственный университет,
198504, Санкт-Петербург, Университетский проспект, 26
e-mail: vaslisa0@gmail.com*

Наночастицы золота (НЧЗ) последние десятилетия всё чаще привлекают исследователей своими уникальными физико-химическими свойствами. Поглощая излучение в области прозрачности биологических тканей, анизотропные НЧЗ являются перспективными агентами фотодинамической и гипертермальной терапии. Для функционализации и настройки оптических свойств НЧЗ прибегают к их покрытию биосовместимыми полимерами. Однако зачастую оптический отклик и прооксидантные свойства могут зависеть от стабилизирующего наночастицу покрытия.

Цель данной работы — изучение влияния природы полимерной оболочки анизотропных НЧЗ на их оптические свойства, биосовместимость и эффективность фотоиндуцированного гемолиза. На первом этапе работы были получены наночастицы золота в форме стержня и произведено их покрытие по методике слой за слоем различными полиэлектролитами. Среди полиэлектролитов приоритет был отдан аминоксодержащим полимерам, которые наиболее часто используют для конъюгации люминесцентных меток, позволяющих отслеживать наноструктуры в живых системах. Производные цианина 5.5 использовались в качестве модельных флуорофоров. Влияние НЧЗ на эффективность фотоиндуцированного гемолиза оценивали на суспензии эритроцитов при облучении красным светом с использованием радахлорина в качестве фотосенсибилизатора.

На основе экспериментальных данных установлено, что наиболее значимое влияние на интенсивность и положение сигналов флуоресценции и поглощения конъюгатов золотое ядро/полиэлектролитная оболочка оказывают природа и строение самого иммобилизуемого красителя. Оценка фотоиндуцированного гемолиза эритроцитов в присутствии НЧЗ показала, что они в значимой степени усиливают прооксидантные свойства хлорина еб, когда кинетическая кривая фотогемолиза имеет параметры близкие к тем, которые показывает радахлорин, но при его концентрации в 4 раза ниже и дозе облучения в 100 раз меньше.

Таким образом, наночастицы золота с оболочкой из биосовместимых полимеров могут рассматриваться как добавки, повышающие эффективность фотосенсибилизаторов хлоринового ряда в фотодинамической терапии.

Работа выполнена при поддержке СПбГУ, шифр проекта 95446085. Авторы благодарят Научный парк СПбГУ.

СИНТЕЗ, УФ-СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА *IN VITRO* АРИЛГИДРАЗОНОВ ИМИДАЗОДИАЗАБИЦИКЛОАЛКАНОНОВ

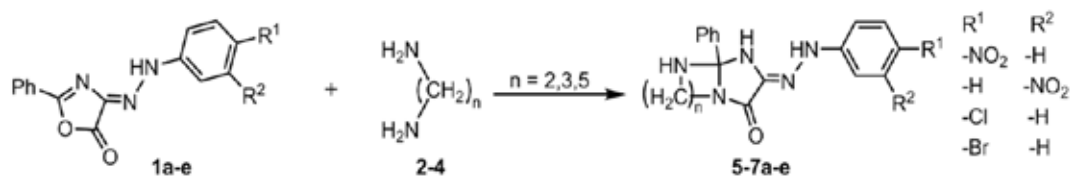
Скляр А.Е.,^а Демешко И.А.,^а Евстигнеева С.С.,^б Лобанкова А.А.,^а Гринёв В.С.^{а,б}

^а ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», 410012, Саратов, ул. Астраханская, 83,,
e-mail: annasklyar2502@gmail.com

^б Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, Федеральный исследовательский центр «Саратовский научный центр РАН», 410049, Саратов, просп. Энтузиастов, 13

В настоящее время одной из актуальных проблем современности является возрастающая устойчивость штаммов бактерий к антибактериальным средствам¹, что актуализирует синтез и исследование новых бактерицидных соединений.

Ранее нами были синтезированы арилгидразоны оксазол-5(4*H*)-она, и оценена их бактерицидная активность². В продолжении исследований, мы модифицировали арилгидразоны оксазол-5(4*H*)-она посредством реакции нуклеофильного присоединения алифатическими концевыми диаминами различной длины цепи.



Было изучено влияние изменения pH на полученные соединения посредством УФ-спектроскопии. При повышении pH среды происходит удлинение цепи делокализации, приводящее к батохромному сдвигу.

Активность арилгидразонов имидазодиазобициклоалканонов **5-7** (500 мкг/мл) тестировали в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

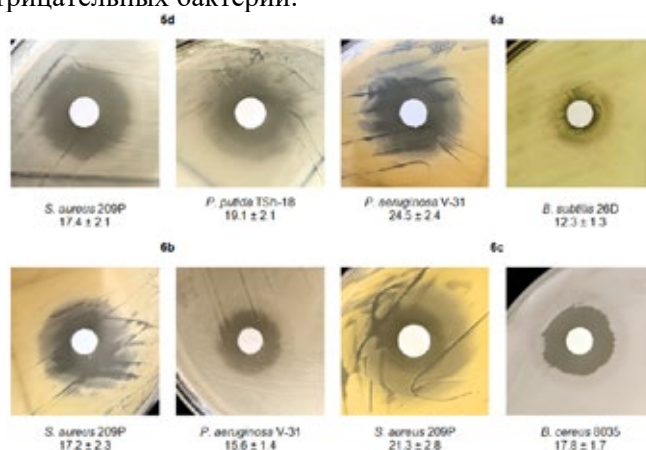


Рисунок 1. Антимикробная активность соединений **5d** и **6a–c** в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий ($\alpha = 0,95$)

Зафиксировано повышение эффективности подавления роста грамотрицательных и грамположительных бактерий. По результатам скрининга можно выделить соединения **5a,c** и **6a-c**, обладающие наиболее выраженной антибактериальной активностью, сравнимой с активностью антибиотика канамицина.

Литература

- Davies, J., Davies, D. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2010, **74**, 417–433.
- Grinev V. S., Demeshko I. A., Evstigneeva S. S., Yegorova A. Yu. *Russ Chem Bull*, 2023, **72**, 1654–1660.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 24-23-00482)

DE NOVO ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ β-КАРБОАНГИДРАЗ *E. COLI*

Столярская М.Я.,^{а,б} Борисевич С.С.,^б Никонов О.С.^а

^аИнститут белка Российской Академии Наук, 142290 Московская область,
г. Пушкино, ул. Институтская, 4, e-mail: stomayar@vega.protres.ru

^бИнститут интеллектуальных кибернетических систем МИФИ, 115409,
г. Москва, ш. Каширское, д. 31

В метаболизме бактерий имеется значительное число реакций, субстратом для которых являются CO_2 или HCO_3^- . Для поддержания максимальной скорости функционирования карбоксилирующих ферментов необходимо восполнять концентрацию $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$, расходуемых в реакциях карбоксилирования [1]. Эту функцию выполняет карбоангидраза (КА) – металл-содержащий фермент, катализирующий реакцию обратимого гидролиза диоксида углерода с образованием бикарбонат аниона и протона.

В геноме *E. coli* идентифицированы две изоформы карбоангидраз: β-КА первого типа (I) и β-КА второго (II) типа. β-КА-I проявляет каталитическую активность в диапазоне pH от 6,5 до 9,0. В активном центре располагается ион цинка, координированный тремя а.о. (Cys-Cys-His), а в позиции четвёртого лиганда находится вода или иной субстрат. β-КА-II проявляет активность только при pH 8 и выше, когда активный центр принимает конформацию, подобную β-КА-I. При pH ниже 8 у изоформ второго типа ион цинка координирован тетрадой остатков (Cys-Cys-Asp-His), что приводит к вытеснению субстрата, связанного с цинком. Ингибиторы карбоангидразы блокируют доступ субстрата, таким образом снижая образование $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$, и как следствие, подавляют рост патогенных микроорганизмов [2].

Целью данной работы является конструирование ингибиторов с заданной селективностью, как один из вариантов решения проблемы антибиотикорезистентности. В рамках реализации проекта используется редизайн изоформ карбоангидраз *E. coli* и виртуальный скрининг библиотеки их ингибиторов для идентификации соединений-хитов.

Ввиду отсутствия в базе данных Protein Data Bank экспериментальной структурной информации для изоформы первого типа, ее пространственная структура была предсказана методом молекулярного моделирования с использованием нейросетевых технологий и алгоритмов машинного обучения. Для изоформы второго типа, была проведена работа по дизайну конформационного перехода в «открытое» состояние, способном присоединять субстрат. В качестве стартовой структуры использовали кристаллическую структуру белка (PDB:1T75) с «закрытым» каталитическим сайтом. Для поиска потенциальных ингибиторов были проведены молекулярный докинг и молекулярно динамические симуляции с использованием соответствующих оптимизированных протоколов. В результате расчётов были идентифицированы потенциально-активные соединения.

Литература

1. Hashimoto M, Kato J. Biosci Biotechnol Biochem. 2003 Apr;67(4):919-22.
2. Cronk JD, Endrizzi JA, Cronk MR, O'neill JW, Zhang KY. Protein Sci. 2001 May;10(5):911-22.

ПОЛУЧЕНИЕ КОНЬЮГАТОВ АМФИФИЛЬНЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ С 2-ДЕЗОКСИ-D-ГЛЮКОЗОЙ

[Усанёв А.Ю.](#), Сукорева С.М., Чуракова П.А., Жданова К.А., Брагина Н.А.

*МИРЭА - Российский технологический университет
пр. Вернадского, 86, Москва, 119571
e-mail: alexey@usanev@gmail.com*

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это малоинвазивный метод лечения онкологических заболеваний, основанный на взаимодействии света с подходящей длиной волны, фотосенсибилизатора (ФС) и молекулярного кислорода. В результате образуются активные формы кислорода (АФК), такие как синглетный кислород, гидроксильные и супероксидные радикалы, а также перекись водорода [1]. Порфирины являются наиболее распространёнными и эффективными ФС из-за поглощения видимого диапазона спектра, долгоживущего возбуждённого состояния и низкой токсичности при отсутствии облучения. К минусам использования ФС относится светочувствительность нормальных клеток, поэтому необходимо повышать селективность ФС к раковым клеткам [2].

Опухолевые клетки получают большую часть энергии за счёт анаэробного гликолиза глюкозы с образованием лактата. Повышенное потребление глюкозы раковых клеток по сравнению с нормальными известно как «эффект Варбурга» [3]. Таким образом в качестве мишени могут быть использованы ферменты гексокиназы, которые на первом этапе гликолиза обеспечивают превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат. 2-Дезокси-D-глюкоза является ингибитором гексокиназы II и используется для лечения онкологических заболеваний.

В данной научно-исследовательской работе получены конъюгаты *мезо*-арилпорфиринов с 2-дезокси-D-глюкозой на периферии макроцикла. Были синтезированы порфирины структурных типов А4 и А3В монопиррольной конденсацией по методу Линдсея с высокими выходами. Для получения конъюгатов посредством медь-катализируемой клик-реакции было получено азидопроизводное 2-дезокси-D-глюкозы.

Целевые гликоконъюгаты были охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа, в том числе с применением 2D-ЯМР-спектроскопии. Целевые соединения демонстрируют высокую генерацию синглетного кислорода. В настоящее время проводятся дальнейшие исследования физико-химических свойств, а также испытания *in vitro* на различных клеточных линиях.

Литература:

1. Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K. A., Foster, T. H., Girotti, A. W., Gollnick, S. O., ... & Golab, J. (2011). Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA: a cancer journal for clinicians*, **61**(4), 250-281.
2. Ko, Y. J., Yun, K. J., Kang, M. S., Park, J., Lee, K. T., Park, S. B., & Shin, J. H. (2007). Synthesis and *in vitro* photodynamic activities of water-soluble fluorinated tetrapyridylporphyrins as tumor photosensitizers. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **17**(10), 2789-2794.
3. Liberti, M. V., & Locasale, J. W. (2016). The Warburg effect: how does it benefit cancer cells?. *Trends in biochemical sciences*, **41**(3), 211-218

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект №22-73-10176.

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ГРИБОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С МОРСКИМИ ГУБКАМИ

Хмель О.О.^{1,2}, Юрченко Е.А.¹, Юрченко А.Н.¹

¹ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
690022, Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 159,
e-mail: khmel.oo@dvfu.ru

² Дальневосточный Федеральный Университет, 690922, Владивосток,
о. Русский, п. Аякс, 10

Морские грибы, продуцирующие биологически активные соединения, выделяют из различных источников. Грибы, выделенные с поверхности губок, представляют в этом плане особый интерес в связи с тем, что сами губки являются продуцентами самых разнообразных биологически активных веществ [1]. К настоящему времени известно несколько случаев, когда вещества, выделенные из губок, были в дальнейшем выделены из их симбионтов-грибов. Например, противомаларийный алкалоид манзамин А, изначально полученный из морской губки *Acanthostrongylophora* aff. *ingens* [2], позже был выделен из ее симбионта *Micromonospora* sp. Кроме того, это же соединение позднее было выделено из морского гриба *Penicillium vinaceum*, ассоциированного с морской губкой *Hurtios erectus* [3]. Исследования вторичных метаболитов морских грибов, ассоциированных с губками, были интенсифицированы в последние годы, в результате только за 2019 год выделено 116 новых метаболитов.

Из губок морей российского Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии выделено большое количество вторичных метаболитов, проявляющих разнообразную биологическую активность. Однако вторичные метаболиты грибов, выделенных из этих губок, остаются практически неизученными. Глубокое изучение вторичных метаболитов грибов, выделенных из губок, может привести к открытию новых природных соединений со значительной биологической активностью, что является актуальным для разработки современных лекарственных препаратов.

Для поиска перспективных источников биологически активных соединений были изучены шесть штаммов грибов, выделенных с образцов губок, собранных в Южно-Китайском море: *Aspergillus flavus* КММ 4695, *A. subramanianii* 1901NT-1.40.2, *A. versicolor* 1.5.1, *Beauveria brongniartii* КММ 5884, *Lopadostoma pouzarii* 168CLC-57.3, *Penicillium* sp. 1901NT-2.53.1. В результате разделения этилацетатных экстрактов грибов было показано, что выбранные штаммы являются продуцентами вторичных метаболитов, относящихся к различным классам природных соединений: поликетидов, алкалоидов, терпеноидов.

Вторичные метаболиты грибов, выделенных из морских губок, обладают широким спектром биологической активности. Показано, что их мишенями могут быть инсулиновый рецептор, эстрогеновые рецепторы α и/или β , IMPDH2 (инозин-5 γ -монофосфатдегидрогеназы 2) и другие, что обеспечивает их цитотоксические или, наоборот, цитопротекторные свойства.

Литература

1. A.R. Carroll, B.R. Copp, *Journal of Natural Products*, 2023, 40, 275-325.
2. С.-К. Kim, R. Riswanto, Т.Н., *Journal of Natural Products*, 2017, 80, 1575-1583.
3. I.A.M. Asiri, J.M. Badr, *Phytochem. Letters*, 2015, 13, 53-58.

ПРОИЗВОДНЫЕ 7-ГИДРОКСИКУМАРИНА, СОЕДИНЕННЫЕ С ОСТАТКАМИ МОНОТЕРПЕНОВ ЧЕРЕЗ ТРИАЗОЛЬНЫЙ ЛИНКЕР, КАК ИНГИБИТОРЫ РЕПРОДУКЦИИ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА (РСВ)

Цыпышев Д.О.^а, Хоменко Т.М.^а, Штро А.А.^б, Борисевич С.С.^в,
Волчо К.П.^а, Салахутдинов Н.Ф.^а

^аНИОХ СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, д. 9,
e-mail: tsypyshev@nioch.nsc.ru

^бФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, ул.
Профессора Попова, д. 15/17

^вИОХ УФИЦ РАН, 450054, Российская Федерация, г. Уфа, пр. Октября, д. 71

Респираторно-синцициальный вирус (RSV) является одной из важнейших причин детской смертности. В 2019 году было зарегистрировано примерно 33 миллиона случаев РСВ-ассоциированной острой инфекции нижних дыхательных путей, которые привели к 3,6 миллионам госпитализаций и более чем 100000 смертей среди детей младше 5 лет¹. Терапия RSV обычно симптоматическая – более распространённым подходом является иммунопрофилактика моноклональными антителами (Паливизумаб)². Единственным доступным методом активного лечения является рибавирин - неспецифическое и недостаточно эффективное противовирусное средство^{3,4}. Таким образом, разработка препаратов, ингибирующих репродукцию RSV, является одной из приоритетных задач медицинской химии.

Ранее нашей исследовательской группой было показано, что монотерпен-кумариновые производные с кислородсодержащим фрагментом в качестве линкера являются эффективными ингибиторами репродукции вируса RSV, воздействующими на F-белок вируса RSV⁵. *In silico* анализ активного центра белка F вируса RSV позволил предположить, что введение гетероциклического линкера в структуры монотерпен-кумариновых конъюгатов может увеличить активность соединений.

В настоящей работе была синтезирована библиотека производных 7-гидроксикумаринов и монотерпенов, соединенных через гетероциклические линкеры. Ингибирующая концентрация проверенных соединений согласно экспериментам *in vitro* на вирусе RSV серотипа А находится в субмикромольном диапазоне, а индекс селективности (отношение средней цитотоксичной дозы к средней активной) превышает 600 для соединений-лидеров. Полученные соединения значительно превосходят препарат сравнения рибавирин по активности и селективности.

Литература

1. Li Y., Wang X., Blau D. M., Caballero M. T., Feikin D. R., Gill C. J. et al. *The Lancet*, 2022, **399**(10340), 2047–2064.
2. Domachowske J. B., Anderson E. J., Goldstein M. *Infectious Diseases and Therapy*, 2021, **10**, 47–60.
3. Wainwright C. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2010, **11**, 39–45.
4. Empey K.M., Peebles R.S., Jr. Kolls J.K. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, **50**, 1258–1267
5. Khomenko T.M., Shtro A.A., Galochkina A.V., Nikolaeva Y.V. et al. *Molecules*, 2021, **26**, 7493.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 24-13-00134.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ АЛЬГИНАТНЫЕ СФЕРЫ КАК НОСИТЕЛИ РАДИОНУКЛИДОВ ДЛЯ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

**Черных И.Н.^а, Евдокимов А.А.^а, Гопин А.В.^а, Мальцева К. В.^а,
Киселев И. Д.^а, Николаев А.Л.^а**

*^аМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, Москва, Россия
E-mail: ivanodino@mail.ru*

Рак печени – одно из наиболее опасных онкологических заболеваний, с которыми может столкнуться человек. Наиболее эффективным методом его лечения является радиоэмболизация, которая заключается во введении сфер с радионуклидами, например ^{90}Y , в артерию, питающую опухоль, что приводит к ее локальному разрушению [1]. Альгинатные гидрогели, шитые ионами двух- и трехвалентных металлов, являются перспективными материалами для создания на их основе носителей радионуклидов благодаря их сорбционным свойствам по отношению к радионуклидам, биосовместимости и легкости управления свойствами получаемых материалов [2]. Данная работа посвящена синтезу и модификации сфер на основе альгинатных гидрогелей с целью создания носителей радионуклидов для радиоэмболизации.

В ходе работы были синтезированы альгинатные сферы, шитые различными катионами – Ca^{2+} , Y^{3+} , Fe^{3+} , Bi^{3+} – и модифицированные минеральными включениями фосфатов кальция. Модификация проводилась двумя способами: 1) ферментативный синтез частиц фосфатов кальция в среде гидрогеля; 2) иммобилизация предварительно синтезированного гидроксиапатита в альгинатных сферах. Полученные сферы миллиметрового размера были охарактеризованы методами оптической, электронной микроскопии и ЭДС. С помощью ИК и КР спектроскопии исследованы особенности строения получаемых сфер. Методом спектрофотометрии была изучена кинетика и определена изотерма сорбции иттрия из раствора нитрата иттрия на альгинатных сферах разного состава. Кинетика сорбции описывается линейным уравнением псевдо-второго порядка. Значения сорбции близкие к предельным достигаются за 5 часов. Минерализация позволяет увеличивать сорбционную емкость материала до 40 мг/г. Показан необратимый характер сорбции Y в физиологическом растворе. Методом радиоактивных индикаторов с использованием радионуклида ^{90}Y исследована кинетика изотопного обмена ^{89}Y – ^{90}Y между раствором и альгинатными сферами, содержащими ^{89}Y . Продемонстрирована высокая скорость данного процесса. Методом радиоактивных индикаторов с использованием радионуклида ^{32}P исследована кинетика захвата фосфат-иона альгинатными сферами, содержащими гидроксиапатит, и показана низкая обратимость данного процесса. Полученные результаты подтверждают возможность использования изотопного обмена и сорбции радионуклидов при «активации» сфер для медицинского применения.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты демонстрируют, что с помощью процессов сшивки альгината, сорбции и изотопного обмена на готовых сферах принципиально возможно получить радиоэмболизаторы на основе альгинатных сфер, содержащих радионуклиды β^- излучатели: ^{90}Y и ^{32}P .

Литература

1. S. P. Kim, C. Cohalan, N. Kopek, S. A. Enger., *Physica Medica*, V., 2019, 68, pp. 132-145
2. A. Alrfooh, A. Patel, S. Laroia, *Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2021, V. 55, pp. 162–172

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ЧЕЛОВЕКА ИНКАПСУЛИРОВАННОЙ В ПОЛИМЕРСОМЫ НА МЫШАХ

[Шайхутдинова З.М.](#)^{а,б}, Габдурахманов К.Ф.^а, Маланьева А.Г.^а, Васильева О.С.^а, Дудников С.А.^а,
Татаринов Д.А.^б, Паширова Т.Н.^{а,б}, Массон П.^а

^аКазанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Казань, Кремлевская, 18

^бИнститут органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,
420088, Казань, Академика Арбузова, 8
shajhutdinova.z@mail.ru

Бутирилхолинэстераза плазмы крови человека (*h*БХЭ) – биологический антидот (стехиометрическая «биоло-вушка»), применяемая при отравлении фосфорорганическими соединениями (ФОС). Однако широкомасштабное внедрение *h*БХЭ в медицинскую практику ограничено из-за высокой стоимости доз, необходимых для защитного эффекта [1]. Возможность инкапсулирования *h*БХЭ в герметичные наноконтейнеры может привести к пролонгированности ее действия в кровотоке, а совместно с биокаталитическими (каталитическое расщепление ФОС) или псевдокаталитическими биоловушками (последовательное ингибирование и реактивация *h*БХЭ оксимами) позволяет уменьшить концентрацию *h*БХЭ и расширить спектр ФОС. С другой стороны, исследование инкапсулирования фермента несет фундаментальный характер, позволяя исследовать внутриклеточные каталитические процессы, протекающие в условиях ограниченного пространства и в строго контролируемой среде [2]. Целью работы является изучение влияния инкапсулирования *h*БХЭ в наноконтейнеры на фармакокинетику и определение фармакокинетических параметров *h*БХЭ и *nR-h*БХЭ при их однократном введении. Объектом исследования является *h*БХЭ, меченная флуоресцентным зондом IRdye800CW. Инкапсулирование фермента проводили в биосовместимые наноконтейнеры-полимерсомы (*nR-h*БХЭ) на основе диблок-сополимера полиэтиленгликоль-полипропиленсульфид с параметром гидрофильности (f_{PEG}) 0.24. Проведено варьирование концентрации полимера (0.1-1% масс.) и *h*БХЭ (0.13-0.32 мг/мл). Методами динамического рассеяния света и просвечивающей электронной микроскопией установлено, что диаметр *nR-h*БХЭ составляет 160 нм с PDI \leq 0.2 и дзета-потенциалом -7 ± 1 мВ. Фармакокинетику *h*БХЭ и *nR-h*БХЭ исследовали после внутривенного введения в дозе 1.54 мг/кг мышам (линия CD-1, самцы) и последующим определением активности *h*БХЭ по методу Элмана в плазме крови в течении 168 часов. Активность эндогенной *h*БХЭ не изменялась со временем и составляла 0.06 дА/мин. Фармакокинетические зависимости описывались двухкамерной моделью с периодом полувыведения ($t_{1/2}$) 7 ± 1 ч и 38 ± 4 ч и средним временем удержания препаратов в крови (MRT) 51 и 54 ч для *h*БХЭ и *nR-h*БХЭ соответственно. Таким образом, *nR-h*БХЭ инкапсулированная в наноконтейнеры медленнее элиминировалась, со временем полураспределения фермента 5.5 раз больше, по сравнению с *h*БХЭ.

Литература

1. Lockridge O., Pharmacol. Ther., 2015, **148**, 34.
2. Shajhutdinova Z., Pashirova T., Masson P., Biomedicines, 2022, **10**, 784.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ, проект № 20-14-00155.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ 5-ФТОРУРАЦИЛА В *IN VITRO* ЭКСПЕРИМЕНТАХ ИЗ ДЕРМАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ И ПЛЁНОК

Шеферов И.А.¹, Емашева А.А.¹, Шеферова А.А.², Пантелеев Д.А.², Мельникова Н.Б.¹

¹ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603022, Нижний Новгород, проспект Гагарина, 23
E-mail: i-sheferov98@yandex.ru

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение “Приволжский исследовательский медицинский университет” Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1

Важным аспектом прогнозирования проницаемости лекарственных веществ (ЛВ) через кожу является исследование их высвобождения в *in vitro* экспериментах на различных моделях кожи на вертикальной диффузионной ячейке Франца. Математическое моделирование кинетики высвобождения с использованием ячейки Франца и учёт липофильности ЛВ позволяют оптимизировать лекарственную форму (ЛФ) и обеспечить контролируемую доставку ЛВ.

В настоящей работе исследована проницаемость 5-фторурацила (5-ФУ) из дермальных гелей и плёнок на ячейке Франца и изучены математические модели кинетики высвобождения 5-ФУ.

Объекты исследования - гидрогели и дермальные плёнки на основе производных целлюлозы (ГЭЦ, ГПМЦ), содержащие 5-ФУ и наночастицы оксида церия. Высвобождение 5-ФУ через липидную и АЦЦ мембраны из фосфатного буферного раствора рН 7.4 при 37 °С оценивали методами УФ и ВЭЖХ.

Показано, что высвобождение 5-ФУ из 0,1% гидрогеля составляла 75–80%, а из полимерной пленки, содержащей 0,02% ЛВ составляла 62–75%. Кинетика высвобождения соответствовала математической модели Корсмейера-Пеппаса (рис.1), при n полинома = 0,45, с контролируемым высвобождением ЛВ во времени

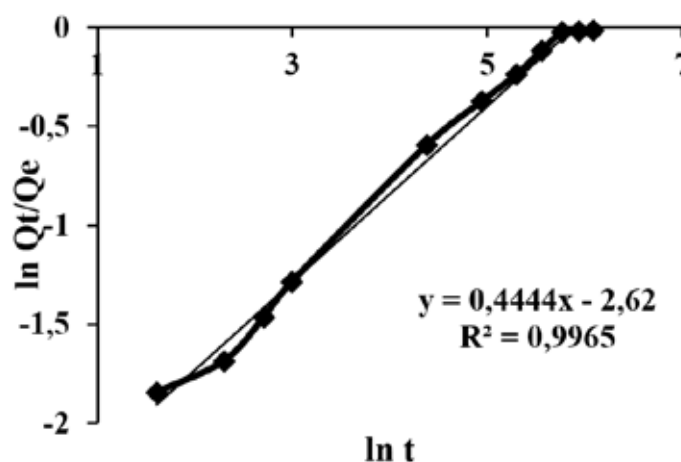


Рисунок 1. Кинетика высвобождения 5-ФУ в соответствии с моделью Корсмейера-Пеппаса

Таким образом, проведённые исследования высвобождения 5-ФУ из дермальных гелей и плёнок с использованием ячейки Франца и математического моделирования кинетики высвобождения 5-ФУ характеризуют разработанные составы как ЛФ с контролируемым высвобождением 5-ФУ.


ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНА И ЭДАРАВОНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ НА МОДЕЛЯХ FUS-ПРОТЕИНОПАТИИ

**Штейнберг Д.А., Небогатиков В.О., Дубровская Е.С., Устюгов А.А.,
Лапшина М. А., Аксиненко А.Ю., Бачурин С.О.**

*Институт физиологически активных веществ ФИЦ проблем химической физики и
медицинской химии РАН, 142432, Черноголовка, Северный проезд, 1,
e-mail: danilashteinberg@yandex.ru*

Неправильная локализация мутантного белка FUS является одним из звеньев при боковом амиотрофическом склерозе (БАС). Накопление мутантных изоформ белка FUS в цитоплазме может приводить к формированию цитоплазматических агрегатов, которые приобретают новые свойства, несовместимые с нормальной физиологией нейронов. Поиск соединений, оказывающих влияние на формирование белковых агрегатов, является одной из задач современной медицинской химии. Цель работы – оценка воздействия производных адамантана и эдаравона на агрегацию белка FUS на моделях FUS-протеинопатии. Задачи работы – оценка противоагрегационных свойств на клеточной модели FUS-протеинопатии, отбор наиболее активных соединений и их дальнейшее изучение на животной модели FUS(1-359). Отбор соединений проводили на клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y, трансфицированной вектором GFP-FUS(1-359). Для каждого соединения была определена концентрация IC50 методом МТТ. Противоагрегационные свойства соединений оценивали методами конфокальной микроскопии и иммуноблоттинга с использованием моноклональных антител к белку GFP. В результате были отобраны наиболее активные соединения: ТГ-2307х и ТГ-2308х. На следующем этапе свойства отобранных соединений изучали на трансгенной животной модели FUS(1-359). Было сформировано 6 групп животных: положительный контроль – ДМСО, отрицательный контроль – Эдаравон в дозе 20 мг/кг, и 4 опытные группы – ТГ-2307х и ТГ-2308х в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг. На протяжении всего исследования, начиная с 40-дневного возраста, ежедневно проводился клинический осмотр всех животных для оценки развития симптомов. Введение соединений осуществляли по графику: 14 дней введения, 14 дней отдыха на протяжении 4-х месяцев. Тест CatWalk проводили в возрасте 40, 60, 90 и 120 дней. Результаты клинического осмотра показали, что у животных из группы ТГ-2308х (10 мг/кг) и группы Эдаравон 20 мг/кг первые симптомы проявились на 23 дня позже, а у группы ТГ-2308х (10 мг/кг) на 45 дней позже, чем у контрольных животных из группы DMSO. Результаты CatWalk подтверждают выявленную при клиническом осмотре тенденцию, а именно: замедление прогрессирования симптомов БАС у животных группы ТГ-2307х (10 мг/кг) и ТГ-2308х (10 мг/кг) в сравнении с контрольными группами, но при этом у животных группы ТГ-2308х (20 мг/кг), напротив, было выявлено более раннее начало симптомов, по сравнению с другими опытными группами. Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что производные адамантана и эдаравона являются перспективными нейропротекторными препаратами, способными замедлить прогрессирование симптомов БАС и обладающими потенциалом для дальнейшего исследования и разработки новых агентов для лечения БАС.

Работа выполнена в рамках проекта РНФ №24-14-00158.



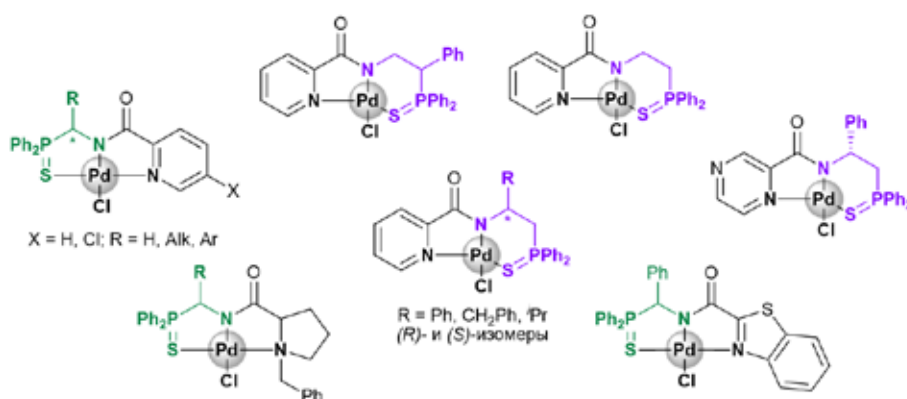
**ПОСТЕРНЫЕ
ДОКЛАДЫ**

ПИНЦЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ Pd(II) НА ОСНОВЕ ТИОФОСФОРИЛИРОВАННЫХ АМИДОВ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Алексаян Д.В., Чурусова С.Г., Козлов В.А.

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук, 119334, г. Москва, ул. Вавилова 28, стр. 1
e-mail: aleksanyan.diana@ineos.ac.ru*

В качестве альтернативы традиционным химиопрепаратам на основе соединений платины все чаще рассматривают комплексы других переходных металлов, например, ее ближайшего аналога – палладия. Однако, несмотря на значительные сходства в строении и координационном поведении, процессы лигандного обмена для производных двух родственных металлов протекают с принципиально разными скоростями, что требует применения различных подходов при разработке новых противоопухолевых агентов. В последние годы одной из наиболее успешных стратегий в области создания потенциальных химиотерапевтических средств на основе соединений Pd(II) является использование хелатирующих лигандов, при этом особое внимание уделяется пинцерным системам со специфическим тридентатным моноанионным каркасом, способным обеспечить необходимый баланс термодинамической и кинетической стабильности. Исследования, проведенные нашей группой, показали, что перспективным классом противоопухолевых средств являются неклассические пинцерные комплексы Pd(II) на основе функционализированных карбоксамидами с фосфорсодержащими вспомогательными донорными группировками, полученных из *N*-гетероциклических карбоновых кислот и α - или β -аминоалкилзамещенных фосфинсульфидов.



Оценка цитотоксичности на клетках нескольких видов солидных и гемопоэтических опухолей человека (рак толстой кишки HCT116, рак простаты PC3, хронический миелогенный лейкоз K562 и др.) выявила высокий уровень активности большинства полученных металлокомплексов. Важно подчеркнуть, что свободные лиганды – функционализированные карбоксамиды – оказались нетоксичными к исследованным клеточным линиям даже при высокой концентрации, что позволяет заключить, что противоопухолевые свойства их циклометаллированных комплексов обусловлены координацией ионами Pd(II). В докладе будут представлены синтетические подходы к таким соединениям и подробно обсуждены особенности их биологического действия.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 22-73-10044.

МЕТОД МИКРОРЕЛЬЕФНОЙ ПОВЕРХНОСТИ: НОВЫЙ *IN VITRO* ПОДХОД К ИССЛЕДОВАНИЮ АНТИТУБУЛИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Анисимов М.Н., ^{а, б} Гудимчук Н.Б. ^{а, б}

*^аМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1,
e-mail: amih98@yandex.ru*

*^бЦентр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН,
109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30*

Внутриклеточные микротрубочки являются полимерами белка тубулина. Они входят в состав цитоскелета и выполняют множество функций внутри клетки, среди которых разнесение хромосом по дочерним клеткам во время деления. Важность микротрубочек в клеточном делении делает их объектом фундаментальных и прикладных исследований. Среди наиболее успешно зарекомендовавших себя химиотерапевтических препаратов ингибиторы белка тубулина обладают широким спектром характеристик воздействия на полимеризацию и/или деполимеризацию белка тубулина. Такое разнообразие определяется большим числом известных в настоящий момент сайтов связывания ингибиторов белка тубулина. Ввиду способности клеток вырабатывать резистентность существующим препаратам, актуален поиск новых эффективных ингибиторов белка тубулина.

Изучение эффектов ингибиторов тубулина на динамику микротрубочек основано на наблюдении отдельных микротрубочек на поверхности покровного стекла с помощью оптической микроскопии. Ключевыми параметрами динамики являются скорость сборки, разборки и частота переключений микротрубочек между этими фазами во время так называемых катастроф (от сборки к разборке) и спасений (обратные переключения). В классическом варианте такой экспериментальной постановки белок тубулин полимеризуется от заранее приготовленных стабильных коротких микротрубочек, прикрепленных к поверхности покровного стекла через антитела. Присутствие исследуемого модулятора динамики или контрольный случай обеспечиваются сменой раствора, омывающего микротрубочки. Нами показано, что, несмотря на высокую степень контролируемости условий наблюдения микротрубочек в такой постановке, известный ингибитор-стабилизатор динамики микротрубочек паклитаксел вызывает спасения зависимым от покровного стекла способом. В данной работе предложен новый метод устранения артефактов взаимодействия микротрубочек с покровным стеклом, используя микроструктуры, на которых микротрубочки могут полимеризоваться вдали от его поверхности. Роль этих артефактов, способных приводить к дефектам решетки микротрубочек, дополнительно подтверждена с помощью другого ингибитора динамики микротрубочек, винбластин. Он связывается с иным сайтом на тубулине, и нарушает формирование решетки микротрубочки во время её сборки. В комбинации друг с другом винбластин и паклитаксел синергетически воздействуют на микротрубочки, увеличивая частоту их спасений более, чем каждый препарат по отдельности. На основе разработанного *in vitro* метода возможен более контролируемый поиск ингибиторов белка тубулина и описание особенностей их воздействия на динамику микротрубочек.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 21-74-20035). Анисимов М.Н. является стипендиатом Фонда развития теоретической физики и математики “БАЗИС”.

МОНОСЛОИ ЛЕНГМЮРА КАРБОКСИЛАТНЫХ ФОСФАБЕТАИНОВ С ЛИПИДНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ БИОМЕМБРАН

Басырова К.Р.,^а Замышляева О.Г.,^а Бахтияров Д.И.,^б Галкина И.В.,^б Мельникова Н.Б.^а

^аНациональный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603022, Нижний Новгород, проспект Гагарина, 23
E-mail: basirovacati@yandex.ru

^бХимический институт им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» 420008, Казань, Кремлевская ул., 29/1

Бромиды алкилированных фосфобетаинов относятся к амфифильным ПАВ, имеющим высокий катионный заряд. Такие соединения способны самопроизвольно агрегироваться в различные структуры на различных межфазных границах. Реакционная способность этих ПАВ, а также форма образующихся ассоциатов по отношению ко многим биологическим объектам определяется заряд-зарядными взаимодействиями.

Соли карбоксилатных фосфабетаинов с высшими алкильными заместителями полученные в работе [1], проявили антибактериальную и противогрибковую активность. Для объяснения этих эффектов нами был использован биомиметический подход с привлечением монослоев Ленгмюра. Были изучены смешанные монослои липидов (дигексадецилфосфат, лецитин, холестерин) с бромидом β -(карбоксииалкил)этилтрибутилфосфония. Подобраны условия формирования устойчивых мономолекулярных пленок путем варьирования соотношения липид-соль фосфония при скорости сжатия монослоя 10 мм/мин. В качестве примера на Рис. 1 представлены изотермы поверхностного давления, полученные в условиях сжатия бромидов β -(карбоксииалкил)этилтрибутилфосфония с дигексадецилфосфатом (Рис. 1).

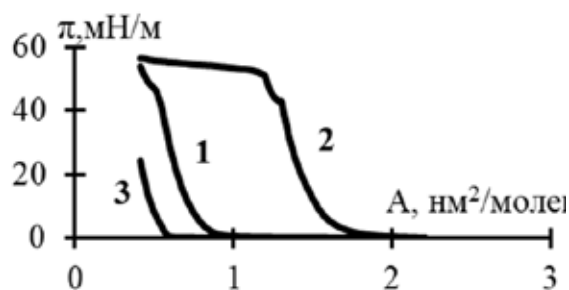


Рисунок 1. Изотермы поверхностного давления: **1** - бромид β -(карбоксидодецил)этилтрибутилфосфония, **2** - бромид β -(карбокситетрадецил)этилтрибутилфосфония, **3** - бромид β -(карбоксихексадецил)этилтрибутилфосфония с дигексадецилфосфатом.

Проведенные исследования смешанных монослоев показали, что природа солей фосфония и липида оказывает существенное влияние на устойчивость монослоев, значения площади, приходящейся на одну молекулу ПАВ в монослое и давление коллапса.

Литература

1. Галкина И.В., Аксунова А.Ф., Бахтияров Д.И., Шулаева М.П., Поздеев О.К., Егорова С.Н., Бахтиярова Ю.В., Галкин В.И. Фосфор, сера, кремний и родственные соединения, 2016, **191**, 11-12, 1676.

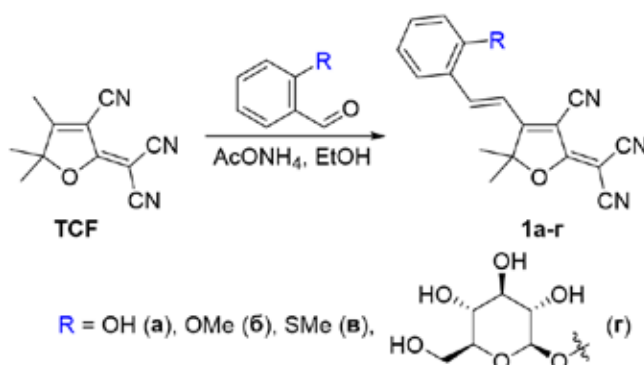
СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА, ИМЕЮЩИХ В СТРУКТУРЕ БУТАДИЕНТРИКАРБОНИТРИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

Беликов М.Ю.,^а Федосеев С.В.,^а Миловидова А.Г.,^а Моисеева Н.И.^б

^аФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
428015, Чебоксары, Московский проспект, д. 15,
e-mail: belikovmil@mail.ru

^бФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ,
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Производные трицианофурана (ТСФ) являются интенсивно исследуемой группой органических соединений, перспективных для создания красителей и материалов с настраиваемыми оптическими свойствами. Исследование биологической активности веществ данной группы является практически неизученным вопросом. С целью поиска новых групп соединений с противоопухолевой активностью осуществлен синтез ряда родственных производных трицианофурана **1а-г**, отличающихся заместителем R при бензольном кольце. Их получение осуществлено аналогично описанному ранее методу¹ исходя из взаимодействия ТСФ с *орто*-замещенными производными бензальдегида в этиловом спирте в присутствии ацетата аммония в качестве катализатора.



Далее с использованием МТТ-теста была исследована цитотоксичность полученных соединений на пяти клеточных линиях, а именно А549 (рак легкого), МСF-7 (рак молочной железы), НСТ-116 (колоректальный рак), РС3 (рак простаты) и МОLТ4 (острый Т-клеточный лейкоз). В качестве препарата сравнения использовался доксорубин. Показано, что соединение **1г**, имеющее в структуре углеводный фрагмент является неактивным по отношению ко всем клеточным линиям ($IC_{50} > 100$ мкМ). При этом гидроксипроизводное **1а** проявило умеренную активность по отношению к линиям А549 и НСТ-116 ($IC_{50} = 32$ и 38 мкМ), тогда как в остальных случаях являлось неактивным. Наиболее перспективными оказались соединения **1б,в** с метокси- и метилтиофрагментами в *орто*-положении арила, проявившие активность ($IC_{50} < 100$ мкМ) ко всем исследуемым линиям. При этом самые низкие значения IC_{50} , находящиеся в интервале 4-10 мкМ, показаны для линий НСТ-116 и РС3.

Полученные результаты указывают на перспективность дальнейшего поиска соединений с еще более выраженной цитотоксичностью среди аналогов структур **1**. Широкие возможности такого подхода связаны с различными вариантами варьирования заместителей как при бензольном кольце, так и при бута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрильном фрагменте.

Литература

1. Belikov M. Yu., Ievlev M. Yu., Fedoseev S. V. *New J. Chem.*, 2019, **43**, 8414.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИДОКСИНСОДЕРЖАЩИХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

Белова М.А., Булатова Е.С., Стрельник А.Д., Агафонова М.Н., Сапожников С.В.,
Штырлин Н.В., Штырлин Ю.Г.

Казанский (Приволжский) Федеральный Университет,
420008, Казань, ул. Кремлевская 18
e-mail: MargABelova@kpfu.ru

Возрастающая резистентность микроорганизмов к существующим лекарственным препаратам делает разработку новых антибактериальных средств одной из серьезнейших задач современной медицинской химии. Ранее в нашей исследовательской группе было показано, что четвертичные аммониевые соединения на основе производных пиридоксина (витамина В₆) обладают высокой противомикробной активностью и способны препятствовать выработке резистентности у бактерий¹.

В продолжение этих исследований в настоящей работе была синтезирована библиотека из 35 метилпиридиновых солей на основе ацеталей пиридоксина с липофильными фрагментами (рисунок 1).

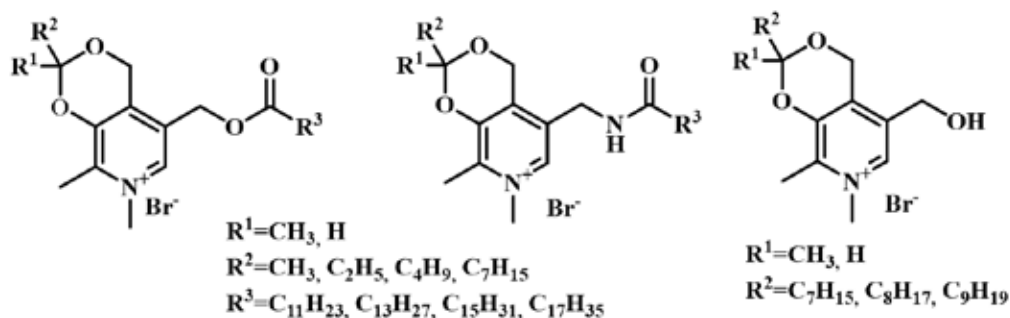


Рисунок 1. Метилпиридиновые соли на основе пиридоксина

Результаты исследования антибактериальной активности *in vitro* на 6 эталонных и 16 клинических бактериальных штаммах, а также цитотоксичности на условно-нормальных клетках человека (HSF, CHL, MSC) показали, что некоторые из полученных соединений проявили сопоставимую с коммерческими антисептиками (мирамистином, хлоргексидином и бензалкония хлоридом) антибактериальную активность (МИК = 0.5-16 мкг/мл), а также достаточно низкую цитотоксичность ($CC_{50} = 2-51$ мкг/мл).

Для наиболее активного соединения была исследована способность препятствовать выработке резистентности на 6 клинических бактериальных штаммах. Сохранение бактериостатического эффекта наблюдалось на большинстве штаммов даже при 30-кратном пассаже. Для этого соединения была также исследована токсичность *in vivo* на мышах при пероральном введении. Значение ЛД₅₀ составило >2000 мг/кг, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности.

Литература

1. Shtyrilin Y. G., Petukhov A. S., Strelnik A. D., Shtyrilin N. V., Iksanova A. G., Pugachev M. V., Pavelyev R. S., Dzyurkevich M. S., Garipov M. R., Balakin K. V. *Russ. Chem. Bull.* 2019, **68** (5), 911-945.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения проектной части государственного задания в сфере научной деятельности №FZSM-2023-0010.

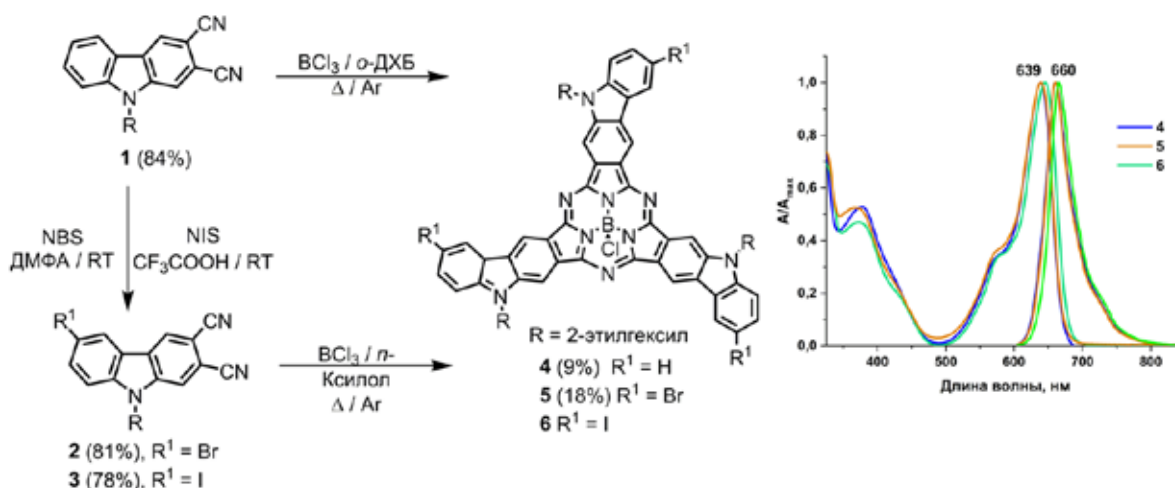
КАРБАЗОЛ-АННЕЛИРОВАННЫЕ СУБПОРФИРАЗИНЫ – НОВЫЙ КЛАСС ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

Белоусов М.С., Иванова М.М., Дубинина Т.В.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские Горы 1,
e-mail: mikbelousov99@gmail.com

Субпорфиразины бора представляют собой макрогетероциклы трипиррольного типа. За счет высоких значений квантового выхода генерации синглетного кислорода и флуоресценции, низкой склонности к агрегации в растворе, данные соединения являются перспективными фотосенсибилизаторами для фотодинамической терапии рака. Расширение π -системы субпорфиразинов приводит к сдвигу максимума поглощения в область высокой прозрачности биологических тканей (600-900 нм).

Таким образом, целью настоящего исследования являлась разработка подхода к синтезу новых аналогов субпорфиразинов, содержащих аннелированный фрагмент карбазола.



В качестве исходного соединения использован N-(2-этилгексил) замещенный дицианокарбазол **1**. Реакцию темплатной конденсации с участием дицианокарбазола **3** проводили в кипящем *o*-дихлорбензоле, в присутствии трихлорида бора. Однако, выход целевого комплекса **6** оказался неудовлетворительным что связано с образованием поли- и олигомерных побочных продуктов, являющихся результатом C-C окислительного сочетания карбазольных фрагментов.

Селективное бромирование и иодирование карбазола **3** позволило защитить шестое положение цикла, ограничив, таким образом, возможность образование нежелательных полимерных продуктов реакции. Это позволило повысить выходы целевых субпорфиразинов **5** и **6** по сравнению с комплексом **4**. Полученные соединения охарактеризованы методами масс-спектрометрии MALDI TOF, а также ИК-Фурье, ^1H ЯМР. В UV/Vis спектрах наблюдается интенсивное поглощение в диапазоне 639-646 нм, находящееся в диапазоне высокой прозрачности биологических тканей. Кроме того, для полученных субкарбазолоцианинов определены квантовые выходы флуоресценции ($\Phi_{\text{F}}=0.17\text{-}0.24$) и генерации синглетного кислорода ($\Phi_{\Delta}=0.27\text{-}0.42$).

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23-73-10076.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ И УСТОЙЧИВОСТИ КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ ПЕРХЛОРАТА 4-МЕТИЛ-N-ЭТИЛХИНОЛИНИЯ В КУРУРБИТ[7]УРИЛ ПРИ ПОМОЩИ ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ

Береговский И.Г.¹, Лобова Н.А.^{1,2}, Медянецв Е.С.^{1,2}, Максимычев А.В.¹

¹ *Московский физико-технический институт, Физтех-школа биологической и медицинской физики, Долгопрудный, Россия*

² *ЦФ РАН, ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН, Москва, Россия*

Супрамолекулярные системы на основе кукурбитурилов имеют большое количество перспективных применений в медицине, таких как адресная доставка лекарств, увеличение стабильности активных форм веществ и биоаналитическая сенсорика.[1] В связи с этим интересно исследовать, как такие параметры как гидрофобность, заряд и геометрия молекулы-«гостя» влияют на образование и устойчивость в различных растворителях комплексов включения с кукурбит[7]урилом в качестве кавитанда.

Для этого с помощью ЯМР спектроскопии был изучен ряд модельных систем, одна из которых – раствор комплекса включения соли 4-метил-N-этилхинолиния в кукурбит[7]урил в ДМСО.

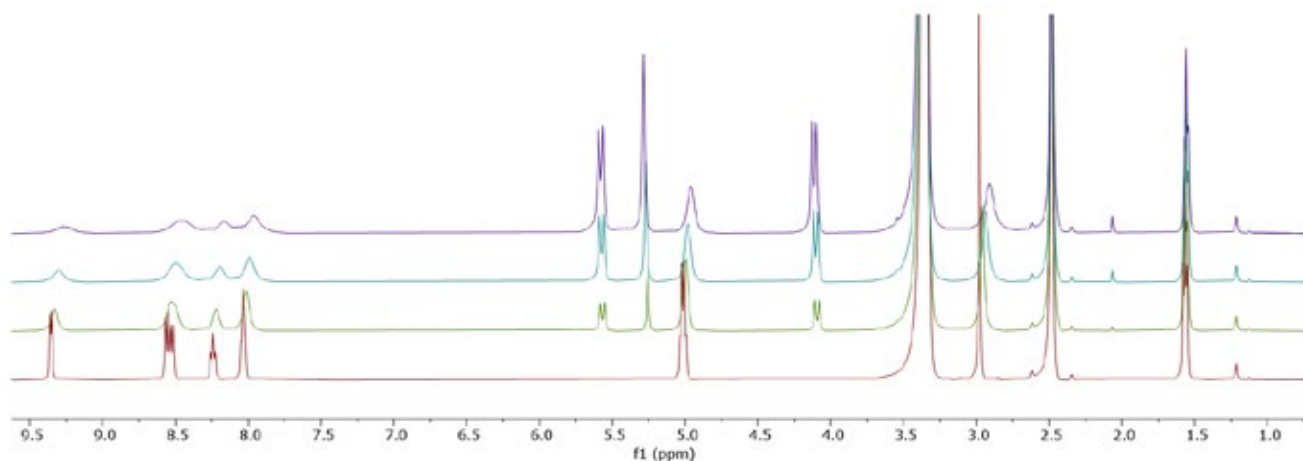


Рис. 1. ¹H ЯМР спектры раствора в ДМСО чистого перхлората 4-метил-N-этилхинолиния (внизу), с одной, двумя и тремя добавками СВ[7] (снизу вверх)

В спектрах 4-метил-N-этилхинолиния при добавлении кукурбит[7]урила наблюдаются подавление интенсивности и сильнопольные сдвиги сигналов протонов молекулы красителя, попадающих в области экранирования кавитанда. Это свидетельствует об образовании комплекса включения, в котором всё хинолиновое ядро молекулы-«гостя» погружено внутрь полости кукурбит[7]урила, и лишь этильный заместитель находится снаружи. Из-за быстрого обмена в шкале времени ЯМР на спектре COSY раствора комплекса отсутствуют пики сигналов протонов «гостя», находящихся внутри полости СВ[7].

Образец раствора комплекса в ДМСО был оставлен в ампуле для ЯМР спектроскопии на 1.5 года, после чего был исследован повторно. Было выявлено, что комплекс включения стабилен в течение этого времени, а также обнаружено частичное (около 3%) разложение вещества-«гостя». Диффузионный эксперимент DOSY демонстрирует присутствие в образце комплекса, свободного СВ[7] и одного продукта разложения, не включающегося в полость СВ[7].

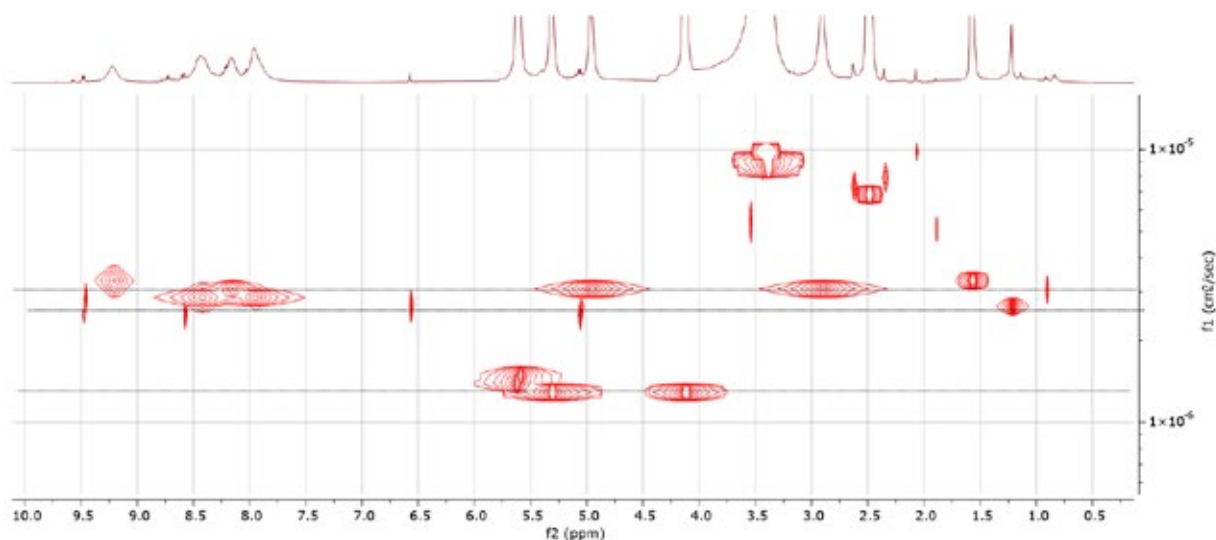


Рис. 2. Спектр DOSY раствора в ДМСО образца перхлората 4-метил-N-этилхиолина с СВ[7] через 1.5 года после приготовления.

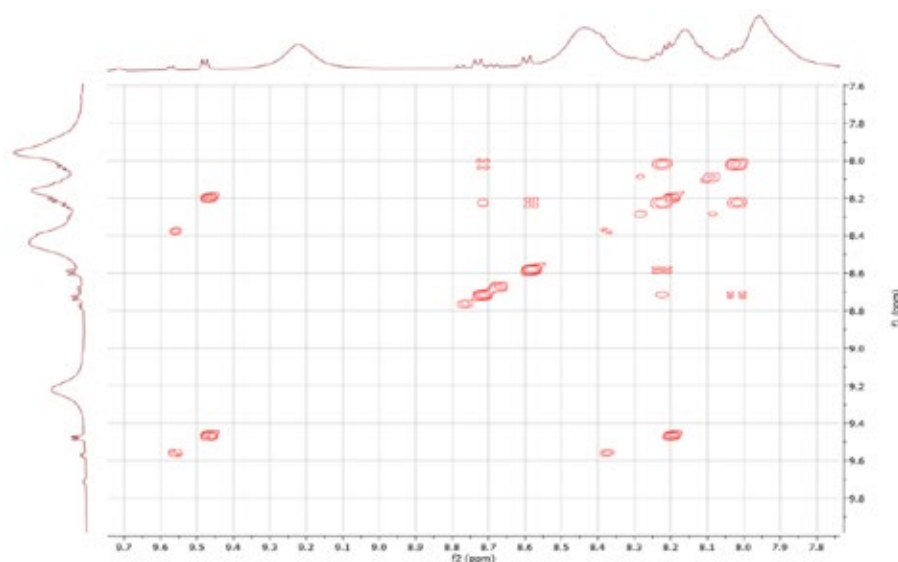


Рис. 3. Спектр COSY раствора в ДМСО образца перхлората 4-метил-N-этилхиолина с СВ[7] через 1.5 года после приготовления.

Полученные данные являются перспективными для понимания процессов образования и деградации супрамолекулярных систем и управления этими процессами.

Литература

1. Das, Debapratim [et al.] Applications of Cucurbiturils in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. //Frontiers in chemistry vol. 7 619. 13 Sep. 2019, doi:10.3389/fchem.2019.00619.

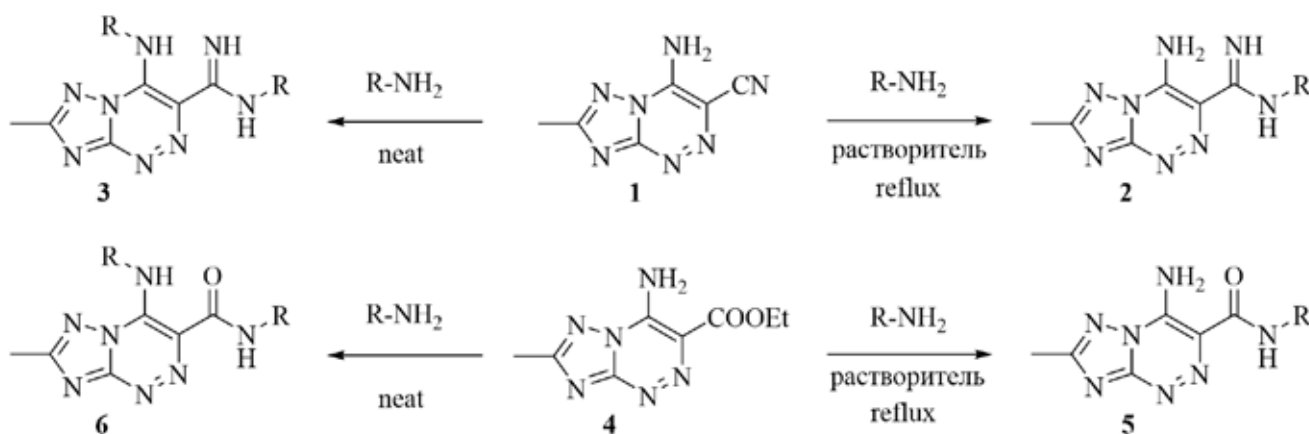
ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 4-АМИНОАЗОЛО[5,1-с] [1,2,4]ТРИАЗИНОВ В РЕАКЦИЯХ С НУКЛЕОФИЛАМИ

Берснева Е.В., Дрокин Р.А., Саватеев К.В., Русинов В.Л.

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19
Email: bersneva.eva@urfu.ru

Известно, что азоло-1,2,4-триазины обладают широким спектром полезной биологической активности [1]. До последнего времени основное внимание в литературе уделялось соответствующим триазин-4-онам, в то время как свойства триазин-4-аминов были исследованы недостаточно.

В ходе данной работы нами была изучена реакционная способность ранее синтезированных 4-амино-3-карбонитрил-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **1** и 4-амино-3-этоксикарбонил-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **4** с различными нуклеофилами. Было показано, что исходные 4-аминоазолотриазины **1** и **4** не вступают в реакцию с O-нуклеофилами (EtONa, t-BuOK) и C-нуклеофилами (1,2,3-триметоксибензол).



R-NH₂ = n-BuNH₂, i-BuNH₂, n-PrNH₂, i-PrNH₂, piperidine, morpholine

Взаимодействие гетероциклов **1a** и **1b** с первичными и вторичными аминами в растворителе приводит к образованию амидинов **2** и амидов **5**, соответственно. Проведение указанного превращения в отсутствие растворителя, в избытке N-нуклеофила, позволило выделить продукты, в ЯМР ¹H спектре которых наблюдается две группы сигналов одинаковой мультиплетности, которые соответствуют резонансу протонов фрагментов N-нуклеофилов. Нами было предположено, что продуктами являются соединения **3** и **6**, что подтверждают данные масс-спектрометрии, где наблюдаются соответствующие пики молекулярных ионов. Вероятно, реакция протекает по A_NRORC-подобному механизму.

Литература

1. Rusinov V. L. Biologically active azolo-1,2,4-triazines and azolopyrimidines / V. L. Rusinov et al // Russian Chemical Bulletin – 2018. – vol. 67. – p. 573–599

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект № 23-73-01099)

МЕТИЛОВЫЙ ЭФИР БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ КАК НОВЫЙ ТИП «ОБРАТНОГО» СУБСТРАТА БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Биктибаев Э.С.^а, Немтарев А.В.^б, Массон П.^а

^аКазанский (Приволжский) Федеральный Университет, 420008, Казань, Кремлевская, 18

^бИнститут органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Казань, Академика Арбузова, 8
e-mail: eldar.biktibaev@gmail.com

В литературе известна концепция «обратных субстратов» ферментов – сложных эфиров в структуре которых, специфическая для фермента группа включена не в их карбонильную часть, как в обычных субстратах, а в их уходящую группу. Фенил ацетат (**1**) является одним из лучших субстратов бутирилхолинэстеразы (BChE) [1] для которого параметры ферментативной реакции составляют $K_m = 2.9 \text{ mM}$, $k_{cat} = 32 \text{ 000 s}^{-1}$. Представляло интерес исследовать кинетику гидролиза «обратного субстрата» - метилового эфира бензойной кислоты (**2**)

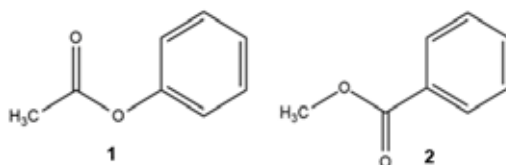


Рисунок 1. Структуры субстратов бутирилхолинэстеразы: фенил ацетат (**1**) и метиловый эфир бензойной кислоты (**2**)

Исследование кинетики реакции гидролиза субстратов, катализируемых BChE проводилось в условиях стационарного состояния при 25 °С в фосфатном буфере содержащем метанол (12% об.) при pH = 7.0. Установлено, что гидролиз субстрата **2** отличается от протекания реакции гидролиза субстрата **1** и возможен только при концентрациях ниже K_m ($S \ll K_m$). В этих условиях величина отношения бимолекулярных констант скорости реакции (k_{cat}/K_m) субстратов **1** и **2** составила $5.81 \cdot 10^{-4}$. Полученное высокое значение k_{cat}/K_m отражает тонкую настройку субстратов в каталитическом центре BChE для получения продуктов реакции. Это согласуется с результатами для других инверсных субстратов [2].

Молекулярный докинг обоих субстратов показал, что неправильная ориентация субстрата **2** в активном центре фермента препятствует образованию продуктивного михаэлевского комплекса. Этот результат имеет потенциальное значение для фармакологии, поскольку было обнаружено, что родственные природные обратные субстраты холинэстеразы представляют интерес в качестве антиагрегантных препаратов для тромбоцитов.

Литература

1. A.R. Mukhametgalieva et al., *Chemico-Biological Interactions*, 2019, **310**, 108702
2. M. Nozawa et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1980, 611(2), 314-322

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров (Приоритет 2030).

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕНТАЭРИТРИТА И ВИТАМИНА В₆

**Биктимирова А.С., Сапожников С.В., Булатова Е.С., Штырлин Н.В.,
Агафонова М.Н., Байдамшина Д.Р., Каюмов А.Р., Штырлин Ю.Г.**

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
e-mail: ALSYandimirova@kpfu.ru

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) по сей день остаются важнейшим классом антисептиков и дезинфектантов. В медицинской химии синтез поликатионных соединений является перспективным подходом для преодоления резистентности к ЧАС.

В продолжение исследований производных пиридоксина [1], в настоящей работе были получены бис-, трис- и тетракис-ЧАС на основе эфиров пентаэритрита и производных пиридоксина, содержащих аммониевые фрагменты (рисунок 1).

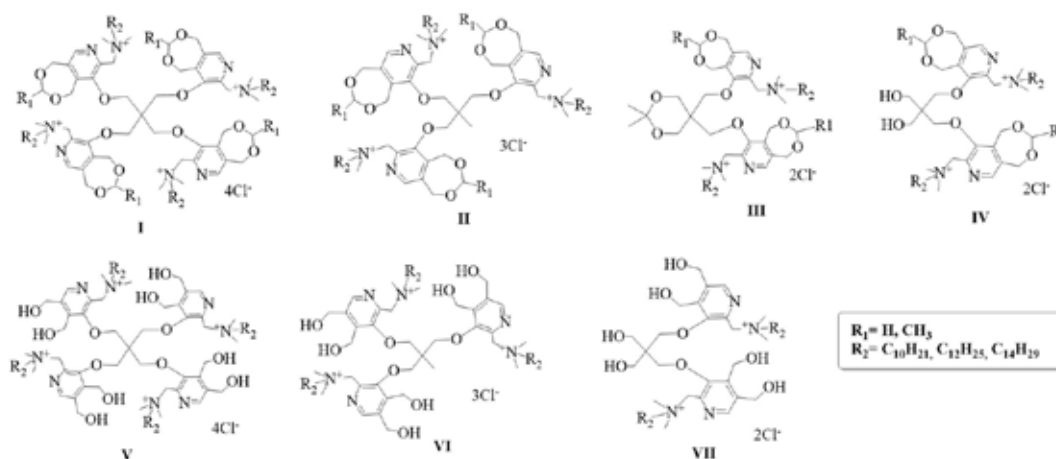


Рисунок 1. Структуры ЧАС на основе производных пентаэритрита и пиридоксина

Исследования *in vitro* антибактериальной активности 28 синтезированных соединений на 12 эталонных и 20 клинических штаммах бактерий выявили три соединения-лидера (**I**: $R_1=H$, $R_2=C_{10}H_{21}$; **II**: $R_1=H$, $R_2=C_{10}H_{21}$; **VI**: $R_2=C_{10}H_{21}$, МИК=1-32 мкг/мл) активность которых сопоставима с коммерческими антисептиками. Для этих соединений была исследована токсичность *in vitro* на условно-нормальных линиях клеток человека (HSF, MSC) и мутагенность (тест Эймса). Соединения демонстрируют низкую токсичность *in vitro* и отсутствие мутагенных свойств. Также изучено формирование резистентности на четырех клинических бактериальных штаммах (*E. faecalis*, *S. haemolyticus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) при 30-кратном пассировании. К двум исследуемым соединениям (II и VI) формирование устойчивости не наблюдалось.

Литература:

1. Shtyrlin, Y. G.; Petukhov, A. S.; Strelnik, A. D.; Shtyrlin, N. V.; Iksanova, A. G.; Pugachev, M. V.; Pavelyev, R. S.; Dzyurkevich, M. S.; Garipov, M. R.; Balakin, K. V. *Russ. Chem. Bull.*, 2019, **68** (5), 911-945.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности №FZSM-2022-0018.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ РИБАВИРИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Бобровицкий С.К., Матвеева Д.А., Киенская К.И., Буторова И.А.

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет
им. Д.И. Менделеева», Россия, Москва, 125047, Миусская площадь, дом 9,
e-mail: sk-bobr@yandex.ru

Способность микроорганизмов достаточно быстро приобретать резистентность к большинству антимикробных препаратов создает угрозу стремительного сокращения эффективных лекарственных средств для лечения инфекционных заболеваний. Это ставит перед учеными задачи по поиску и разработке новых противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений [1]. Одним из перспективных направлений создания новых антибактериальных и противогрибковых препаратов рассматривается возможность использования известных лекарственных средств, которые традиционно не применяются для этих целей, а также получение на их основе различных производных.

Рибавирин является синтетическим аналогом нуклеозидов, содержащий в своем составе фрагменты рибозы и триазола, с выраженным противовирусным действием. Обладает широким спектром активности против различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Однако, проведенные ранее исследования показали, что рибавирин проявляет антибактериальную и противогрибковую активность в отношении некоторых микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium stationis*, *Candida albicans*) [2], а также в отношении фитопатогенного гриба *Fusarium culmorum* [3]. В ходе исследований было установлено, что 3-х кратный полив растений с интервалом 1 раз в 7 дней раствором рибавирина в концентрации 0,4 мг/мл подавлял рост фитопатогенного гриба *Fusarium* в прикорневой зоне фасоли.

Триазол-тиолы обладают широким спектром антимикробных и противогрибковых свойств, которые препятствуют образованию S-рибосом, ДНК и ингибируют биосинтез рибофлавина [2].

Полученные результаты исследований дают основания рассматривать рибавирин и его производные в качестве перспективного средства в комплексной терапии вирусных заболеваний, осложненных бактериальной или грибковой инфекцией.

Литература

1. «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности на период до 2030 г» (Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 г. № 2045-р).
2. Матвеева Д.А., Новикова А.М., Полуместная Д.А., Донская Л. С., Киенская К.И., Буторова И.А. НЕ-АНТИБИОТИКИ – НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗОЛА. Успехи в химии и химической технологии. ТОМ XXXVI. 2022. №8, с.52-54.
3. Киенская К. И., Донская Л. С., Матвеева Д. А., Бобровицкий С. К., Буторова И. А. Не-антибиотики на основе рибавирина для сельского хозяйства // Актуальная биотехнология: Материалы XI международной научно-практической конференции «Биотехнология: наука и практика». (Туапсе, 1 – 15 сентября 2023 г.), с.27 РИНЦ

МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ КОНЬЮГАТОВ ТАКРИНА И ПРОИЗВОДНЫХ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

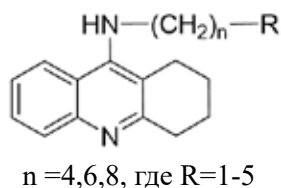
Болтнева Н.П.,^a Ковалёва Н.В.,^a Рудакова Е.В.,^a Серебрякова О.Г.,^a Луцкекина С.В.,^{a,b}
Астахова Т.Ю.,^{a,b} Грищенко М.В.,^c Жилина Е.Ф.,^c Щегольков Е.В.,^c Бургарт Я.В.,^c
Радченко Е.В.,^a Махаева Г.Ф.^a

^aИнститут физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ Российской академии наук,
142432 Черноголовка Московской обл., Северный проезд 1,
e-mail: boltneva@ipac.ac.ru

^bИнститут биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской Академии наук,
119334, Москва, ул. Косыгина 4

^cИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской
академии наук, 620137 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской 22,

Синтезированы новые конъюгаты на основе такрина и производных салициловой кислоты с алкиленовыми спейсерами различной длины, показывающие широкий спектр биологической активности.



Все группы конъюгатов такрина (с салициламином ($R=1$), с метоксибензоиламидом ($R=2$), с дифторсалициламином ($R=3$), с дифторметоксибензоиламидом ($R=4$) и с салицилимином ($R=5$)) являются высокоэффективными ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ) с селективностью по отношению к БХЭ. Наиболее активными ингибиторами оказались производные салицилимина: значения IC_{50} для соединения-лидера со спейсером $(CH_2)_8$ составляют 0.0826 мкМ для АХЭ и 0.0156 мкМ для БХЭ. Конъюгаты являются обратимыми ингибиторами АХЭ и БХЭ смешанного типа. Результаты молекулярного докинга показывают наличие двойных сайтов связывания конъюгатов в АХЭ - с каталитическим активным сайтом и с периферическим анионным сайтом, что наряду с экспериментальными результатами по вытеснению пропидия свидетельствует об их способности блокировать АХЭ-индуцированную агрегацию β -амилоида. Все конъюгаты эффективно ингибируют самоагрегацию β -амилоида (1-42) в тиофлавиновом тесте, что также подтверждено результатами молекулярного докинга в β -амилоид (1-42). Соединения проявляют антиоксидантную активность в АБТС тесте, но практически неактивны в тесте FRAP. Квантово-химические расчеты и молекулярно-динамические расчеты с применением КМ/ММ подходов позволили объяснить зависимость структура-антирадикальная активность при вариации салицилового фрагмента.

Все конъюгаты являются эффективными хелаторами Cu^{2+} , Fe^{2+} и Zn^{2+} . Конъюгаты обладают хорошей предсказанной кишечной абсорбцией и высокой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер, при этом очень слабо ингибируют анти-мишень карбоксилэстеразу. Полученные результаты показывают перспективность дальнейшей разработки данных конъюгатов в качестве мультифункциональных препаратов терапии болезни Альцгеймера.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 24-63-00016). Благодарим ЦКП ИФВ РАН (FFSG-2024-0021) за предоставление оборудования.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ КАРБОКСИЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ РТ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Боржицкая Е.О.¹, Островерхов П.В.¹

¹Институт тонких химических технологий, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия
119571, г. Москва, проспект Вернадского, 86
e-mail: 6110572@rambler.ru

Изучение и апробация альтернативных методов лечения онкологических заболеваний является актуальной задачей, поскольку химиотерапия имеет ряд недостатков.^[1] Синергетический эффект от использования комбинированной терапии с фотодинамической терапией (ФДТ) может способствовать устранению лекарственной устойчивости и повышению эффективности лечения рака.

Лекарственные препараты на основе комплексов Pt(II) хорошо зарекомендовали себя в лечении некоторых видов онкологических заболеваний, однако, их высокое токсичное действие на здоровые клетки сделало необходимым получение новых противоопухолевых препаратов группы Pt. Модификация структуры природных хлоринов и получение на их основе Pt-комплексов может решить эту проблему- снизить концентрацию препарата в здоровых тканях.^[2]

В данной работе были разработаны подходы для введения нескольких карбоксильных групп на периферию макроциклов различных хлоринов (рис. 1) для дальнейшего платинирования полученных соединений. Все полученные соединения были очищены при помощи колоночной хроматографии, и их структура надежно подтверждена комплексом физико-химических методов анализа, включающим ¹H ЯМР-спектроскопию и масс-спектрометрию. Также были получены различные комплексы природных хлоринов с Pt и изучены их физико-химические свойства. Данные соединения имеют большой потенциал для изучения их противоопухолевой активности.

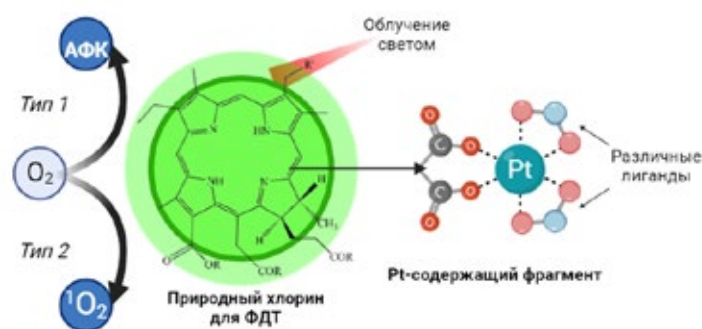


Рисунок 1. Принцип комбинированной ФДТ и химиотерапии

Литература

1. Warszyńska M., Repetowski P., Dąbrowski J. Photodynamic therapy combined with immunotherapy: Recent advances and future research directions // *Coordination Chemistry Reviews*. 2023. Vol. 495. p. 215350.
2. Zhang, Qizhi et al. "A promising anticancer drug: a photosensitizer based on the porphyrin skeleton." *RSC medicinal chemistry* vol. 11,4 427-437. 25 Feb. 2020

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ, проект № 23-73-01276

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МОРСКИХ ГРИБОВ РОДА *PENICILLIUM*

Боркунов Г.В.^{а,б} Попов Р.С.^б Худякова Ю.В.^б Лещенко Е.В.^{а,б}

^аДальневосточный федеральный университет,
690922, Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10,
e-mail: gorkunov@gmail.com

^бТихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
690022, Владивосток, Проспект 100 лет Владивостоку, 159

Грибы рода *Penicillium* являются одними из наиболее распространенных наземных и морских грибковых организмов на планете, при этом являются продуцентами широкого спектра вторичных метаболитов [1]. Так, гриб *Penicillium antarcticum* КММ¹ 4685 (морская бурая водоросль *Sargassum miyabei*) является продуцентом новых ингибиторов р-гликопротеина (белок множественной лекарственной устойчивости), в том числе мероантарктина В (ингибирование р-gp при ≥ 0.39 мкМ) [2-3], а *P. thomii* КММ 4674 (морская трава *Zostera marina*) [4] и КММ 4679 (*S. pallidum*) [5] являются продуцентами поликетидов декалинового типа с противоопухолевой и противовоспалительной активностями. Одним из направлений исследований грибных культур в качестве продуцентов биоактивных метаболитов является подбор условий культивирования с целью увеличения химического разнообразия вторичных метаболитов или увеличения выхода соединений, продуцируемых микроорганизмом.

В данной работе была применена стратегия OSMAC (один штамм – много соединений) с целью изучить влияние условий культивирования на метаболизм грибных культур *P. antarcticum* КММ 4685, *P. thomii* КММ 4679 и *P. velutinum* (*Z. marina*). Культивирование грибных культур выполнено на рисовой среде с использованием морской воды в условиях солевого стресса или с добавлением 100 мкМ солей магния, железа (III), цинка и никеля (II). Полученные экстракты проанализированы методами ТСХ, ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС, на основе полученных данных построены тепловые карты и графики методом главных компонент, отражающие различия в составе между экстрактами.

Добавление натуральной морской соли и солей металлов в среду гриба *P. thomii* КММ 4679 привело к изменению метаболитного профиля гриба, появлению новых масс-спектрометрических пиков на хроматограмме в сравнении с контрольным экстрактом.

Добавление солей никеля и цинка в среду гриба *P. antarcticum* КММ 4685 привело к трехкратному и двукратному увеличению продукции мероантарктина В соответственно, добавление соли железа привело к двукратному увеличению мероантарктинов В и С.

Добавление азотсодержащих солей в культуральную среду гриба *P. velutinum* привело к увеличению концентрации и количества алкалоидов пиперазинового типа.

Литература

1. Rateb M.E., Ebel R. *Nat. Prod. Rep.*, 2011, 28(2), 290.
2. Leshchenko E.V. et al., *J. Nat. Prod.*, 2022, 85(11), 2746.
3. Leshchenko E.V. et al., *Mar. Drugs*, 2023. 21(3), 178.
4. Afiyatulloev S.S. et al., *Mar. Drugs*, 2017, 15(2), 46.
5. Sobolevskaya M.P. et al., *J. Nat. Prod.*, 2016, 79(12), 3031.

Исследование поддержано грантом РНФ № 22-73-00190 (<https://rscf.ru/project/22-73-00190>).

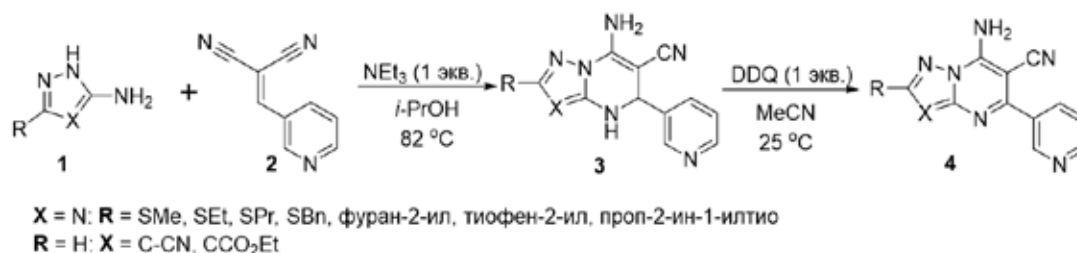
СИНТЕЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ 7-АМИНО-6-ЦИАНО-5-(ПИРИДИН-3-ИЛ) АЗОЛО[1,5-А]ПИРИМИДИНОВ

Буторин И.И., Фесенко Е.А., Русинов В.Л.

Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.
e-mail: iibutorin@urfu.ru

Азоло[1,5-а]пиримидины являются одним из привилегированных классов гетероциклических соединений с широким спектром полезной биологической активности [1].

В рамках представленной работы были получены новые производные ряда 7-амино-6-циано-5-(пиридин-3-ил)азоло[1,5-а]пиримидинов с варьируемым набором заместителей в азольной части центрального гетероциклического каркаса. Разработанный синтетический подход является развитием ранее опубликованного метода синтеза 5-арилзамещенных 7-амино-6-цианоазоло[1,5-а]пиримидинов [2]. Введение азагетероциклического заместителя в 5 положение азоло[1,5-а]пиримидина позволило увеличить структурное подобие соединений к известным ингибиторам фосфотрансфераз, связанных с развитием опухолевых патологий [3].



Для производных представленного ряда также установлено высокое фармакофорное подобие к некоторым эффекторам молекулярных мишеней опухолевых патологий и цитотоксическим агентам клеточных линий рака в целом. Методами QSAR и молекулярного докинга установлена цитотоксическая активность производных в отношении клеточной линии карциномы A549 и соответствующих молекулярных мишеней.

Литература

- Oukoloff K., Lucero B., Francisco K.R., Brunden K.R., Ballatore C., *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 165, pp. 332–346.
- Wendt M.D., Kunzer A., Henry R.F., Cross J., Pagano T.G. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, p. 6360–6363.
- Dowling, J.E.; Chuaqui, C.; Pontz, T.W.; Lyne, P.D.; Larsen, N.A.; Block, M.H.; Chen, H.; Su, N.; Wu, A.; Russell, D.; et al. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, pp. 278–283.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-13-20011.

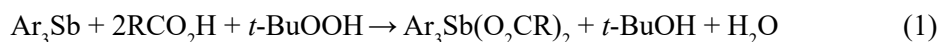
ХЕМОМЕТРИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ДИКАРБОКСИЛАТОВ ТРИАРИЛСУРЬМЫ

Вахитов В.Р., Гущин А.В., Пушкова Д.А.

*Национальный Исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского
603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
e-mail: gushchin4@yandex.ru*

Дикарбоксилаты триорганосурьмы интересны для использования в медицинской химии с точки зрения возможности проявления противоопухолевой, антилейшманиозной, противогрибковой активности [1]. Из немногих известных лекарственных препаратов первичной терапии, доступных для лечения лейшманиоза, соединения пятивалентной сурьмы, такие как стибоглюконат натрия и антимонат N-метилглюкамина остаются, даже спустя 70 лет, наиболее важными и эффективными [2].

Дикарбоксилаты триарилсурьмы легко получают методом окислительного присоединения триарилсурьмы с *трет*-бутилгидропероксидом и карбоновыми кислотами по уравнению 1 [3]. Они стабильны на воздухе, устойчивы к гидролизу, очищаются перекристаллизацией, растворяются в органических растворителях.



В ходе работы рассмотрен ряд дикарбоксилатов триарилсурьмы типа $\text{Ar}_3\text{Sb}(\text{O}_2\text{CR})_2$, проведено сравнение их растворимости в воде и органических растворителях, оценена их липофильность на основании сайта Molinspiration (соответствие правилу Липински), выполнено предсказание биологической активности по данным, полученным с применением программы PASS Online.

В качестве арильных групп, связанных с атомом сурьмы, использованы фенильные группы, имеющие заместители электронодонорного и электроноакцепторного характера, находящиеся в *орто*-, *мета*-, *пара*-положениях ароматического кольца.

В качестве органических радикалов, связанных к карбоксильной группой остатка органической кислоты при атоме сурьмы рассмотрены алкильные радикалы, отличающиеся длиной углеродной цепи и разветвленностью углеродного скелета; алкильные радикалы, включающие атомы галогена и другие электроноакцепторные функциональные группы; алкенильные радикалы; арильные радикалы, содержащие функциональные группы с изменяющимся индукционным, мезомерным и стерическим действием, и находящиеся в различных положениях бензольного ядра.

С целью повышения растворимости в воде рассматриваемых органических производных сурьмы была проведена оценка введения гидрофильных групп, входящих в состав аминокислотных, аминоэфиров, амидных, оксиматных и глюкозаминных фрагментов.

Литература

1. Silvestru C., Haiduc I., Tiekink R.T. et al., *Appl. Organomet. Chem.*, 1995, **9**, 597.
2. Mishra J., Saxena A., Singh S., *Curr. Med. Chem.*, 2007, **14**, 1153.
3. Гущин А.В., Малеева А.И., Вахитов В.Р и др., *Журн. общей химии*, 2023, **93**, 233.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и образования РФ, Базовая часть госзадания, проект FSWR-2023-0025.

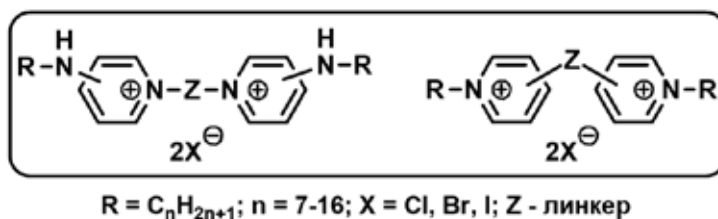
НОВЫЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ ЧАС НА ОСНОВЕ ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ

[Верещагин А.Н.](#)

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук,
119991, Москва, Ленинский проспект 47,
e-mail: vereshchagin@ioc.ac.ru*

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, октенисепт, местамин. Известно, что различные штаммы бактерий, в том числе патогенных со временем вырабатывают резистентность к противомикробным лекарственным средствам. Разработка новых высокоактивных антисептических препаратов является актуальной и социально-значимой задачей.

В настоящей работе предложен оригинальный подход к синтезу новых типов ЧАС, превосходящих по активности известные антисептики.¹⁻³ Данные соединения обладают антибактериальной и противогрибковой активностью против широкого спектра высокорезистентных патогенных бактерий и грибов, являющихся источником многих заболеваний, в том числе социально-значимых. Полученные соединения эффективны как против планктонных клеток, так и биоплёнок.



Литература

1. Vereshchagin A.N., Frolov N.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, 6793.
2. Saverina E.A., Frolov N.A., Kamanina O.A., Arlayrov V.A., Vereshchagin A.N., Ananikov V.P. *ACS Infect. Dis.*, 2023, **9**, 394.
3. Seferyan M.A., Saverina E.A., Frolov N.A., Detusheva E.V., Kamanina O.A., Arlayrov V.A., Ostashevskaya I.I., Ananikov V.P., Vereshchagin A.N. *ACS Infect. Dis.*, 2023, **9**, 1206.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 24-13-00307.

ТРАНСКРИПЦИОННОЕ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ В МОДЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ

[Вершинина С.О.](#)¹, Штиль А.А.²

¹ ФГАОУ «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург

² ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва

email: sovershinina@itmo.ru

Ключевые слова: естественные клетки-киллеры, циклинзависимые киназы

Введение: Гиперактивация иммунной системы приводит к серьезным осложнениям многих заболеваний. Поиск подходов к регуляции активности иммунокомпетентных клеток - важная задача биомедицины. Естественные клетки-киллеры (НК) - компонент системы врожденного иммунитета. Эти клетки вызывают гибель опухолевых и инфицированных клеток-мишеней посредством продукции многочисленных цитокинов. Рецепторы NKp30 и NKp44 являются активирующими и играют взаимодополняющие роли во врожденном иммунитете как основные детерминанты цитотоксичности НК-клеток, в то время как рецептор KIR2DL4 – ингибирующий (играет важную роль в воспалительном микроокружении рака молочной железы). Мы предложили роль циклинзависимых киназ CDK8/19, опосредующих перепрограммирование транскрипции генов в ответ на внешние воздействия, в регуляции генов, кодирующих рецепторы НК-клеток.

Цель — изучить роль транскрипционного перепрограммирования в экспрессии генов цитокинов и рецепторов НК-клеток.

Материалы и методы: культивирование клеток линии NK-92 в присутствии IL-2, необходимого для пролиферации и дифференцировки клеток, а также анализ мРНК генов рецепторов CD56, NKp30, NKp44, KIR2DL4 и цитокинов TGF- β , TNF- α , IFN- γ , IL-10 с использованием ПЦР в реальном времени. Для анализа данных использовали пакет статистических программ GraphPad.

Результаты. Цитокины IL-10, IL-15, IL-18, TGF β , TNF α индуцируют экспрессию поверхностных рецепторов НК-клеток. Фармакологический ингибитор CDK8/19 оказывает разнонаправленное воздействие на экспрессию отдельных генов. Ингибирование CDK8/19 в модели воспалительного микроокружения чаще приводит к снижению экспрессии генов про- (IL-10, TGF β) и противовоспалительных цитокинов (IL-15, IL-18, TNF α , IFN γ) в НК-клетках. Эффективность ингибитора CDK8/19 варьирует при действии различных цитокинов, что позволяет предположить различия в уровне экспрессии и/или роли CDK8/19 в реализации иммунного ответа. Предположительно, такой подход к регуляции воспаления будет избирательно влиять на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов в НК-клетках в зависимости от их дифференцировки.

Заключение: Транскрипционные киназы CDK8/19 регулируют экспрессию генов цитокинов и рецепторов в НК-клетках, главным образом, ограничивая воспалительные ответы. Требуется углубленное изучение ингибиторов CDK8/19 для модулирования цитотоксичности НК-клеток в опухолевом микроокружении.

СУЛЬФАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ОКСИНДОЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОГЛАУКОМНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Виноградова Д.В., Дубова Л.Г., Шевцова Е.Ф., Ефремов А.М., Лозинская Н.А.

*Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии, Российской академии наук,
Северный проезд дом 1, г. Черноголовка, Россия, 142432,
vindarvik@gmail.com*

Единственным доказанным способом лечения глаукомы в настоящее время является снижение внутриглазного давления. С этой целью используют ингибиторы карбоангидраз местного применения. Кроме того, ингибиторы карбоангидраз представляют интерес в качестве противоопухолевых, диуретических, противосудорожных, противоэпилептических препаратов и средств против ожирения [1].

В настоящей работе была исследована эстеразная активность карбоангидразы II в ряду впервые синтезированных сульфамидных производных 2-оксиндолов. Также была проведена оценка их антиоксидантной и митопротекторной активностей.

Сульфамидные производные были синтезированы путем конденсации соответствующих изатинов с малоновой или циануксусной кислотами с одновременным декарбоксилированием. Сульфонамидная группа была введена в молекулу оксиндола как в виде дополнительного 4-аминосульфонилбензильного фрагмента, так и непосредственно в ароматическое кольцо оксиндольного цикла.

В ряду исследованных соединений выявлены эффективные ингибиторы карбоангидразы II с IC₅₀ в наномолярном диапазоне, что позволяет предположить возможность их использования в противоглаукомной терапии.

Литература

1. Rauf, A., et al., Carbonic Anhydrase and Urease Inhibitory Potential of Various Plant Phenolics Using in vitro and in silico Methods. *Chem Biodivers*, 2017. **14**(6).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 22-13-00228.

КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ(II) С АЦИЛГИДРАЗОНАМИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Владимирова А.Е.,^{a,б} Матюхина А.К.,^a Шмелев М.А.,^a Зорина-Тихонова Е.Н.,^a Кискин М.А.,^a Еременко И.Л.^a

^aИнститут общей и неорганической химии Российской Академии Наук,
119991, Москва, Ленинский проспект 31,

^бНациональный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,
101000, Москва, ул. Мясницкая, 20
e-mail: alex.vl2634@gmail.com

Ацилгидразоны обладают доказанной биоактивностью, например, антибактериальной, протистоцидной [1]. Известно, что лиганды с ароматическими заместителями эффективнее связываются со структурами клеток [2], поэтому в данной работе были использованы ацилгидразоны с фенильными и пиридилными заместителями. Также, комплексообразование биометалла с биоактивным органическим соединением, расширяет спектр проявляемых свойств и сочетает различные виды активности, способные взаимно усиливать друг друга [3]. Медь(II) – незаменимый элемент для млекопитающих, комплексы на её основе способны проявлять значительное сродство к молекулярным структурам организма [4].

В результате работы была получена серия комплексов Cu(II) с молекулами HL¹, HL², HL³ (рис.1). В случае каждого ацилгидразона показано влияние исходной соли, соотношения реагентов и условий синтеза на структуру полученных комплексов. Например, при использовании ацетата Cu(II) образуются биядерные комплексы, а проведение реакций из нитрата или перхлората Cu(II) приводит к образованию моноядерных комплексов.

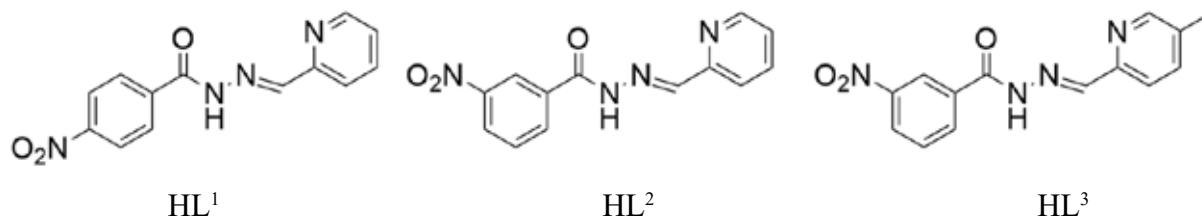


Рисунок 1. Строение ацилгидразонов, используемых в работе

Изучение бактериостатической активности в отношении *Colpoda steinii*, *St. Aureus*, *E. Coli* в условиях *in vitro* показало, что моноядерный комплекс [Cu(EtOH)(L¹)(NO₃)] проявил высокую протистоцидную активность, в восьмикратно превышающую активность препарата против малярии – хлорохина. Для оценки перспектив практического применения в качестве лекарственного препарата данный комплекс исследован на максимально переносимые дозы у лабораторных мышей при внутрибрюшинном введении.

Литература

1. Socea L.-I., Barbuceanu S.-F., Pahontu E.M., Dumitru A.-C., Nitulescu G.M., Sfetea R.C., Apostol T.-V. *Molecules*, 2022, **27**, 8719.
2. Delaney S., Pascaly M., Bhattacharya P.K., Han K., Barton J.K. *Inorg. Chem.*, 2002, **41**, 1966-1974.
3. Jing C., Wang C., Yan K., Zhao K., Sheng G., Qu D., Niu F., Zhu H., You Z. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, **24**, 270-276.
4. Chimmalagi G.H., Kendur U., Patil S.M., Gudasi K.B., Frampton C.S., Budri M.B., Mangannavar C.V., Muchchandi I.S. *Appl. Organomet. Chem.*, 2018, **36**, e4337.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 22-73-10199.

СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИМЕРСОМ С БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗОЙ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОСТИ ДЕЙСТВИЯ

Габдурахманов К.Ф.^а, Шайхутдинова З.М.^{а,б}, Дудников С.А.^а, Васильева О.С.^а,
Маланьева А.Г.^а, Татаринев Д.А.^б, Паширова Т.Н.^{а,б}, Массон П.^а

^аКазанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18

^бИнститут органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр
РАН, Россия 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д.8
e-mail: kamilnewmail@gmail.com

Известно, что бутирилхолинэстераза (BChE) человека показала эффективность в отношении лечения отравлений фосфорорганическими соединениями (ФОС), в качестве стехиометрической «биоловушки» или «bioscavengers» [1]. Одним из основных минусов использования hBChE для лечения от воздействия ФОС является высокая стоимость ввиду необходимости введения высоких доз фермента. Существуют несколько подходов для преодоления существующих ограничений: i) сосредоточен на реактивации введенного фермента *in vivo*, превращая стехиометрический биопоглотитель в псевдокаталитический [2]; ii) создание искусственных мутантных форм BChE, способных каталитически деградировать ФОС. Настоящая работа направлена на применение альтернативного нанотехнологического подхода - создания наноконтейнерных форм BChE – полимерсом для изменения распределения и обеспечения пролонгированности действия BChE в организме. В качестве объектов исследования была использована флуоресцентно-меченная BChE-IRdye800CW. Методом гидратации тонкой пленки были получены полимерсомы в отсутствие и в присутствии BChE. В качестве амфифильных ди- и три-блок-сополимеров был использован полиэтиленгликоль-полисульфид (PEG-PSS) с молекулярными массами 750 и 2000. Проводилось варьирование концентрации BChE (0.13-0.32 мг/мл), тип и концентрация PEG-PSS (0.1-1% масс.). Полимерсомы охарактеризованы методом динамического рассеяния света и просвечивающей электронной микроскопии. Размер (диаметр) полимерсом не изменялся при увеличении концентрации блок-сополимера, но увеличивался от 125 до 160 нм с ростом концентрации BChE. Полимерсомы с BChE представляли собой сферические частицы с диаметром около 200 нм. Эффективность капсулирования и загрузки, найденная методом микроцентрифугирования, составили 94% и 3% соответственно. Оценка проницаемости мембраны полимерсом и активность инкапсулированной BChE с течением времени проводилась с помощью методики Элмана [3]. Установлено, что активность BChE не изменялась при ее инкапсулировании в полимерсомы, однако снижалась с течением времени (1 месяц). Анализ фармакокинетических зависимостей при внутривенном введении BChE и ее инкапсулированной наноформы на мышах CD-1 показал, что в случае полимерсом происходит увеличение стадии биораспределения в 6 раз. Таким образом, полученная инкапсулированная форма BChE пролонгирует распределение BChE в организме.

Литература

1. O. Lockridge. *Pharmacol Ther.* 148, 34-46 (2015)
2. P. Masson, F. Nachon. *J. Neurochem.*, **142**, 26 (2017)
3. G. Ellman et al. *Biochem Pharmacol.*, 88-95 (1961)

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 20-14-00155.

СОЗДАНИЕ СИСТЕМ ИММУНОДЕТЕКЦИИ ТЕТРАЦИКЛИНОВ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА

Гальвидис И.А.,^a Буркин М.А.,^a Суровой Ю.А.,^b Царенко С.В.^b

^a НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, 105064 Москва, Россия

^b ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия

E-mail: galvidis@yandex.ru

Тетрациклины третьего поколения - тигециклин (ТГЦ), эравациклин (ЭРА), омадациклин, современные полусинтетические препараты с расширенным спектром антимикробного действия и с более высокой терапевтической активностью против грам-положительных и грам-отрицательных бактерий. Они преодолевают наиболее распространенные механизмы устойчивости к тетрациклину, включая эффлюксные насосы и защитные рибосомальные белки, поэтому востребованы для лечения инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями.

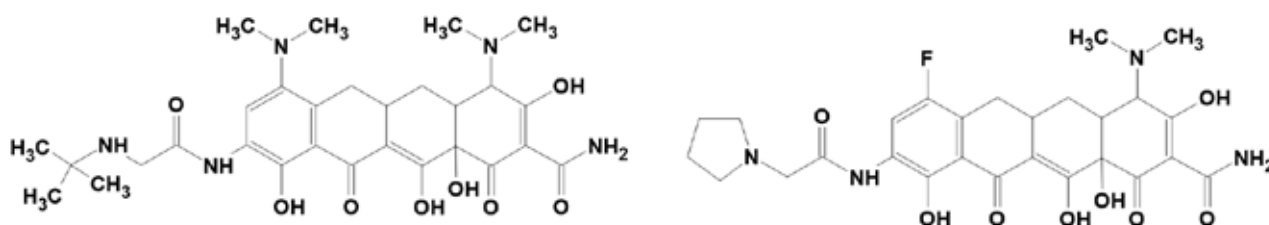


Рисунок 1. Тетрациклины третьего поколения – тигециклин, эравациклин

Изучение фармакокинетики (ФК) новых лекарственных средств и лекарственных форм как в клинических исследованиях, так и у особой категории больных в критическом состоянии обуславливает необходимость создания инструментов для проведения терапевтического лекарственного мониторинга. Для реализации этих целей были разработаны системы иммунодетекции ТГЦ на основе ИФА с использованием группоспецифических и ТГЦ-селективных антител, способных распознавать разные фрагменты ТГЦ (общие тетрациклиновые и индивидуальные эпитопы). Оба анализа продемонстрировали высокую чувствительность (IC_{50}) определения ТГЦ - 0,23 и 1,59 нг/мл, при выявлении аналита 74-102% и были применены для описания ФК ТГЦ у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, осложненном вторичными инфекциями [1].

Конкурентный иммуноанализ ЭРА разработан на основе поликлональных антител к БСА-ЭРА и твердофазного конъюгата антибиотика с желатиной. Полученные иммунореагенты обеспечили селективное определение ЭРА с чувствительностью (IC_{50}) 3,3 нг/мл, пределом обнаружения 0,09 нг/мл и диапазоном измерения 0,27–54 нг/мл. ИФА показал приемлемое выявление ЭРА в клинически значимом диапазоне концентраций 0,1–3,0 мг/л из сыворотки крови кроликов и человека оказалось приемлемым (85-105%). Метод использован для количественного определения концентрации ЭРА в пилотном исследовании ФК на кроликах породы советская шиншилла. Результаты были подтверждены методом ВЭЖХ-МС [2].

Литература

[1]. Galvidis I.A. et al. Tigecycline Immunodetection Using Developed Group-Specific and Selective Antibodies for Drug Monitoring Purposes // Biosensors 2023, 13(3), 343. <https://doi.org/10.3390/bios13030343>

[2]. Galvidis I. A. et al. Production of antibody and development of enzyme-linked immunosorbent assay for therapeutic drug monitoring of eravacycline // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2024, 242, 116033 <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116033>

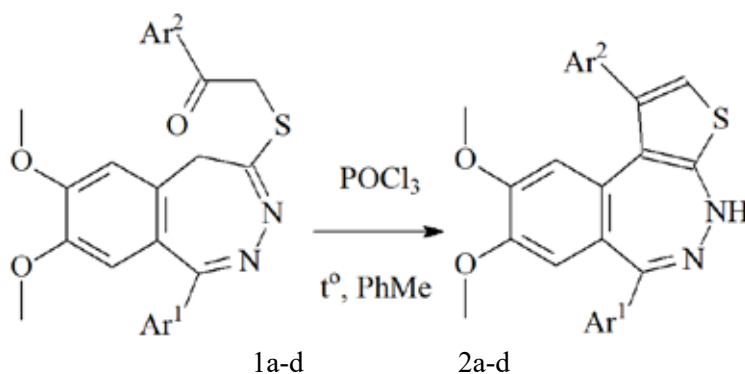
СИНТЕЗ И ОЦЕНКА *IN SILICO* БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Глиняная Н.В., Попов В.Ю., Орлов М.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко»,
283048, Российская Федерация, Донецкая Народная Республика, г.о. Донецкий,
г. Донецк, ул. Розы Люксембург, д. 70,
e-mail: nvg83@mail.ru

Препараты на основе 2,3-бензодиазепина селективно взаимодействуют с АМРА-рецепторами и применяются в медицинской практике в терапии расстройств центральной нервной системы. Существенным преимуществом производных 2,3-бензодиазепинов является наличие транквилизирующей и анксиолитической активности при отсутствии миорелаксирующего и седативного эффектов [1].

Обнаружено, что при нагревании кетонов (1a–d) в присутствии POCl_3 происходит внутримолекулярная циклизация, приводящая к получению тиено[2,3-d][2,3]бензодиазепинов (2a–d) [2].



1, 2 a Ar¹=Ph, Ar²=*p*-Tol, b Ar¹=*p*-Tol, Ar²=Ph, c Ar¹=Ph, Ar²=3,4-(MeO)₂C₆H₃, d Ar¹=*p*-Tol, b Ar²=*p*-Tol.

Оценка *in silico* биологической активности (PASS Online [3]) показала, что соединения (2a-d) с высокой долей вероятности могут выступать ингибиторами путей передачи сигнала (Pa 0,899-0,928), ингибиторами ангиогенеза (Pa 0,849-0,891) и проявлять противоопухолевую активность (Pa 0,752-0,794). Для соединения (2c) прогнозируется минимальный уровень возможных побочных эффектов, таких как язва желудка (Pa=0,317), псевдопорфирия (Pa=0,355) и ряда других с меньшей вероятностью.

Литература

1. Solyom, S., Tarnawa, I. *Current Pharmaceutical Design*, 2002, **8**, 913.
2. Bohdan N.M. [et al.] *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2023, **59** (6/7), 508.
3. Filimonov D.A., Lagunin A.A. [et al.] *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, **50** (3), 444.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, бюджетная тема «Конденсированные гетероциклы – перспективные лиганды АМРА и ТААР рецепторов: синтез, структурная модификация и свойства, № FRES-2023-0003».

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЛЯ КОСТНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Голованова О.А., Цыганова А.А.

*Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского; Омск, Россия:
golovanoa2000@mail.ru*

Известно, что внимание исследователей уделяется новому классу биополимеров – полиэлектролитным комплексам (ПЭК). Часто ПЭК биополимеров обладают физико-химическими и биологическими свойствами, отличными от свойств исходных полимеров. Именно поэтому актуальным и перспективным является изучение их свойств и установление возможности применения подобных комплексов в медицинских целях, в том числе данный подход относится и к созданию композиционных материалов на основе фосфатов кальция и биополимеров, которые способны сочетать в себе универсальные качества костной ткани. В результате исследований будет показана возможность направленного регулирования физико-химических свойств (состав, морфология, резорбция, удельная поверхность и т.д.) композиционных материалов путем варьирования соотношения наполнитель/матрица, температуры сушки и подбором матрицы.

Синтез проводили путем осаждения из водного раствора при температуре 313 К. Осадок получали путем сливания растворов хлорида кальция ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), и двухзамещенного фосфата натрия ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), с предварительно корректируемым значением $\text{pH}=6,5 \pm 0,05$. Процесс осаждения ОКФ проводили в присутствии ионов магния. Сливание растворов проводили при охлаждении для обеспечения наиболее выгодных термодинамических условий. Методика получения композиционного материала на основе смеси фосфатов кальция и смешанного гидрогеля альгинат натрия- гиалуроната натрия заключалась в приготовление смеси 1:1 - 2% водной суспензии альгината натрия и 2% водного геля гиалуроната натрия. В суспензию вводили порошок материал в количестве 10, 30, 50 масс.% и подвергали интенсивному перемешиванию. В работе установлено, что гиалуроновая кислота является совместимой для получения смешанных гидрогелевых систем с альгинатом натрия и не препятствует сшивке альгината натрия ионами кальция в таких системах в широком диапазоне концентраций.

Рентгенофазовый анализ показал, что внедрение наполнителя в матрицу смешанного гидрогеля не изменяет фазовый состав порошкового материала. В композиционных материалах установлено наличие фаз ГА, ОКФ и брушита. Методом ИК-спектроскопии установлено, что полученные композиционные материалы содержат полосы, характерные для фосфатов кальция, гиалуроновой кислоты, альгината натрия. Методом БЭТ установлено, что удельная поверхность композиционного материала, характеризующегося соотношением наполнитель/матрица 10/90, возрастает по сравнению с порошковым материалом от $23 \text{ м}^2/\text{г}$ до $33 \text{ м}^2/\text{г}$, при этом увеличение температуры сушки образца от 25 до 200°C и увеличение наполнителя уменьшает удельную поверхность до $16-17 \text{ м}^2/\text{г}$. Согласно требованиям к композиционным материалам образцы должны иметь развитую пространственную структуру для обеспечения благоприятной среды для образования новой костной ткани, однако, такие композиции не всегда позволяют поместить в дефект кости достаточное количество ФК и легко вымываются, поэтому для значительных дефектов на практике преимущество отдают более плотным образцам.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 075-03-2023).

ВЛИЯНИЕ КОНЬЮГАТОВ ДАУНОРУБИЦИНА С ДЕГИДРОКОСТУСЛАКТОНОМ И ЭПОКСИИЗОАЛАНТОЛАКТОНОМ НА СТРУКТУРНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦИТОСКЕЛЕТА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЛИНИИ A549

Глоба А.А., Семаков А.В., Пухов С.А., Афанасьева С.В., Аникина Л.В.

*Институт физиологически активных веществ ФГБУН Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН, 142432, Российская Федерация, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1
e-mail: globa271194@mail.ru*

Считают, что снижению побочных эффектов и повышению активности антрациклиновых антибиотиков может способствовать их модификация природными соединениями различных классов, например сесквитерпеновыми лактонами с цитотоксическим действием.

Цель данной работы – оценить влияние конъюгатов даунорубицина (DNR) с дегидрокостуслактоном (DNR-SL62) и эпоксиизоалантолактоном (DNR-L04) на структурное состояние цитоскелета опухолевых клеток. Эти конъюгаты были выбраны на основе полученных ранее данных о цитотоксичности, влиянии на клеточный цикл и индукцию апоптоза/некроза для ряда таких производных [1].

Клетки линии A549 обрабатывали соединениями (в дозе 0,4 мкМ, сравнимой со значением IC_{50} для DNR) в течение 24 и 48 часов. Актин окрашивали родамин-фаллоидином и антителами к β -актину, а тубулин – антителами к тубулину. Поскольку актиновый цитоскелет почти всегда находится в динамике, то морфометрически на фотографиях в программе ImageJ 1.5 оценивали параметры, характеризующие его состояние: форму и размер клеток, а также число ядер (цитокinesis).

Методом флуоресцентной микроскопии было установлено, что все исследуемые соединения приводят к нарушению структуры актина: в контроле он находится в виде организованных тяжей, а в экспериментах — в виде светящихся агрегатов или разнонаправленных нитей. Кроме того, в образцах с DNR и DNR-SL-62 появляются небольшие отростчатые клетки (т.е. наблюдается изменение их размера и формы, что согласуется с результатами морфометрии), причем их число составляет почти половину и четверть от всей популяции клеток после 48 часов инкубации с этими соединениями соответственно. В то же время в присутствии конъюгата DNR-L04 фиксируется только увеличение размера клеток, что, возможно, связано с его специфическим действием на актин. Обнаружено также нарушение цитокinesis: так, число многоядерных клеток увеличивается в полтора, два и три раза в случае конъюгатов DNR-SL62, DNR-L04 и DNR соответственно.

Таким образом, исследуемые конъюгаты по-разному влияют на цитоскелет опухолевых клеток.

Литература

1. Pukhov S.A., Semakov A.V., Globa A.A., Anikina L.V., Afanasyeva S.V., Yandulova E.Y., Aleksandrova Y.R., Neganova M.E., Klochkov S.G. *ChemistrySelect*. 2021, 6, 8446.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИФХВ РАН (тема № FFSG-2024-0021). Конъюгаты даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами были синтезированы в рамках проекта РНФ № 19-73-00343.

КОНСЕНСУСНЫЙ ПРОГНОЗ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ *S. AUREUS* ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗАМИНИНДОЛОВ

[Голубева А.В.](#),^a Васильев П.М.,^a Степаненко И.С.,^a Ямашкин С.А.^b

^aВолгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
e-mail: arina_arina_golubeva@mail.ru

^b Мордовский государственный педагогический университет им. М. Е. Евсевьева, 43000, Саранск, ул. Студенческая, 11А

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, глобальная проблема устойчивости микроорганизмов к антибиотикам требует неотложных решений по разработке новых методов борьбы с инфекционными агентами. В контексте данной проблемы производные замещенных бензаминидолов могут являться перспективным классом соединений для поиска новых высокоактивных антибактериальных средств [1].

Целью настоящей работы являлся консенсусный *in silico* прогноз уровня антимикробной активности в отношении *S. aureus* замещенных бензаминидолов.

Для расчёта решающих правил была использована верифицированная база данных по структуре и уровню антимикробной активности в отношении *S. aureus* 3768 известных экспериментально изученных химических соединений. Прогнозируемая выборка включала в себя данные о структуре 40 новых замещенных бензаминидолов.

С применением модуля Testing73 системы IT Microcosm произведена консенсусная оценка по консервативной, рискованной и нормальной стратегиям антимикробной для *S. aureus* активности по уровням high (высокая), high or moderate (выраженная) и active (активно), с последующим объединением и проверкой спектра прогнозных оценок на непротиворечивость [2].

По результатам прогноза 29 из 40 производных замещенных бензаминидолов характеризуются наличием антимикробной активности по отношению к *S. aureus*. Обобщение прогнозных оценок всех стратегий выявило 13 высокоактивных структур, 9 из которых имели полный непротиворечивый спектр первичных прогнозных оценок для уровня high. 15 соединений показали выраженную антимикробную активность. Одно соединение по результатам прогноза проявило низкую активность, а 11 обладали противоречивыми оценками. Таким образом, по итогам консенсусного прогноза 28 соединений из 40 замещенных бензаминидолов должны проявлять высокую или умеренную антимикробную активность в отношении *S. aureus* и могут быть рекомендованы для дальнейшего экспериментального изучения. Расчеты показали, что класс производных бензаминидола является перспективным источником веществ с высокой антимикробной для *S. aureus* активностью.

Литература:

1. Степаненко И.С., Ямашкин С.А., Костина Ю.А., Слостников Е.Д., Батаршева А.А. *Вестник РГМУ*, 2019, 2, 64-71.
2. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A., et al. *In: Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine*, 2014, Dordrecht: Springer, 369-431.

СОЕДИНЕНИЯ РУТЕНИЯ, ЗОЛОТА И ИРИДИЯ С ФОСФИТНЫМИ ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ГЛЮКОЗЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

Гончар М.Р.^{а,б}, Милаева Е.Р.^а, Назаров А.А.^а

^аМосковский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
Ленинские горы, д.1, с. 3, Москва, 119991, Россия,
e-mail: mari.kainas@yandex.ru

^бЗАО НПК «Комбиотех», ул. Миклухо-Маклая 16/10, Москва, 117997, Россия

Поиск альтернативы платины в металлосодержащих противоопухолевых препаратах является одной из значимых задач в современной медицинской химии. Результаты исследований показали, что комплексы золота, рутения и иридия обладают высоким потенциалом для создания новых аналогов противоопухолевых препаратов. Данные металлы не являются биогенными и не вовлекаются в метаболизм, но обладают токсичностью, а кинетика комплексов данных металлов, так же, как и платины, находится во временных рамках клеточного цикла. Фосфорорганические соединения, в свою очередь, представляют собой хорошо известный класс биологически активных молекул, которые применяются в клинической практике против глаукомы, сердечно-сосудистых заболеваний, грибковых и вирусных инфекций.

Целью данной работы является получение соединений Ru(II), Ir(III) и Au(I) с фосфитными лигандами на основе глюкозы, а также изучение их физико-химических и биологических свойств с целью отбора данных комплексов в потенциальные лекарственные препараты. Были получены новые комплексы иридия, золота и рутения с фрагментом биологически активного вещества – бексаротена – и исследованы их антипролиферативная активность и стабильность в водных растворах.

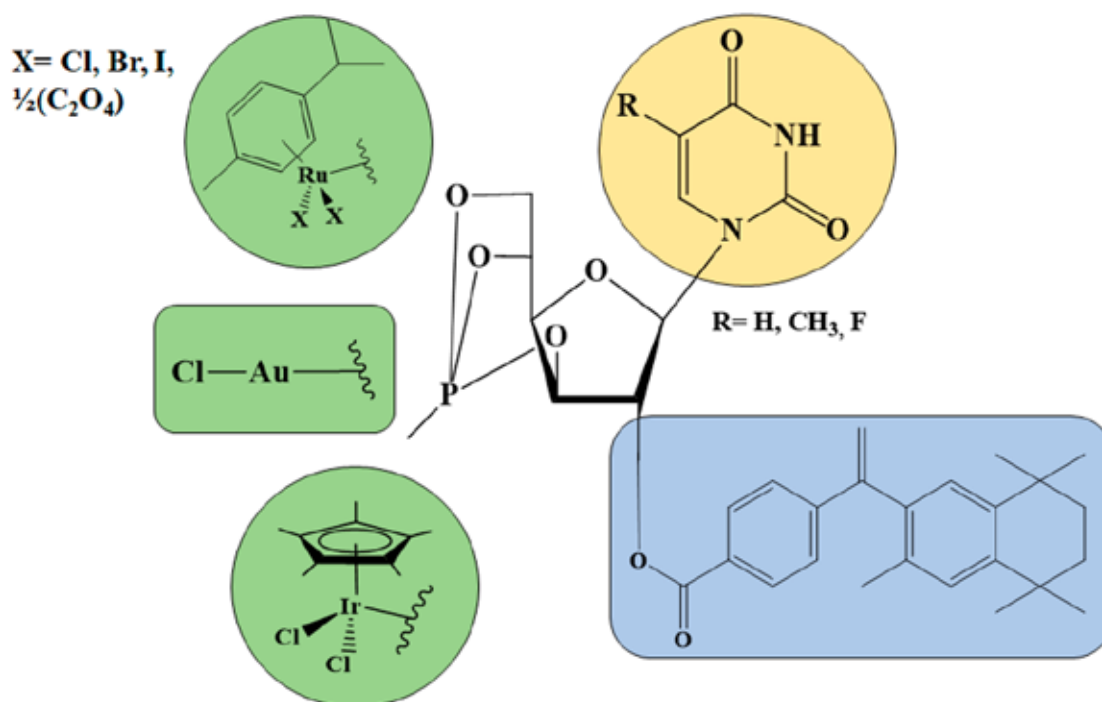


Рисунок 1. Общая схема молекулярного конструирования новых соединений Ru(II), Ir(III) и Au(I)

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ №20-33-90081 и №19-53-12042.

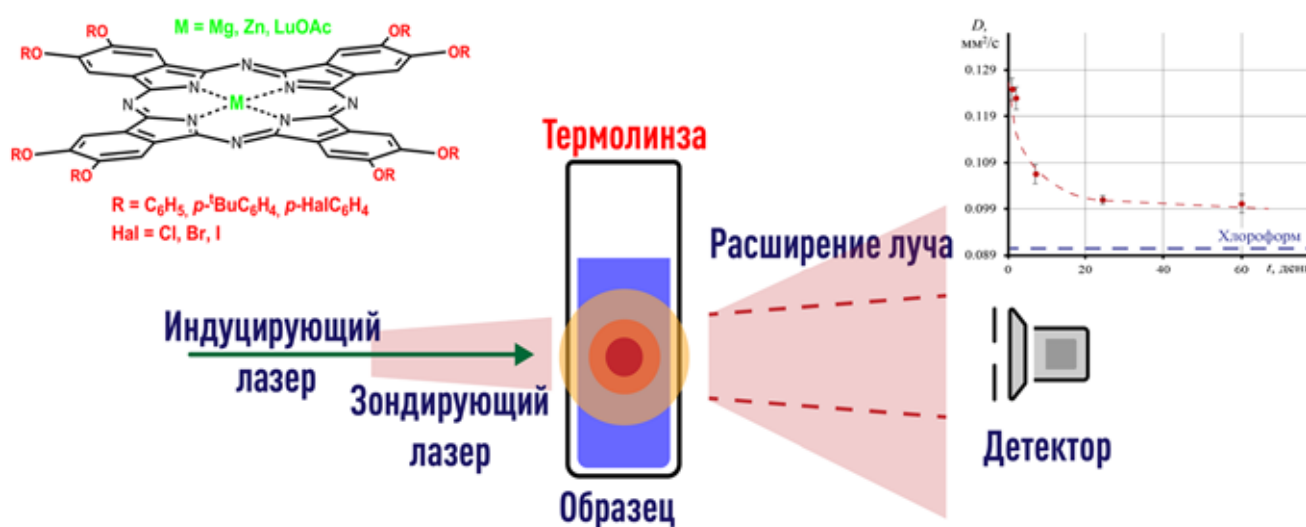
ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ФЕНОКСИЗАМЕЩЕННЫХ ФТАЛОЦИАНИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ: ФОТОХИМИЧЕСКИЕ И ФОТОТЕРМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Горбунова Е.А., Дубинина Т.В., Хабибуллин В.Р., Антоненц А.А., Сыбачин А.В.

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
химический факультет, Москва, Россия,
e-mail: lena.kuzmina94@gmail.com

Получена серия феноксизамещенных фталоцианинов магния, цинка и лютеция. Показана способность целевых соединений генерировать две активные формы кислорода (АФК): синглетный кислород и супероксид анион-радикал. Способность генерировать АФК делает эти соединения перспективными скаффолдами для создания на их основе фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний.

С целью получения водорастворимых форм целевых соединений получены комплексы фталоцианинов с циклодекстринами состава 1:1. Данные солюбилизованные формы продемонстрировали фотодинамический эффект *in vitro* для линий клеток WI38, HCT166, MCF7 и A431. Наибольшую активность показал иод-замещенный комплекс, IC₅₀ после облучения составило 7 мМ. Наличие тяжелого атома (иода) приводит к увеличению заселенности триплетного уровня фотосенсибилизатора и увеличению активности генерации ¹O₂.



С применением термолинзовой спектроскопии исследованы изменения, происходящие под действием излучения лазера для растворов целевых соединений при низких концентрациях (10^{-8} М). Результаты фототермических измерений указывают на продолжительную дезагрегацию и фотоиндуцируемую деградацию. Уменьшение температуропроводности в течении нескольких месяцев указывает на дезагрегацию комплексов фталоцианинов. В свою очередь, снижение фототермического сигнала в течении этого времени подтверждает протекание фотохимических процессов во фталоцианиновом макрокольце.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-73-10076.

ДИЗАЙН СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ КАРБОАНГИДРАЗ СА9 И СА12

Горелова Е.А., Тихонов С.И., Грин М.А.

*МИРЭА – Российский Технологический Университет, Москва, 119454 Россия,
e-mail: gorelowaelizaveta@yandex.ru*

Карбоангидразы – класс ферментов, включающий в себя 14 изоформ, которые катализируют обратимое гидрирование CO_2 : $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$

Карбоангидразы 9 и 12 являются ключевыми цинкосодержащими ферментами, участвующими в процессе онкогенеза. Их избыточная экспрессия приводит к снижению эффекта от химиотерапии и прогрессированию раковых опухолей. Подавление активности данных ферментов поможет в терапии онкологических заболеваний. [1]

Сложность в поиске лекарственных препаратов заключается в сходстве строения между парами карбоангидразам 9 и 1 и карбоангидраз 12 и 2.

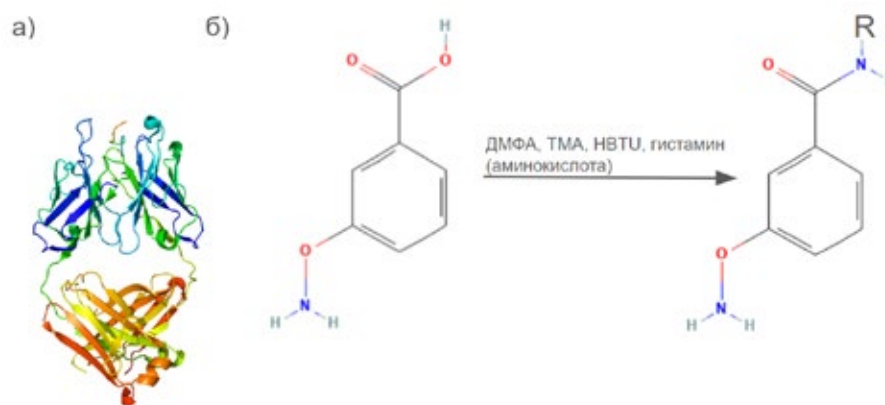


Рис. 1 а) Строение СА9 б) Схема синтеза соединений. R = гистамин, His, Tyr, Trp, Phg

В данной работе методами молекулярного моделирования была предсказана активность производных аминооксианилина и ароматических аминокислот и гистамина в отношении целевых белков, а также произведен синтез лидерного соединения.

Предсказано, что данное вещество ингибирует активность СА9 сильнее, чем СА1. В дальнейшем планируется разработка дизайна и синтез селективного ингибитора и СА9, и СА12. Этого можно добиться увеличением расстояния между ароматическими кольцами молекулы.

Литература

[1] Srishti Singh, Carrie L. Lomelino, Mam Y. Mboge, Susan C. Frost ID and Robert McKenna Cancer Drug Development of Carbonic Anhydrase Inhibitors beyond the Active Site // *Molecules* 2018, 23, 1045; DOI:10.3390/molecules23051045

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего и образования (молодежная лаборатория антимикробной фотодинамической терапии)

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 2

**Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Мирошкина И.А., Цорин И.Б., Гудашева Т.А.,
Крыжановский С.А., Дорофеев В.Л.**

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
125315, Москва, улица Балтийская, 8
e-mail: grigorkevich_os@academpharm.ru

Матриксные металлопротеиназы — это семейство цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать основные белковые компоненты внеклеточного матрикса, который участвует во многих физиологических процессах в организме [1]. Известно более 20-и ММП, среди которых наибольший интерес представляют желатиназы (ММП-2 и ММП-9). Активность ММП-2 и ММП-9 играет важную роль в патологических изменениях тканей сердечно-сосудистой системы, в частности от уровня их активности в ишемизированном миокарде зависит интенсивность раннего постинфарктного ремоделирования сердца [2]. В связи с этим актуальным представляется создание новых селективных ингибиторов ММП-2 и/или ММП-9 и изучение их кардиопротективных эффектов.

С учетом структурных требований к ингибиторам ММП-2 и ММП-9 [3] было сконструировано соединение 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин (АЛ-828). Методом молекулярного докинга с использованием 3D-структур белков ММП-2 (PDB ID: 1HOV) и ММП-9 (PDB ID: 5CUH) на основании величин docking score был подтвержден потенциал АЛ-828 как ингибитора ММП-2 (docking score -9,888) и/или ММП-9 (docking score -6,632).

Соединение АЛ-828 было синтезировано в 3 стадии методами классического органического синтеза в растворе с общим выходом ~ 45%.

С использованием флуорогенного субстрата Mca-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ и рекомбинантной активной ММП-2 человека для АЛ-828 показана ингибирующая активность по отношению к ММП-2 с K_i $4,5 \times 10^{-5}$ М.

В модельных экспериментах воспроизводящих острый инфаркт миокарда (ИМ) у крыс при субхроническом введении (3 дня до ИМ и 7 дней после ИМ) в дозе 30 мг/кг, интрагастрально (*p.o.*) показано, что соединение АЛ-828 достоверно ($p < 0,0001$), практически в 2 раза по сравнению с контролем, уменьшает площадь инфаркта (ПИ) (опыт $3,84 \pm 0,44$ мм² и контроль $8,16 \pm 0,55$ мм²) и достоверно ($p = 0,0041$) увеличивает в 1,3 раза площадь условно-интактного миокарда (опыт $36,25 \pm 1,06$ мм² и контроль $27,40 \pm 1,38$ мм²). Сопоставимую кардиопротективную активность оказывает и эталонный ингибитор ММП-2/-9 – доксициклин (40 мг/кг/сут, *p.o.*).

Таким образом, показано, что оригинальный ингибитор ММП-2 соединение АЛ-828 способствует значительному уменьшению площади ИМ, препятствует развитию раннего постинфарктного ремоделирования и по своей кардиопротективной активности не уступает препарату сравнения, доксициклину.

Литература:

1. Cabral-Pacheco G.A. et al., *Int. J. Mol. Sci.* 2020, **21**, 9739-9793.
2. J. Simova et al., *Folia Biol.* 2013, **59**(5), 181– 187.
3. Verma R.P. et al., *Bioorg. & Med. Chem.* 2007, **5**, 2223-2268.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ IN VITRO ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ 4-ОКСО-4-АРИЛБУТАНОВЫХ КИСЛОТ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ РАЗЛИЧНОГО СТРОЕНИЯ

Гринёв В.С.^{а,б} Скляр А.Е.,^а Лобанкова А.А.,^а Демешко И.А.^а

^аСаратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, 410012, Саратов, улица Астраханская, 83
e-mail: grinevvs@sgu.ru

^бИнститут биохимии и физиологии растений и микроорганизмов
Российской академии наук, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН»
410049, Саратов, проспект Энтузиастов, 13
e-mail: grinev@ibppm.ru

Изучены антибактериальные свойства *in vitro* в отношении штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, установлены МИК и рассчитаны теоретические значения индексов липофильности, растворимости, площади топологической полярной поверхности для ряда продуктов конденсации 4-оксо-4-арилбутановых кислот с алифатическими, ароматическими и алифатико-ароматическими *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами как открытого строения (амиды), так и циклического – би- и трициклы в зависимости от использованного нуклеофила (рис. 1).

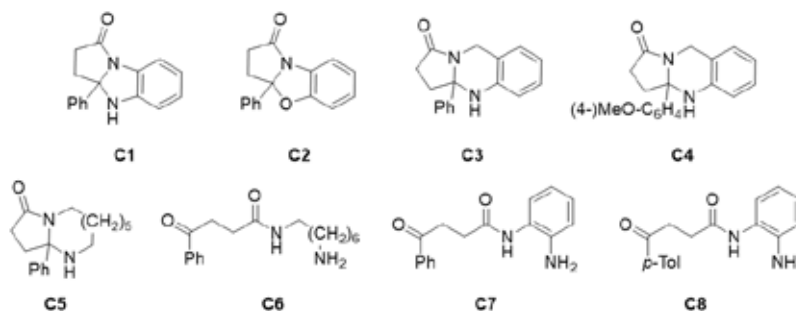


Рисунок 1. Исследованные соединения С1-С8.

Среди синтезированных 3а-фенилтетрагидробензопирроло[1,2-*a*]имидазол-1-она (С1), 3а-фенилдигидробензопирроло[2,1-*b*]оксазол-1-она (С2), фенил- (С3) и 4-метоксифенилтетрагидро[2,1-*b*]хинозалинон-1-она (С4), фенилдекагидропирроло[1,2-*a*][1,3]дiazецин-10(2*H*)-она (С5) и амидов 4-оксобутановых кислот (С6-С8) наибольшую активность в отношении грамположительных бактерий проявили обладающие максимальными в выборке значениями индексов липофильности соединения С2 и С5, а действие последнего сопоставимо с бактерицидным эффектом антибиотиков канамицина и тетрациклина в действующих концентрациях 30 мг/мл на *Staphylococcus aureus* 209Р и *Bacillus cereus* 8035. Теоретические расчеты индексов липофильности и растворимости, а также TPSA с использованием двух хемоинформатических подходов, в целом, согласуются с экспериментальными результатами и позволили объяснить наблюдаемые эффекты и тенденции их изменения у представленных соединений, выявив оптимальные совокупные показатели биодоступности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 24-23-00482.

РАЗРАБОТКА И СРАВНЕНИЕ IN VITRO ПОДХОДОВ ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛИГАНДОВ ТУБУЛИНА

Гудимчук Н.Б.,^{1,2,3} **Анисимов М.Н.**,^{1,2} **Лифшиц И.А.**,¹ **Бойченко М.А.**,¹ **Плодухин А. Ю.**,¹
Шорохов В. В.,¹ **Ратманова Н.К.**,³ **Андреев И.А.**,³ **Иванова О.А.**,¹ **Трушков И.В.**^{3,4}

¹МГУ имени М.В. Ломоносова, эл. почта: gudimchuk.nb@physics.msu.ru

²Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН,

³НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

⁴Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Цитоскелетные белки тубулины, формирующие в клетках динамическую сеть микротрубочек, представляют собой одну из важнейших и наиболее успешных мишеней для химиотерапии рака, поскольку ингибирование полимеризации или деполимеризации тубулинов эффективно блокирует пролиферацию клеток опухолей. Среди клинически одобренных противораковых препаратов, присутствуют лиганды двух сайтов связывания на тубулине (так называемого таксанового сайта и сайта алкалоидов барвинка). Они входят в первую линию химиотерапии для ряда опухолей. Соединения, связывающиеся по другим сайтам на тубулине находятся на разных этапах клинических испытаний. Кроме того, продолжаются поиски новых ингибиторов динамики микротрубочек. Несмотря на развитие вычислительных методов для виртуального скрининга и предсказания параметров связывания новых лигандов с тубулином *in silico*, их точность все еще ограничена, и поэтому верификация соединений в экспериментах *in vitro* является важным этапом разработки новых препаратов. В то же время существующие подходы к *in vitro* исследованию взаимодействия тубулинов с низкомолекулярными лигандами зачастую достаточно трудоемки, дорогостоящи, а также могут обладать рядом дополнительных ограничений. В настоящей работе представлен обзор современных экспериментальных методик исследования активности низкомолекулярных лигандов по отношению к тубулину и дана сравнительная характеристика их достоинств и недостатков. Помимо обсуждения известных методов, мы предлагаем некоторые новые решения, улучшающие точность и информативность существующих подходов благодаря усовершенствованным протоколам, новым флуоресцентным зондам, и др. Для демонстрации результатов работы предложенных усовершенствованных методов приводятся тесты известных лигандов и новых синтетических гетероциклических соединений, таких как 1,5-дизамещенные пирролидин-2-оны, 5-арил-3,3а,4,5-тетрагидропирроло[1,2-а]хинолин-1(2H)-оны.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 21-74-20035). М.Н. Анисимов является стипендиатом Фонда развития теоретической физики и математики "БАЗИС".

ПРИРОДНЫЕ ХЛОРИНЫ С ХЕЛАТИРУЮЩИМИ ФРАГМЕНТАМИ НА ПЕРИФЕРИИ МАКРОЦИКЛА КАК НАПРАВЛЕНИЕ В СОЗДАНИИ НОВЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Демина А.И., Денисова Е.С., Мезенцев И.А., Островерхов П.В., Погорилый В.А., Суворов Н.В., Грин М.А.

*Институт тонких химических технологий, МИРЭА – Российский технологический университет, 119571, Москва, проспект Вернадского, 86
e-mail: d.a.i00@mail.ru*

Радиофармпрепараты используются в ядерной медицине для диагностики и лечения различных онкологических заболеваний. Одним из наиболее важных аспектов радиофармацевтической терапии является молекулярное нацеливание препаратов на опухолевые клетки. Правильный выбор радиофармпрепарата и, следовательно, правильной платформы для доставки может снизить цитотоксическое действие на здоровые ткани и повысить точность диагностических исследований. К тому же использование таргетных радиофармпрепаратов открывает возможности для терапии и диагностики метастазов¹.

Для подобных видов терапии и диагностики необходимо использование радионуклидов. В настоящее время активно внедряются радиофармпрепараты на основе комплексных соединений. Диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА) может выступать в роли хелатора как для терапевтических, так и для диагностических радионуклидов. При этом подобные комплексы обладают более долгим временем циркулирования в крови и большим накоплением в опухолевых тканях.

Также, проводятся множество исследований в области молекулярно-таргетной терапии рака для поиска химических соединений, способных специфически связываться с рядом клеточных мишеней, которые сверхэкспрессируются опухолевыми клетками. Кроме того, весьма привлекательными таргетными молекулами являются хлорины и их производные, способные к неспецифическому накоплению в опухолевых клетках, а также обладающие полезными фотохимическими, фотофизическими и биологическими свойствами, благодаря которым могут использоваться в фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностике².

В данной был получен ряд производных природных хлоринов с ДТПА и ДТПА-подобными фрагментами в качестве хелаторов для радионуклидов. Были получены их металлокомплексы с рением, так как он может выступать в роли модельного металла. Для полученных соединений и их металлокомплексов были изучены спектральные характеристики. Полученные соединения были переданы в Сибирский Государственный Медицинский Университет для изучения комплексообразования с ^{99m}Tc.

Литература

1. Sneddon D., Cornelissen B. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2021, **63**, 152.
2. Dandash F. *Molecules*, 2021, **26**, 1.

Исследование проведено в рамках проекта «Радиофармпрепараты» в рамках реализации Программы стратегического академического лидерства РТУ МИРЭА «Приоритет-2030».

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ БЛИЖНЕГО ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНА ВODIPY ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ИНАКТИВАЦИИ ВИРУСОВ

Денисов В.С.,^{а,б} Красильников М.С.,^{а,б} Никитин Т.Д.,^а Чумаков С.П.,^а Панина И.С.,^а Гвоздев Д.А.,^б Добровицкий М.К.,^{а,б} Мазур Р.В.,^{а,б} Житлов М.Ю.,^{а,б} Коршун В.А.,^а Алфёрова В.А.,^а Устинов А.В.^а

^аИнститут биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Москва, Миклухо-Маклая 16/10, e-mail: v-korshun@yandex.ru

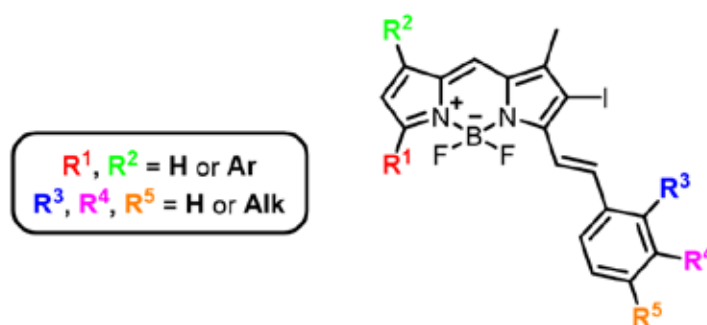
^бХимический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы 1-3

^сБиологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы 1-12

В последнее время активно применяются ароматические флуоресцентные красители для фотодинамической терапии раковых опухолей благодаря своей способности генерировать синглетный кислород и другие его активные формы, увеличивая эффективность лечения. Однако существует менее изученное, но не менее перспективное направление фотодинамической терапии – фотосенсибилизаторы, обладающие и высокой противовирусной активностью.

Механизм действия противовирусной активности также основан на генерации синглетного кислорода, который окисляет липидную оболочку вириона, предотвращая его слияние с здоровой клеткой.¹⁻³ Однако фотодинамическая терапия (ФДТ) ограничена лечением заболеваний, протекающих на поверхности кожи, сетчатке и других легкодоступных тканях из-за проблемы доставки света вглубь организма. Большинство красителей, используемых в ФДТ, поглощают свет с длиной волны не более 600 нм, однако при смещении максимума поглощения до 200 нм, фотосенсибилизатор попадает в так называемое фототерапевтическое окно – ближнюю инфракрасную область, в которой свет способен наиболее глубоко проникать через ткани и, следовательно, возбуждать молекулы красителя. даже внутри организма, что существенно увеличивает возможности его применения.

Одним из перспективных классов фотосенсибилизирующих красителей являются бор-дипиррометеновые красители ВODIPY, в особенности ВODIPY-фотосенсибилизаторы с поглощением ближнего инфракрасного диапазона.⁴ Такие соединения обладают большим коэффициентом экстинкции, максимумом поглощения в области 650–700 нм и низким квантовым выходом флуоресценции.



Литература

1. Chistov et al. *Antivir Res.* **2023**, 209, 105508 [10.1016/j.antiviral.2022.105508]
2. Strakova et al. *Virus Res.* **2023**, 334, 199158 [10.1016/j.virusres.2023.199158]
3. Mikhnovets et al. *Int J Mol Sci* **2023**, 24, 16483 [10.3390/ijms242216483]
4. Mariewskaya et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 24 (1), [10.3390/ijms24010188]

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 23-15-00158.

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ГИДРОКСИАПАТИТА В ГИДРОГЕЛЕВЫХ СРЕДАХ

[Долгова В.К.](#), Гопин А.В., Черных И.Н., Николаев А.Л.

*Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Россия,
e-mail varya.dolgova@mail.ru*

Гидроксиапатит находит широкое применение в медицине, так как обладает такими качествами как биоактивность и биосовместимость. Однако для некоторых медицинских применений требуется модификация его механических свойств. Поэтому, например, в костной хирургии или радиоэмболизации предпочтительнее использовать содержащие гидроксиапатит композиты на основе различных гидрогелей.

В настоящей работе ферментативным методом были синтезированы образцы гидроксиапатита и различные гидрогели, модифицированные гидроксиапатитом. Были получены композиты гидрогель/гидроксиапатит на основе 4 модельных гидрогелей: агарозы, альгината кальция, желатины и полиакриламида. Синтез гидроксиапатита проводили ферментативным методом. В его основе лежит гидролиз глицерофосфата в присутствии щелочной фосфатазы с последующим формированием твердой фазы осадка гидроксиапатита в присутствии ионов кальция. Гидрогели с иммобилизованным ферментом помещали в раствор, содержащий глицерофосфат кальция для получения композитов.

Ферментативный гидроксиапатит и гидрогелевые композиты были охарактеризованы методами трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии, низкотемпературной адсорбции азота, рентгенофазового анализа, ИК- и КР-спектроскопии. По данным рентгенофазового анализа частицы, осаждаемые из растворов, аморфны на начальных этапах синтеза, затем степень их кристалличности существенно возрастает. На конечных этапах синтеза происходит формирование частично аморфизованного гидроксиапатита с примесью других фосфатов кальция. Как в растворах, так и в гидрогелях происходит образование сферических агрегатов нанокристаллов. Было показано, что локализация образующейся твердой фазы в композитах зависит от природы геля и концентрации щелочной фосфатазы в нем. В случае гидрогеля полиакриламида с концентрацией фосфатазы 5 мкг/мл образование осадка произошло только на периферии образца. Снижение концентрации фосфатазы до 0.5 мкг/мл приводит к более равномерному распределению твердой фазы внутри геля, хотя и в данном случае основная часть осадка локализована на периферии образца. Форма частиц во всех случаях близка к сферической. Средний размер частиц составляет 0.98 мкм в случае агарозного гидрогеля и 1.74 мкм в случае альгинатного гидрогеля, в то время как средний размер частиц, полученных вне гидрогелевой среды достигает 2.71 мкм. Для всех образцов наблюдается ярко выраженный рельеф поверхности, что может дополнительно свидетельствовать о кристалличности образцов. Присутствуют частицы с крупными полостями, что, возможно, указывает на перекристаллизацию аморфных фосфатов кальция в нанокристаллический гидроксиапатит в процессе синтеза.

Таким образом, были выбраны условия и проведён синтез гидроксиапатита ферментативным гидролизом в различных гидрогелях. Установлено, что локализация образующейся твердой фазы зависит от природы геля и концентрации щелочной фосфатазы в нем.

КАРБОЦИАНИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ КОВАЛЕНТНО СВЯЗАННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КОНЬЮГАТОВ С ЦЕЛЬЮ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ

Дорошенко И.А.,^a Шмычков Н.В.,^a Поповичива К.А.,^a Зык Н.Ю.,^a Успенская А.А.,^a
Мачулкин А.Э.,^{a,b} Подругина Т.А.^a

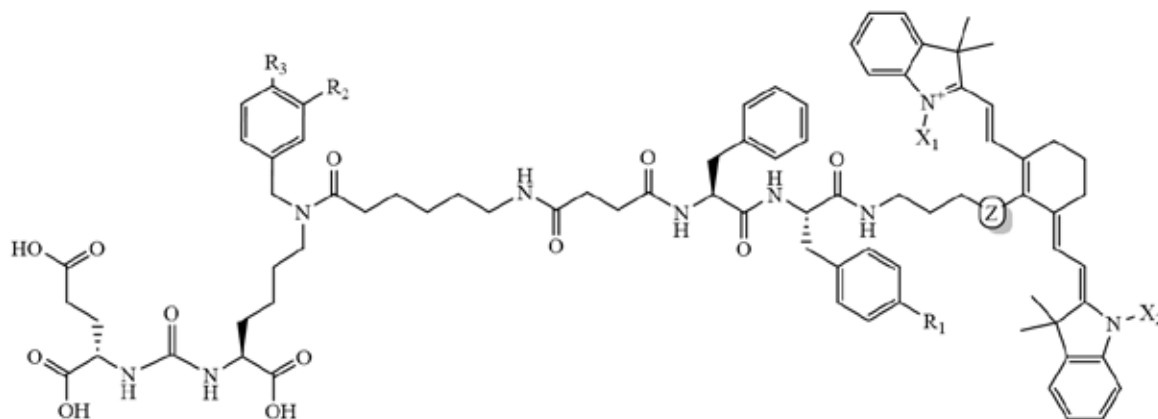
^aХимический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

e-mail: doroshenkoiran@gmail.com

^bРоссийский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Современный уровень исследования процессов, происходящих в живых системах, требует эффективного мониторинга изменений в режиме реального времени. Карбоцианиновые красители являются перспективными молекулами для отслеживания процессов в клетках в медицинских и биологических исследованиях. За счет возможности функционализации структуры красителей, стало возможным изменять фотофизические свойства конъюгатов на их основе, тем самым обеспечивая эффективность и селективность взаимодействия с исследуемыми объектами [1-3].

В рамках данного исследования был выполнен синтез функционально замещенных карбоцианинов, модифицированных за счет варьирования длины сопряженной системы, заместителей при кватернизированном атоме азота и по мезо-положению полиметиновой цепи. Был разработан оптимальный путь синтеза ковалентных конъюгатов с ПСМА-лигандами, включающий использование различных методов связывания.



Литература

- Doroshenko I.A., Aminulla K.G., Azev V.N., Kulinich T.M., Vasilichin V.A., Shtil A.A., Podrugina T.A. *Mendeleev Communications*, **2021**, Vol. 31, No. 5, P. 615–617.
- Veryutin D.A., Doroshenko I.A., Martynova E.A., Sapozhnikova K.A., Svirshchevskaya E.V., Shibaeva A.V., Markova A.A., Chistov A.A., Borisova N.E., Shuvalov M.V., Korshun V.A., Alferova V.A., Podrugina T.A. *Biochimie*, **2022**, Vol. 206, P. 12–23.
- Machulkin A.E., Shafikov R.R., Uspenskaya A.A., et al. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2021**, Vol. 64, Iss. 8, P. 4532–4552.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-23-00297, <https://rscf.ru/project/23-23-00297/>.

ПЕРВИЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ АСТРОЦИТОВ МЫШЕЙ КАК МОДЕЛЬ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО СКРИНИНГА НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ

Дубровская Е.С., Лапшина М.А., Устюгов А.А.

*Институт физиологически активных веществ ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, 142432, Черноголовка, Северный проезд, 1,
e-mail: dubrovskaya@ipac.ac.ru*

Астроциты выполняют разнообразные функции в нервной ткани как в норме, так и при патологии. Реактивность астроцитов (или астроглиоз) является отличительной чертой нейровоспаления, которое возникает почти при любом нейродегенеративном заболевании [1]. Отличительным признаком любого хронического нейровоспаления является гипертрофия астроцитов, находящихся в непосредственной близости от амилоидных отложений, которые являются фактором, запускающим реактивность астроцитов, в результате чего они продуцируют и/или высвобождают ряд медиаторов воспаления, включая цитокины (TNF α , TGF β , IK-1 β , IL-6 и INF γ), хемокины (MIP-1 α , CXCL10, CCL5), факторы комплемента (C3, C5-C9) [2]. Известно, что для нейропротекторного действия мемантина характерен астроцитоз и повышение экспрессии белка S100B и GFAP, а рилузол действует через стимуляцию нейротрофических факторов в культуре астроцитов, подавляя астроглиоз [3]. Можно ли на такой сложной модели, включающей множество взаимодействий между нейронами и астроцитами, провести предварительный отбор нейропротекторных препаратов по самой простой оценке реактивности астроцитов – стимуляции пролиферации?

В этой работе мы провели скрининг известных нейропротекторных соединений, таких, как, Амантадин, Мемантин, Эдаравон, Димебон, Рилузол, на двух моделях первичной культуры астроцитов мышей CD1 (дикий тип) и 3xFAD (синаптическая дисфункция при накоплении амилоидных отложений при болезни Альцгеймера). Мы обнаружили, что эти вещества по-разному влияют на пролиферацию астроцитов этих культур. На астроцитах дикого типа не наблюдали стимуляции пролиферации в случае Эдаравона, Димебона и Рилузола. В то же время для Мемантина и Амантадина наблюдали небольшой достоверный эффект. На культуре 3xFAD пролиферация астроцитов под действием Мемантина существенно возрастала. Этот эффект еще более усиливался в условиях окислительного стресса при действии пероксида. Аналогично, нами было проведено исследование для новых соединений, которые показали значительную стимуляцию пролиферации, превышающую таковую у модельных соединений. С помощью специфических антител на β -амилоид мы показали, что в астроцитах мышей 3xFAD содержится значительное количество отложений амилоида, который приводит астроциты в реактивное состояние. Учитывая сложность модели отбора препаратов, требуются дальнейшие исследования [4].

Литература

1. Brittni R. Pricea, Lance A. Johnson, Ageing Res Rev. 2021; **68**: 101335.
2. Xi Chen, Zhaojin Li, Yong Cheng, Elissavet Kardami, Y. Peng, Frontiers in Molecular Neuroscience, 2020, **12**, 328.
3. Vitor Rocco Torrez at all, Neuroscience Letters, 2019, **696**, 179
4. Amit Kumar at all, Journal of Neurochemistry, 2023, **164**, 309

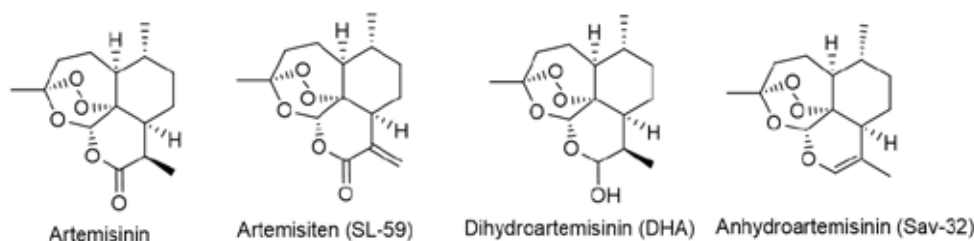
СТИМУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ АСТРОЦИТОВ ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУР МЫШЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АРТЕМИЗИНИНА И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Дубровская Е.С., Семаков А.В., Лапшина М.А.

*Институт физиологически активных веществ ФИЦ Проблем химической физики
и медицинской химии РАН, 142432, Черноголовка, Северный проезд, 1,
e-mail: dubrovskaya@ipac.ac.ru*

Как известно, астроциты регулируют жизнедеятельность нейронов как в норме, так и при патологии. Следовательно, модифицируя активность астроцитов, можно влиять на течение и исход патологических процессов.

Артемизинин – сесквитерпеновый лактон, выделенный из надземной части полыни однолетней (*Artemisia annua L.*), является успешным препаратом для лечения малярии. На его основе получены родственные по структуре соединения с пероксидным мостиком, характерным для этой группы веществ: артемизитен (SL-59), дигидроартемизинин (DHA) и ангидроартемизинин (Sav-32).



В данной работе с помощью МТТ-теста исследовали действие артемизинина и родственных соединений на пролиферацию клеток на двух моделях первичной культуры астроцитов: мышей дикого типа CD1 и мышей 3xFAD (синаптическая дисфункция при накоплении амилоидных отложений при болезни Альцгеймера). В экспериментах использовали культуры астроцитов 2 и 3 пассажей, которые предварительно проверяли на маркеры GFAP и NeuN, для подтверждения наличия астроцитов и отсутствия нейронов, соответственно.

Мы показали, что при обработке астроцитов исследуемыми соединениями в концентрации 1 мкМ за 48 часов только для артемизитена (SL-59) наблюдается стимуляция пролиферации и на культуре 3xFAD (до 149±1%), и на культуре астроцитов CD1 (до 139%±5). Артемизинин и два его производных - DHA и Sav-32 - не влияли на стимуляцию пролиферации на культуре астроцитов CD1. Однако, на культуре астроцитов мышей 3xFAD артемизинин и DHA при концентрации 3 мкМ показали небольшую стимуляцию: 120±2% и 122±5 % соответственно.

Мы показали, что астроциты 3xFAD содержат амилоидные отложения, которые приводят их в состояние астроглиолиза. Известно, что это состояние, в частности, характеризуется нейровоспалением. Можно предположить, что артемизинин и некоторые его производные способны влиять на функциональное состояние астроцитов этих мышей, что требует дальнейших исследований.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИФВ РАН 2024 года (темы № FFSG-2024-0020; FFSG-2024-0021).

СИНТЕЗ БИОКАТАЛИТИЧЕСКИХ НАНОРЕАКТОРОВ – ПОЛИМЕРСОМ С ФОСФОТРИЭСТЕРАЗОЙ ИЗ ГИПЕРТЕРМОФИЛЬНЫХ АРХЕЙ *SACCHAROLOBUS SOLFATARICUS* ДЛЯ РАЗЛОЖЕНИЯ ФОС *IN VIVO*

Дудников С.А.^а, Габдурахманов К.Ф.^а, Шайхутдинова З.М.^{а,б}, Маланьева А.Г.^а,
Васильева О.С.^а, Татаринев Д.А.^б, Паширова Т.Н.^{а,б}, Массон П.^а

^а Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Казань, Кремлевская, 18

^б Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,
420088, Казань, Академика Арбузова, 8
e-mail: sdudnikof@yandex.ru

Фосфорорганические соединения (ФОС) представляют собой серьезную проблему, так по данным ВОЗ ежегодно в мире умирают более 100 000 человек от спровоцированного или случайного отравления ФОС [1]. Токсичность ФОС возникает в результате необратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы, вызывая серьезный холинергический синдром. Терапия в оказании медицинской помощи пораженными ФОС все еще несовершенна, в связи с чем необходимы новые эффективные терапевтические системы. Улучшить медицинские контрмеры возможно с помощью каталитических «биоловешек» или «биоскавенджеров» (ферменты, каталитические антитела), способные нейтрализовать ФОС в кровотоке прежде, чем токсины достигнут своих мишеней [2]. В качестве «биоловешек» в работе была исследована фосфотриэстераза из гипертермофильных архей *Saccharolobus solfataricus* (PTE), обладающая высокой скоростью разложения ФОС, в частности параоксона (POX, $k_{cat}/K_m = 1 \cdot 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$) [3]. Цель работы нашей группы, используя нанотехнологический подход, способы и методы супрамолекулярной химии - создание наночастиц с ферментами для нейтрализации токсинов *in vivo* [4]. Наночастицы обеспечивают повышение стабильности, уклонение от иммунного ответа, пролонгированность действия ферментов. Способом гидратации тонкой пленки были синтезированы полимерсомы на основе амфифильного диблоксополимера полиэтиленгликоль-полисульфид (M_w=750). Методом динамического рассеяния света (ДРС) установлено, что размер (диаметр, нм) полимерсом составляет 136±8 нм (PDI = 0.15), дзета-потенциал - -6.5±0.4 мВ. Низкая полидисперсность полимерсом свидетельствует о монодисперсности полимерсом. Увеличение температуры от 15 до 55 °С приводило к росту размеров от 132 до 164 нм. Размер полимерсом увеличивался до 162 нм (PDI=0.17) при инкапсулировании PTE в полимерсомы, дзета потенциал частиц не изменялся. Эффективность капсулирования и загрузки составляет 87% и 15% соответственно. Полимерсомы были стабильными в течении 2 месяцев. Методом просвечивающей микроскопии обнаружено, что в случае пустых и загруженных ферментом нанореакторов наблюдается сферическая морфология наночастиц. Проницаемость мембраны нанореактора была оценена с помощью техники анализа высвобождения продукта реакции нейтрализации POX - п-нитрофенола (pNp) при диализе в условиях *in vitro* (Трис-буфер (10 мМ), pH=7.4, 37°C). Установлено, что оболочка нанореактора проницаема для pNp. При тестировании биокаталитических нанореакторов в условиях *in vitro* и *in vivo* обнаружена высокая каталитическая и протективная активность. Внутривенное введение нанореакторов мышам CD-1 как с профилактической, так и с лечебной целью приводило к сдвигу ЛД₅₀ POX до 12.4×ЛД₅₀ и 7.2×ЛД₅₀ соответственно.

Литература

1. M. Eddleston. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 59, 341 (2019)
2. P. Masson, F. Nachon. J. Neurochem., 142, 26 (2017).
3. L. Poirier et al., Environ. Sci. Pol-lut. Res. Int., 28, 25081 (2021)
4. T. Pashirova et al., ACS Appl. Mater. Interfaces, 14, 19241 (2022)

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект РФФ 20-14-00155.

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО УХОДА ЗА КОЖЕЙ С ЛЕГКОЙ ФОРМОЙ АКНЕ

Елина Н.А., Дьячкова М.Л.

ООО «Эстилаб Рус»,
111033, Москва, ул. Золоторожский Вал, д.11, стр.21, этаж 1, блок II, офис 139,
e-mail: n.elina@estinity-lab.ru

В настоящее время акне является одним из самых распространенных хронических заболеваний кожи, в патогенезе которого выделяют 4 звена: 1) гипертрофия сальных желез и повышение продукции себума; 2) фолликулярный гиперкератоз; 3) бактериальный фактор; 4) нарушение микробиома и воспаление¹. Акне сопровождается образованием комедонов, красных папул, а отсутствие должного ухода приводит к образованию рубцов на коже. Комплексное лечение акне с интеграцией специальной косметики в терапевтическую схему ведения больного, ускоряют лечение и снижают риски возникновения постакне.

Разработка композиций для комплексного ухода за кожей, склонной к акне, является перспективным направлением, при этом очень важна стратегия разработки готового продукта, позволяющая эффективно воздействовать на несколько звеньев патогенеза акне, исключая нежелательные эффекты, которые могут быть спровоцированы функциональными и активными ингредиентами². Косметическая продукция представляет собой сложные многокомпонентные смеси, свойства которой в первую очередь определяются входящими активными компонентами и ее органолептическими характеристиками.

В результате проведенной работы был разработан набор косметических средств ICON SKIN (серия RE:PRO-GRAM) с разным содержанием активных компонентов, а также разработана стратегия ухода за проблемной жирной и комбинированной кожей, склонной к проявлению акне. Комплекс рецептур включает в себя: энзимную пудру для умывания, пилинг, очищающую маску, энзимную эмульсию, тоник, крем и ночную сыворотку. Использование в составе большинства косметических средств нордигидрогваяретовой и олеаноловой кислот, позволяет подавлять жизнедеятельность бактерий, провоцирующих акне, устраняет гиперсеборею (ингибирует 5 α -редуктазу) и гиперкератоз, снимает воспаление, что помогает эффективно устранить проявление акне на всех уровнях. Были исследованы физико-химические и органолептические показатели разработанных рецептур, подтверждены их термическая и коллоидная стабильности.

В отношении каждого из косметических продуктов, а также в отношении всего комплекса были проведены исследования для определения их влияния на состояние кожи при акне. Эффективность оценивалась в ходе 60-дневного открытого клинического проспективного сравнительного контролируемого исследования на группе добровольцев из 20 человек (с комедональной формой и с папуло-пустулезной формой легкой степени). У всех добровольцев отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности салоотделения, а также в виде уменьшения количества воспалительных элементов (папуло-пустулезных и комедонов). Выявлено значительное улучшение состояния кожи у 80% добровольцев с комедональной формой и у 50% добровольцев с папуло-пустулезной формой акне.

Проведенные испытания позволили установить комбинацию функциональных и активных ингредиентов для разработки рецептур, обладающих выраженным косметическим эффектом. Состав средств позволяет использовать их не только при лечении акне легкой степени, но и в качестве поддерживающей терапии.

Литература

1. Liu PF, Hsieh YD, Lin YC, Two A, Shu CW, Huang CM. *Curr Drug Metab*, 2015, **16**(4), 245-54.
2. Mohiuddin AK. *Clin Res Dermatol Open Access*, 2019, **6** (2), 1-34.

СИНТЕЗ 4-[4-(ГЕТ)АРИЛФЕНИЛГИДРАЗНИЛИДЕН] ПИРАЗОЛ-3-ОНОВ С ПРОТИВОГОНОРЕЙНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Елькина Н.А.^а, Щегольков Е.В.^а, Бургарт Я.В.^а,
Герасимова Н.А.^б, Евстигнеева Н. П.^б, Салоутин В.И.^а

^аИнститут органического синтеза им. И. Я. Постовского, УрО РАН, 620990, Россия,
г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая 20/22.

^бУральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Россия,,
620076 Екатеринбург, ул. Щербакова, 8
E-mail: natali741258@mail.ru

Глобальные проблемы антибиотикорезистентности возбудителя бактериальных инфекций рода *N. gonorrhoeae*, обладающего способностью к формированию вторичной устойчивости к известным антибактериальным препаратам, определяют необходимость поиска новых химических соединений с антигонорейным действием.

В докладе обсуждается возможность использования 4-арилгидразинилиденпиразол-3-онов для создания противогонорейных агентов, поскольку недавно нами было найдено, что их производные способны ингибировать рост бактерий *N. gonorrhoeae* при МИК 0.9 мкг/мл [1]. В этой работе модификация 4-арилгидразинилиден-3-онов выполнена с помощью реакций кросс-сочетания Сузуки. Показано, что 4-бром- и 4-йодфенилгидразинилиденпиразолы **1** вступают в реакции кросс-сочетания с (гет)арилбороновыми кислотами под действием тетраакс(трифенилфосфин)палладия в присутствии K_2CO_3 , в результате чего получен ряд 4-[(гет)арилфенилгидразинилиден]-пиразол-3-онов **2**, которые по данным РСА (рис. 1), ИК и ЯМР спектроскопии существуют в *Z*-изомерной форме, стабилизированной внутримолекулярной H-связью.

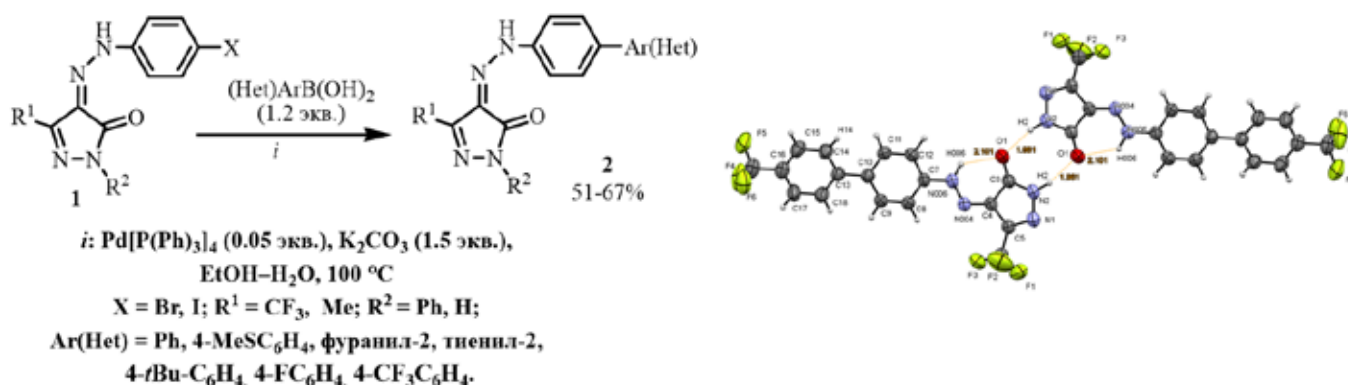


Рисунок 1. Общий вид молекулы соединения **2** (Ar = 4-CF₃C₆H₄, R¹ = Ph, R² = CF₃) по данным РСА

Биологическое тестирование показало, что полученные соединения обладают антибактериальной активностью в отношении контрольного штамма *N. gonorrhoeae* с МИК в интервале 0.24–125 мкг/мл. Для соединений лидеров исследована активность в отношении клинического штамма *N. gonorrhoeae* ATCC 49226/NCTC 12700 (CTXS) с МИК 0.24–1.95 мкг/мл и клинического изолята *N. gonorrhoeae* (CTXR) с МИК 0.24–0.49 мкг/мл. Помимо этого, для ряда соединений найдена умеренная антимикотическая активность.

Литература:

1. Burgart Y.V., Elkina N.A., Shchegolkov E.V., et al. *Molecules*, 2023, **28** (59), 1–41.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 24-13-00427.

ТИОКАРБОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ И ИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ

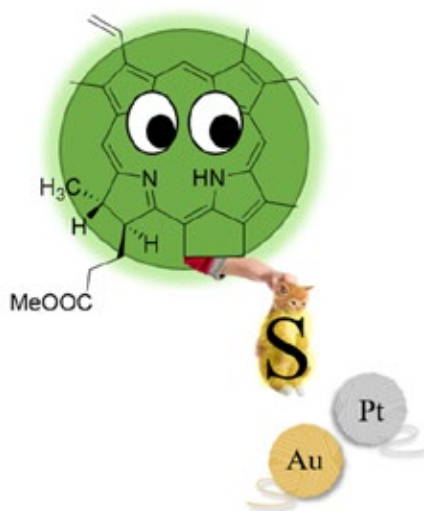
Ефимова В.И., Погорилый В.А., Картава Ю.С., Островерхов П.В., Тихонов С.И., Грин М.А.

*Кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Преображенского Н.А. Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования “МИРЭА – Российский технологический университет” (РТУ МИРЭА), 119571, г. Москва, пр. Вернадского, д. 86.
E-mail: efivaleria@yandex.ru*

Фотодинамическая терапия ФДТ включает в себя применение фотосенсибилизатора (ФС) и облучение его лазерным светом определенной длины волны, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК). Так как ФС являются основными компонентами ФДТ, их модификация является одной из наиболее важных задач для улучшения их фотофизических и биохимических свойств.

Структура природных хлоринов позволяет проводить их модернизацию путем введения на периферию макроцикла различных гетероатомов. Одним из наиболее удобных фотосенсибилизаторов для введения гетероатомов является пиррофеофорбид *a*, однако, он имеет относительно невысокий максимум поглощения. Для увеличения максимума поглощения и, следовательно, увеличения проникновения света в глубоколежащие опухолевые ткани было синтезировано тиокарбонильное соединение, сместившее максимум поглощения на 40 нм.

Однако тиокетонная функциональная группа подвергается гидролизу в физиологических условиях, поэтому необходима модификация высокореакционноспособной тиокетонной функциональной группы для увеличения её стабильности. Одним из возможных путей модификации является создание металлокомплексов на основе платины или золота на периферии макроцикла, за счет образования связи с атомом серы. Данная модификация позволяет создавать препараты для комбинации ФДТ и химиотерапии.



Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (гос.задание FSFZ-2023-0004);

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ОКСИНДОЛА С СУЛЬФОАМИДНЫМ ФРАГМЕНТОМ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Ефремов А.М.^а, Бухаловский Ф.Г.^а, Безнос О.В.^б, Шевцова Е.Ф.^с, Лозинская Н.А.^а

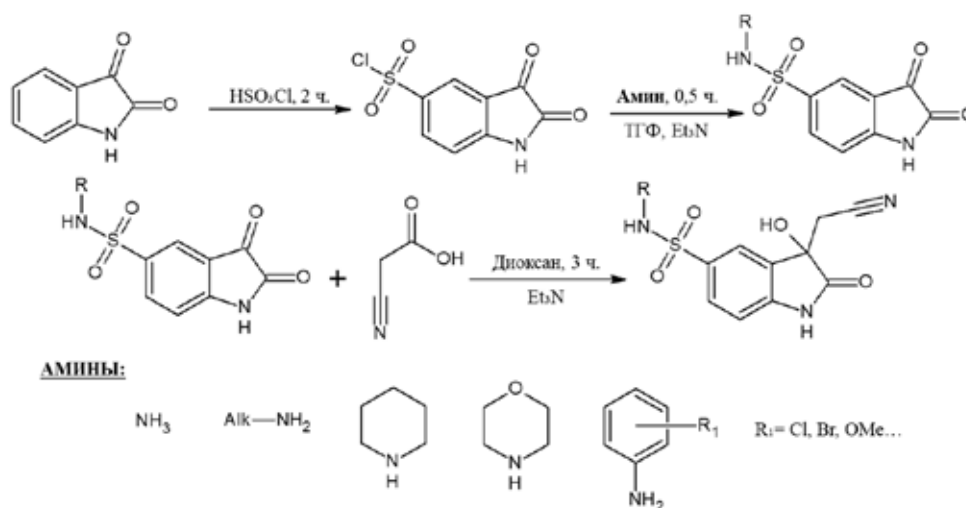
^аМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991,
e-mail: sash-ka.e@yandex.ru

^бФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская 14/19, 105062

^сФГБУН ФИЦ ПХФ и МХ «Институт физиологически активных веществ» РАН,
Россия, г. Черноголовка, Северный пр-д, д. 1, 142432

В последнее время внимание научного сообщества все чаще привлекает 2-оксиндольный скаффолд, так как он легко поддается модификациям и является основой многих природных соединений и представленных на рынке лекарственных препаратов. Также в литературе имеются примеры, демонстрирующие, что введение в 2-оксиндол сульфонамидного фрагмента может не только увеличить растворимость конечного соединения, но и повысить его биологическую активность [1].

Ранее в нашей лаборатории было проведено исследование, показавшее, что 3-гидрокси-2-оксиндолы с электроноакцепторными группами в третьем положении оксиндольного цикла проявляют выраженную антиглаукомную активность [2]. В данной работе была проведена модификация пятого положения оксиндольного цикла. Введение сульфонамидного фрагмента положительно сказалось не только на растворимости соединений в воде, но и на их биологической активности. Антиглаукомные свойства 5-сульфонамид-2-оксиндолов были протестированы *in vivo* на нормотензивных кроликах и *in vitro* на ферменте карбоангидраза II, ассоциированным с глаукомой.



Литература

1. Ahmed M. Sh. El-Sharief et al., *Bioorg. Chem.*, **2019**, 85, 399-412.
2. А.М. Efremov, О.В. Beznos, R.O. Eremeev et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, 24, 6, 5101.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-13-00228.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ПРИРОДНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ – ГИПЕРИЦИНА И ПСЕВДОГИПЕРИЦИНА

Житлов М.Ю.,^а Мазур Р.В.,^{а,б} Никитин Т.Д.,^а Красильников М.С.,^{а,б} Алферова В.А.,^а Коршун В.А.^а

^аИнститут биоорганической химии им М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, 117997, Москва, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10

^бХимический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы 1-3
e-mail: droplbox38@gmail.com

Фотогенераторы синглетного кислорода проявляют выраженную активность против оболочечных вирусов. Механизм действия таких соединений основан на повреждении липидной оболочки вириона, что делает их неспособными к слиянию с мембраной клетки-хозяина [1-3]. Липидная оболочка вириона не кодируется в вирусном геноме, что делает ее привлекательной мишенью, не подверженной мутационной изменчивости вирусов. Для терапии возникающих вирусных инфекций одной из наиболее успешных стратегий является перепрофилирование известных препаратов, поэтому широкий спектр активности фотосенсибилизаторов делает их перспективной основой для разработки лекарств.

Гиперицин и псевдогиперицин (Рисунок 1) являются природными полиароматическими соединениями с выраженными противовирусными свойствами [4,5]. Механизм их противовирусной активности до конца не определен, однако в литературе описана их способность к генерации синглетного кислорода, в том числе в водных средах [6].

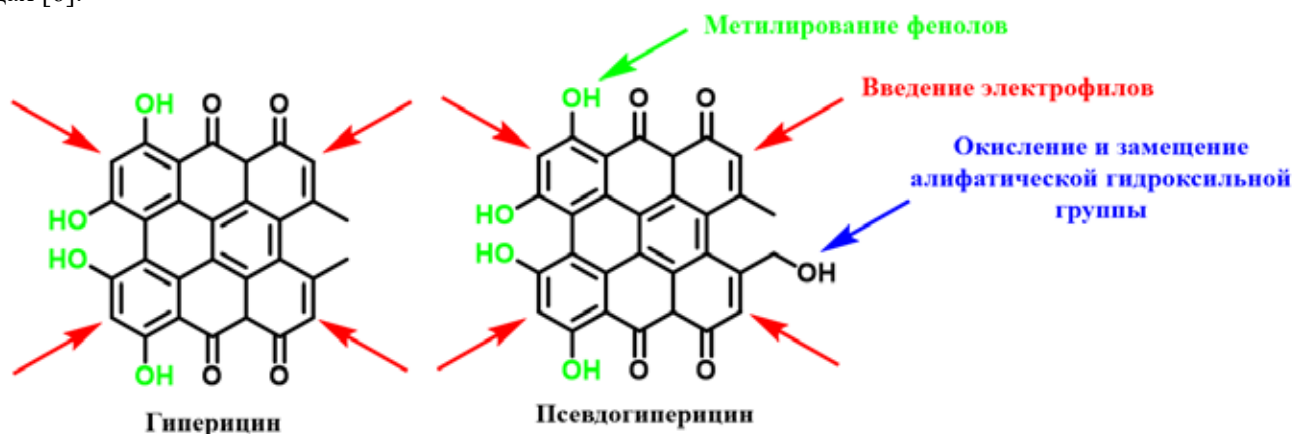


Рисунок 1. Структуры гиперическогоина и псевдогиперическогоина, стратегии их полусинтетической модификации.

Получение производных этих природных соединений с повышенным сродством к липидным оболочкам представляет интерес, однако введение заместителей в эти молекулы является сложной задачей. В рамках этого исследования мы изучали реакционную способность гиперическогоина и псевдогиперическогоина и возможность получения на их основе серий противовирусных соединений.

Литература

1. Chistov et al. *Antivir. Res.* **2023**, 209, 105508.
2. Strakova et al. *Virus Res.* **2023**, 334, 199158.
3. Mikhnovets et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 16483.
4. Jacobson et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, 45, 517.
5. Mohamed et al. *Pharmaceuticals.* **2022**, 15, 530.
6. Ehrenberg et al. *Photochem. Photobiol.* **1998**, 68, 135.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00158, <https://rscf.ru/project/23-15-00158/>.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АРИЛИДЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 24-НОР- АЛЛОБЕТУЛИНА

Закирова Л.М., Байкова И.П.

Уфимский институт химии УФИЦ РАН

450054, г. Уфа, Проспект октября, 71; e-mail: liana.zakirova@gmail.com

Аллобетулин представляет собой природный пентациклический тритерпеноид олеананового типа, входящий в состав экстрактов коры березы. На основе аллобетулина синтезированы различные производные по циклам А, В и Е, которые проявили цитотоксическую, противовирусную, противомикробную, противовоспалительную и другие типы активности [1].

В настоящей работе для синтеза новых арилиденных производных в качестве исходного соединения использовали 3-оксо-24-нор-аллобетулин (**1**), синтез которого из аллобетулина основан на пятистадийном синтезе, включающем катализируемую кислотой внутримолекулярную реакцию Кляйзена А-секо-эпокси-нитрила на последней стадии [2].

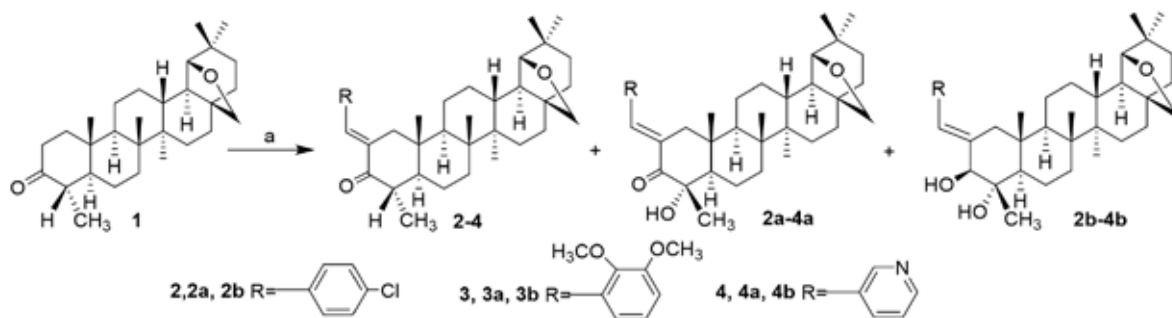


Схема 1. Реагенты и условия: а. RCHO, 40% КОН/EtOH, EtOH, 12 ч, 25 °С.

Основываясь на результатах взаимодействия 3-оксо-24-нор-аллобетулина (**1**) с фурфуралем, мы изучили ход реакций с другими альдегидами [3]. Конденсация Кляйзена–Шмидта 3-оксо-24-нор-аллобетулина (**1**) с соответствующим альдегидом (4-хлорбензальдегид, 2,3-диметоксибензальдегид, пиридин-3-карбоксальдегид) привела к образованию, кроме ожидаемых 2*E*-арилиден - производных **2-4**, к двум арилиденным 3-оксо-4*α*-гидрокси-**2a-4a** и 3*β*,4*α*-дигидрокси- **2b-4b** производным, в структуре которых произошли перегруппировки с участием протона при С-4 и обращение конфигурации. Исследование ингибирующей активности в отношении α -глюкозидазы всех полученных соединений выявило, что они статистически значимо подавляют активность α -глюкозидазы *S. Cerevisiae*. Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР спектроскопии.

Литература

1. Dehaen W., Mashentseva A.A., Seitembetov T.S. *Molecules*, 2011, **16** (3), 24432466.
2. Klinot J., Hořejší M., Buděšinský M., Vystrčil A. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1975, **40**, 3712-3727.
3. Zakirova L., Baikova I., Lobov A., Kukovinets O., Kazakova O. *Steroids*, 2024, **203**, 109379.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ 3d-МЕТАЛЛОВ С АЦИЛГИДРАЗОНАМИ

Зорина-Тихонова Е.Н., Матюхина А.К., Владимирова А.Е., Кискин М.А., Еременко И.Л.

*Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской Академии Наук,
119991, Москва, Ленинский проспект 31,
e-mail: ezorinatikhonova@gmail.com*

Молекулы ацилгидразонов содержат в своём составе азометиновый фрагмент, связанный с карбонильной группой. Такой фрагмент представлен в ряде лекарственных препаратов. В настоящее время ацилгидразоны широко исследуются в качестве полидентатных лигандов в синтезе координационных соединений переходных металлов. Ацилгидразоны и комплексы биометаллов на их основе проявляют широкий спектр биологической активности, такой как антибактериальная, противотуберкулёзная, противогрибковая, противоопухолевая, антипаразитарная.

Нами была получена серия координационных соединений 3d-металлов (Cu^{II} , Zn^{II} , $\text{Co}^{\text{II,III}}$, Fe^{III}) с ацилгидразонами, синтезированными из нитро- и аминобензгидразидов и ароматических или гетероароматических альдегидов. Наличие донорного атома в орто-положении альдегида, позволяет получать ацилгидразоны, проявляющих себя как потенциальные хелатирующие лиганды. В результате синтеза образуются соединения различной ядерности, с преобладанием мооядерных комплексов. Строение всех полученных соединений было установлено методом рентгеноструктурного анализа, чистота и однофазность определялась с помощью рентгенофазового анализа.

Для полученных в ходе выполнения работы соединений была исследована антимикробная и противогрибковая активность против ряда патогенов, а также протистоцидная (антипротозойная) активность в отношении инфузории *Colpoda steinii*. Было показано, что данные соединения проявили как антибактериальную, так и антипротозойную активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-73-10199.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПОЛИКАТИОНОВ ОПРЕДЕЛЯЮТ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АДГЕЗИВНОГО КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА

Иванова В.П.

*ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова Российской академии наук, 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44,
e-mail: valet@iephb.ru*

Стратегия тканевого конструирования состоит в создании на основе синтетических полимерных материалов матриц, обеспечивающих оптимальную адгезию клеточной популяции (фибробластов, остеобластов, кератиноцитов, эпителиоцитов и др.) для структурирования или формирования зон регенеративного роста тканей в местах их повреждения.

Как известно, линейные полиэлектролиты (поликатионы и полианионы) используются для получения многослойных пленок, способных регулировать клеточную адгезию, свойства которых определяются зарядом и пластическими свойствами поверхности субстрата.

В представленной работе исследовали влияние поликатионов: полиаллиламина (ПАА) и поли-2-диметиламиноэтилметакрилата (ПДМАЭМ) на функции фибробластов. Оба поликатиона относятся к группе линейных полимеров, но ПАА содержит первичные аминогруппы, а ПДМАЭМ – третичные аминогруппы. Используемые в работе поликатионы были синтезированы в Институте высокомолекулярных соединений РАН (Санкт-Петербург). Действие поликатионов на фибробласты линии CHL V-79 RJK оценивали по изменению адгезии и выживаемости. В качестве субстрата использовали культуральный пластик, обработанный или не обработанный поликатионами.

Адсорбция ПДМАЭМ на полистироловой поверхности не приводила к изменению адгезивной способности фибробластов. В тоже время степень прикрепления клеток к адсорбированному на пластике ПАА зависела от концентрации полимера. При наименьшей из использованных концентраций ПАА усиливал прикрепление клеток. Увеличение дозы ПАА, использованной для обработки культурального пластика, приводило к дозозависимому ингибированию адгезии фибробластов.

Внесение поликатионов в растворенном виде в клеточную суспензию по-разному влияла на адгезию фибробластов к необработанному пластику. При малых концентрациях ПДМАЭМ практически не влиял на адгезионные свойства клеток, но дальнейшее увеличение его дозы в культуральной среде приводило к дозозависимому ингибированию клеточной адгезии к необработанному пластику. Предварительная обработка фибробластов ПАА в нетоксических и токсических концентрациях приводила к ингибированию клеточной адгезии. Оба поликатиона проявляли цитотоксический эффект только в одной концентрации – 100 мкг/мл.

Таким образом, при подборе полимерных носителей необходимо учитывать не только используемую дозу поликатиона, но и величину положительного заряда полимера, которая определяет степень нейтрализации поверхностного заряда клеток.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН № 075-00264-24-00.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ АКТИВНОСТИ N⁶-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АДЕНОЗИНА В ОТНОШЕНИИ ФЛАВИВИРУСОВ

Каледа М.К.,^a Уварова В.И.,^a Хватов Е.В.,^a Шустова Е.Ю.,^a Козловская Л.И.,^a
Зенченко А.А.,^b Ословский В.Е.,^b Осолодкин Д.И.^a

^a Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита),
108819, Москва, посёлок Института полиомиелита, д8, к1.
e-mail: kaleda_mk@chumakovs.ru

^b Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской Академии Наук,
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32.

Вирусы клещевого энцефалита (ВКЭ), желтой лихорадки (ВЖЛ) и лихорадки Западного Нила (ВЗН) относятся к роду *Orthoflavivirus*. На данный момент не существует специфического лечения заболеваний, вызванных этими вирусами, поэтому создание лекарственных препаратов прямого действия является актуальным. Эта работа продолжает серию работ, проведенных нами ранее, по изучению противовирусных свойств N⁶-замещенных производных аденозина [1,2,3].

В настоящей работе мы провели исследование цитотоксичности и противовирусной активности N⁶-замещенных производных аденозина, содержащих защитные группы в рибофурановом фрагменте, в отношении ВКЭ, ВЖЛ и ВЗН. Противовирусную активность исследуемых соединений оценивали с помощью метода подавления бляшкообразования на клетках СПЭВ и Vero. Количественный расчет полуэффективной концентрации (EC₅₀) соединений проводили по методу Рида-Менча. Цитотоксичность соединений определяли с помощью резазуринового теста на тех же клеточных линиях СПЭВ и Vero, на которых проводили определение противовирусной активности. Количественный расчет концентраций исследуемых соединений, вызывающих 50%-снижение жизнеспособности клеток (CC₅₀), проводили методом Рида-Менча. Для оценки специфичности противовирусного действия исследуемых нами соединений была определена их активность в отношении других по строению вирусов: SARS-CoV-2, *Enterovirus A, B, C*. Методом time-of-addition для наиболее активных соединений была выявлена стадия вирусного цикла, на которой эти соединения проявляют активность.

В ходе проделанной работы было исследовано 31 соединение. Несколько соединений проявили противовирусную активность в микромолярных концентрациях. Для установления влияния заместителей на противовирусную активность был проведен анализ зависимости «структура-активность». Также было выявлено, что 30 исследуемых соединений не проявили цитотоксического действия на клетках СПЭВ и Vero.

Литература

1. Orlov A. A., Drenichev M. S., Oslovsky V.E. [et al.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, **27**, 1267-1273.
2. Zenchenko A.A., Oslovsky V.E., Varizhuk I.V. [et al.] *Toxicology in Vitro*, 2022, **82**, 105355.
3. Zenchenko A. A., Drenichev M.S., Khvatov E.V. [et al.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2024, **98**, 117552.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание № FNZG-2024-0005).

КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К ФЕРМЕНТУ ГЛИКОЛИЗА ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ГЕКСОКИНАЗЫ ПЕРВОГО ТИПА

Карташев С.А.,^а Пухов С.А.,^б Семаков А.В.,^б Григорьев В.Ю.^б

^а*Факультет фундаментальной физико-химической инженерии МГУ имени Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 51,*

^б*Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и
медицинской химии Российской академии наук,
142432, Черноголовка, Северный проезд, 1,
e-mail: aurum.cartashev@yandex.ru*

Компьютерное прогнозирование активности биологически активных соединений является актуальным для сферы разработки новых лекарственных средств. Компьютерное прогнозирование существенно сокращает затраты времени и материальных средств на этапе поиска ингибитора для белка-мишени.

Прогнозирование активности производных сесквитерпеновых лактонов как ингибиторов гликолиза проводили с помощью компьютерной программы Schrodinger. Производные сесквитерпеновых лактонов были выбраны из базы синтезированных соединений. Инструментом прогнозирования активности связывания в системе “человеческая гексокиназа первого типа-лиганд” является молекулярный докинг.

В результате работы было обчислено 172 структуры производных сесквитерпеновых лактонов. На основании полученных данных был произведен анализ структур лактонов и установлена зависимость структура-активность.

Активность производного сесквитерпенового лактона зависит от присоединенного к лактону донора, способности молекулы к образованию водородных связей. Важность водородной связи была также выявлена при использовании QSAR.

Литература

1. Сулимов В. Б., Сулимов А. В. Докинг: молекулярное моделирование для разработки лекарств // М.: ООО Интелл. – 2017.
2. Хельте Х.Д., Зиппл В., Роньян Д., Фолькерс Г.. Молекулярное моделирование: теория и практика // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, – 2010. – 318 с.
3. О.А. Раевский. Моделирование соотношений структура-свойство. – КДУ: Добросвет, 2015. – 288с.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИФХВ РАН 2024 года (тема № FFSG-2024-0021)

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ В РЯДУ СМЕШАННОЛИГАНДНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

Клюшова Л.С.^a, Голубева Ю.А.,^b Ермакова Е.А.^b

*^aФедеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,
630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12
e-mail: klyushovals@mail.ru*

*^bИнститут неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН,
630090 Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 3*

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в разработке новых методов лечения, высокая смертность от онкологических заболеваний сохраняется. Существующие подходы в химиотерапии рака на основе как традиционных цитостатиков, так и новых таргетных препаратов имеют очевидные недостатки и не всегда достижимую эффективность. Поэтому большое внимание уделяется поиску и разработке новых противоопухолевых лекарств, о чем свидетельствует огромное количество исследовательских публикаций и данные недавних обзоров о состоянии фармацевтического рынка. Основными проблемами, требующими решения, являются повышение селективности препаратов и преодоление лекарственной устойчивости опухолевых клеток. В связи с этим, изучение свойств новых малых молекул, потенциально обладающих противоопухолевым действием, представляет как фундаментальный, так и практический интерес.

Поскольку ионы металлов, относящихся к микроэлементам, выполняют различные функции в живых системах, предполагается, что препараты на их основе будут менее токсичны по сравнению с платиновыми аналогами. Однородно- и смешаннолигандные комплексы жизненно необходимых металлов с 2,2'-бипиридином (bipy)/ 1,10-фенантролином (phen) и их производными проявляют разные виды биологической активности в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. В качестве дополнительных лигандов в таких комплексах часто используют аминокислоты, N-донорные, O-донорные и S-донорные системы. Наиболее широко известна серия комплексов меди(II) под названием Casiopeinas® (Cas), комплекс Cas III-ia проходит 1 фазу клинических исследований, другие – стадию доклинических исследований [1].

В ходе проведенного исследования были синтезированы и охарактеризованы серии водорастворимых комплексов меди(II) с 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислотой, с 5-амино-3-метилизотиазол-4-карбоновой кислотой и гетероциклическими N-донорными лигандами (bipy, phen и их производные), исследована цитотоксическая и антипролиферативная активность полученных комплексов на 2D- и 3D-культурах опухолевых (Her2, HerG2, MCF7, A549, U937) и неопухолевых (HEK293, MRC5) клеток человека, проведена оценка активности и селективности действия полученных комплексов. Исследование потенциальных механизмов действия соединений-лидеров показало, что комплексы снижают синтез ДНК и влияют на окислительно-восстановительный баланс клетки, что приводит к перекисному окислению липидов.

Литература

1. Голубева Ю.А., Лидер Е.В. Журнал структурной химии, 2024, **65**(6), 127778.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Новосибирской области, договор о предоставлении гранта № зр. 7 от 18 сентября 2023 г.

СРАВНЕНИЕ СКОРОСТЕЙ ДИССОЦИАЦИИ ПОРФИРИНОВЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ИЗ КОМПЛЕКСОВ С РАЗЛИЧНЫМИ НАНОРАЗМЕРНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ

Коблов И.В.,^а Каскех В.,^б Кравченко И.Е.,^а Зорина Т.Е.,^а Зорин В.П.^{а,б}

*^аБелорусский государственный университет,
220030, Беларусь, Минск, проспект Независимости, 4.
e-mail: iv.kablov@gmail.com*

^бМГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ, 220070, Беларусь, Минск, ул. Долгобродская, 23.

Использование фармакологических форм на основе различных типов наноразмерных материалов является наиболее перспективным методическим подходом, позволяющим повысить терапевтическую эффективность неполярных препаратов посредством увеличения биодоступности, улучшения растворимости, а также за счёт возможности контролируемого изменения характеристик биораспределения. Одним из важнейших параметров, позволяющих прогнозировать результативность использования фармакологических форм *in vivo*, является профиль высвобождения лекарственного препарата из состава наноносителя. В настоящее время роль характеристик кинетики выхода препарата из состава наноносителей изучена недостаточно из-за существующих ограничений анализа массопереноса в сложных биологических системах.

В данной работе проведено сравнение скоростей высвобождения тетрапиррольных фотосенсибилизаторов из различных типов наноносителей (липидных и полимерных везикул, мономерных и полимерных форм циклодекстринов, стимул-зависимых полимеров). С использованием специально разработанных спектральных методов определены скорости диссоциации из наноносителей фотосенсибилизаторов с различными физико-химическими свойствами. Установлено, что характеристическое время, в течение которого молекулы фотосенсибилизаторов перераспределяются из состава наноносителей в модельных биологических системах, изменяется от секунд до десятков часов. Относительная скорость выхода препаратов сильно зависит как от физико-химических свойств фотосенсибилизатора, так и от особенностей структурной организации наноносителя.

Исследование с использованием клеточных культур показало важную роль скорости высвобождения фотосенсибилизаторов из наноносителей в контроле процессов их накопления и локализации в клетках. Согласно полученным данным диссоциация из наноносителя с последующим связыванием с клеточной мембраной или с белками среды, вероятно, является основным механизмом их доставки в клетки и субклеточные структуры.

Скорость выхода фотосенсибилизаторов из состава комплексов с различными наноструктурными материалами изменяется в широком диапазоне значений и существенно зависит от их физико-химических свойств. Данное обстоятельство необходимо учитывать при прогнозировании фармакокинетического поведения ФС, вводимых в составе комплексов с наноносителями при проведении фотодинамической терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Биотехнологии-2» (задание 1.29), ГПНИ «Конвергенция-2025» (задание 3.03.7.2).

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА МЕТА- ТЕТРАГИДРОКСИФЕНИЛХЛОРИНА С МОНОМЕРНЫМИ И ПОЛИМЕРНЫМИ ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ

Коблов И.В.,^а Каскех В.,^б Ермилова Т.И.,^в Кравченко И.Е.,^а Зорина Т.Е.,^а Зорин В.П.^{а,б}

^аБелорусский государственный университет,
220030, Беларусь, Минск, проспект Независимости, 4.
e-mail: iv.kablov@gmail.com

^бМГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ, 220070, Беларусь, Минск, ул. Долгобродская, 23.

^вРНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии,
223053, Беларусь, д. Боровляны, Минская область, ул. Фрунзенская, 43.

Циклодекстрины (ЦД) широко применяются в медицине и фармацевтической промышленности для разработки новых фармакологических форм лекарственных веществ из-за их способности нековалентно связываться по типу «гость-хозяин» и повышать биодоступность препаратов. Образование комплексов ЦД с лекарственными соединениями обеспечивает понижение токсичности соединений, повышение их устойчивости в организме, улучшение их фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Одним из перспективных направлений развития систем доставки лекарств на основе ЦД является использование полимерных систем на их основе.

Целью данной работы являлось сравнительное исследование возможности использования мономерных и полимерных производных β -ЦД для введения известного фотосенсибилизатора (ФС) мета-тетра-(4-гидроксифенил)хлорина (мТГФХ, Violitec, Германия), применяемого в фотодинамической терапии (ФДТ).

Объектами исследования служили ЦД: метил- β -циклодекстрин (М- β -ЦД), производства AraChem (Нидерланды); полимерные карбоксиметил- β -циклодекстрин (КМ- β -ЦДПР) и β -циклодекстрин (β -ЦДПР), производства CuscloLab (Венгрия).

Для анализа равновесных и кинетических характеристик комплексообразования ЦД и мТГФХ использовались методы спектрально-флуоресцентного анализа. Характеристики процессов накопления мТГФХ, вводимого в составе комплексов с ЦД, в клетках крови и культуральных клетках K562 (линия миелоидного лейкоза), определяли с использованием цитофлуориметра CytoFocus 820 (Healicom, Китай).

На основании исследования особенностей спектрально-флуоресцентных характеристик мТГФХ проанализированы механизмы комплексообразования и определены константы связывания ФС с ЦД. С использованием специально разработанных спектральных методов проведена оценка скорости выхода ФС из комплексов с ЦД в присутствии биологических структур. Показано, что скорость диссоциации ФС из состава комплексов включения с полимерными производными β -ЦД существенно ниже, по сравнению с мономерным ЦД. Установлено, что скорость и уровень внутриклеточного накопления ФС, вводимого в составе комплексов с мономерным и полимерными ЦД, также существенно зависит от типа носителя.

Полученные результаты показывают возможность контролируемого изменения с помощью ЦД процессов биораспределения ФС при проведении ФДТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Биотехнологии-2» (задание 1.29), ГПНИ «Конвергенция-2025» (задание 3.03.7.2) и гранта Министерства образования Республики Беларусь.

АНАЛИЗ ЛИПОСОМ ПАЗОПАНИБА МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Ковалёва А.Р.,^а Козин Д.А.,^б Шпрах З.С.^{а,б}

^аПервый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2
e-mail: anastasiakovaleva0610@gmail.com

^бФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Липосомы являются перспективной наноразмерной структурой направленной доставки лекарственных средств. Пазопаниб – зарегистрированный пероральный препарат, применяемый для лечения рака почек, саркомы мягких тканей, и других видов опухолей. С целью повышения биодоступности [1] относительно пероральной лекарственной формы, а также снижения риска возникновения побочных эффектов нами получена липосомальная лекарственная форма пазопаниба.

Для анализа липосом пазопаниба мы разработали методику высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [2]. В работе использовали жидкостной хроматограф Agilent 1260, оснащенный диодно-матричным детектором и колонкой Luna C18, 5 мкм, 100x2 мм (предколонка Phenomenex KJO-4282 C18, 4x3 мм), температура колонки 40 °С, объем пробы – 5 мкл. На хроматограмме получен выраженный сигнал при длине волны 270 нм, что соответствует максимуму поглощения пазопаниба.

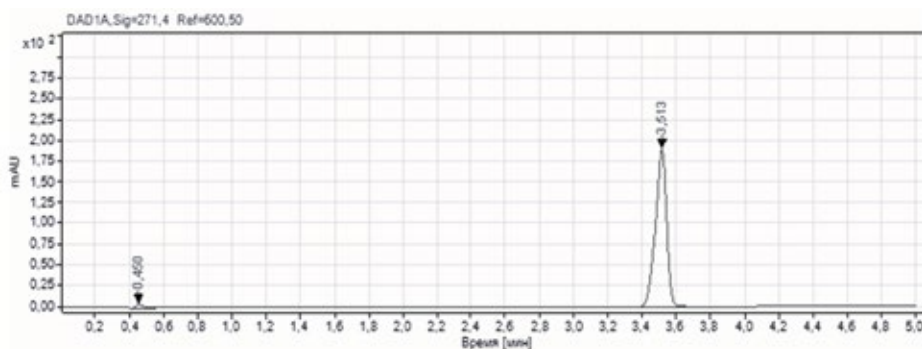


Рисунок 1. Хроматограмма пазопаниба в липосомальной дисперсии

В качестве ПФ использовали раствор 0,1% трифторуксусной кислоты в воде (ПФ А) и метанол (ПФ Б). Анализ проводили в градиентном режиме: 0-0,5 мин А:Б = 7:3, 4-5 мин А:Б = 1:9, скорость подачи подвижной фазы (ПФ) – 0,5 мл/мин.

Проверка методики на специфичность показала, что компоненты лекарственной формы не влияют на время удерживания и площадь пика пазопаниба. Установлено, что зависимость величины площади пика пазопаниба от концентрации линейна и описывается уравнением $y = 30257x + 83,02$, коэффициент корреляции $R^2 = 0,9992$.

Расчет концентрации пазопаниба проводили методом внутренней нормализации. Концентрация пазопаниба в образцах липосомальной дисперсии составила 80,3%.

Литература

1. Herbrink M., Groenland S.L., Huitema A.D.R. et al. *International journal of pharmaceuticals*, 2018; 544 (1), 181–190.
2. Langer C., Süß R. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2021; 201: 114120.

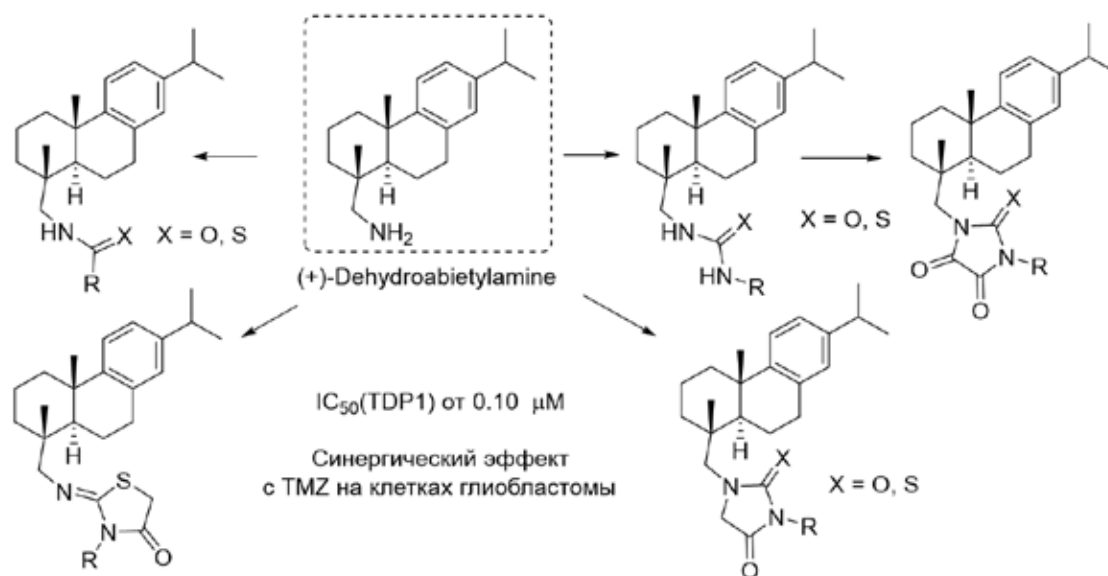
ПРОИЗВОДНЫЕ ДЕГИДРОАБИЕТИЛАМИНА В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТОВ РЕПАРАЦИИ ДНК

[Ковалева К.С.](#),¹ Яровая О.И.,¹ Чернышова И.А.,² Захаренко А.Л.,²
Лаврик О.И.,² Салахутдинов Н.Ф.¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9
*e-mail: kseniya.kovaleva3103@yandex.ru

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8

Дегидроабиетиламин – коммерчески доступное производное дегидроабиетиновой кислоты, одного из основных компонентов живицы хвойных растений. Разнообразные его производные обладают высоким фармакологическим потенциалом и проявляют широкий спектр активности. Нами было обнаружено еще одно ценное свойство - ингибиторная активность в отношении ферментов репарации ДНК. Способность раковых клеток распознавать повреждения ДНК, наносимые химио- и радиотерапией, и инициировать восстановление, является одним из ключевых механизмов возникновения устойчивости. Ингибирование ферментов, вовлеченных в репарацию повреждений, является перспективной стратегией по увеличению эффективности терапии и преодолению резистентности. Важным ферментом, который может служить молекулярной мишенью в противоопухолевой терапии, является тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (TDP1). TDP1 представляет собой фермент репарации эукариотической ДНК, который специфически расщепляет ковалентную связь между 3'-фосфатной группой ДНК и тирозином, связанным с небольшим пептидом, оставшимся после протеолиза/денатурации Top1. Кроме того, TDP1 обладает широкой субстратной специфичностью, позволяющей удалять другие различные 3>-блокирующие повреждения и индуцировать их репарацию.



Был осуществлен широкий ряд синтетических трансформаций дегидроабиетиламина и получены наборы мочевины, тиомочевины, амидов, гетероциклических производных. Показано, что синтезированные соединения ингибируют TDP1 в микромолярных концентрациях. Среди полученных производных были обнаружены агенты, проявляющие синергию и способные усиливать до 40% цитостатические свойства противоопухолевого препарата темозоломида (TMZ) на линиях глиобластомы.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ и Правительства Новосибирской области (проект № 23-23-10077).

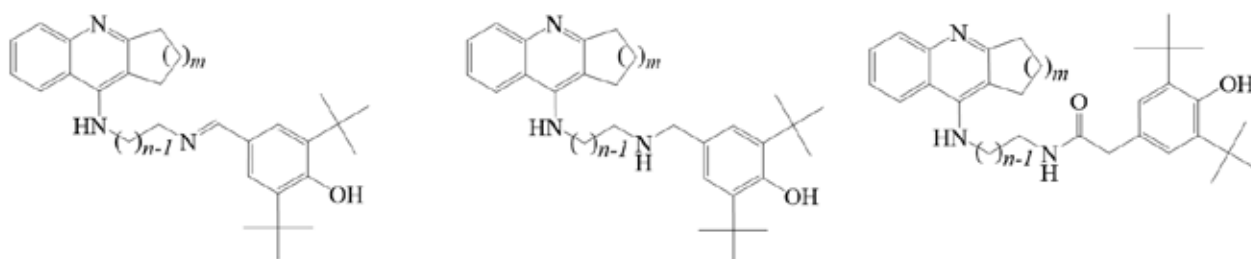
НОВЫЕ МУЛЬТИТАРГЕТНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА ОСНОВЕ КОНЬЮГАТОВ ТАКРИНА И ЕГО ЦИКЛИЧЕСКИХ ГОМОЛОГОВ С ВНТ

**Ковалёва Н.В.,^а Серков И.В.,^а Прошин А.Н.,^а Луцкекина С.В.,^а Болтнева Н.П.,^а Рудакова Е.В.,^а
Астахова Т.Ю.,^а Файнгольд И.И.,^б Радченко Е.В.,^а Махаева Г.Ф.^а**

^а *Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН,
142432, Россия, Черноголовка, Северный проезд, 1
E-mail: kovalevanv@ipac.ac.ru*

^б *Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН,
142432, Россия, Черноголовка, пр. акад. Семенова, 1*

Синтезирован ряд конъюгатов такрина и его гомологов с ВНТ (ионолом), объединенных алкилиминовым (А), алкиламиновым (В) и алкиламидным (С) спейсерами разной длины и исследована их биологическая активность в отношении мишеней, ответственных за патогенез болезни Альцгеймера.



$m = 1 - 4; n = 2 - 8$ **А** $m = 1 - 4; n = 2 - 8$ **В** $m = 1 - 4; n = 2 - 4$ **С**

Показано, что конъюгаты А, В, С являются эффективными ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭ, IC_{50} до 15 нМ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ, IC_{50} до 6 нМ), при значительно более слабом ингибировании анти-мишени карбоксилэстеразы. Конъюгаты В с алкиламиновым спейсером более эффективно ингибируют обе холинэстеразы, чем их алкилиминовые аналоги (А). Для конъюгатов С характерна высокая селективность в отношении БХЭ. Для ингибирования АХЭ оптимальным является цикл С6 ($m = 2$), а для БХЭ – С7 ($m = 3$).

Увеличение длины спейсера приводит к значительному увеличению как анти-АХЭ, так и анти-БХЭ активности. Закономерности соотношения структура-активность полностью согласуются с результатами молекулярного докинга. Обратимое ингибирование АХЭ смешанного типа, связывание конъюгатов с каталитическим и периферическим анионным сайтом (ПАС) АХЭ, а также данные по вытеснению пропидия из ПАС АХЭ свидетельствуют о способности конъюгатов блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию β -амилоида. Конъюгаты также ингибируют самоагрегацию β -амилоида (1-42) в тиофлавиновом тесте, наиболее активными являются соединения с циклом С6 и спейсером $(CH_2)_8$.

Конъюгаты демонстрируют высокую антиоксидантную активность (АВТС, FRAP, хемилюминесценция, перекисное окисление липидов в гомогенате головного мозга мышей). Компьютерная оценка профиля ADMET конъюгатов показала достаточно высокую проницаемость через гематоэнцефалический барьер, что позволяет ожидать приемлемой активности в отношении ЦНС. Таким образом, полученные конъюгаты можно рассматривать как перспективные соединения для углубленного исследования в качестве мультитаргетных препаратов терапии БА.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект 24-63-00016). Благодарим ЦКП ИФХВ РАН (FFSG-2024-0021) за предоставление оборудования.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЛХС-1269 МЕТОДОМ ВЭЖХ

Козин Д.А.,^a Шпрах З.С.,^{a,b} Колпаксиди А.П.,^a Ланцова А.В.,^a Санарова Е.В.^a

^a ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
e-mail: kozin1993@inbox.ru,

^b ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),
11999, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

ЛХС-1269 – производное индолокарбазола с высокой противоопухолевой активностью. Для продвижения ЛХС-1269 в практическую онкологию создана водорастворимая лиофилизированная лекарственная форма. Разработанная ранее для контроля качества лекарственной формы спектрофотометрическая методика [1] не позволяет выявить в лекарственной форме технологические примеси и возможные продукты деградации действующего вещества. Цель данной работы – разработка методики с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Для получения испытуемого раствора содержимое флакона последовательно растворяли в этаноле и смеси вода:ацетонитрил (1:1), получая испытуемый раствор с концентрацией ЛХС-1269 около 40 мкг/мл.

Методику разрабатывали на хроматографе Agilent 1260 Infinity II, оснащенный предколонкой с картриджем Phenomenex C18 4x3 мм и колонкой Luna размером 100x2 мм с цельнопористым сорбентом C18(2), 5 мкм. Элюирование проводили в течение 15 мин в градиентном режиме, используя в качестве элюента А 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты в воде и ацетонитрил в качестве элюента В. Соотношение подвижных фаз А и В на 0-1 мин 9:1, 10-14 мин 1:9 и 15 мин 9:1; скорость подачи элюента – 0,5 мл/мин при температуре колонки 40 °С, объем пробы – 5 мкл. Детектирование проводили на диодно-матричном детекторе при длине волны 315±2 нм.

В указанных условиях время удерживания для ЛХС-1269 составило около 8 мин. Для технологических примесей ЛХС-1269-Х и ЛХС-1269-У значения времени удерживания составили около 7 и 10 мин соответственно.

Испытание на специфичность показало, что вспомогательные вещества не оказывают существенного влияния на аналитические сигналы ЛХС-1269 и примесей. Анализ серии модельных смесей с содержанием ЛХС-1269 в диапазоне 80-120% показал наличие линейной зависимости между концентрацией ЛХС-1269 в анализе и площадью его пика. Значение коэффициента линейности составило 0,996. Вычисленные значения предела обнаружения и предела количественного определения составили 4,82 мкг/мл и 14,62 мкг/мл соответственно. Содержание ЛХС-1269 в исследованных образцах лекарственной формы составило около 10 мг/флакон, что соответствует номинальному значению. Содержание примеси ЛХС-1269-У в образцах не превышало 0,3 мкг. Продуктов деградации ЛХС-1269 и изменения содержания технологических примесей на хроматограмме не выявлено.

Разработанная методика будет включена в проект нормативной документации по контролю качества лиофилизированной лекарственной формы ЛХС-1269.

Литература

1. Игнатъева Е.В., Ярцева И.В., Шпрах З.С. и др. *Российский биотерапевтический журнал*. 2022; 3, 61-71.

АНАЛИЗ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФУЛЛЕРЕНОВЫХ ДИСПЕРСИЙ

Комарова А.А., Эльбекьян К.С., Дюдюн О.А., Скорицкая А.Ф.

*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»,
355017, Ставрополь, Мира 310,
e-mail: postmaster@stgmu.ru*

Перспективы успешного применения фуллеренов в биологии и медицине в значительной степени определяются возможностью получения водорастворимых соединений фуллеренов, поскольку можно рассчитывать на их участие в обмене веществ, происходящем в живом организме. Поэтому один из наиболее эффективных путей решения этой задачи связан с созданием водорастворимых молекулярных комплексов, в которых молекула фуллерена полностью или частично включена в водорастворимую полимерную матрицу [1].

В связи с данной актуальностью проблемы перевода молекулы фуллерена в водорастворимую форму, необходимо изучение механизма растворения коллоидных суспензий фуллеренов в растворе поливинилового спирта и моделирование фуллереновых дисперсий.

В соответствии с поставленной целью была получена композиция фуллеренов на основе растительного масла (кукурузного рафинированного) методом ультразвукового диспергирования фуллеренов C₆₀ в ультразвуковой мойке Elmasonic S10H при температуре 50°C при частоте 37 кГц в диапазоне 15 - 60 мин. По результатам микроскопического исследования (МСП-1, ЛОМО) получено, что увеличение времени диспергирования приводит к эффективному разрушению кластеров и формированию устойчивых микрогетерогенных систем [2].

Для того чтобы получить гидрофильные дисперсии фуллеренов были приготовлены композиции на основе фуллеренового масла (C₆₀ в кукурузном масле) и 1%-го раствора поливинилового спирта способом ультразвукового диспергирования (при тех же условиях 50°C 60 мин) с последующим делением фаз при помощи делительной воронки. Анализ показал идентичные максимумы поглощения (340 нм), что свидетельствует о присутствии фуллеренов в водной фазе (спектрофотометр UNICO, длина оптического пути 1 мм). Гидродинамический радиус агрегатов фуллеренов в масляной фазе составляет до 100 нанометров, в водной - до 500 нанометров (Photocor Compact-Z).

Таким образом, предложена новая методика формирования коллоидных суспензий и водных дисперсий фуллеренов, а также смоделированы (программа 3d-моделирования ArgusLab 4.0.1) фуллереновые дисперсии, содержащие фуллереновые капсулы в полимерной водорастворимой матрице.

Литература

1. Биологическая активность фуллеренов - реалии и перспективы / М. А. Думпис, Д. Н. Николаев, Е. В. Литасова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 4-20
2. Способ получения композиции фуллеренов на основе растительного масла методом ультразвукового диспергирования / К. С. Эльбекьян, А. А. Комарова, О. А. Дюдюн [и др.] // Физико-химическая биология : Материалы VIII международной научной интернет-конференции, Ставрополь, 30 ноября 2020 года. – Ставрополь, 2020. – С. 22-24.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ НАНОМОЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ НА ОСНОВЕ 1-БЕНЗИЛ-2ОКСИНДОЛА

Крылов Н.С.,^а Безнос О.В.,^б Шевцова Е.Ф.,^в Ефремов А.М.,^а Лозинская Н.А.^а

^аМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, Москва, Россия
e-mail: nikita.krylov@chemistry.msu.ru

^б«НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Россия, г.
Москва, ул. Садовая-Черногрозская 14/19, 105062

^вФГБУН ФИЦ ПХФ и МХ «Институт физиологически активных веществ» РАН,
Россия, г. Черноголовка, Северный пр-д, д. 1, 142432

Глаукома — это распространённое заболевание глаз, без своевременного лечения приводящее к слепоте. Основным маркером глаукомы является повышение внутриглазного давления (ВГД), возникающее вследствие нарушения оттока внутриглазной жидкости, что приводит повреждению зрительного нерва. Существует множество молекулярных мишеней ответственных за регуляцию ВГД, однако существующих препаратов для терапии глаукомы недостаточно ввиду возникающих при длительном применении толерантности или индивидуальной непереносимости. Поэтому разработка новых антиглаукомных препаратов является актуальной задачей. В настоящее время наиболее востребованными препаратами местного действия при терапии глаукомы являются комбинированные препараты, действующие на несколько мишеней, что способствует наилучшему снижению ВГД. Ранее в нашей лаборатории была получена серия соединений на основе оксиндольного скаффолда, причем соединение-лидер демонстрировало снижение ВГД вплоть до 5,6 мм. рт. ст. в опытах *in vivo* [1]. В данной работе нами был предложен метод создания мультитаргетного соединения с помощью введения в скаффолд соединения-лидера сульфонамидной группы, обеспечивающей аффинность продукта к карбоангидразе II (для лидера IC₅₀ = 2 нм.), что позволит улучшить гипотензивный эффект соединения и обеспечит пролонгированность терапевтического эффекта.

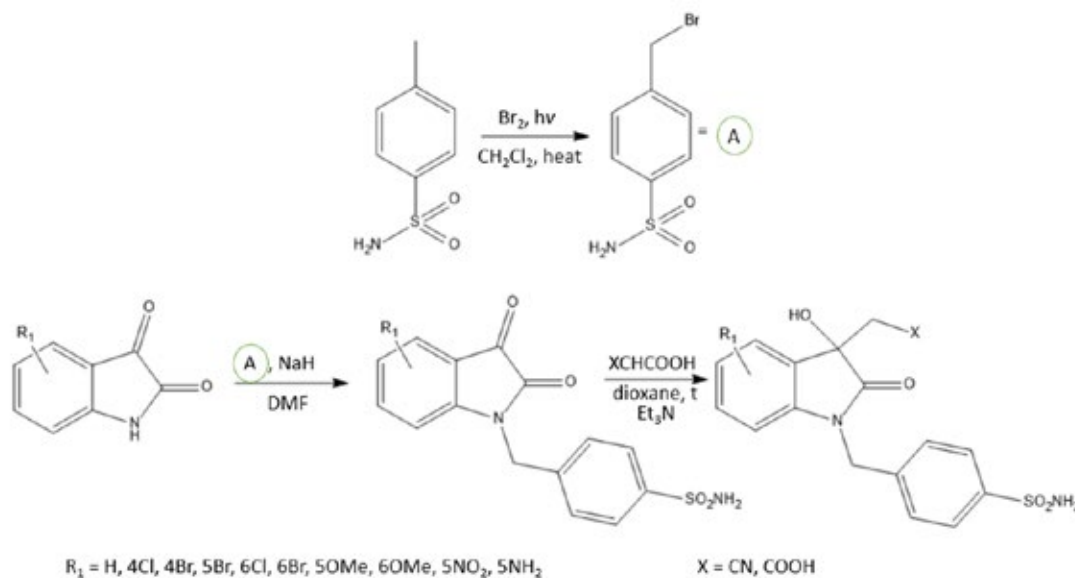


Рисунок 1. Синтез производных 1-(4-аминосульфилбензил)-2-оксиндола

Литература

1. Efremov A.M. et al. Microwave-Assisted Synthesis of 3-Hydroxy-2-oxindoles and Pilot Evaluation of Their Antiglaucomic Activity // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, № 6. P. 5101.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-13-00228

ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНЬЮГАТОВ НА ОСНОВЕ ХЛОРИНА E6 ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С КОМБИНИРОВАННЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Крылова Л.В., Отвагин В.Ф., Кузьмина Н.С., Нючев А.В., Федоров А.Ю., Балалаева И.В.

*ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 603022, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина, 23
lu.krylova@mail.ru*

Многообещающей стратегией повышения противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) является разработка мультимодальных конъюгатов на основе фотосенсибилизаторов (ФС) второго поколения [1, 2]. Данная концепция заключается в объединении ФС с биологически активными молекулами. В частности, объединение ФС с углеводами производят с целью повышения селективности накопления в опухоли [3], а конъюгирование ФС с низкомолекулярными ингибиторами предполагает усиление терапевтического эффекта (аддитивного или синергического) и преодоление множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток [4].

Целью данной работы явилась оценка противоопухолевой эффективности конъюгатов на основе хлорина е6 для фотодинамической терапии с комбинированным действием.

На первом этапе исследований был отобран наиболее перспективный гликоконъюгат хлорина е6, характеризующийся фотофизическими и биологическими свойствами, наиболее оптимальными для ФС.

На втором этапе оценивалась противоопухолевая эффективность гликоконъюгата хлорина е6 с мальтозой и дополнительно присоединенным терапевтическим агентом – вандетанибом. Вандетаниб представляет собой ингибитор тирозинкиназной активности рецепторов ростовых факторов EGFR и VEGFR. В экспериментах *in vitro* показано интенсивное накопление конъюгата в клетках эпидермоидной карциномы человека А-431, с локализацией в лизосомах и других везикулах. Также показано выраженное фотоиндуцированное действие конъюгата в субмикромольных концентрациях. В экспериментах *in vivo* продемонстрирована высокая селективность накопления конъюгата в опухоли. Проведение ФДТ приводило к регрессии опухоли. При этом также была отмечена способность конъюгата ингибировать рост опухоли в отсутствие облучения по сравнению с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о сочетанной активности фотосенсибилизатора и таргетного агента.

Результаты проведенных исследований указывают на высокий противоопухолевый потенциал конъюгата и позволяют рассматривать его в качестве потенциального агента для ФДТ с комбинированным действием.

Литература:

1. Mfouo-Tynga I.S., Dias L.D., Inada N.M., Kurachi C. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2021, **34**, 102091.
2. Otvagin V.F., Kuzmina N.S., Krylova L.V. et.al. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019, **62(24)**, 11182–11193.
3. Liberti M.V., Locasale J.W. Trends in biochemical sciences, 2016, **41(3)**, 211-218.
4. Otvagin V.F., Krylova L.V., Peskova N.N., et.al. European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, **269**, 116283.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 24-13-00179)

ХАЛКОНСУЛЬФОНАМИДЫ – НОВЫЕ СУПРЕССОРЫ РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНОВ АЛЬФА С АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Крымов С.К.,^a Сальникова Д.И.,^b Сорокин Д.В.,^b Богданов Ф.Б.,^b
Щербаков А.М.,^{a,b} Щекотихин А.Е.^a

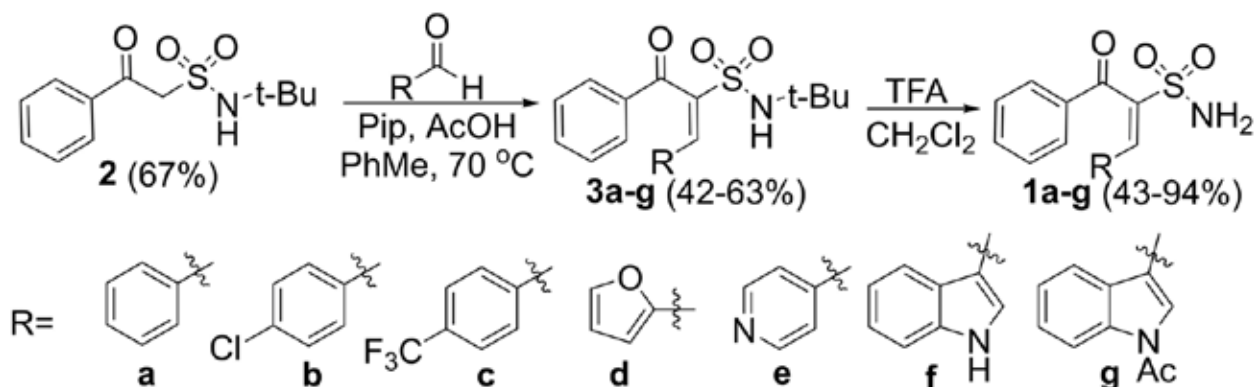
^aНаучно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
им. Г. Ф. Гаузе, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1, Москва 119021, Россия,
e-mail: krymov.s.k@gmail.com

^bНациональный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава Рос-
сии, Каширское шоссе, 24, Москва 115422, Россия

В рамках поиска новых сульфонамидов с антипролиферативной активностью были разработаны халконы, содержащие сульфонамидную группу в винилкетонном фрагменте, с антиэстрогеновым механизмом действия [1].



Взаимодействием активированной метиленовой группы бензоилметансульфонамида **2** с арил- или гетероарилзамещенными альдегидами в подобранных условиях получены соединения **3a-g** с приемлемыми выходами. Расщепление *tert*-бутильной группы аддуктов **3a-g** действием ТФУ давало целевые халконсульфонамиды **1a-g** с высокими выходами.



Синтезированные халконсульфонамиды проявили высокую антипролиферативную активность в отношении клеток люминального рака молочной железы линии MCF7, экспрессирующих рецептор эстрогенов α , а также при схожих концентрациях ингибировали рост клеток гормонорезистентной сублинии MCF7/HT2. Иммуноблоттинг клеток MCF7 после обработки соединением **1b** продемонстрировал способность выбранного халконсульфонамида подавлять экспрессию рецептора эстрогенов α и рецептора андрогенов, а также индуцировать расщепление PARP – ключевого маркера апоптоза.

Литература

1. Крымов С.К., et.al., *Pharmaceuticals*, 2024, **17**, 32.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 20-13-00402П <https://rscf.ru/project/23-13-45035/>

ПРОИЗВОДНЫЕ ХЛОРИНА e_6 С КАТИОННЫМИ ГРУППАМИ: ПОДХОД К СИНТЕЗУ, ОЧИСТКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ АФДТ

Кустова Т.В.,^а Кукушкина Н.В.,^б Березин Д.Б.^а

^аФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет»,
153000, Иваново, пр. Шереметевский 7,
e-mail: melenchuktv@mail.ru

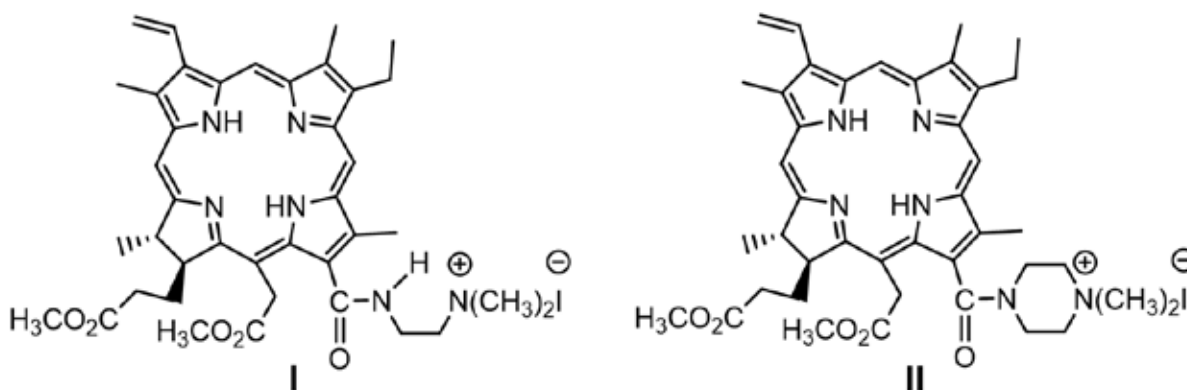
^бФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова
РАН, 153045, Иваново, ул. Академическая д. 1

Антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) является перспективным решением для лечения инфекционных заболеваний, резистентных к антибиотикам. Она способна приводить к гибели патогенов, включая антибиотикорезистентные штаммы, за счет серии фотохимических реакций между молекулярным кислородом и фотосенсибилизатором (ФС), активированным квантами света определенной длины волны.

Как и к любому фармацевтическому препарату, к фотосенсибилизаторам предъявляется ряд требований: эффективная генерация синглетного кислорода, оптимальное соотношение гидрофильных и гидрофобных свойств, селективное накопление в клетках-мишенях или на их поверхности, минимальная цитотоксичность в отношении здоровых клеток и максимальная – для атипичных клеток, а также наличие в структуре ФС одной или нескольких катионных групп, что существенно увеличивает проницаемость клеточных мембран грамотрицательных микроорганизмов.

Известные ФС кроме очевидных достоинств имеют ряд недостатков, одним из которых является высокая стоимость. Высокая стоимость объясняется тем, что очистка препаратов осуществляется в несколько стадий, а также высокой стоимостью сорбентов. При этом конкурентоспособный препарат для АФДТ должен быть относительно дешёвым.

С учетом всего вышесказанного, в данной работе рассматривается методика синтеза производных хлорина e_6 с введением в молекулу катионных групп **I** и фрагмента-фармакофора (пиперазин) **II**. Эти соединения получают «в два клика»¹.



Кроме этого, нами были оптимизированы условия выделения и очистки заряженных производных хлорина e_6 с использованием различных сорбентов.

Литература

1. Kustov, A.V., Berezin, D.B., Zorin, V.P., Morshnev, Ph.K., et al. *Pharmaceutics*, 2023. **15** (1), 61.

Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ИГХТУ (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-671). Работа выполнена в рамках Государственного задания, тема № FZZW-2023-0009.

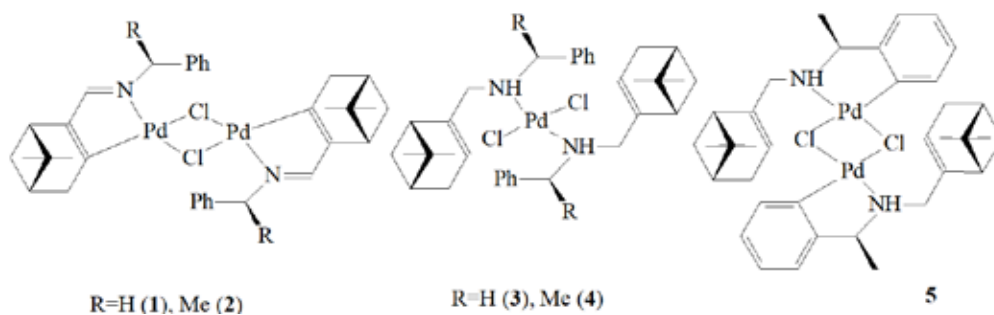
КОМПЛЕКСЫ ПАЛЛАДИЯ С ПРОИЗВОДНЫМИ МИРТЕНАЛЯ И БЕНЗИЛАМИНА: СЕЛЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОМЕТАЛЛИРОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

Кучин А.В.¹, Гурьева Я.А.¹, Залевская О.А.¹, Николаева Н.С.², Александрова Ю.Р.², Яндулова Е.Ю.², Неганова М.Е.²,

¹Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
167000, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48;
email: gurjeva-ja@chemi.komisc.ru

²Институт физиологически активных веществ ФИЦ проблем химической физики
и медицинской химии РАН, 142432, г. Черноголовка, Северный проезд, 1

В качестве потенциальных противоопухолевых средств хорошо зарекомендовали себя комплексные соединения палладия различного типа [1]. Для получения новых комплексов палладия синтезированы производные миртеналя и бензиламина/ α -метилбензиламина. Показана высокая региоселективность циклометаллирования бензилиминов миртеналя – во всех исследуемых условиях идет замещение винильного протона с образованием *Csp*²-палладациклов **1** и **2** соответственно. В случае соответствующих бензиламинов результат реакции палладирования существенно зависит от условий. При взаимодействии с тетрахлоропалладатом образуются комплексы **3** и **4** с монодентатно координированным лигандом. В присутствии ацетата палладия реакция осложняется дегидрированием аминов до соответствующих иминов и циклопалладированием последних с образованием комплексов **1** и **2** соответственно. *Орто*-палладирование по ароматическому кольцу с образованием комплекса **5** возможно только в случае амина, содержащего α -метильную группу.



Исследован потенциал синтезированных комплексов палладия в качестве перспективных противоопухолевых агентов. Для палладациклов **1**, **2**, **5** было обнаружено выраженное цитотоксическое действие по отношению к панели клеточных линий различного опухолевого происхождения. Установлено, что комплексы **2** и **5** вызывали гибель всех линий клеток со значениями IC₅₀ от 6,35 до 24,85 мкМ. Соединение **1** также проявляло высокую цитотоксичность в отношении линий SH-SY5Y, Hep-2, HeLa (IC₅₀ до 10 мкМ). Таким образом, биядерные палладациклы, содержащие лабильный хлоридный мостик, можно рассматривать в качестве наиболее перспективных структур при конструировании металлсодержащих противоопухолевых лекарственных кандидатов.

Литература

1. О.А. Zalevskaya, Y.A. Gur'eva, A.V. Kutchin, Yu.R. Aleksandrova, E.Yu. Yandulova, N.S. Nikolaeva, M.E. Neganova // Inorg. Chim. Acta. 2021. 527. 120593

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ПИРИДИН-2-ОНОВ И ИХ КАРБООАННЕЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

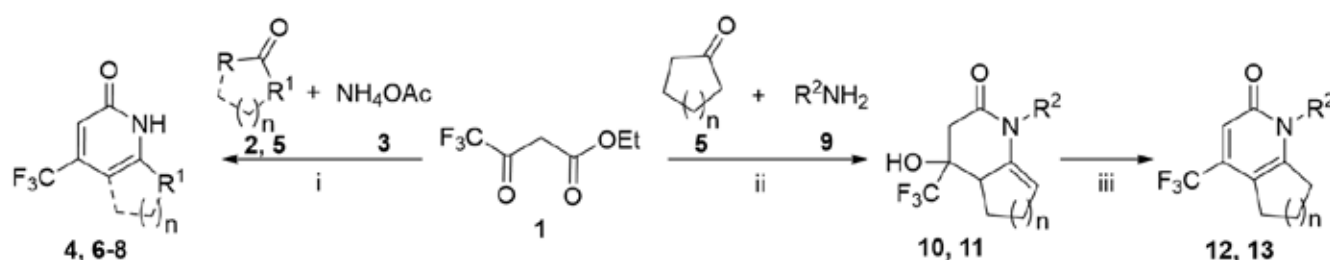
Куш С.О., Горяева М.В., Бургарт Я.В., Салютин В.И.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620108, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22
e-mail: kso@ios.uran.ru

Интерес к синтезу пиридин-2-онов обусловлен его разнообразной биологической активностью и широким применением в медицинской химии^{1,2}, в связи с этим поиск новых методов получения пиридин-2-онов является актуальным.

На основе циклизации этил-4,4,4-трифторацетоацетата **1**, метилкетонов **2** с ацетатом аммония **3** предложен эффективный трехкомпонентный подход к синтезу пиридин-2-онов **4**³. Введение в эту реакцию циклокетонов **5** вместо метилкетонов **2** позволило синтезировать карбоаннелированные пиридоны **6-8**.

Замена ацетата аммония **3** на моноамины **9** в аналогичной реакции приводит к *N*-замещенным 4-гидрокси-4-(трифторметил)гексагидроциклопента[*b*]пиридин-2-онам **10** и 4-гидрокси-4-(трифторметил)гексагидрохинолин-2-онам **11**, которые при обработке смесью тионилхлорид/пиридин превращаются в дегидратированные бициклы **12, 13**.



2,4: R= Me, R¹= Me, Et, Bu, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, 4-Me-C₆H₄, 2,4-Me₂-C₆H₃, фуран-2-ил, тиен-2-ил, пиридин-2-ил, пиридин-4-ил.

5: R=R¹= CH₂; n= 1, 2, 3. **6:** n= 1. **7:** n= 2. **8:** n= 3. **9-13:** R²= C₆H₁₃, Bn, фулфурил; n= 1, 2, 3.

Условия: i. 1,4-диоксан, Et₃N, 60 °С; ii. 1,4-диоксан, AcOH, Et₃N, 60 °С; iii. SOCl₂/Py (3 экв.), CHCl₃, 25 °С.

Строение соединений **5-11** подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F спектроскопии, элементным анализом и РСА.

На серии синтезированных соединений изучена анальгетическая, противоопухолевая, антибактериальная и антимикотическая активность. Для пиридин-2-онов **4** (R=пиридин-4-ил), **6, 7** выявлен высокий анальгетический эффект, а пиридоны **4** (R=Et, Bu) обладают более выраженной антибактериальной активностью по сравнению с препаратом спектиномицин.

Литература

- Sangwan S., Yadav N., Kumar R., Chauhan S., Dhanda V., Walia P., Duhan A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, **232**, 114199.
- Meiring L., Petzer J.P., Petzer A. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2018, **18**, 828.
- Kushch S.O., Goryaeva M.V., Burgart Ya.V., Triandaflova G.A., Malysheva K.O., Krasnykh O.P., Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Saloutin V.I. *Russian Chemical Bulletin*, 2022, **71**, 1687.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 24-13-00427).

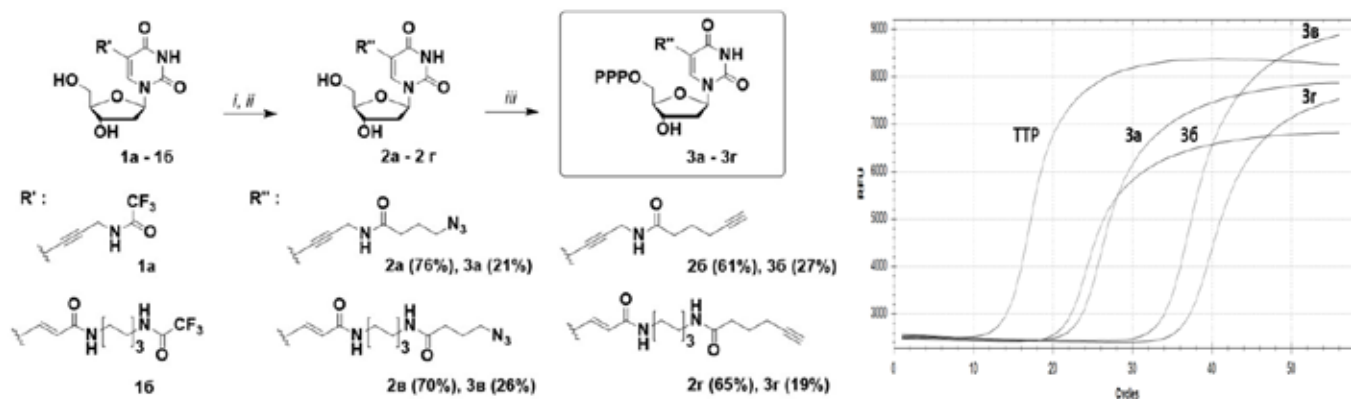
НОВЫЕ АЛКИНОВЫЕ И АЗИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2'-ДЕЗОКСИУРИДИН-5'-ТРИФОСФАТА ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ БИООРТОГОНАЛЬНЫХ ГРУПП В ДНК

Ламекина Ю.П.,^a Локтевич-Искрик М.В.,^b Гилевская А.Е.,^b Радиончик М.О.,^b Близнюк Е.С.,^a Михнюк О.Н.,^b Зверев А.В.,^a Улащик Е.А.,^a Шманай В.В.^a

^aИнститут физико-органической химии НАН Беларуси, 220072, г. Минск, ул. Сурганова 13, Беларусь, e-mail: yplamekina@gmail.com

^bОДО «Праймтех», 220072, г. Минск, ул. Сурганова 13, Беларусь

Модифицированные нуклеозидтрифосфаты имеют большое значение для ферментативного синтеза ДНК [1]. Трифосфаты с биоортогональными функциями позволяют получать ДНК, пригодную для постсинтетической модификации, которая находит применение в различных областях нано- и биотехнологии [2]. Важным является поиск новых структур с оптимальной длиной и природой линкера для эффективной работы с различными типами полимераз. Мы предложили и синтезировали оригинальные трифосфаты с линкерами различной длины и природы (**3a – 3r**).



i, водн. раствор NH_3 , MeOH, *ii*, N-гидроксисукцинимидный эфир 4-азидобутановой кислоты (для **2a**, **2b**) или пентафторфениловый эфир гексин-6-овой кислоты (для **2c**, **2d**), ТЭА, ДМФА, комн.т.; *iii*, 1. POCl_3 , 1,8-бис-(диметиламино)нафталин, триметилфосфат, $-15 \dots -10^\circ\text{C}$, 2. $(\text{Bu}_3\text{NH})_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, Bu_3N , ацетонитрил, $-10 \dots 0^\circ\text{C}$, 3. 0,1 М ТЭАБ-буфер (pH 7,5)

Исходя из известных соединений **1a** и **1b**, посредством последовательных реакций деблокирования и ацилирования, мы получили алкин- и азидсодержащие нуклеозиды **2a – 2d**. Промежуточные соединения были трансформированы по методу Йошикавы – Людвига в целевые трифосфаты **3a – 3d**. Синтезированные соединения успешно протестированы в условиях РВ ПЦР. Получены данные об их работоспособности в сравнении с природным тимидинтрифосфатом (ТТР).

Литература

- Hollenstein, M. Nucleoside Triphosphates — Building Blocks for the Modification of Nucleic Acids / M. Hollenstein // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17, № 11. – P. 13569-13591.
- Modified nucleoside triphosphates in bacterial research for in vitro and live-cell applications / A. Espinasse [et al.] // *RSC Chem. Biol.* – 2020. – Vol. 1, № 5. – P. 333-351.

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОРФИРИНОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ БАКТЕРИЦИДНУЮ АКТИВНОСТЬ

[Лебедев М.А.](#)^{1,2}, Сырбу С.А.¹, Киселев А.Н.¹, Горшкова Е.Н.³

*Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук
153045 г. Иваново, ул. Академическая д.1.*

*Ивановский государственный химико-технологический университет
153000 г. Иваново, Шереметьевский проспект, 7*

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.
Лобачевского. 603022, Нижний Новгород, проспект Гагарина, дом 23
E-mail: mishael1993@ya.ru*

Метод фотодинамической инактивации патогенной микрофлоры считается одним из наиболее перспективных методов борьбы с супербактериями. В его основе лежит накопление патогеном фотосенсибилизатора, который при воздействии светом генерирует активные формы кислорода эффективно окисляющие клеточные компоненты. Множественные пути фотоокисления, опосредованное действие не позволяют выработать лекарственную устойчивость к действию фотосенсибилизатора. Целью данной работы являлось целенаправленный синтез порфиринов, способных к прониканию через клеточную стенку грамположительных бактерий, обладающих высоким квантовым выходом синглетного кислорода и лизисной активностью.

Для синтеза порфиринов была выбрана стратегия палладий катализируемого сочетания 5-(4-бромфенил)-10,15,20-три-(4'-пиридил)порфирина с рядом гетероциклов (бензимидазолом, бензооксазолом и бензотиазолом). Для обеспечения порфиринам растворимости в воде проводили их кватернизацию по пиридилным фрагментам. Были получены: 5-[4'-(1'',3''-бензотиазол-2'-ил)фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-4'-ил)порфирин трииодид (выход 98%), 5-[4'-(1'',3''-бензоксазол-2'-ил)-фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-4'-ил)порфирин трииодид (выход 98%) и 5-[4'-(N-метил-1'',3''-бензоимидазол-2''-ил)-фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-4'-ил)порфирин трииодид (выход 98%). Структура полученных порфиринов доказана методами ¹H ЯМР, ЭСП, ИК и MALDI-TOF.

В рамках работы была проведена оценка накопления синтезированных порфиринов бактериями *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и *E. faecalis* с помощью проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной микроскопии. Установлено, что порфирины способны накапливаться в бактериальных клетках, проведено сравнение эффективности их накопления в разных видах грамположительных бактерий (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и *E. faecalis*).

Показано, что порфирин с остатком бензимидазола в большей степени проникает в бактерии. Флуоресцентный сигнал наибольшей интенсивности наблюдается для *S. aureus* и *E. faecalis* после инкубации с указанным порфирином. Установлено, что наблюдается некоторая гетерогенность популяции бактериальных клеток в отношении способности накапливать водорастворимые несимметричные катионные порфирины и доказано наличие лизиса бактерий *S. aureus* после инкубации с порфирином, содержащим бензотиазол и последующей фотодинамической инактивацией под действием света.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда № 21-73-20140

РАННЯЯ ДОКЛИНИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ГЛИКИРОВАНИЯ И ОКСИДАЦИИ В КАЧЕСТВЕ АНТИФИБРОЗНЫХ СРЕДСТВ

Литвинов Р.А.^{а,б}, Зубков Ф.И.^в, Зайцев В.П.^в, Алексеева К.А.^в, Пронина А.А.^в, Яковлева Е.Д.^в, Симакова Д.Н.^в, Валуйский Н.В.^а, Ибрагимова У.М.^а, Сорокина С.А.^а, Жукова К.И.^а, Райберг В.Р.^а

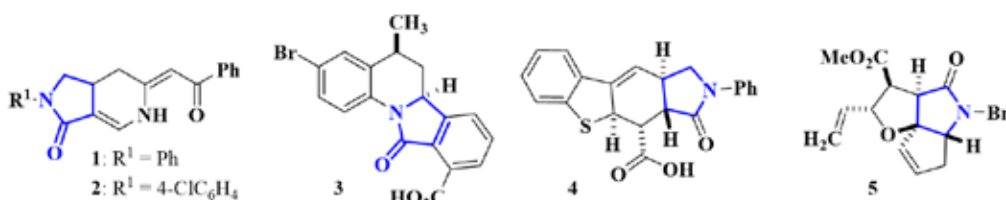
^а НЦИЛС, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

^б Лаборатория экспериментальной фармакологии, ГБУ Волгоградский медицинский научный центр,
400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

^в Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
e-mail: litvinov.volggmu@mail.ru

Оксидативный стресс, вызванный избыточным образованием свободных радикалов и недостаточной антиоксидантной защитой, играет ключевую роль в инициации патобиохимических процессов организма. Он способствует усилению гликирования (гликооксидации), что приводит к образованию конечных продуктов гликирования (КПГ)¹. Представители этой гетерогенной группы молекул нарушают нормальную функцию клеток и тканей, способствуя развитию фиброза – патологической экспансии соединительной ткани в органах². Благодаря взаимосвязи оксидативного стресса и гликирования, в ряде случаев антигликирующее действие приобретает тождественность антиоксидантному. Ряд значимых продуктов гликирования и оксидации может быть детектирован с применением спектрофлуориметрии³.

С учетом результатов квантово-химического моделирования была отобрана и синтезирована серия из 200 соединений с фрагментом γ -бутиролактама. Согласно результатам скрининга, наибольшей способностью ингибировать реакцию гликирования обладают представители пирроло[3,4-с]пиридинов (**1,2**), изоиндоло[2,1-а]хинолинов (**3**)⁴, бензотиено[2,3-*f*]изоиндолов (**4**)⁵ и фуро[2,3-*c*]пирролов (**5**)⁶.



Литература

1. Moldogazieva N.T., Mokhosoev, I.M., Mel'nikova, T.I. et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, **2019**, 3085756.
2. Zhao J., Randive R., Stewart J.A. *World J. Diabetes*, 2014, **5(6)**, 860–867.
3. Beisswenger P.J., Howell S., Mackenzie T. et al. *Diabetes Technol. Ther.* 2012, **14(3)**, 285–292.
4. Varlamov A.V., Boltukhina E.V., Zubkov F.I. *J. Heterocycl. Chem.*, 2006, **43**, 1479–1495.
5. Antonova A.S., Vinokurova M.A., Kumandin P.A. et al. *Molecules*, 2020, **25**, 5379.
6. Yakovleva, E.D., Shelukho, E.R., Nadirova M.A. et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2024, **22**, 2643–2653.

Исследование выполнено за счет гранта Российского Научного Фонда № 24-24-20112, <https://rscf.ru/project/24-24-20112/>.

ОБРАЗОВАНИЕ ПРОДУКТОВ *O*- И *N*-АЛКИЛИРОВАНИЯ 2-((4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-АЗО)-ТИАЗОЛОВ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ГЕТЕРОАЗОАРОМАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА ЭТЕРКАИНА

Лихобабина Д.А.^а, Ноев А.Н.^{а,б}, Суворов Н.В.^а, Грин М.А.^а

^аРТУ МИРЭА, ИТХТ им. М.В.Ломоносова, 119571, Москва, проспект Вернадского, 86
e-mail: syrinda@mail.ru

^бМНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Местные анестетики широко используются для предотвращения или купирования острой боли. Однако они обладают рядом побочных эффектов, для уменьшения которых было предложено несколько стратегий, одной из которых является фотофармакология. Терапевтическим эффектом препаратов, созданных с помощью данной стратегии, можно управлять под воздействием света. Одним из примеров является местный анестетик этеркаин [1]. Его недостатком является плохая водорастворимость.

Для улучшения водорастворимости местного анестетика этеркаина было решено провести биоизостерную замену фенильного кольца на гетероцикл. В данной работе были получены тиазол- и 5-метилтиазол-содержащие производные этеркаина (Схема 1).

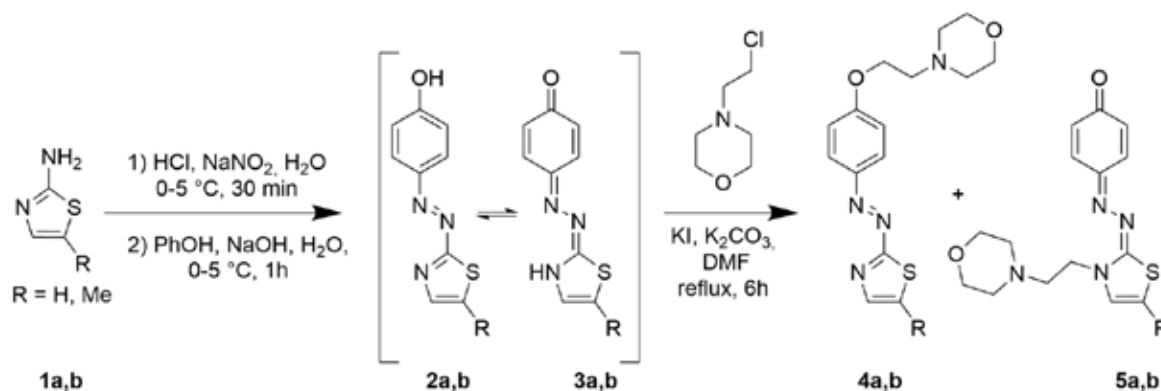


Схема 1. Получение тиазол и метил-тиазол производных этеркаина

Первой стадией синтеза было диазотирование аминотиазолов **1a,b** и азосочетание с фенолом. Завершающей стадией являлось алкилирование промежуточных соединений **2a,b** гидрохлоридом *N*-(2-хлорэтил)-морфолина. В результате наблюдалось образование двух продуктов. Конечные и промежуточные соединения были охарактеризованы методами ¹H, ¹³C и NOESY спектроскопии ЯМР, а также масс-спектрометрии. Было установлено, что продуктами реакции алкилирования являются, помимо *O*-изомеров **4a,b**, *N*-изомеры **5a,b**, образование которых обусловлено существованием таутомеров **2a,b** и **3a,b** в результате азо-гидразоновой и amino-иминной таутомерии. Ранее образование схожих таутомеров было описано для производных бензотиазола [2].

В ходе работы впервые были получены тиазол- и 5-метилтиазол-содержащие производные этеркаина, а также продемонстрировано наличие таутомерии у соответствующих 4-гидроксифенил-производных.

Литература

- Noev, A. et al. A Novel Photoswitchable Azobenzene-Containing Local Anesthetic Ethercaine with Light-Controlled Biological Activity In Vivo // *IJMS*. – 2022. – Т. 23. – №. 10. – С. 5352
- Ermishov, A. Yu. and Shegal, I. L. Alkylation of the 2-benzothiazolylazophenol anion // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1979. – Т. 15. – С. 1185-1187

ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АММОНИЙНЫЕ СОЛИ НА ОСНОВЕ 3,3'-(АЛКАНДИИЛ)-БИС(2-ФЕНИЛ-3,5-ДИГИДРО-4Н-ИМИДАЗОЛ-4-ОН)ОВ

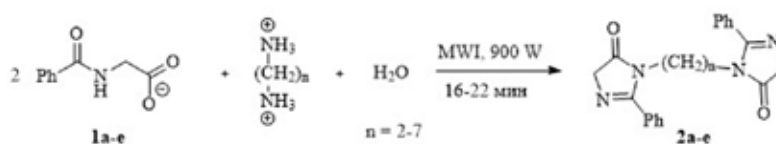
Лобанкова А.А.,^а Скляр А.Е.,^а Демешко И.А.,^а Гринёв В.С.^{а,б}

^аСаратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, 410012, Саратов, улица Астраханская, 83
e-mail: lobankovanasta542@gmail.com

^бИнститут биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН»
410049, Саратов, проспект Энтузиастов, 13

N-алкилированные производные 3,3'-(алкандиил)-бис(2-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он)ов представляют собой класс биогенных четвертичных аммонийных соединений (ЧАС), обладающих антисептическими и дезинфицирующими свойствами, особо актуальными последние несколько лет в связи с распространением различных вирусных заболеваний.

Ранее нами были синтезированы 3,3'-(алкандиил)-бис(2-фенилдигидроимидазолон)ы (**2a-e**) по реакции дегидроциклизации из дигиппуратов 1,п алкилдиаммония (**1a-e**) при микроволновом облучении в течение 10-15 мин. Строение продуктов (**2a-e**) установлено на основании данных ЯМР ¹H, ¹³C, COSY, HSQC и HMBC.



На их основе были получены первые представители ЧАС по реакциям с соответствующими алкилгалогенидами.

На основании проделанной работы, показано, что 3,3'-(алкандиил)-бис(2-фенилдигидроимидазолон)ы (**2a-e**) подвергаются алкилированию по атому азота гетероциклических колец в различных условиях, включающих как жёсткие, так и достаточно мягкие. Структуры полученных с использованием различных алкилирующих систем соединений идентичны, согласно спектральным данным.

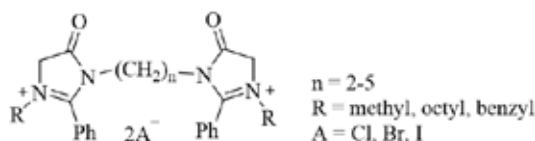


Рисунок 1. Первые представители ЧАС на основе бис-имидазолонов.

Отмечено, в частности, что достаточно надежным критерием успешного протекания кватернизации алкилгалогенидами является наличие в двумерных ЯМР спектрах COSY продуктов алкилгалогенирования корреляции вновь введённых протонов метильной группы при 3.83–3.88 м.д. с протонами фенильного кольца [1].

Помимо этого, корреляции в спектрах двумерных экспериментов ЯМР HSQC и HMBC помогают уточнить предложенные структуры бис-ЧАС.

Литература

1. Vereshchagin A.N., Gordeeva A.M., Frolov N.A., Proshin P.I., Hansford K.A., Mi-khail P. Egorov M.P. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019, **24**, 4123 – 4127.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 24-23-00482.

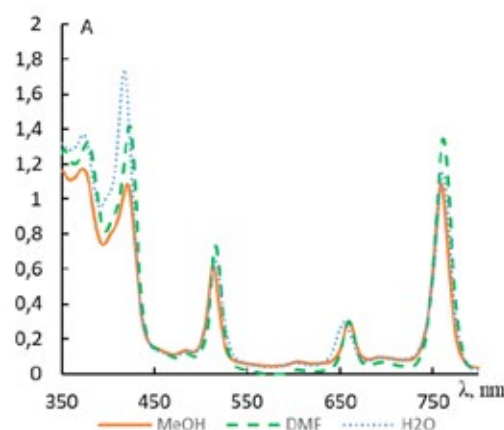
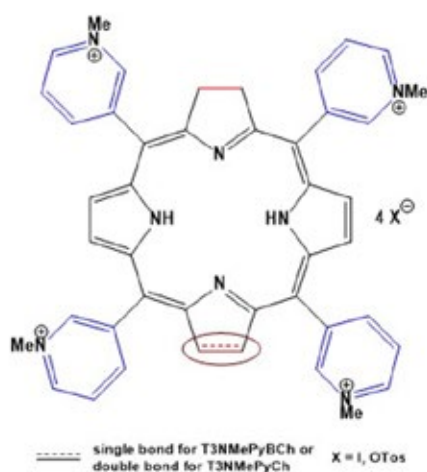
СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАТИОННЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ТЕТРАПИРИДИЛПОРФИРИНОВ

Любимцев А.В., Давыдов Е.В.

ФГБОУ ВО «ИГХТУ», г. Иваново, Россия, e-mail: lyubimtsev_av@isuct.ru

Благодаря уникальной структуре и широкому спектру физико-химических и фотохимических свойств тетрапиррольные макрогетероциклические соединения применяются в качестве катализаторов различных процессов, фотокатализаторов и электрокатализаторов, оптических хемосенсоров для катионов металлов, селективных рецепторов для органических соединений, индукторов и селекторов, а также в нелинейной оптике, органической электронике, в медицине и других областях. Медицинское применение этих соединений в основном связано с их использованием в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии, антимикробной и противовирусной фотодинамической терапии. В медицинской практике успешно применяются препараты на основе природных и синтетических соединений хлоринового ряда.

Исследование направлено на получение новых синтетических катионных фотосенсибилизаторов хлоринового ряда. Предложен метод получения фоточувствительной композиции (ФЧК) контролируемого состава, содержащей тетраозилаты или йодиды 5,10,15,20-тетра-(*N*-Me-пиридин-3-ил)хлорина (ТЗНMePyCh) и 5,10,15,20-тетра-(*N*-Me-пиридин-3-ил)бактериохлорина (ТЗНMePyBCh). Показана воспроизводимость метода и высокая стабильность водных растворов композиций при хранении.



Дана оценка безопасности применения ФЧК для лечения животных по влиянию на показатели крови животных. Показано, что введение фотосенсибилизатора в дозах 1, 2, 3 и 5 мг/кг не влияет на общее состояние лабораторных животных – выраженных непосредственных и отдаленных побочных эффектов не обнаружено.

Проведено экспериментальное изучение возможности проведения фотодинамической терапии спонтанных фибросарком и спонтанного рака молочной железы у домашних животных с ФЧК. Эффективность проведенного лечения оценивали по методике ВОЗ, после 3 сеансов облучения, с интервалом 2-3 недели. Во всех случаях не обнаружено прогрессирования заболевания, а критерий объективного ответа составил 80% и 60% для лечения спонтанных фибросарком и спонтанного рака молочной железы, соответственно.

Разработаны подходы для получения новых синтетических композиций хлоринового ряда на основе смешанно-замещенных амфифильных порфиринов.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (соглашение № 23-23-00600).

ТРИКАРБОЦИАНИНОВЫЕ КРАСИТЕЛИ КАК КОМПОНЕНТЫ БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ КОНЬЮГАТОВ

Мазур Р.В.,^{a,b} Верюгин Д.А.,^a Видерский К.С.,^{b,b}, Шувалов М.В.,^a
Алфёрова В.А.,^b Коршун В.А.^b

^aХимический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы 1-3,

^bИнститут биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,

117997, Москва, Миклухо-Маклая 16/10,

e-mail: ew8mdm@gmail.com

^cРоссийский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,

125047, г. Москва, Миусская площадь 9 стр. 1

Трикарбоцианиновые (гептаметиновые карбоцианиновые красители) обладают высокой флуоресценцией в области ближнего ИК (650-1350 нм), где биологические ткани наиболее прозрачны [1], а также способны накапливаться в опухолевых клетках *in vitro* [2] и опухолях *in vivo* [3]. Комбинация этих свойств позволяет применять трикарбоцианины для визуализации опухолей [4]. Также структура трикарбоцианинов содержит несколько возможных сайтов для модификации (R^{1-3} , Рисунок 1) [5]. Это позволяет варьировать их структуру, и, как следствие, свойства, или же соединять их с другими молекулами, например, активными в отношении опухолей, используя трикарбоцианин в качестве вектора для направленной доставки [6].

В рамках данной работы мы вводили в структуру индолениновых и бензоиндолениновых трикарбоцианинов с различными функциональными группами терминальную тройную связь для последующей конъюгации с противоопухолевым препаратом через биоразлагаемый пептидный линкер глутамат-глицин-цитруллин (Glu-Gly-Cit) [7].

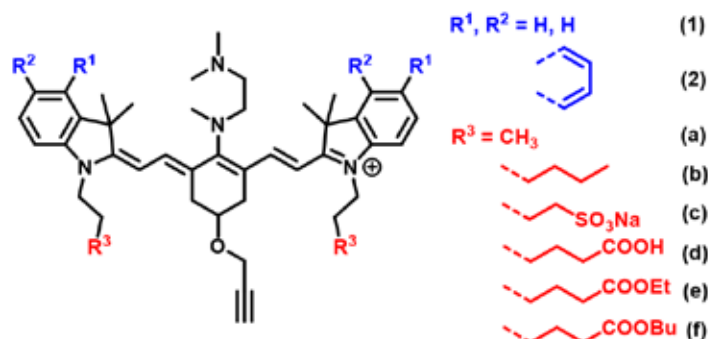


Рисунок 1. Полученные в ходе работы трикарбоцианиновые красители.

Литература

1. Smith A.M., Mancini M.C., *et al. Nat. Nanotechnol.*, 2009, **4**, 710.
2. Zhao N., Zhang C., *et al. Oncotarget*, 2016, **7**, 57277.
3. Shi C., Wu J.B., *et al. Oncotarget*, 2014, **5**, 10114.
4. Teng C.W., Huang V., *et al. Neurosurg. Focus*, 2021, **50**, E4.
5. Tatikolov A.S. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev*, 2012, **13**, 55.
6. Li Y., Zhou Y., *et al. Bioact. Mater.*, 2021, **6**, 794.
7. Ha S.Y.Y., Anami Y., *et al. Mol. Cancer Ther.*, 2022, **21** 1449.

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МЕМБРАНОТРОПНОЙ И МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ВЕЩЕСТВ В ТЕСТОВЫХ СИСТЕМАХ НА ОСНОВЕ ЭРИТРОЦИТОВ

Максимова В.В., Сидельников М.И., Красных О.П.

*Пермский национальный исследовательский политехнический университет 614990, Пермь,
Комсомольский проспект 29,
e-mail: leramakssimovaaa@mail.ru*

Тестирование влияния органических соединений на модельные биологические объекты в формате *in vitro* проводят, как правило, в водной среде, в которой органические соединения часто очень ограниченно растворимы. В таких случаях увеличивается доля ложноположительных или ложноотрицательных результатов теста. Один из способов решения данной проблемы — использование подходящих комбинаций органических растворителей, которые улучшат растворимость исследуемых липофильных соединений в водной фазе и в то же время не повредят биологические компоненты тестовой системы, такие как клеточные мембраны или биомолекулы.

Подбор оптимальной комбинации растворителей проводили для тестовой системы на основе эритроцитов, которая помогает оценить влияние органических веществ на мембраны клеток. Эритроциты лабораторных крыс являются доступными и удобными модельными объектами. Под воздействием неблагоприятных факторов целостность мембраны эритроцита нарушается, из клетки высвобождается гемоглобин, и именно на измерении оптической плотности раствора при длине волны поглощения гемоглобина основана оценка мембранотропных свойств веществ. При этом полезно учитывать, что гемоглобин довольно легко подвержен окислению с образованием метгемоглобина, поэтому дополнительным показателем, характеризующим процессы деградации мембраны клетки, может служить как количество образующегося метгемоглобина, так и уровень перекисного окисления липидов.

Диметилсульфоксид (ДМСО) широко используется для приготовления стоковых растворов исследуемых веществ. Изначально оценивали влияние самого ДМСО в разных концентрациях на мембраны интактных эритроцитов и эритроцитов, подвергшихся действию пероксильных радикалов, в качестве генератора которых использовали 2,2'-азобис(2-метилпропионамидин) дигидрохлорид (ААРН) [1]. Далее оценили комбинации с другими растворителями (этанол, полиэтиленгликоль).

Выявлены отдельные, не всегда очевидные, взаимосвязи определяемых характеристик – уровня гемолиза эритроцитов в присутствии ААРН и в его отсутствии, перекисного окисления липидов и образования метгемоглобина, в совокупности отражающие сложную комбинацию процессов, протекающих в биологической системе. Установлено, что рекомендуемая ранее к использованию концентрация 5% ДМСО [2] может оказаться слишком высокой в данном тесте. Кроме того, по-видимому, ДМСО непосредственно участвует в процессах окисления, протекающих в тестовой системе, следовательно его применение должно быть под контролем. В выбранной комбинации растворителей протестирован ряд липофильных и гидрофильных соединений.

Литература

1. Chen W., Ma J., Gong F. et al, Carbohydrate Polymers, 2018, 200, 446.
2. Sanmartín-Suárez C., Soto-Otero R., Sánchez-Sellero I., Méndez-Álvarez E. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 2011, 63, 209.

1,2,4-ТРИОКСОЛАНЫ – МЯГКИЕ ПРОЛЕКАРСТВА, ДЛЯ НОРМАЛИЗАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

[Малыгина Д.С.^а](#), [Соловьева А.Г.^б](#), [Мельникова Н.Б.^б](#)

^а ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского.

д.10/1, e-mail: mds73@yandex.ru

^б ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

Вторичные продукты озонирования растительных масел и жиров – 1,2,4-триоксоланы (Рис. 1) – соединения с фрагментом пятичленного кольца, содержащего три атома кислорода, проявляют различные виды фармакологической активности: анти-ВИЧ, противоожоговую, противоопухолевую, противопротозойную, противолейшманиозную, противомаларийную, антибактериальную, противогрибковую, противоартритную и многие другие эффекты [1].

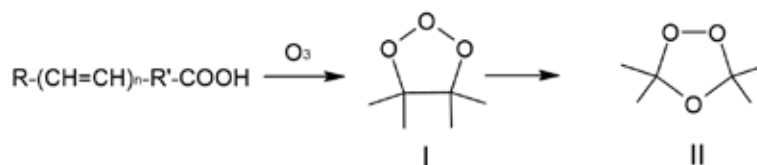


Рисунок 1. Схема озонирования масел, содержащих ненасыщенные жирные кислоты (I – первичные 1,2,3-триоксоланы, II – вторичные 1,2,4-триоксоланы).

В настоящей работе получены и изучены 1,2,4-триоксоланы из рыбьего жира, разработаны составы фармацевтических композиций 1,2,4-триоксоланов с бетулином в рыбьем жире и исследована их биологическая активность на моделях оксидативного стресса (гипоксия и иммобилизационный стресс, ИС), термических ожогов в эксперименте на крысах линии Wistar. Выбор бетулина обоснован как антиоксидантными свойствами по отношению к липофильным средам, так и самостоятельной биологической активностью.

¹H- и ¹³C-ЯМР, ИК-, УФ спектры, ГХ-МС и ГПХ, фармакопейные показатели (КЧ, ЙЧ и ПЧ) были использованы для характеристики 1,2,4-триоксоланов.

Морфогистологическими исследованиями было показано, что пероральное применение композиций в норме и на фоне изучаемых моделей стресса не оказывало влияния на структуру стенки желудка. Композиции 1,2,4-триоксоланов и бетулина приводили к нормализации показателей ПОЛ (МДА, ОШ, ДК и ТК), активации НАДФ/Н и НАД/Н-зависимых ферментов (ГР, Г6ФДГ, ЛДГ, АлДГ), а также как СОД и каталазы, при стрессе у крыс. При стрессе вне зависимости от вида стресса, в группах без лечения происходит значительное нарушение липидного метаболизма, что отражается в показателях: ОХС повышается на 5-8%, ТГ возрастают в 5 раз, ЛПВП возрастают на 10%, ЛПОНП и ЛПНП возрастают ~ в 6 раз. Исследуемые композиции оказывают нормализующее действие на большинство показателей липидного и энергетического обмена при гипоксии и ИС у крыс. Показано улучшение состояния ожоговой раны на 10 день по сравнению с состоянием раны у животных без лечения.

Таким образом, результаты показывают, что изученные композиции могут быть полезны для профилактики и лечения заболеваний, вызванных окислительным стрессом.

Литература:

1. Vassalle C., Maltinti M., Sabatino L. *Molecules*, 2020, **25**, 2653.

КОМПЛЕКСЫ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ С ПОТЕНЦИАЛЬНЫМ НЕЙРОПРОТЕКТОРОМ – СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С МИШЕНЯМИ

Мальцев А.В., Даровских А.В., Веселов И.М., Шевцов П.Н., Шевцова Е.Ф.,
Бачурин С.О., Михайлов Ю.М.

*Федеральный исследовательский центр проблем химической физики
и медицинской химии Российской академии наук, 143432,
Черноголовка, проспект академика Семенова, 1
e-mail: maltsevandro@mail.ru*

Циклодекстрины (ЦД) и их производные способны образовывать комплексы включения (КВ) с лекарственными субстанциями и рассматриваются как перспективные средства их доставки¹. Интерес к ним обусловлен тем, что за счет хорошей растворимости ЦД и их производных в воде, растворимость лекарственных веществ в составе комплексов с ЦД, может радикально возрастать, что обеспечивает возможность влияния на их биодоступность². Перспектива использования ЦД для получения КВ с лекарственными препаратами, такими как никорандил и изосорбид мононитрат, была оценена в^{3,4}. Полученные результаты позволили сделать предварительный вывод о возможности использования КВ γ -ЦД в качестве лекарственных препаратов. В этой связи, а также с учетом сведений о использовании ЦД для лечения нейродегенеративных заболеваний, например болезни Ньюмана-Пика, болезни Гоше, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона^{5,6}, была поставлена цель получить КВ β -ЦД с одним из перспективных лекарственных препаратов для лечения указанных заболеваний – конъюгатом тетрагидрокарбазола и аминоксантамином (ТГ-2112х)⁷.

Биологическое тестирование по влиянию на митохондриальный потенциал, кальций-индуцированное набухание изолированных митохондрий печени крыс как показатель открытия пор митохондриальной проницаемости (пМП) и полимеризацию препарата тубулина и микротубуло-ассоциированных белков (Тб+МАБ), а также оценку клеточной токсичности по отношению к клеткам нейробластомы SH-SY5Y и влияние соединений на перекисное окисление липидов (ПОЛ) проводили по ранее описанным методикам⁷.

Показано, что полученный комплекс сохраняет митопротекторную и микротубуло-стабилизирующие активности исходного ТГ-2112х. Кроме того, он подавляет спонтанное ПОЛ в гомогенате мозга крыс, проявляя антиоксидантную активность, превышающую таковую для соединений, образовавших комплекс, что ранее уже отмечали авторы для КВ нитрата γ -циклодекстрина с никорандилом. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований комплексов нитрата γ -циклодекстрина с конъюгатом тетрагидрокарбазола и аминоксантамина с целью создания потенциального лекарственного препарата для лечения нейродегенеративных заболеваний, обладающего улучшенными показателями эффективности и фармакокинетики.

Литература

1. Kedik S.A., Panov A.V., Tyukova V.S., Zolotareva M.S. *Drug development & registration*, 2016, V. 3. 68-75.
 2. Popielec A., Loftsson T. *Int. J. Pharm.*, 2017, V. 531. 532-542.
 3. Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Рахимова Л.А., Даровских А.В., Тарасов А.Е., Барина Л.С. Ковалев Д.Ю. Боеприпасы и высокоэнергетические конденсированные системы, 2023, №2. 4-10.
 4. Михайлов Ю.М., Даровских А.В., Романова Л.Б., Рахимова М.А., Климанова Е.Н., Файнгольд И.И. Технологии безопасности жизнедеятельности. 2023, N. 3. 5–14.
 5. Ory D., Ottinger E., Farhat N., et al *Lancet*, 2017. V. 390. 1758-1768.
 6. Kovacs T., Nagy P., Panyi G., et al *Pharmaceutics*, 2022, V. 14. 2559.
 7. Bachurin, S. O., Shevtsova, E. F., Makhaeva, G. F., et al *Scientific reports*, 2017, V. 7. 45627.
- Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 24-13-00288.

ИЗУЧЕНИЕ МОДИФИКАЦИЙ ЦИТОСКЕЛЕТНОГО БЕЛКА ЗИКСИНА В ПРОЦЕССАХ РЕГЕНЕРАЦИИ И РАЗВИТИЯ НА МОДЕЛИ ЭМБРИОНОВ ШПОРЦЕВОЙ ЛЯГУШКИ.

Мартынова Н.Ю.², Иванова Э.И.¹, Паршина Е.А.², Зарайский А.Г.²

¹*Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1*

²*ФГБУН “Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и
Ю.А. Овчинникова” РАН,
Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
e-mail: martnat61@gmail.com*

Зиксин – эволюционно консервативный механочувствительный LIM-доменный белок, регулирующий сборку F-актиновых филаментов в клеточных контактах. В то же время, в ответ на растяжение клеток зиксин может как перемещаться в ядро и регулировать генную экспрессию, так и выходить из ядра. Зиксин уже признан онкомаркером, изменение его внутриклеточной локализации используется для прогнозирования эффективности терапии. Изучение модификаций зиксина и его перемещения между ядром и цитоплазмой открывает возможности для диагностических исследований на молекулярном уровне.

Учитывая высокий консерватизм этого белка, в работе мы использовали модельный организм, эмбрионы шпорцевой лягушки. Были проведены микроинъекции синтетической РНК, кодирующей последовательность полноразмерного зиксина с различными мутациями для его экспрессии в эмбрионах шпорцевой лягушки. Были созданы гибридные версии зиксина, которые мутированы по сайтам пальмитилирования, глюкозамин-ацетилирования и фосфорилирования.

В результате вестерн-анализа с использованием специфических поликлональных антител было показано, что 1-добавление Flag-эпитопа на с-конец молекулы зиксина приводит к утрате его способности к перемещению в ядро; 2-изменение сайтов возможного пальмитилирования (замена цистеинов С (531, 532, 555, 558, 593 а.о.) на аланин приводит к уменьшению количества зиксина в ядре; 3- мутирование аминокислот, подвергающихся глюкозамин-ацетилированию (O-GlcNAcylation позиция серин 216-217 а.о.) приводит к увеличению зиксина в ядре; 4-делеционный мутант зиксин, содержащий LIM-доменную область (335-663 а.о.) равномерно распределен в клеточных компартментах; 5- при помощи масс-спектрометрических методов впервые определены сайты фосфорилирования (серин, 386) и ацетилирования (метионин, 1) зиксина из шпорцевой лягушки. В настоящее время идет работа по созданию мутантных по этим сайтам форм зиксина.

Знания о функционировании механочувствительных белков семейства зиксин имеют не только фундаментальную ценность, но и медицинское значение. Нарушения процессинга и локализации таких белков играют роль в развитии заболеваний человека – прежде всего раковых опухолей и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Также актуальной проблемой биоинженерии является создание клеточных структур определенной геометрии, где полученные знания о функционировании регуляторных белков цитоскелета будут иметь огромное значение.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00227 (<https://rscf.ru/project/23-25-00227/>).

СИНТЕЗ НОВЫХ АЦИКЛИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ С КОМБИНИРОВАННЫМИ ДОНОРНЫМИ ГРУППАМИ ДЛЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИКИ

Меньшиков М.А., Щукина А.А., Зубенко А.Д.

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии Наук,
119334, Москва, Вавилова 28с1,
e-mail: mmenshikov22@gmail.com*

Ядерная медицина сегодня предлагает одни из наиболее высокотехнологичных методов диагностики и терапии на основе радиофармацевтических препаратов (РФП). Хелатирующие агенты в составе РФП отвечают за прочное связывание иона радионуклида. Ациклические лиганды быстрее связывают катионы металлов, а комплексы макроциклических хелаторов являются более кинетически инертными в биологических средах.

Для подбора наиболее оптимального электронного окружения иона металла в структуру комплексного соединения вводятся различные по природе донорные группы, как например пиколинатные, 8-гидроксинолиновые, гидроксипиридиновые и др. Кроме того, введение фрагментов с жесткой конформацией может обеспечить большую устойчивость комплексов.

В данной работе была получена серия новых ациклических хелатирующих агентов с комбинированными донорными группами на основе ранее полученных лигандов aPyha [1], decaPyAc и dodecaPyAc [2].

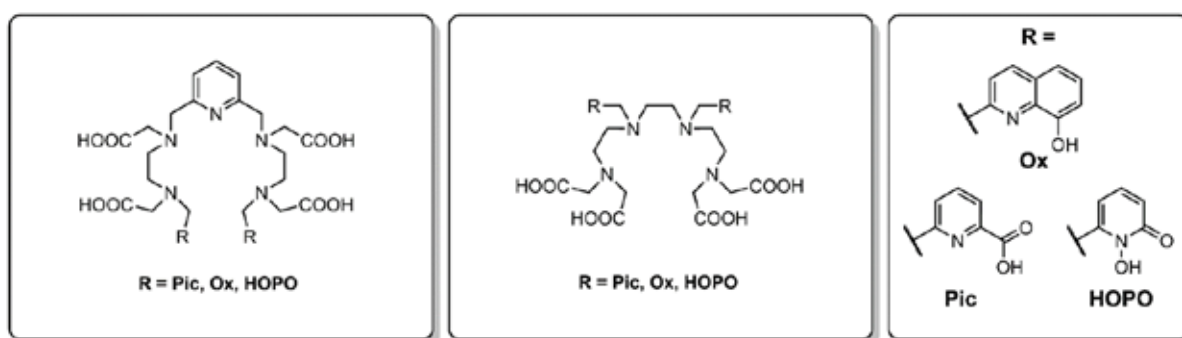


Рисунок 1. Структуры полученных лигандов

Структуры всех полученных соединений подтверждены совокупностью методов ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Литература

- Zubenko A. D., Shchukina A. A., Chernikova E. Y. et al., *Dalton Transactions*, 2024, **53**, 3, 1141–1155.
- Shchukina A. A., Zubenko A. D., Fedorova O. A., *Tetrahedron*, 2024, **150**, 133773.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-13-00424.

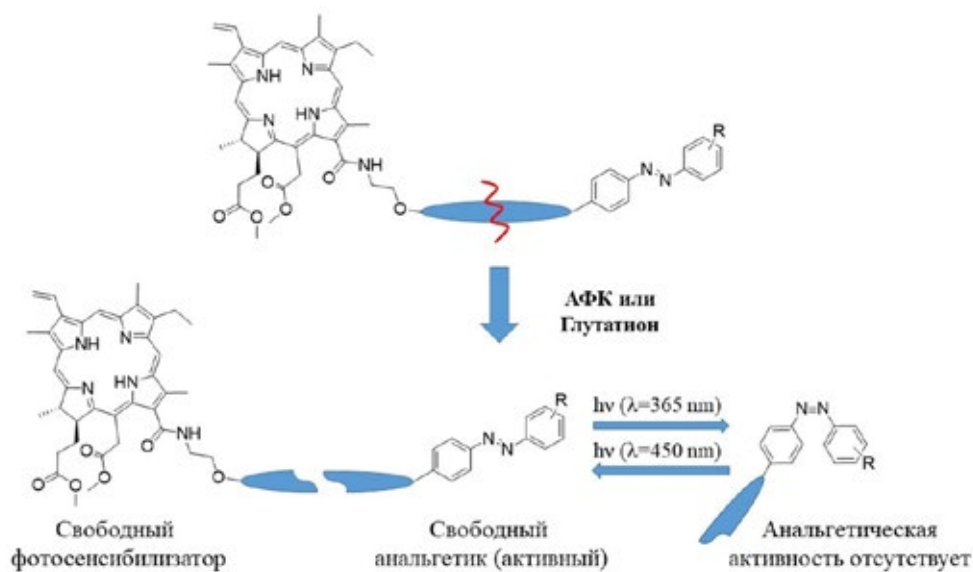
РАЗРАБОТКА КОНЬЮГАТОВ АЗОБЕНЗОЛОВ С ПРИРОДНЫМИ ХЛОРИНАМИ В КАЧЕСТВЕ ПРОТОТИПОВ УПРАВЛЯЕМЫХ СВЕТОМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Минаков Д.А.,^а Ноев А.Н.,^{а,б} Суворов Н.В.,^а Островерхов П.В.,^а Грин М.А.^а

^аИнститут тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, МИРЭА-Российский Технологический университет, 119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86,
e-mail: d-m2020@yandex.ru

^бМосковский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3.

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) хорошо зарекомендовала себя для лечения онкологических заболеваний, так как используемые в методе тетрапиррольные фотосенсибилизаторы способны к селективному накоплению в опухолевых клетках. Однако, применение данного метода осложнено из-за возникновения болевого синдрома в случае терапии опухолей тканей с богатой иннервацией. Анестетики, применяемые для обезболивания, как правило, обладают низкой селективностью действия [1]. Разработка конъюгатов тетрапиррольных фотосенсибилизаторов с фотопереключаемыми азологизированными аналогами известных анестетиков позволит повысить избирательность доставки противоопухолевых и обезболивающих средств непосредственно в опухоль, а также снизить побочное действие доставляемых в опухоль анестетиков на окружающие здоровые ткани.



В ходе работы были получены конъюгаты фотосенсибилизаторов на основе природного хлорина и этеркаина - фотопереключаемого азологизированного аналога анестетика лидокаина, соединённых АФК- и глутатион-расщепляемыми линкерами во избежание снижения биологической активности фрагментов конъюгатов. В ходе работы также были подобраны условия расщепления этих линкеров с образованием свободных фотосенсибилизатора и анестетика.

Литература

1. Noev A., et al. A Novel Photoswitchable Azobenzene-Containing Local Anesthetic Ethercaine with Light-Controlled Biological Activity In Vivo. *Int J Mol Sci.* 2022 May 11;23(10):5352.

ПОЛУЧЕНИЕ САМОЗАЛЕЧИВАЮЩИХСЯ СИЛИКОНОВЫХ МАТЕРИАЛОВ ПО МЕХАНИЗМУ «СИЛОКСАНОВОГО РАВНОВЕСИЯ» ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

Мирошниченко А.С., Дерябин К.В., Исламова Р.М.

Санкт-Петербургский государственный университет
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9,
e-mail: pll1921@mail.ru

Материалы на основе полидиметилсилоксанов (ПДМС) широко используются в медицине в качестве имплантов, хирургических материалов и контейнеров для хранения крови. Это обусловлено их биоинертностью, газопроницаемостью, высокой гибкостью, растяжимостью, устойчивостью к УФ-излучению [1]. Наряду с данными свойствами ПДМС обладают высокой термостабильностью, морозостойкостью и низкой температурой стеклования (-123°C), что позволяет использовать их в широком интервале температур.

Для ПДМС, синтезированных анионной полимеризацией (АП) циклических олигосилоксанов, известно «силоксановое равновесие», которое представляет собой равновесие между «живыми» анионными центрами и силоксановыми цепями. Ранее были получены сшитые ПДМС [2,3] путем АП с раскрытием цикла смеси моно- (D_4) и бициклических (бис D_4) олигосилоксанов. Таким образом, было выявлено [2,3], что введение анионных фрагментов в полимерную сеть ПДМС влечёт за собой устойчивую динамическую реструктуризацию трёхмерной полимерной сетки, которая называется «силоксановым равновесием». Данное равновесие открывает новые возможности для создания самозалечивающихся силиконовых материалов, способных восстанавливать свои исходные характеристики после повреждения, что, в свою очередь, позволит продлить срок эксплуатации имплантов, искусственных мышц и хирургических материалов на их основе [4]. A one-step process toward self-healable, silicone-based elastomers with large and tunable permittivity is reported. Anionic ring-opening polymerization of cyanopropyl-substituted cyclic siloxanes yields elastomers with polar side chains. The equilibrated product is composed of networks, linear chains, and cyclic compounds. The ratio between the components varies with temperature and allows realizing materials with largely different properties. The silanolate end groups remain active, which is the key to self-healing. Elastomeric behavior is observed at room temperature, while viscous flow dominates at higher temperatures (typically 80°C). Варьирование концентрации сшивающего агента (бис- D_4) и инициатора позволяет контролировать плотность сшивков, механические свойства (предел прочности, удлинение при разрыве) и эффективность самозалечивания [5]. Однако в качестве инициатора, как правило, используется гидроксид тетраметиламмония, который является токсичным для организма человека.

В данной работе представлена оптимизированная методика получения самозалечивающихся ПДМС по механизму «силоксанового равновесия» с использованием недорогого и нетоксичного гидроксидом калия в качестве инициатора АП. Это позволило создать относительно доступные самозалечивающиеся силиконовые материалы с увеличенным сроком эксплуатации, которые могут быть использованы для биомедицинских приложений. При этом предложенный метод получения силиконового материала не предполагает наличия катализатора на основе металлов платиновой группы, что снижает риски возможной интоксикации организма при использовании таких материалов в хирургии.

Литература

1. Moretto H.-H., Schulze M., Wagner G. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. – John Wiley & Sons, Ltd, 2000. – С. a24_057
2. Schmolke W., Perner N., Seiffert S. *Macromolecules*. 2015, **48**, № 24, 8781–8788
3. Zheng P., McCarthy T.J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, № 4, 2024–2027
4. Von Szczepanski J., Danner P.M. *Advanced Science*. 2022, **9**, № 22, 2202153
5. Rashevskii A.A., Deriabina K.V., Parshina E.K., Islamova R.M. *Coatings*. 2023, **13**, № 7, 1282

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 24-13-00038.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АТ₁-АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ОЛОВСОДЕРЖАЩИЕ АНАЛОГОВ ЛОЗАРТАНА

Мусаев Р.И.^а, Райкова О.А.,^б Антоненко Т.А.,^б Грачева Ю.А.,^б Спасов А.А.,^а Гурова Н.А.^а

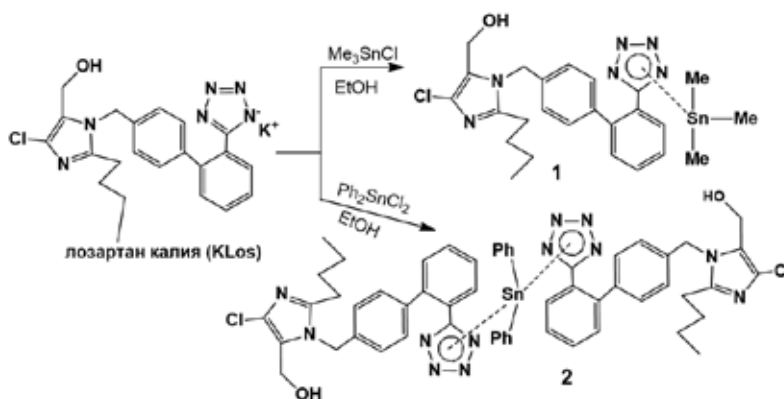
^а ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
400066, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1;
e-mail: raulraulraul76@gmail.com

^б Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы, 1/3

Антагонисты АТ₁-рецепторов ангиотензина – перспективный класс препаратов, успешно применяемый для лечения пациентов с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, нефропатией при сахарном диабете 2 типа [1]. Наряду с зарегистрированными показаниями к применению АТ₁-антагонистов спектр их применения в отношении других заболеваний активно расширяется.

Создание конъюгатов лекарственных препаратов с фармакологически активными металлами обеспечивает широкие возможности взаимодействия с мишенью и контроль соотношения «токсичность-активность» и рассматривается в качестве нового подхода к разработке терапевтических средств.

Синтез новых соединений олова общей формулой Me₃SnLos (1) и Ph₂Sn(Los)₂ (2) осуществлен взаимодействием растворов исходных оловоорганических хлоридов с раствором лозартана калия в этаноле.



Изучение АТ₁-ангиотензиновой активности субстанций с доказанной фармакологической активностью и их комплексов с металлами проводили *in vitro* в скрининговой концентрации 0,1 мкМ в условиях тест-системы изолированной портальной вены [2].

Оловосодержащие аналоги лозартана эффективно подавляли индуцированный АТII спазмогенный эффект. IC₅₀ соединения 1 составила 2,68x10⁻⁷ М, IC₅₀ соединения 2 - 1,19x10⁻⁷ М. Было показано, что соединение 2 по данной величине превосходит лозартан калия в 1,9 раза, а соединение 1 сравнимо с ним (IC₅₀ лозартана калия 2,26x10⁻⁷ М). Таким образом, при проведении биологического скрининга было показано, что соединения олова обладают отличительной от органического лекарства. Однако высокая реакционная способность соединений металлов в биологических системах иногда приводит к неспецифичности действия, что может привести к мультимодальному действию.

Литература

1. Wang YF, Ren XY, Zhang W, Rao GW. *Curr. Med. Chem.*, 2023, **30**, 2247.
2. Спасов А.А., Яковлев Д.С., Букатина Т.М. и др. *БЭБИМ*, 2014, **158**, 128.

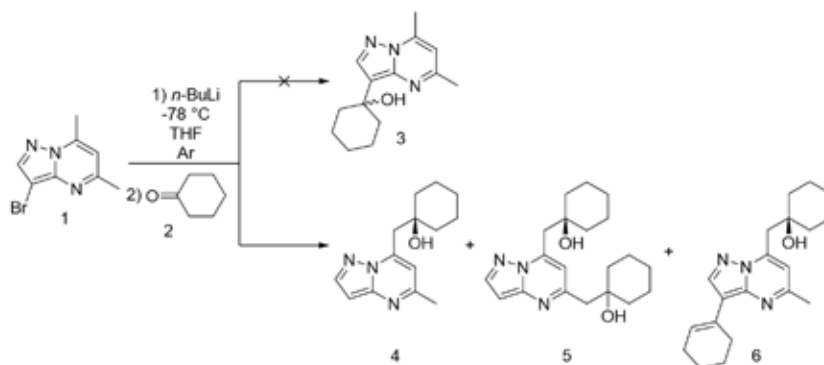
Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант № 22-63-00016.

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ 3-БРОМ-5,7-ДИМЕТИЛПИРАЗОЛО[1,5-*A*]ПИРИМИДИНА В ПРИСУТСТВИИ *n*-BuLi

Мухин Е.М., Саватеев К.В., Русинов В.Л.

Химико-технологический институт, Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
E-mail: mukhin.evg.m@gmail.com

Вызовы современной цивилизации в лице вирусных инфекций являются остроактуальными и требуют незамедлительных решений. Последствия последней пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 стали ярким примером того, что современная медицина и фармацевтика не готова быстро не только подавлять глобальное распространение вируса, но и эффективно лечить уже инфицированных пациентов. Несмотря на то, что путём глобальной вакцинации удалость значительно уменьшить число случаев заражения SARS-CoV-2, остаётся актуальным вопрос лечения уже инфицированных людей. В разгар пандемии FDA был одобрен к использованию лекарственный препарат Ремдесивир [1], который хоть и обладает существенной фармакологической активностью в отношении коронавирусной инфекции, но, к сожалению, не лишён нежелательных эффектов [2]. Распространённый метод синтеза *C*-нуклеозидов, к которым относится, в том числе, Ремдесивир, заключается в обработке галогензамещённого азолоазина литийорганическим соединением с последующим присоединением электрофильного рибонуклеотида. На основе данного подхода нами была изучена возможность функционализации 3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в присутствии *n*-BuLi.



В качестве модельного эксперимента нами была проведена реакция литирования 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина с последующим введением в реакционную массу циклогексанона в качестве электрофила. Было обнаружено, что в исходном соединении присутствует 3 центра для взаимодействия с *n*-BuLi – это метильные группы при атомах *C*(5) и *C*(7), а также положение *C*(3)-Br. Полученные результаты и возможности варьирования как параметров данной реакции, так и непосредственно субстратов, является основой для проведения дальнейших исследований в данной области с возможностью получения структур, обладающих полезной биологической активностью.

Литература

- [1] Z. Wang, L. Yang // *New J. Chem.* – 2020. – Vol. 44. – P. 12417–12429.
[2] Y. Wang, D. Zhang, G. Du et al. // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1569–1578.
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 24-13-20011.

СИНТЕЗ НОВЫХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ АМРА-РЕЦЕПТОРОВ

Мэттьюс Д., Веремеева П.Н., Лавров М.И., Палюлин В.А.

*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
химический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы 1/3,
e-mail: justifyin@gmail.com*

Направленный синтез новых соединений, проявляющих биологическую активность по отношению к определенной лекарственной мишени, представляется важной задачей современной медицинской химии. Одной из таких мишеней являются АМРА-рецепторы, передающие быстрые возбуждающие сигналы в синапсах нервной системы. Регулирование функции АМРА-рецепторов рассматривается в качестве перспективного способа лечения ряда нейродегенеративных заболеваний.

Ранее нами было показано, что *N,N'*-биспроизводные биспидина способны модулировать активность АМРА-рецепторов [1]. В связи с этим мы предприняли дальнейшее исследование аналогов биспидина методами молекулярного докинга и молекулярной динамики, приведшее к созданию фокусированной библиотеки потенциальных положительных аллостерических модуляторов АМРА-рецепторов.

Для получения целевых соединений были разработаны синтетические подходы, зависящие от природы заместителей у атомов азота. Было показано, что наиболее эффективный способ получения 3-ацил-7-метиларилпроизводных биспидина заключается в предварительном получении *N*-метиларильных солей диазаадамантана с последующим раскрытием аминального фрагмента и функционализацией второго атома азота [2]. Для остальных случаев нами были подобраны условия прямого моноацилирования биспидина, либо с использованием защитной группы и последующей функционализации второго атома азота.

Полученные соединения переданы на биологические испытания.

Литература

1. Golubeva E. A., Lavrov M. I., Veremeeva P. N., Vyunova T. V., Shevchenko K. V., Topchiy M. A., Asachenko A. F., Palyulin V. A. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, **24**, 10293.
2. Matthews J., Veremeeva P. N., Golubeva E. A., Lavrov M. I., Radchenko E. V., Topchiy M. A., Zamoyski V. L., Grigoriev V. V., Palyulin V. A. *Mendeleev Commun.*, 2024 (в печати).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 22–15–0041.

ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ ПРОИЗВОДНОГО БИСПИДИНА И ПОЛИАМИНОВ В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Неборак Е.В., Калдыбаева А.Б., Бей Л., Малмакова А.Ю.,
Плосконос М.В., Жданов Д.Д., Сяткин С.П.

*Российский университет дружбы народов (РУДН),
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8, Россия
Neborak_ev@pfur.ru*

Катаболизм полиаминов (ПА) в опухолевых клетках часто снижен [1]. Активация этого метаболического пути приводит к образованию цитотоксических веществ, которые могут индуцировать апоптоз в опухолевых клетках. Химические соединения, способные восстанавливать уровень катаболизма ПА в опухолях, могут стать потенциальными противоопухолевыми агентами [2]. Поиск активаторов катаболизма ПА ведется среди разных азот-содержащих органических веществ, в том числе среди бициклононан-9-онов (биспидинов) [3]. Целью исследования была оценка биологической активности новых производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она в отношении катаболизма ПА и антипролиферативной активности.

В ходе исследования было синтезировано восемь производных биспидина, которые продемонстрировали способность активировать катаболизм ПА в гомогенатах, полученных из регенерирующей печени крыс. Однако только три из них продемонстрировали выраженную способность снижать жизнеспособность раковых клеток в МТТ-анализе. Соединения 4с и 4е наиболее эффективно индуцировали апоптоз в раковых клетках HepG2, но не в нормальных фибробластах WI-38. Далее было протестировано действие комбинации наиболее активных соединений и экзогенных ПА, добавляемые в среду для культивирования клеток. Комбинация 4е с ПА значительно усиливала гибель опухолевых, но не нормальных клеток. Таким образом, производное биспидина 4е3-(3-метоксипропил)-7-[3-(1Н-пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан может рассматриваться как потенциальное противоопухолевое вещество, механизм действия которого основан предположительно на индукции катаболизма опухолевых клеток.

Литература

1. Qiao J, Cai W, Wang K, Haubruge E, Dong J, El-Seedi HR, Xu X, Zhang H. New Insights into Identification, Distribution, and Health Benefits of Polyamines and Their Derivatives. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2024, **72**, 5089-5106.
2. Holbert, C. E., Cullen, M. T., Casero, R. A., Jr, & Stewart, T. M. (2022). Polyamines in cancer: integrating organismal metabolism and antitumour immunity. *Nature reviews. Cancer*, **22**, 467-480.
3. Syatkin, S.P.; Neborak, E.V.; Khlebnikov, A.I.; Komarova, M.V.; Shevkun, N.A.; Kravtsov, E.G.; Blagonravov, M.L.; Agostinelli, E. The investigation of structure-activity relationship of polyamine-targeted synthetic compounds from different chemical groups. *Amino Acids*, 2020, **52**, 199-211.

Исследование проводилось на исследовательском оборудовании "Авогадро" при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение № 075-15-2021-933, уникальный идентификатор проекта: RF00121X0004.

КОНФОРМАЦИОННО ЗАКРЕПЛЕННЫЕ ФОСФОНИЕВО-ИОДОНИЕВЫЕ ИЛИДЫ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Ненашев А.С., Заваруев М.В., Подругина Т.А.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет,
119991, Москва, Ленинские горы 1с3
e-mail: anton.nenashev@chemistry.msu.ru

Фосфорсодержащие гетероциклические системы являются изоэлектронными аналогами N-гетероциклов и представляют значительный интерес для медицинской химии. Однако, ограниченное число синтетических подходов к таким структурам сдерживают развитие в данной области. Смешанные фосфониево-иодониевые илиды **I** зарекомендовали себя как удобный инструмент синтетического дизайна гетероциклов, содержащих атом фосфора [1].

В настоящей работе исследована структурная модификация смешанных илидов **II**, содержащих конформационно закрепленный фосфониевый фрагмент [2]. Интеграция атома фосфора в трициклическую систему позволила открыть и исследовать новый процесс расширения фосфониевого цикла, приводящий к образованию семичленных оксафосфепинов **III**.

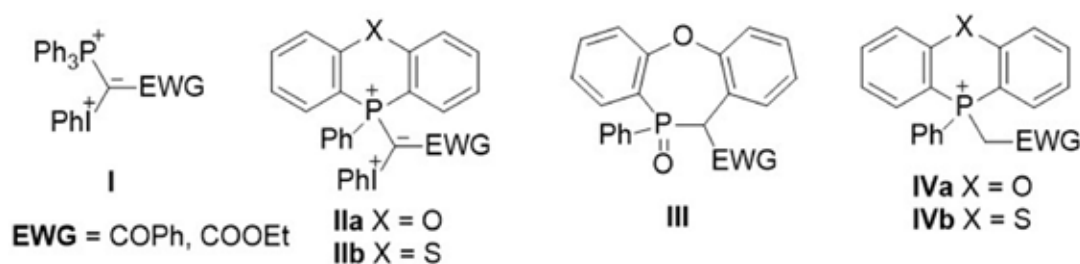


Рисунок 1. Структурный дизайн смешанных илидов, феноксафосфепинов и циклических фосфониевых солей.

Исследование *in vitro* антипролиферативной активности синтезированных смешанных илидов **I,II** и их синтетических предшественников – циклических фосфониевых солей **IV** показало, что они проявляют активность в микромолярном диапазоне сопоставимую с активностью цисплатина. Следует отметить, что нециклические фосфониевые производные имеют активность меньшую, чем цисплатин, а включение атома фосфора в состав циклической системы приводит к увеличению активности по сравнению с цисплатином на отдельных клеточных линиях. Дальнейшее увеличение активности наблюдается при замене атома кислорода на атом серы. Исследование оксафосфепинов показало ингибирование роста мицелиев грибов *Aspergillus* и *Fusarium*.

Литература

- Matveeva E.D., Podrugina T.A., Taranova M.A., Vinogradov D.S., Gleiter R., Zefirov N.S. *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 23, 11691.
- Nenashev A.S., Dospekhov D.A., Zavaruev M.V., Potapov I.D., Levina I.I., Roznyatovsky V.A., Mironov A.V., Pisarev S.A., Pavlova A.S., Podrugina T.A., *ChemistrySelect*, 2023, **8**, e202303151.

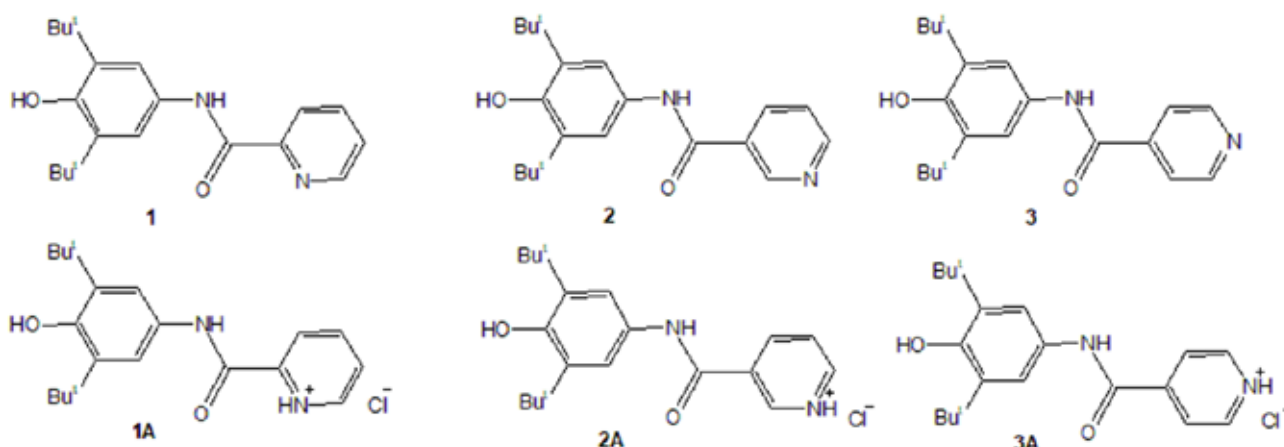
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 23-23-00166.

СИНТЕЗ И РАДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА

Никитин Е.А., Ахмедова З.А., Тюрин В.Ю.

Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, 119991, Москва, ул. Ленинские Горы, 1с3,
e-mail: evgeny.a.nikitin@yandex.ru

Защита живых тканей от радиационного поражения является актуальной задачей как для медицинских, так и для военных целей. Известно, что большая часть повреждений живой клетки вызвана цепными радикальными процессами, обусловленными радиолизом цитозоля, и может быть нивелирована с помощью веществ, прерывающих радикальные процессы. В роли таких соединений часто применяются 2,6-ди-трет-бутилфенолы, известные своими антиоксидантными свойствами. С другой стороны, включение в структуру витаминов и витаминopodobных фрагментов, обладающих собственной физиологической активностью, может повысить эффективность радиопротекторного агента. Синтезирована серия амидов пиридинкарбонновых кислот (**1-3**), а также их гидрохлориды (**1А-3А**). Соединения охарактеризованы ^1H , ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопией, а также элементным анализом.



Антиоксидантные свойства соединений оценены вДФПГ и CUPRAC-тестах, а также в тесте по ингибированию фермента липоксигеназы (LOX). Показано, что склонность соединений к перехвату свободных радикалов (ДФПГ-тест) и к одноэлектронному восстановлению (CUPRAC-тест) не зависят от положения заместителя в пиридиновом кольце, равно как и от перевода соединения в форму соли, однако способность к ингибированию LOX менее выражена у гидрохлоридов **1А-3А**. Для водорастворимых форм **1А-3А** проведены испытания их радиопротекторной активности с использованием ионизирующего излучения для холестерических жидкокристаллических дисперсий (ХЖКД) ДНК [1]. Все испытанные гидрохлориды продемонстрировали выраженную активность. Полученные результаты доказывают эффективность синтезированных соединений и позволяют предложить их в качестве перспективных радиопротекторов.

Литература

1. Kolyvanova M.A., Lifanovsky N.S., Nikitin E.A., Klimovich M.A., Belousov A.V., Tyurin V.Y., Kuzmin V.A., Morozov V.N. *High Energy Chem.*, 2024, **58**, 134.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-23-10030.

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ НА СОРБЦИЮ ПОЛИДИМЕТИЛСИЛОКСАНА

Образцова Н.А., Самсонов А.А., Ковтуненко М.А., Бережной В.С., Шмелева В.Н.

*АО «Валента Фарм» Россия, 141108, г. Щелково, Московская обл., ул. Фабричная, д. 2;
obrazcova-nadezh@mail.ru*

Вспомогательные вещества (ВВ), обладающие сорбционными свойствами, широко применяются в фармации в качестве носителей, глидантов, стабилизаторов, загустителей. Однако их применение ограничено неполной десорбцией активных фармацевтических субстанций (АФС). Неполное высвобождение субстанции может быть причиной снижения биодоступности АФС и оказывать влияние на ее количественный анализ. Например, определение содержания полидиметилсилоксана (ПДМС), который является основным компонентом симетикона, существенно зависит от матрицы лекарства. Цель исследования изучить сорбцию ПДМС в таблетках, содержащих в качестве АФС симетикон и магалдрат. Оценить вклад отдельных составляющих таблеточной смеси (ТС) на степень сорбции.

Были проанализированы ТС различного состава. Количественное содержание ПДМС в ТС определяли методом гелепроникающей хроматографии с рефрактометрическим детектором. Было показано, что различные параметры технологического процесса (последовательность загрузки компонентов, время перемешивания, дисперсность субстанции симетикона) не влияют на определение содержания ПДМС. Установлено, что магалдрат, который является действующим веществом наряду с ПДМС, частично сорбирует симетикон. При этом разные торговые марки магалдрата, отличающиеся, вероятно, соотношением аморфной и кристаллической фазы, проявляют различную сорбционную активность по отношению к ПДМС. Грануляция магалдрата с гипромеллозой позволила снизить сорбцию ПДМС на антациде. Среди ВВ наиболее выраженную сорбцию ПДМС наблюдали в присутствии диоксида кремния (ДК). Примечательно, что полная десорбция ПДМС не происходила. Кроме того, при использовании ДК с разными характеристиками степень сорбции симетикона изменялась. Так, например, увеличение удельной поверхности и маслосмеккости ДК приводила к росту количества сорбированного ПДМС. Установили прямую зависимость между количеством ДК и количеством сорбированного ПДМС. Использование в качестве глиданта алюмометасиликата магния позволило полностью десорбировать ПДМС из ТС. Вероятно, различное строение глиданта и ПДМС ограничивало их взаимодействие. Однако, применение такого глиданта в данных ТС ограничено его возможным влиянием на количественное определение магалдрата, т.к. они имеют близкое строение. Кроме того, параметр сыпучести ТС в 5 раз меньше в случае использования алюмометасиликата магния по сравнению с ДК.

Нами было установлено, что основной причиной снижения степени перехода ПДМС в раствор из таблеточных смесей, содержащих симетикон и магалдрат, является сорбция полимера антацидом и ДК. Оба этих вещества проявляли заметную сорбционную активность по отношению к ПДМС. При этом в случае магалдрата были подобраны условия, позволяющие полностью десорбировать полимер. В то время как при взаимодействии ПДМС и ДК их близкое строение и возможное образование донорно-акцепторных, водородных и/или даже ковалентных связей приводило к частичной хемосорбции полимера и, как следствие, к его неполной десорбции.

СТРУКТУРА *N*- И *S*- АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ 5-АРИЛ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОНА И ОЦЕНКА АРОМАТИЧНОСТИ ОКСАДИАЗОЛЬНОГО КОЛЬЦА

Окманов Р.Я.¹, Зияев А.А.¹, Ташходжаев Б.¹, Ешимбетов А.Г.², Сагдуллаев Ш.Ш.¹

¹Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова, АН РУз. ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент, 100170, Узбекистан, raxul@mail.ru

²Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова, АН РУз. ул. Мирзо Улугбека, 83, Ташкент, 100125, Узбекистан

Ранее нами было изучено взаимодействие 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-тиона (**1**) с некоторыми хлорметилалкиловыми эфирами и получены продукты **2** и **3** [1]. Получены исключительно *N*-алкилпроизводные и доказано, что в амбифункциональной группировке NH–C=S исходной молекулы **1** реакционным центром является атом азота N3, хотя амбидентная тиоамидная группа также может реагировать с образованием и *S*-производных. Продолжая исследование по синтезу алкилпроизводных соединения **1**, были проведены реакции с алкилгалогенидами, при кипении растворителя в присутствии K₂CO₃ получены исключительно *S*-производные с высокими выходами (82–95%) (**4** - **6**). Строение продуктов установили на основании данных ИК-, УФ-, ¹H и ¹³C ЯМР спектров, а также рентгеноструктурного анализа (РСА). Индексы ароматичности изученных соединений определяли с помощью программы Multiwfn на основе данных РСА, расчетов методом DFT и MP2. При расчетах DFT учитывали дисперсионные поправки по методу Гриммэ (D3BJ) [2].

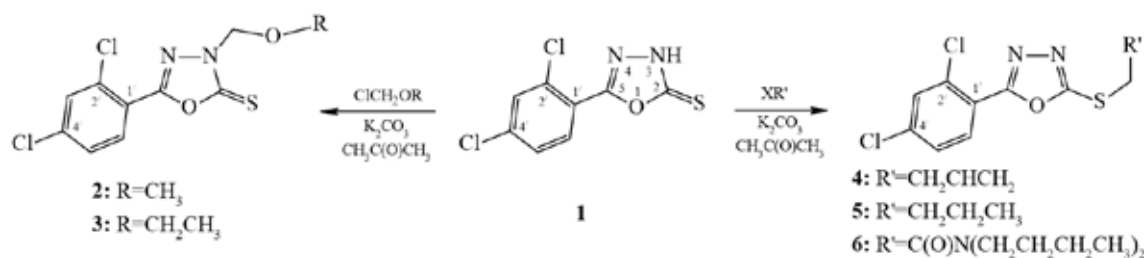


Схема. Синтез продуктов **2** - **6** алкилирования 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-тиона (**1**)

Проведенными исследованиями обнаружено, что в *S*-алкилпроизводных происходит перераспределение π -электронной системы псевдоароматического 1,3,4-оксадиазол-2-тионового фрагмента молекулы 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-тиона при переходе от тионной к тиольным формам. При этом, в *S*-алкилпроизводных 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-тиона ароматичность пятичленного гетероцикла ниже, чем в *N*-алкилпроизводных. Полученные теоретические индексы ароматичности могут быть использованы для составления рядов ароматичности в химии гетероциклических соединений.

Литература

1. A.A. Ziyayev, G.G. Galust'yan. Reaction of 5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2(3*H*)-thiones with chloromethyl alkyl ethers. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1999, 35(9), 1104–1106.
2. S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comput. Chem.*, 2011, 32(7), 1456-1465.

Работа выполнена при бюджетном финансировании фундаментальных научных исследований АН РУз.

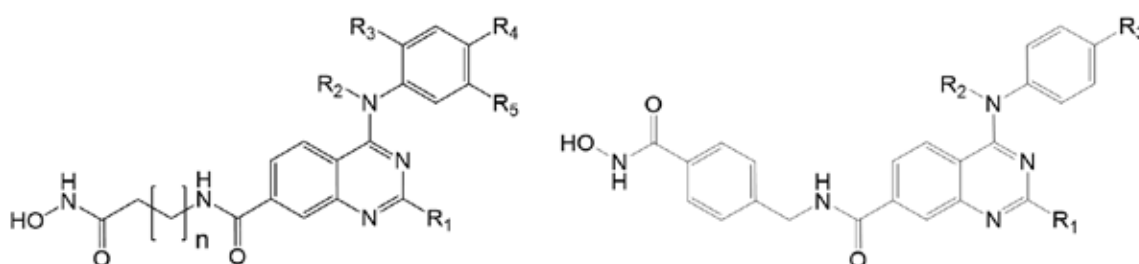
ГИДРОКСАМОВЫЕ КИСЛОТЫ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ СВОЙСТВАМИ

Осипов В.Н., Гусев Д.В., Борисова Л.М., Санарова Е.В.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
e-mail: ovn65@yandex.ru

Гистоновые деацетилазы (HDAC) являются перспективными молекулярными мишенями для терапии многих типов рака и нейродегенеративных заболеваний.

В продолжение исследований [1,2] по поиску селективных ингибиторов гистондеацетилаз синтезирована серия новых производных 4-аминохиназолин-7-карбоновой кислоты.



$R_1 = \text{H, Me}; R_2 = \text{H, Me}; R_3, R_4, R_5 = \text{H, Me, OMe, Hal}; n = 4,5.$

Соединения исследованы на пяти линиях опухолевых клеток и обладают цитотоксической активностью в микромолярном диапазоне доз. Ряд образцов продемонстрировали высокую селективность по отношению к ферменту HDAC6 по сравнению с HDAC1. Уровень активности и селективность оценивали с помощью вестерн-блота, анализируя накопление ацетилированных белков-субстратов – гистона H3 для HDAC класса I и альфа-тубулина для HDAC6 класса IIb. Определено, что подавление активности HDAC1/2/3 и HDAC6 некоторых соединений близкое к максимальным значениям происходит уже при концентрации ингибитора 1-3 мкМ, что однозначно говорит о пан-ингибировании HDAC.

В опытах на мышах с перевиваемыми меланомой B-16 и аденокарциномой молочной железы Ca-755 соединения показали высокое торможение роста опухоли при внутривенном введении экспериментальной модели лекарственной формы. Полученные результаты были сопоставимы с эффектом применения Цисплатина на тех же опухолях.

Литература

1. Осипов В.Н., и др. Патент 2740503 РФ, 2021
2. Осипов В.Н., и др. Патент 2779981 РФ, 2022.

ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (RWD) В РАЗРАБОТКЕ И ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

[Панина Е.М.](#)

*Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»
Россия, 101000, г. Москва, ул. Мясницкая, д. 20
ekaterina.panina@richt.ru*

Данные реальной клинической практики (Real World Data, RWD) в последние десятилетия широко применяются в медицинской науке и практике и существенно расширяют горизонты доказательной медицины. В ряде областей плюсы от использования RWD очевидны – в эпидемиологических исследованиях, изучении побочных эффектов и т.д., исследованиях препаратов для орфанных заболеваний. Медицина уже ощутила практический эффект от использования RWD – известны случаи отзыва потенциально опасных препаратов на основании данных рутинной практики, при том, что данные клинических испытаний и метаанализов позволяли им оставаться на рынке (рофекоксиб). Однако потенциал использования RWD для разработки лекарств и смежных процессов пока недостаточно изучен и реализован на практике.

Для разработки лекарств RWD в первую очередь могут являться источником информации о незакрытых терапевтических потребностях, причем не только в препаратах, но и в способах доставки [1]. В сочетании с возможностями искусственного интеллекта RWD представляют собой прекрасную информационную почву для идентификации новых мишеней и репозиционирования существующих препаратов. Также RWD качественно обогащают данные о лекарственном взаимодействии, поскольку показывают наиболее часто встречающиеся в клинической практике одновременные назначения препаратов, особенно пациентам с коморбидностями, которые, как правило, выпадают из поля зрения классических клинических исследований. В докладе будут приведены яркие примеры реализации этих возможностей и показан их потенциал.

Использование RWD, однако, сопряжено с рядом проблем, некоторые из которых не имеют на сегодняшний день даже методологических предпосылок для решения. Так, если для данных клинических исследований характерны ошибки и смещения выборки, для RWD источником искажений могут быть неполные данные и ложные корреляции. Кроме того, для полноценной работы с RWD требуется намного более высокий уровень дата-грамотности, нежели для работы с данными РКИ и любыми другими четко структурированными массивами данных. Важен также вопрос об источниках RWD и доступах к ним. На федеральном уровне предпринимаются определенные инициативы в данной области, в частности, отраженные в резолюции IV конференции «Реальная клиническая практика. Современность и будущее» [2], однако практическое воплощение пока далеко от ясности. В целом стоит говорить о потребности в создании полноценной методологической стратегии работы с RWD, поскольку на текущий момент непонятно, как именно конкретные лаборатории и научные группы могут взять и начать работать с RWD. В докладе будут представлены опорные пункты формирования такой стратегии и предложены подходы к решению наиболее неоднозначных задач.

Литература

1. Dagenais S, Russo L, Madsen A, Webster J, Becnel L. Use of Real-World Evidence to Drive Drug Development Strategy and Inform Clinical Trial Design. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jan;111(1):77-89.
2. Колбин А.С. Резолюция по результатам работы IV ежегодной научно-практической конференции «Реальная клиническая практика. Современность и будущее». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2023;3(4):1-8.

СТЕРЕОИЗОМЕРНЫЙ СОСТАВ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

Панков Д.И., Терехов Р.П., Селиванова И.А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
e-mail: pankov_d_i@staff.sechenov.ru

Перспективным объектом для создания лекарственных средств является дигидрокверцетин (ДКВ) (2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он). Этот биофлавоноид содержит два центра хиральности в положениях 2 и 3 γ -пиранонового кольца, что обуславливает возможность существования в виде *цис*-ДКВ и *транс*-ДКВ. Ранее нами был установлен самопроизвольный процесс σ -диастереомеризации ДКВ в водно-спиртовой среде. Большинство запатентованных способов получения дигидрокверцетина предусматривает либо предварительное увлажнение опилок древесины лиственницы водой, либо экстракцию целевого продукта смесью воды с органическими растворителями. Таким образом, можно предположить вариабельность соотношения изомеров флавоноида в зависимости от технологии получения. В связи с этим представляло интерес изучение стереоизомерного состава ДКВ в промышленно производимых образцах.

В качестве объектов исследования использовали ДКВ, выпускаемый различными производителями: АО «Аметис», ООО «Робиос», ООО «Таксифолия». Растворители: метанол («для ВЭЖХ», НПП «Акваметрия») и дистиллированная деионизованная вода. В качестве модификатора в элюент добавляли уксусную кислоту (96%, «для анализа», Merck KGaA).

Для приготовления стокового раствора 10 мг ДКВ растворяли в 10 мл метанола. К 100 мкл полученного раствора приливали 900 мкл метанола (рабочий раствор). Объем пробы – 20 мкл.

Хроматографическая система LicArt 62 (ООО «Лабконцепт») включала насос QP-62d, термостат колонок T-85, спектрофотометрический детектор UV-62, инжектор 7725i и колонку Kinetex® 2,6 мкм Biphenyl 100 Å, 100 мм × 3,0 мм (Phenomenex, Torrance, CA, USA).

Подвижная фаза состояла из раствора уксусной кислоты в воде с pH = 2,7 (А) и метанола (Б). Программа градиентного элюирования начиналась с 71% компонента А и к 30 минуте анализа достигала 55%. Скорость потока составляла 0,464 мл/мин. Колонку термостатировали при 30 °С. Спектрофотометрический детектор был настроен на длину волны 288 нм в максимуме поглощения ДКВ. Содержание *цис*-ДКВ и *транс*-ДКВ определяли методом простой нормировки, принимая сумму площадей их пиков за 100%.

| Производитель | Площадь пика | | Содержание, % | | Соотношение, <i>транс</i> -ДКВ / <i>цис</i> -ДКВ |
|------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|---|
| | <i>транс</i> -ДКВ | <i>цис</i> -ДКВ | <i>транс</i> -ДКВ | <i>цис</i> -ДКВ | |
| АО «Аметис» | 2 407 869 | 40 448 | 98,35 | 1,65 | 59,6/1 |
| ООО «Робиос» | 2 109 695 | 17 682 | 99,17 | 0,83 | 119,5/1 |
| ООО «Таксифолия» | 2 289 703 | 37 299 | 98,40 | 1,60 | 61,5/1 |

Наименьшее содержание *цис*-ДКВ наблюдали в образце производства ООО «Робиос». Перспективным развитием исследования является накопление *цис*-ДКВ и исследование его физико-химических и фармакологических свойств.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-75-01130.

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ГЕЛЕЙ ГИАЛУРОНАТА НАТРИЯ НА СИНТЕЗ КЕРАТИНОЦИТАМИ КОМПОНЕНТОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Панов А.А., Смагина В.В., Кусков А.Н.

*Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева,
125047, Москва, Миусская площадь, д. 9.
e-mail: andr.alex.panov@gmail.com*

Биологические свойства гелей гиалуроната натрия (ГН) играют решающую роль в их использовании для широкого спектра биомедицинских применений, включая тканевую инженерию, доставку лекарственных препаратов и создание новых косметических средств [1].

В данной работе было рассмотрено влияние гелей ГН с молекулярной массой 1200-1800 кДа (среднемолекулярный ГН) и 1800-2400 кДа (высокомолекулярный ГН) на кератиноциты HaCaT, и стимуляцию выработки ими компонентов внеклеточного матрикса.

Содержание среднемолекулярного и высокомолекулярного ГН в образцах гелей составило соответственно: 0.0 и 1.2 % (Гель 1); 0.3 и 0,9 % (Гель 2); 0.6 и 0,6 % (Гель 3); 0.9 и 0.3 % (Гель 4); 1.2 и 0.0 % (Гель 5).

Для образца Гель 5 выявлена максимальная стимуляция синтеза компонентов внеклеточного матрикса кератиноцитами, что свидетельствует о более высокой восстанавливающей способности среднемолекулярного ГН.

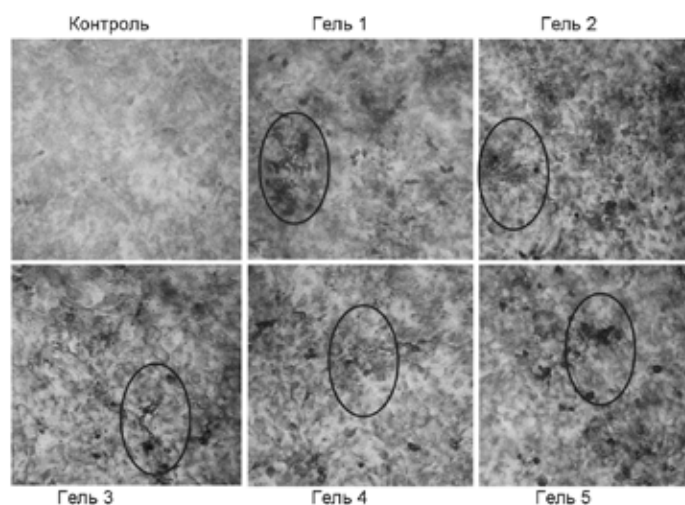


Рисунок 1. Микрофотографии окрашенных Пикросириус красным кератиноцитов HaCaT. Овалами обозначены области накопления внеклеточного матрикса.

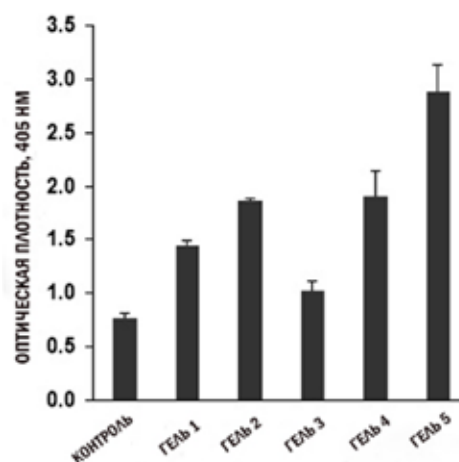


Рисунок 2. Оптическая плотность вытяжек контрольного и опытных растворов при 405 нм.

Литература

1. Smagina V., Yudaev P., Kuskov A., Chistyakov E.. Polymeric gel systems cytotoxicity and drug release as key features for their effective application in various fields of addressed pharmaceuticals delivery. - *Pharmaceutics*. – 2023. – Т. 15. – №. 3. – С. 830.

СИНТЕЗ НОВЫХ АЗОЛОАЗИНОВ С ДАЛЬНЕЙШИМ НУКЛЕОФИЛЬНЫМ ЗАМЕЩЕНИЕМ ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ НА КВЕРЦИТИН

Пархамович В.Д., Федотов В.В., Дрокин Р.А., Русинов В.Л.

Уральский федеральный университет
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19
e-mail: parhamovich@sch17.es

Перспективными структурами, способными проявлять антигликирующее и противодиабетическое действие являются азолоазины, в частности азоло[1,5-*a*]-пиримидины и азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины. Данные структуры обладают обширным спектром биологической активности.

Были проведены реакции по получению 1,4-дигидроазолоазинов, для дальнейшего нуклеофильного замещения их на кверцитин.

Замещение азолоазинов **1 a-k** было проведено путём кипячения в течение 5 часов в ацетонитриле с использованием катализатора – диэфирата трифторида бора (см. схему). Полученные соединения были очищены путем кипячения в воде в течение часа, что способствовало разрушению комплексов с фтором и бором.

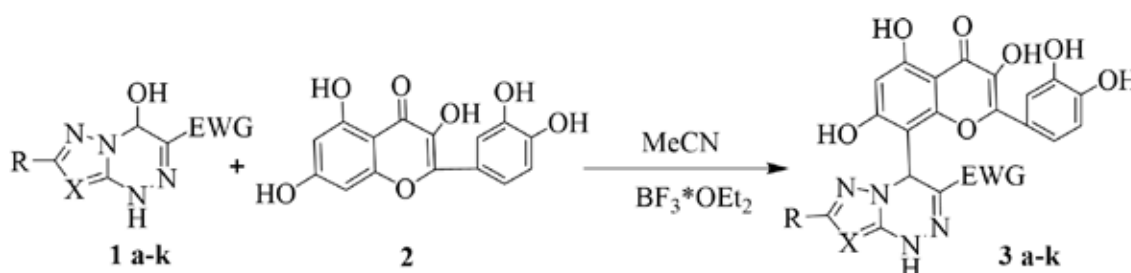


Схема 1. Нуклеофильное замещение гидроксильной группы на кверцитин

Таблица 1. Полученные соединения 3 a-k

| | Заместители | | | Выход соединений, % |
|-----------|-------------|--------|-------|---------------------|
| | R | X | EWG | |
| 3a | H | N | COOEt | 49 |
| 3b | SEt | N | COOEt | 48 |
| 3c | H | CCOOEt | COOEt | 55 |
| 3d | H | CN | COOEt | 46 |
| 3e | Thiophenyl | N | COOEt | 73 |
| 3f | H | CCOOEt | CN | 55 |
| 3g | SMe | N | CN | 62 |
| 3h | SMe | CN | CN | 58 |
| 3i | Phenyl | N | CN | 74 |
| 3j | Thiophenyl | N | CN | 67 |
| 3k | H | CN | CN | 65 |

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42Б.325/23)

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОСНОВАНИЙ МАННИХА С ТРИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

Петрова А.В.,^a Ахметкиреева В.Р.^b

^aУфимский Институт Химии Уфимского Федерального Исследовательского центра Российской Академии Наук, 450054, Уфа, проспект Октября, 69,
e-mail: ana.orgchem@gmail.com

^bУфимский Университет Наук и Технологий, 450076, Уфа, Заки Валиди, 32

Тройная связь является одной из важнейших групп в органической химии и играет важную роль не только как часть фармакофора, но и как дополнительное ключевое положение для модификации с получением биологически активных оснований Манниха. Ранее нами было показано, что введение пропаргиламинометильной группы в тритерпеновую молекулу вызывало улучшение биологического профиля в зависимости от положения модификации – С28 (антидиабетическая активность) или по МН-положению индольного кольца (противовирусная активность). Так, в данной работе осуществлён синтез оснований Манниха на основе А-секо-бетулиновой кислоты и изучена их биологическая активность. Пропаргиламид **1** получали взаимодействием А-секо-бетулиновой кислоты с пропаргиламином хлорангидридным методом. Аминометилирование проводили реакцией **1** с *N*-метилпиперазином или пиперазином в присутствии параформа и CuI в диоксане с выходом 80-85% (схема). В углеродном спектре полученных оснований Манниха **2** и **3** наблюдалось смещение сигнала конечного углерода тройной связи в более слабое поле (δ 71 м.д. → 78 м.д.), что характерно для четвертичного атома углерода.

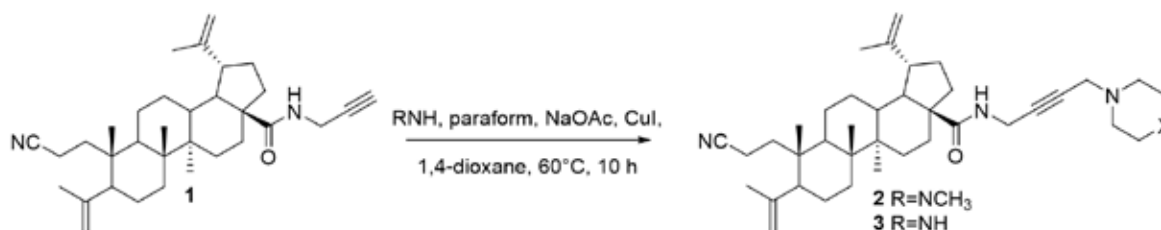


Схема 1. Синтез оснований Манниха А-секо-бетулиновой кислоты

Полученные соединения были протестированы на противовирусную и противоопухолевую активности. Наиболее эффективным в отношении вируса гриппа А с IC_{50} 0.6 μ М и индексом селективности SI 26 оказалось соединение **2** с *N*-метилпиперазиновым фрагментом, в то время как **3** оказался токсичным (IC_{50} <3.7 μ М, CC_{50} <3.7 μ М). Исследование цитотоксичности в Национальном институте рака выявило активность соединения **3** в отношении лейкемии (SR -12.06%), рака толстой кишки (HT29 -12.68%) и меланомы (UACC-62 -8.49%). Таким образом, были получены С28-аминометилированные производные на основе А-секо-бетулиновой кислоты, обладающие противовирусной и цитотоксической активностями.

Литература

- Petrova A.V., Babkov D.A., Khusnutdinova E.F., Baikova I.P., Kazakova O.B., Sokolova E.V., Spasov A.A. *Applied Sciences*, 2023, **13**, 9269.
- Petrova A., Tretyakova E., Khusnutdinova E., Kazakova O., Slita A., Zarubaev V., Ma X., Jin H., Xu H., Xiao S. *Chem Biol Drug Des.*, 2024, **103**, e14370.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 1021062311392-9-1.4.1.

БИСФОСФОНАТ-СОДЕРЖАЩИЕ ПОКРЫТИЯ: ОСТЕОГЕНЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

Плешкова А.И.,^{а,б} Пяткова М.А.,^{а,б} Машталяр Д.В.^а

^аИнститут химии Дальневосточного отделения Российской Академии Наук, 690022, Владивосток,
проспект 100-летия Владивостока, 159,

^бДальневосточный федеральный университет, 690922, Владивосток, п. Аякс, 10
e-mail: othariadna@gmail.com

Бисфосфонаты (БФ) представляют собой гетерогенный класс молекул, характеризующихся высоким сродством к костным минералам, и являются аналогами пирофосфата, в которых кислород в Р-О-Р связях заменен углеродом, что приводит к метаболически стабильной структуре Р-С-Р^{1,2}.

Бисфосфонаты индуцируют апоптоз за счет подавления мевалонатного пути биосинтеза холестерина и пренилирования белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов³. Таким образом, биохимический механизм действия БФ включает ингибирование одной или нескольких функций: пренилирование белков, их мишеней, например, рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и адениннуклеотид-транслоказы, в результате чего образуются аналоги аденозинтрифосфата (АТФ) в клетках³. В свою очередь за счет механизма их действия осуществляется стимуляция активности остеобластов⁴. В настоящее время данный класс веществ все чаще используют при лечении злокачественных заболеваний костей, что связано с их эффективностью в ингибировании опухолевых клеток и подавлении метастазов в кости.

Предложен метод внедрения БФ в состав кальций-фосфатных покрытий на поверхности титановых имплантатов. При изучении остеогенеза мезенхимальные стволовые клетки (МСК) были обработаны БФ трех поколений. Полученные данные указывают на то, что происходит усиление остеогенной дифференцировки МСК в остеобласты по сравнению с контролем и формирование кальциевых конгломератов, что подтверждается более интенсивным окрашиванием ализариновым красным. Плотность минерализации соединений кальция пропорциональна интенсивности красной окраски при остеогенной дифференцировке МСК. Кроме того, связывание бисфосфонатов с кальцием и их накопление в костной ткани усиливает остеогенез.

Литература

1. Barbosa, J.S., Almeida Paz, F.A., Braga, S.S., 2021. Bisphosphonates, Old Friends of Bones and New Trends in Clinics. *Journal of Medicinal Chemistry*. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c01292
2. Popov, K., Oshchepkov, M., Oshchepkov, A., 2022. Bisphosphonates: Synthesis, structures, properties, medical and industrial applications. *Journal of Molecular Liquids*. doi:10.1016/j.molliq.2022.118619
3. Malwal, S.R., O'Dowd, B., Feng, X., Turhanen, P., Shin, C., Yao, J., Kim, B.K., Baig, N., Zhou, T., Bansal, S., 2018. Bisphosphonate-Generated ATP-Analogs Inhibit Cell Signaling Pathways. *Journal of the American Chemical Society*. doi:10.1021/jacs.8b02363
4. Abdou, W. M., & Shaddy, A. A. 2009. The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure-activity consideration. In *Arkivoc*. doi:10.3998/ark.5550190.0010.910

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-13-00329, <https://rscf.ru/project/23-13-00329/>.

ПРИРОДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХЛОРОФИЛЛА А С АННЕЛИРОВАННЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

**Погорилый В.А.,^а Ефимова В.И.,^а Говоров Н.Д.,^а Романенко А.Р.,^а
Плотникова Е.А.,^б Плютинская А.Д.,^б Панкратов А.А.,^б Грин М.А.^а**

^аФедеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА),
119571, г. Москва, пр. Вернадского, д. 86.
e-mail: pogorilvictor@gmail.com

^бМосковский научно-исследовательский онкологический институт имени Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»,
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.

Выбор природных пигментов для создания новых противоопухолевых фотосенсибилизаторов (ФС) обусловлен рядом причин, включая их доступность, интенсивное поглощение в длинноволновой области спектра, возможность химической модификации боковых заместителей, структурную близость к эндогенным порфиринам, что предполагает низкий уровень токсичности подобных соединений и быстрое выведение из организма¹.

Однако, сами хлорины и бактериохлорины имеют ограниченное применение в качестве ФС из-за высокой гидрофобности, сравнительно низкой стабильности и умеренной селективности накопления в опухолевых клетках. Это диктует необходимость создания новых более стабильных производных хлоринов и бактериохлоринов с повышенной тропностью к опухолям.

В настоящее время получены и хорошо изучены производные хлоринов с кислород содержащими (пурпурин 18, лактон, феофорбид а и пиррофеофорбид а)²⁻⁴ и азотсодержащими (пурпуринимида и имины на основе феофорбида а, пиррофеофорбида а)² экзоциклами. Было показано, что введение в экзоцикл Е других биогенных гетероатомов (S, Se, P) значительно изменяет химические и фотофизические свойства пигментов, а также показало увеличение фотоиндуцированной цитотоксичности *in vitro*. Кроме того, свободные валентности выше-названных гетероатомов были использованы для введения в хлориновый макроцикл биоактивных молекул или для иммобилизации ФС на наночастицы различной природы для реализации активного и пассивного таргетинга в опухоли различного генеза.

Хлориновый макроцикл может связываться с катионами различных металлов, включая переходные металлы. Полученные природные хлорины с гетероциклическими фрагментами имеют высокий потенциал в тераностике и комбинированной терапии.

Литература

1. Koifman O. I. et al. *Macroheterocycles*, 2022, **15**(4), 207.
2. Pavlíčková V. et al. *Applied sciences*, 2021, **11**(5), 2254.
3. Saide A., Lauritano C., Ianora A. *Marine Drugs*, 2020, **18**(5), 257.
4. Mironov A. F. et al. *Mendeleev communications*, 1997, **7**(6), 244-245.

Работа выполнена при финансовой поддержке «Радиофармпрепараты 2024» в рамках реализации программы стратегического академического лидерства РТУ МИРЭА «Приоритет-2030».

ГЕТЕРОЛИГАНДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ Zn(II) С ТРИДЕНТАТНЫМИ ОСНОВАНИЯМИ ШИФФА: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

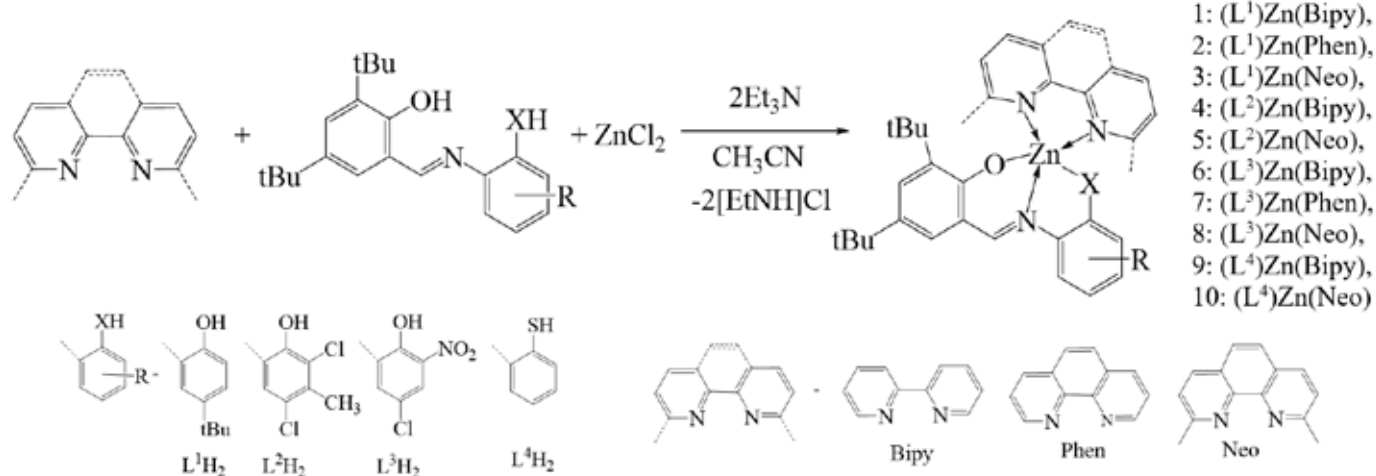
Поморцева Н.П.^а, Пашаева К.Д.^а, Альмяшева Н.Р.^б, Смолянинов И.В.^а,
Берберова Н.Т.^а, Еременко И.Л.^в

^аАстраханский государственный технический университет, Астрахань
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 16, ogorodnikova1503@rambler.ru

^бНИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва
119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1

^вФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва
119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31

В работе обменными реакциями (схема; выход 35-65 %) были получены комплексы Zn(II), содержащие нейтральные N,N'-хелатирующие лиганды и тридентатные O,N,O'- или O,N,S-донорные основания Шиффа, способствующие увеличению числа возможных редокс-форм комплексов и появлению у них новых свойств, несмотря на ограниченные валентные возможности цинка. Структура полученных соединений установлена методами ИК-, ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР спектроскопии и элементного анализа, исследована их антирадикальная и антиоксидантная активность и цитотоксичность. Структура соединений 4, 9 подтверждена методом РСА.



Наибольшую активность в реакции с катион-радикалом в АБТС-тесте проявляют соединения 5, 7, 10, содержащие атомы хлора в лигандах (IC₅₀ 8,5-29,1 мкмоль/л). Полученные результаты согласуются с данными анализаДФПГ (IC₅₀ 10,9-45,4 мкмоль/л). В реакции прототированного окислительного повреждения ДНК комплексы 3, 6, 7, 10 оказывают слабое ингибирующее действие (2-16 %). В ходе неферментативного пероксидного окисления липидов гомогената печени крыс Wistar выявлено ингибирующее действие всех соединений при увеличении времени инкубации. В присутствии соединений, содержащих объёмные трет-бутильные группы (1, 2) или их сочетание с атомами хлора (4, 5), происходит уменьшение концентрации ТБК-АП на 14-26 % по сравнению с контрольными образцами. Исследование антипролиферативной активности соединений на клеточных линиях А-549, НСТ-116, МСF-7 с помощью МТТ-теста показало высокое цитотоксическое действие комплексов 4, 6, 7, 9, содержащих донорные группы. Соединение 3 проявляет селективность по отношению к клеточным линиям НСТ-116. Таким образом, выявлена антирадикальная и антиоксидантная активность и цитотоксичность полученных гетеролигандных комплексов Zn(II).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 22-13-00118).

ПРИРОДНЫЕ ХЛОРИНЫ И ИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАНОСТИКОВ В ОНКОЛОГИИ

Попов А.А., Сущенко Е.В., Суворов Н.В., Грин М.А.

*МИРЭА – Российский технологический университет,
Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
119571, ЦФО, г. Москва, Проспект Вернадского, д. 86,
e-mail: michael_grin@mail.ru*

Для увеличения эффективности лечения онкологических заболеваний используют комбинированную терапию, которая включает в себя применение двух терапевтических методов с синергическим действием. Такой подход позволяет преодолеть недостатки монотерапии, а также снизить необходимые терапевтические дозы лекарственных средств [1].

В настоящей работе были получены конъюгаты производных природных хлоринов с остатком терпиридина и комплексные соединения платины на их основе. Предполагается, что такие соединения могут применяться для комбинированной фотодинамической и химиотерапии благодаря хлориновой структуре с уникальными оптическими свойствами, а также атома платины [2].

С целью создания платформы для диагностики опухолевых заболеваний были синтезированы хлорины с несколькими карбоксильными группами, которые способны образовывать комплексные соединения с различными переходными металлами. В частности, была показана возможность создания комплексов с Yb для флуоресцентной визуализации и с ^{99m}Tc для применения в ОФЭКТ и планарной сцинтиграфии.

Литература

1. Grin M. et al. Advantages of combined photodynamic therapy in the treatment of oncological diseases // Biophys. Rev. 2022. Vol. 14, № 4. P. 941–963.
2. Grin M. et al. Potential agents for combined photodynamic and chemotherapy in oncology based on Pt(II) complexes and pyridine-containing natural chlorins // J. Porphyr. Phthalocyanines. 2023. Vol. 27, № 01n04. P. 728–740.

Исследование проведено в рамках проекта «Радиофармпрепараты 2024» в рамках реализации Программы стратегического академического лидерства РТУ МИРЭА «Приоритет-2030».

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФОСФОНИЕВО-ИОДОНИЕВЫХ ИЛИДОВ С АЛКИНАМИ: ПУТЬ К СОЗДАНИЮ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

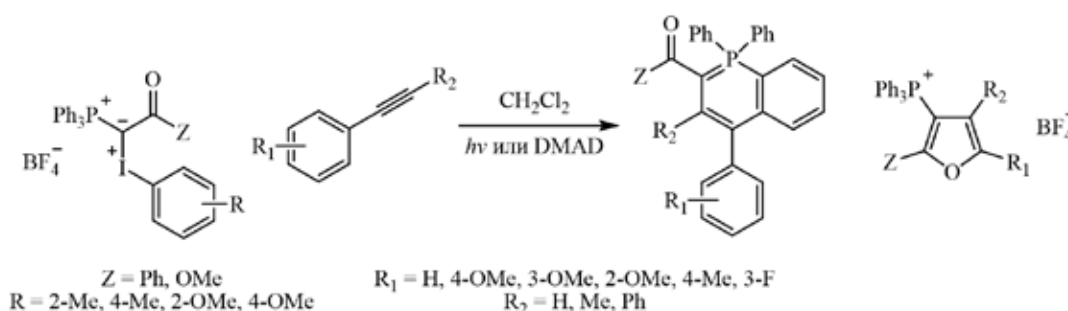
Потапов И.Д.^{1,2}, Вознярский А. Ю.¹, Мотякин М.В.^{2,3}, Некипелова Т.Д.², Подругина Т.А.¹

¹Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

²Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук, Российская Федерация, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4

³Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук, 119991 Москва, ул. Косыгина, 4
e-mail: redtum@mail.ru

Одним из ключевых направлений органической химии является изучение новых гетероциклических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью. В настоящем исследовании осуществлен синтез новых фосфорсодержащих гетероциклов – λ^5 -фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов реакцией гетероциклизации смешанных фосфониево-иодониевых илидов с алкинами в условиях фотохимического процесса, либо при участии диполярофилов [1-3].



Было установлено, что для терминальных и интернальных алкинов не содержащих донорных заместителей в ароматическом кольце наблюдается образование только λ^5 -фосфинолинов. Для алкинов, содержащих электроноизбыточные ароматические заместители, происходит образование как фосфинолинов, так и фуранов. В данном исследовании мы изучили возможности направленного синтеза целевых гетероциклов за счет влияния как структурных фрагментов илида и алкина, так и внешних условий. Для разработки направленного процесса гетероциклизации мы воспользовались методом ЭПР, чтобы выявить некоторые механистические аспекты процесса.

Полученные λ^5 -фосфинолины и фосфонийзамещенные фураны были исследованы на цитотоксичность *in vitro* на клеточных линиях A549, HCT116 и MCF7.

Литература

1. Matveeva E.D., Podrugina T.A., Pavlova A.S., Mironov A.V., Borisenko A.A., Gleiter R., Zefirov N.S. *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 9428-9432.
2. Matveeva E.D., Podrugina T.A., Taranova M.A., Borisenko A.A., Mironov A.V., Gleiter R., Zefirov N.S. *J. Org. Chem.*, 2011, 76, 566-572.
3. Potapov I.D., Voznarskiy A. Yu., Mironov A.V., Motyakin M.V., Nekipelova T.D., Podrugina T.A. *Russ. Chem. Bull.*, 2023, 71, 5, 1027-1033.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 23-23-00166.

МАТРИЦЫ НА ОСНОВЕ ТЕРПОЛИМЕРОВ КОЛЛАГЕН-ПЕКТИН-ПОЛИАКРИЛАТ ПОЛУЧЕННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОКАТАЛИЗА В ПРИСУТСТВИИ СЛОЖНОГО ОКСИДА $RbTe_{1,5}W_{0,5}O_6$

Продаевич В.В., Семенычева Л.Л., Смирнова О.Н.

*Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Россия, г. Нижний Новгород, 603022, пр. Гагарина, 23
e-mail: prodaevitchnika@yandex.ru*

Создание новых материалов для раневых покрытий является актуальным и перспективным в аспекте местной терапии ран, так как они оказывают комплекс благоприятных воздействий: изолируют рану от внешней среды, снижают риск развития инфицирования, способствуют улучшению процессов репаративной регенерации. Такие материалы создают на основе природных полимеров, модифицируя их с целью получения трехмерных матриц.

Ранее при облучении видимым светом сложного оксида $RbTe_{1.5}W_{0.5}O_6$ в водном растворе идентифицированы реакционноспособные частицы, в том числе гидроксильный радикал [1]. В результате его взаимодействия с макромолекулами природных полимеров в водном растворе образуются более стабильные кислород- или углерод-центрированные радикалы макромолекул, и за счет их радикальных превращений в смеси с акрилатами и модификаторами происходит формирование трехмерных структур. Устойчивые гели как перспективные материалы для раневых покрытий в указанных условиях были получены и охарактеризованы при облучении смеси коллаген-полиэтиленгликоль- акрилат. [2].

В данной работе в качестве основы для раневых покрытий были синтезированы гели привитых сополимеров метилметакрилата и бутилакрилата на смесь трескового коллагена и пектина с использованием фотокатализа в присутствии сложного оксида $RbTe_{1.5}W_{0.5}O_6$. Полученные терполимеры были охарактеризованы методами элементного анализа и электронной микроскопии, растворы исследованы методом ГПХ. Фото СЭМ демонстрируют образование мелкоячеистой матрицы для этих полимерных композитов, в которых идентифицируется коллаген. Установлено, что образцы полимерных пленок обладают ярко выраженной грибоустойкостью. Это важно, т.к. биоцидность полимерных композитов является критическим свойством таких материалов и определяет долгосрочную функцию эксплуатации конкретного изделия в условиях возможного поражения грибами.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности развития исследований модифицированных материалов на основе терполимеров акрилатов, пектина и рыбного коллагена, полученных путем фотокатализа в присутствии оксида $RbTe_{1.5}W_{0.5}O_6$, для получения широкого спектра медицинских изделий: гелей, пленок, раневых покрытий.

Литература

1. D.G. Fukina, A.V. Koryagin et all. *J. Solid State Chem.*, 2021, 300, 122235
2. Semenycheva L.L., Chasova V.O. et all. *Applied Science*, 2023, 13, 5455

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (задание FSWR-2023-0024) на оборудовании Центра коллективного пользования «Новые материалы и ресурсосберегающие технологии» (ННГУ им. Лобачевского).

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИДОКСИНСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ САХАРУМОЗИДА-Б. ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Пугачев М.В., Хамзин Т.А., Свинцова И.И., Агафонова М.Н.,
Бондарь О.В., Штырлин Ю.Г.

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Казань, ул. Кремлевская 18,
e-mail: mpugache@kpfu.ru

В настоящей работе синтезирован широкий ряд пиридоксинсодержащих структурных аналогов природного цитостатика сахарумозида-Б с различными заместителями в бензоильном и пиридоксиновом фрагментах III-VII в 3-12 стадий, а также исследована их противоопухолевая активность и цитотоксичность *in vitro*. На основании полученных данных выявлены взаимосвязь «структура-противоопухолевая активность» и отобрано соединение-лидер VII, представляющее интерес в качестве перспективного кандидата в противоопухолевое лекарственное средство.

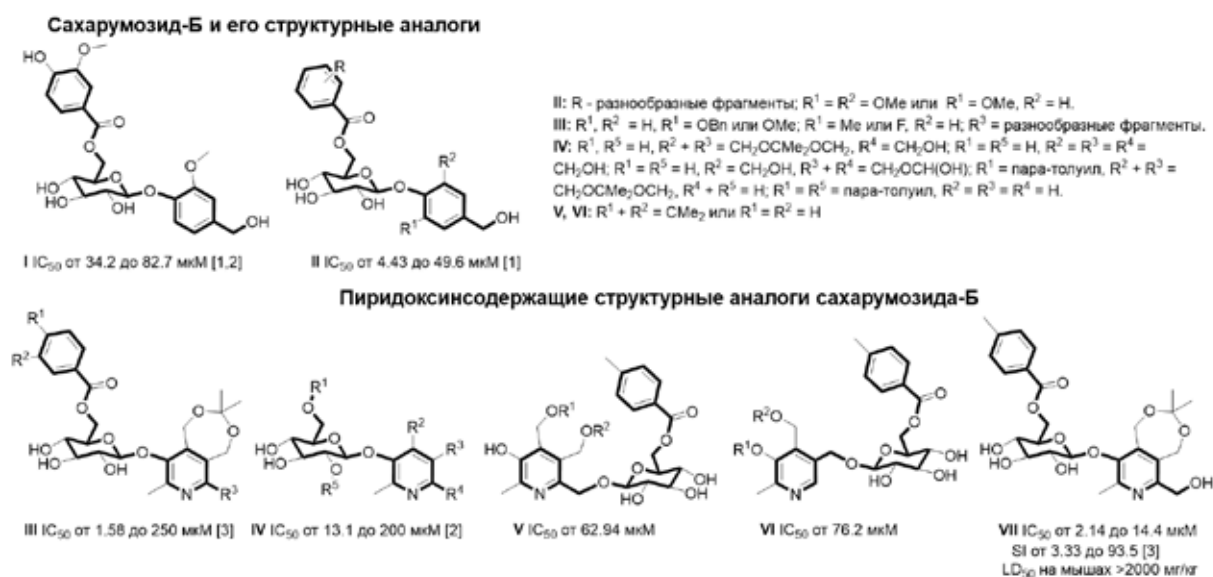


Рисунок 1. Сахарумозид-Б и его структурные аналоги

Литература

1. Rayavarapu S., Yarla N.S., Kadiri S.K., Bishayee A., Vidavalur S., Tadikonda R., Basha M., Pidugu V.R., Dowluru K.S.V.G.K., Lakappa D.B., Kamal M.A., Ashraf G. Md., Tarasov V.V., Chubarev V.N., Klochkov S.G., Barreto G.E., Bachurin S.O., Aliev G., *Scientific Reports*, 2017, **7**, 8309.
2. Пугачев М.В., Агафонова М.Н., Гнездилов О.И., Бадеев Ю.В., Романова Е.И., Никишова Т.В., Балакин К.В., Штырлин Ю.Г., *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2022, **11**, 2416.
3. Pugachev M.V., Agafonova M.N., Bastrikova O.A., Gnezdilov O.I., Nikishova T.V., Balakin K.V., Shtyrilin Y.G., *Medicinal Chemistry Research*, 2021, **30**, 1139.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности № FZSM-2023-0010.

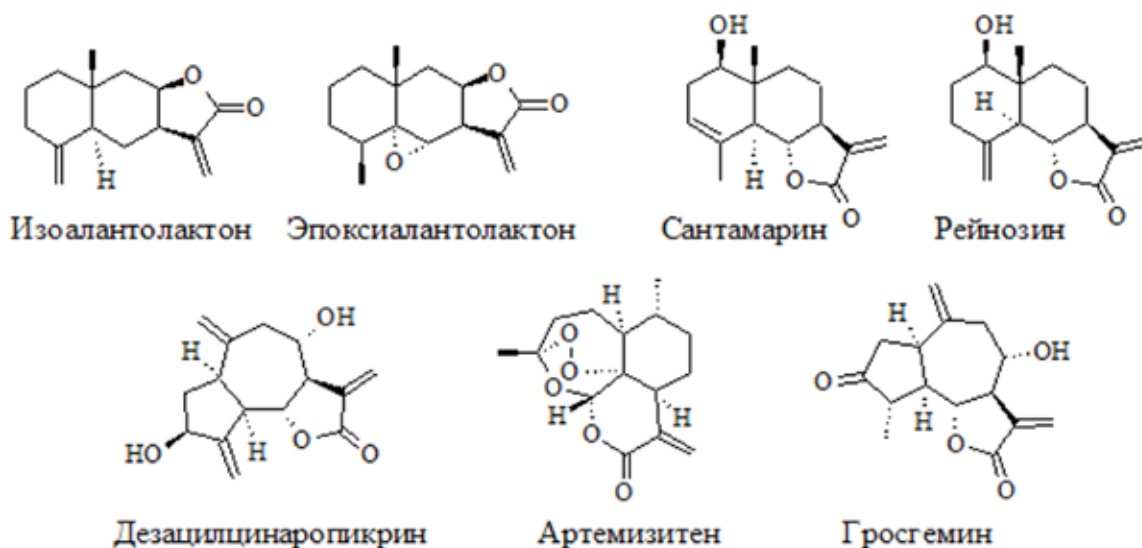
СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ: ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ *IN VITRO* И ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ

Пухов С.А., Афанасьева С.В., Семаков А.В., Аникина Л.В.,
Карташев С.А., Глоба А.А.

*Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, 142432, Черноголовка, Северный проезд, 1,
e-mail: inc@ipac.ac.ru*

Сесквитерпеновые лактоны – природные соединения, широко распространенные в растениях семейства сложноцветные. Такие вторичные метаболиты обладают разнообразной биологической активностью, а их доступность и способность вступать в химические реакции с образованием новых производных позволяют считать этот класс соединений перспективным объектом для целей медицинской химии.

В данной работе представлены результаты оценки цитотоксической активности (раковые клеточные линии) природных сесквитерпеновых лактонов и их производных. Исследованы, в основном, соединения эвдесманового структурного типа (алантолактоны, телекин, сантамарин, рейнозин), а также гваянового (эстафиатин, дигидрокостуслакton, гросгемин, дезацилцинаропикрин), гермакранового (костунолид) и кадинанового (артемизитен) типов. Показано влияние лактонов на индукцию апоптоза и клеточный цикл.



Для ряда лактонов проведен докинг с помощью расчета энергии связывания белок (гексокиназа) – лиганд (лактон) по механизму MM/GBSA, а также силового поля (OPLS3). Впервые предпринята попытка установить взаимосвязь структура--активность методом построения количественных моделей регрессии.

Литература

1. Pukhov S.A., Klochkov S.G., Afanas'yeva S.V. *Химия растительного сырья*, 2021, **3**, 19-38.
2. Nakatani K., Maehama T., Nishio M, et al. *Cancer Science*, 2021, **10**, 4303-4316.
3. Раевский О.А. Моделирование соотношений структура-свойство. – КДУ: Добросвет, 2015. – 288с.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИФВ РАН 2024 года (тема № FFSG-2024-0021)

КОНЬЮГАТ КОЛХИФОЛИНА И ГИСТИДИНА КАК НОВЫЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПРЕПАРАТ

Романов К.А., Забурдаева Е.А.

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
имени Н.И. Лобачевского,
603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
E-mail: romanovgod@yandex.ru

Колхицин **1** является эффективным антимитотическим агентом, однако его применение в противоопухолевой терапии затруднено его значительной системной токсичностью [1]. Для снижения общей токсичности препаратов используют наноразмерные системы адресной доставки: липосомы, липидные, олигосахаридные, полимерные и белковые наночастицы, дендримеры, углеродные нанотрубки, металлсодержащие нанотрубки, квантовые точки [2]. Для введения в полимерные наночастицы нами был синтезирован пролекарственный конъюгат колхифолина – метаболита колхицина с L-гистидином. Мы предполагаем, что благодаря наличию гистидинового фрагмента молекула **4** может приобретать положительный заряд и легко вводиться в отрицательно заряженные полимерные наночастицы.

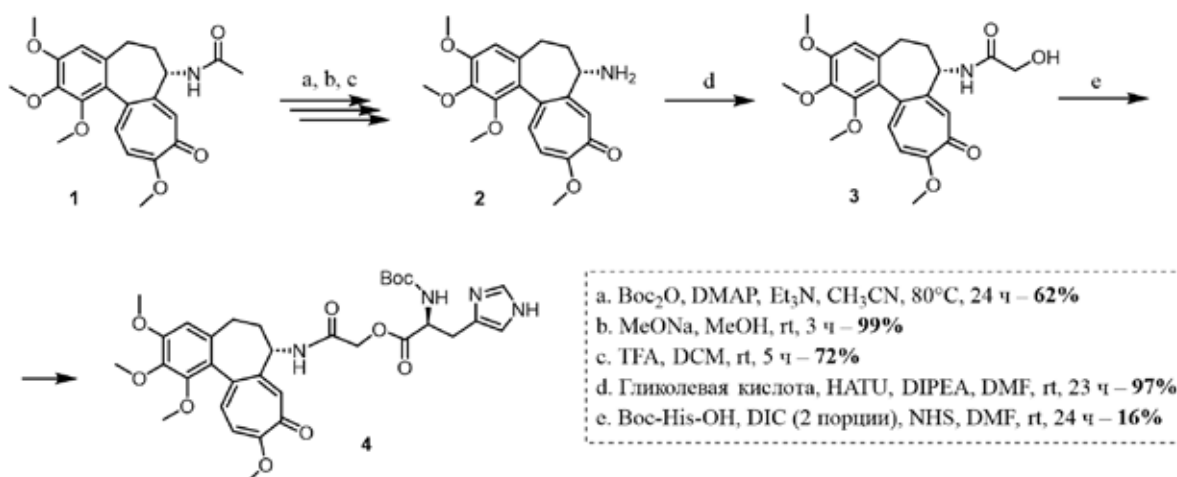


Схема 1. Синтез Boc-защищенного конъюгата колхифолина и L-гистидина.

Колхицин **1** в три стадии превращали в диацетилколхицин **2** [3], который затем ацилировали гликолевой кислотой, что приводило к колхифолину **3** с выходом в 97%. Последний подвергался ацилированию с применением N-Boc-защищенного гистидина в условиях реакции Штеглиха, что позволило получить целевой продукт **4** с выходом 16%.

Литература

1. Gracheva I.A., Shchegravina E.S., Schmalz H.-G., et al. Colchicine alkaloids and synthetic analogues: current progress and perspectives. *J.Med.Chem.* **63** (19), 2020, 10618–10651.
2. Afzal O., Altamimi ASA, Nadeem M.S., et al. Nanoparticles in drug delivery: from history to therapeutic applications. *Nanomaterials* **12** (24), 2022, 4494.
3. Crielaard B.J. et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **45**, 2012, 429-435.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 9-ФОСФОРИЛАКРИДИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

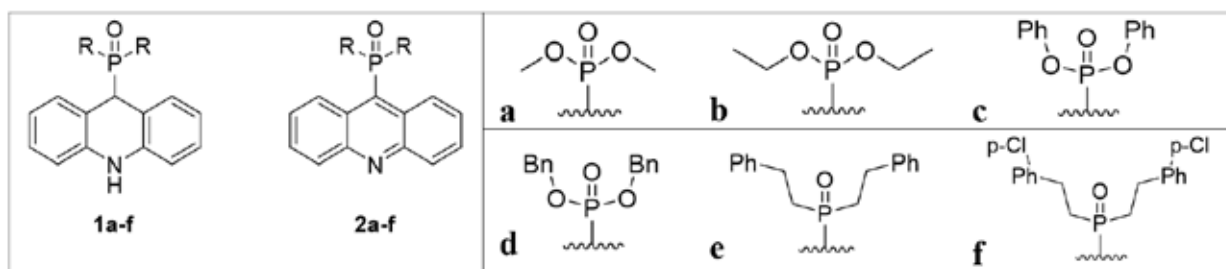
Рудакова Е.В.,^a Ковалева Н.В.,^a Болтнева Н.П.,^a Лушкекина С.В.,^a
Астахова Т.Ю.,^a Серебрякова О.Г.,^a Щепочкин А.В.,^b Аверков М.А.,^b
Радченко Е.В.,^{a,b} Палюлин В.А.,^{a,b} Махаева Г.Ф.^a

^a Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН,
142432, Черноголовка, Северный проезд 1,
e-mail: rudakova@iras.ac.ru

^b Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620108, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской 22/20

^c Химический факультет МГУ им. Ломоносова, 119234, Москва, Ленинские горы 1

Акридиновый скаффолд является перспективным для создания разнообразных лекарственных средств, в том числе для разработки мультифункциональных молекул для лечения болезни Альцгеймера (БА). Были синтезированы новые производные акридина: 9-фосфорил-9,10-дигидроакридины **1** и 9-фосфорилакридины **2** [1], и исследована их биологическая активность как возможных препаратов терапии БА.



Установлено, что все соединения **1-2** слабо ингибируют ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и анти-мишень карбоксилэстеразу. Дигидроакридины **1** демонстрируют более широкий спектр активностей по сравнению с акридинами **2**. Дигидроакридины с арильными заместителями в фосфорильном фрагменте эффективно ингибируют бутирилхолинэстеразу (БХЭ); наиболее активны дибензилоксипроизводное **1d** и его дифенетильный биоизомер **1e** ($IC_{50} = 2.90 \pm 0.23$ и 3.22 ± 0.25 мкМ, соответственно). Из акридиновых производных только соединение **2d**, эффективно ингибирует БХЭ ($IC_{50} = 6.90 \pm 0.55$ мкМ), что согласуется с результатами молекулярного докинга. Дигидроакридины также ингибируют самоагрегацию $A\beta_{42}$; наиболее активны соединения **1d** и **1e** ($58.9 \pm 4.7\%$ и $46.9 \pm 4.2\%$, соответственно). Все дигидроакридины демонстрируют высокую АВТС⁺-связывающую и железо-восстанавливающую активность, сравнимую с тролоксом, напротив, их акридиновые аналоги практически неактивны. Наблюдаемые особенности хорошо объясняются квантово-химическими расчетами. Рассчитанные параметры ADMET профиля предсказывают хорошую кишечную абсорбцию, проницаемость через гематоэнцефалический барьер и низкую кардиотоксичность соединений. Соединения-лидеры - производные дигидроакридина **1d** и **1e** перспективны для дальнейших углубленных исследований в качестве потенциальных препаратов терапии БА.

Литература

1. Makhaeva G.F. et al. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, **14**, 1219980.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект 24-63-00016). Благодарим ЦКП ИФВ РАН (FFSG-2024-0021) за предоставление оборудования.

СОЗДАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И ПРОТИВОГРИБКОВЫХ НОВЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ МНОГОАТОМНОГО СПИРТА И 5-ХЛОРМЕТИЛФУРФУРОЛА

Рябов А.А.,^{а,в} Бардина М.А.,^б Саверина Е.А.^{а,б} Фролов Н.А.,^а Верещагин А.Н.^а

^аИнститут органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, 119991, Москва, Ленинский проспект 47, e-mail: aryabov@ioc.ac.ru

^бТульский государственный университет, 300012, Тула, проспект Ленина 92,

^сРоссийский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047, Москва, Миусская площадь 9

Возросший спрос на антисептики и дезинфицирующие средства за последние несколько лет приводит к значительному снижению их эффективности. Поэтому крайне важны исследования новых и улучшение существующих методов для борьбы с патогенными микроорганизмами [1]. Разработка новых типов четвертичных аммониевых солей (ЧАС) может стать ключевым решением этой проблемы. В особенности актуальным являются синтетические методы получения ЧАС, соответствующие принципам «зеленой» химии. Это существенно повышает промышленное значение и коммерческую востребованность данных веществ. В представленной работе был предложен синтез, основанный на использовании в качестве исходных реагентов продукты конверсии возобновляемой биомассы. Общая методика изображена на рисунке 1.

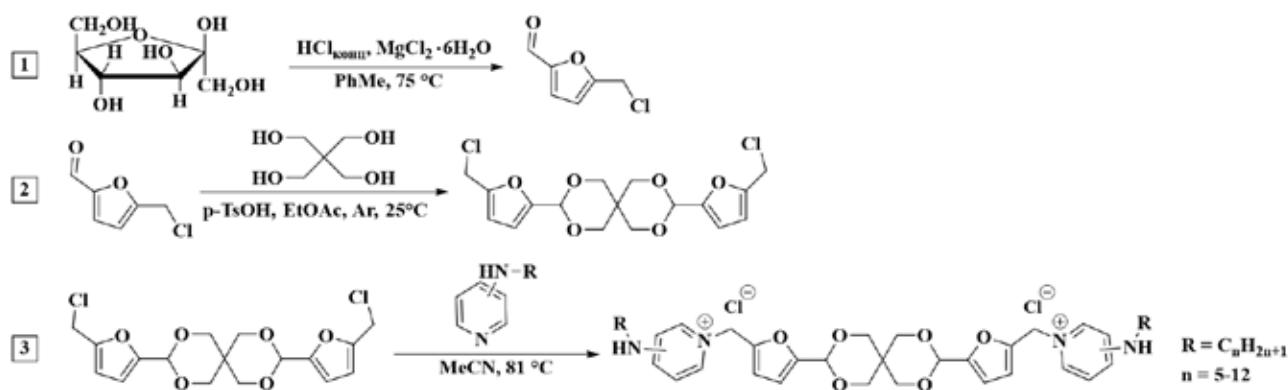


Рисунок 1. Схема получения ЧАС из возобновляемой биомассы.

В данном исследовании разработан экономически выгодный способ синтеза органических соединений с антибактериальной и противогрибковой активностью. Для этого было осуществлено превращение фруктозы в 5-хлорметилфурфурол, который служит исходным материалом для дальнейшего N-алкилирования *para*- и *meta*-алкиламинопиридинов. Также было проведено исследование воздействия полученных веществ на планктонные клетки и биоплёнки клинически значимых патогенов. В результате были выявлены вещества-лидеры, среди которых наиболее эффективным оказался ЧАС на основе пара-октиламинопиридина.

Литература

1. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (U.S.). Division of Healthcare Quality Promotion. Division of Healthcare Quality Promotion. *COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022*; U.S. Department of Health and Human Services: Atlanta, GA, USA, 2022.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-23-00410 «Создание новых антибактериальных препаратов и материалов на основе четвертичных аммонийных и кремнийорганических соединений».

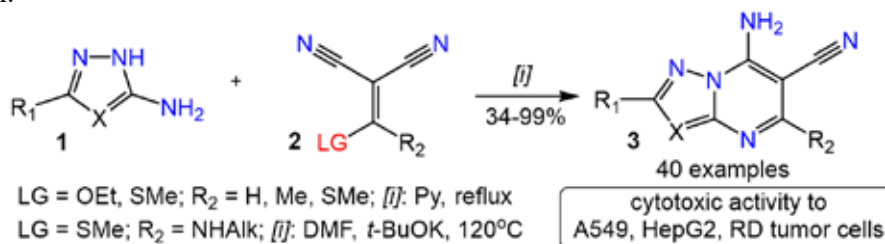
НИТРИЛ- И ТЕТРАЗОЛИЛ-СОДЕРЖАЩИЕ АЗОЛОПИРИМИДИНЫ: СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

Саватеев К.В., Ураков Г.В., Мелехин В.В., Котовская С.К., Русинов В.Л.

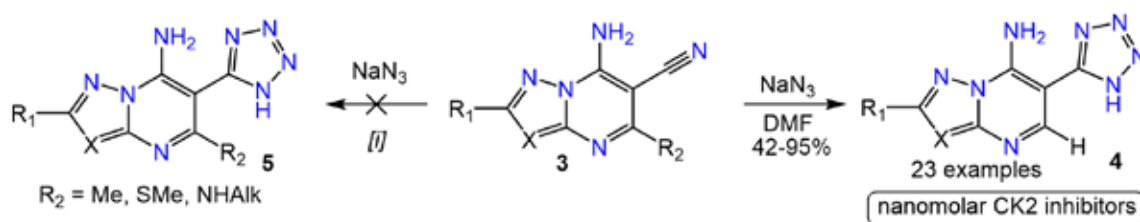
Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.
e-mail: i-krafttt@yandex.ru

На сегодняшний день в литературе описан ограниченный ряд соответствующих 7-аминоазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов и не представлено универсального способа их синтеза, что лимитирует возможности оптимизации структуры для получения производных с заданной биологической активностью.

В данной работе был предложен универсальный метод синтеза широкого круга 7-аминоазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов **3**, основанный на циклоконденсации аминоазолов **1** с различными биелектрофильными синтетическими эквивалентами **2**. Используя подходящие реакционные условия, удалось получить библиотеку нитрилазолопиримидинов **3**, содержащих в азольном фрагменте как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители.



Полученные 7-аминоазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилы **3** являются удобными предшественниками к синтезу тетразолил-содержащих азоло[1,5-а]пиримидинов **4** и **5** с помощью циклоприсоединения азидов. Было показано, что в случае присутствия атома водорода в качестве заместителя при C5 углероде реакция исходных гетероциклов **3** с азидом натрия приводит к целевым продуктам **4** с хорошими выходами. Однако в случае присутствия более объемного заместителя при C5 атоме углерода конверсии нитрила **3** в тетразол **5** не наблюдалось.



Было отмечено, что нитрильные производные **3** ингибируют рост различных опухолевых клеток со значениями IC₅₀ в низком микромолярном диапазоне [1], в то время как тетразолы **4** оказались мощными ингибиторами киназы 2 [2], что также может быть использовано для создания новых противоопухолевых средств.

Литература

1. Uraikov G.V. et al. *Russian Chemical Bulletin*, 2023, **72**, 3022.
2. Uraikov G.V. et al. *Molecules*, 2022, **27**(24), 8697.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-13-20011, <https://rscf.ru/project/24-13-20011/>

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИС-АММОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ВИТАМИНА В₆

Сапожников С.В., Штырлин Н.В., Норватова А.И., Булатова Е.С.,
Кобылинская Е.Д., Агафонова М.Н., Штырлин Ю.Г.

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Казань, ул. Кремлевская 18
e-mail: SVSapozhnikov@kpfu.ru

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) давно применяются в медицине и ветеринарии в качестве антисептиков и дезинфектантов. Однако, по причине выработки у микроорганизмов резистентности к существующим препаратам, интерес к синтезу этого класса соединений по-прежнему остается высоким.

Настоящая работа является продолжением проводимых в НОЦ фармацевтики КФУ систематических исследований по синтезу ЧАС на основе производных пиридоксина и выявлению структурных особенностей, влияющих на их противомикробную активность и токсичность [1]. Синтез целевых соединений осуществлялся в 9 стадий из пиридоксина (Схема 1). Первичный скрининг их антибактериальной активности *in vitro* на 6 эталонных штаммах показал, что антибактериальная активность 4 соединений (**8а**, **8б**, **8в**, **8г**) не уступает коммерческим антисептикам (хлорид бензалкония, мирамистин и хлоргексидин). Дальнейшие углубленные исследования их антибактериальной активности *in vitro* на клинических бактериальных штаммах и токсичности *in vitro* показали, что по сравнению с используемыми в клинической практике антисептиками соединение-лидер **8а** является более безопасным и при этом более активным в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных штаммов бактерий.

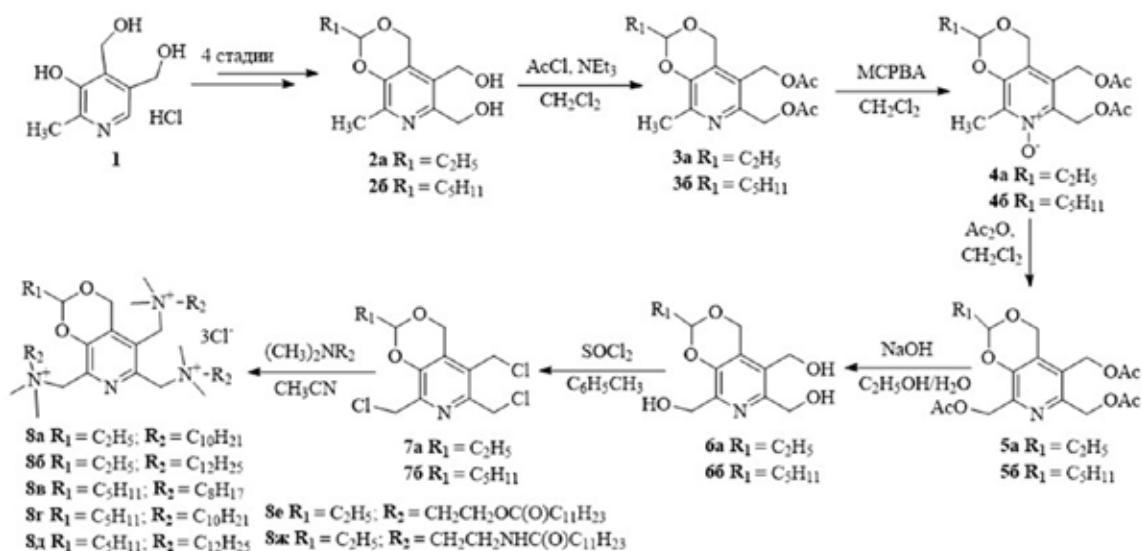


Схема. 1. Синтез трис-ЧАС на основе производных пиридоксина

Литература:

1. Shtyrlin, Y. G.; Petukhov, A. S.; Strel'nik, A. D.; Shtyrlin, N. V.; Iksanova, A. G.; Pugachev, M. V.; Pavelyev, R. S.; Dzyurkevich, M. S.; Garipov, M. R.; Balakin, K. V. *Russ. Chem. Bull.* 2019, **68** (5), 911-945.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности №FZSM-2022-0018.

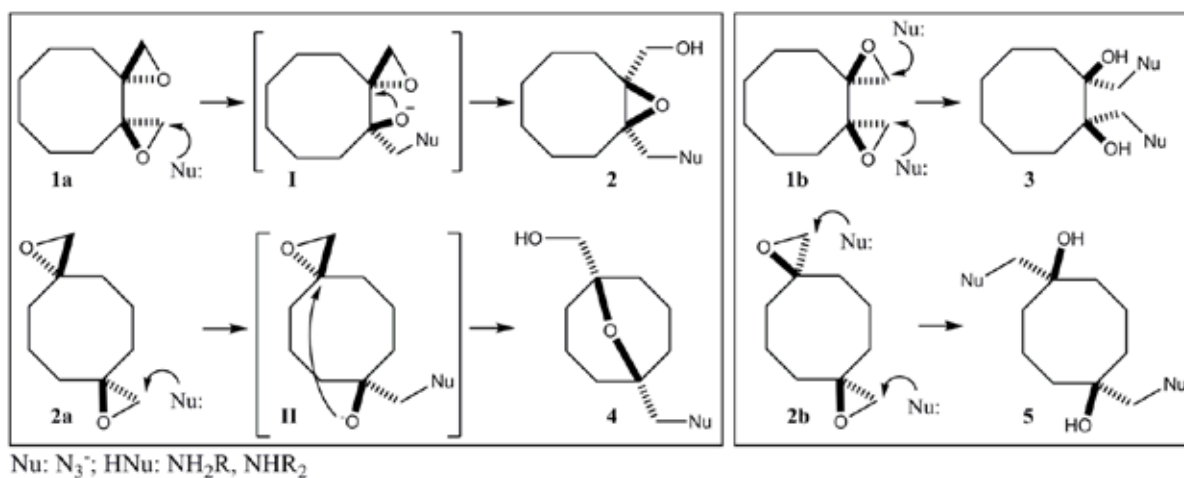
СТЕРЕОНАПРАВЛЕННОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ РАСКРЫТИЕ БИС(ОКСИРАНОВ) ЦИКЛООКТАНОВОГО РЯДА В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**Седенкова К.Н.^а, Рыжикова О.В.^а, Коситов С.В.^а, Грачева Ю.А.^а, Чуркина А.С.^б,
Алиева И.Б.^б, Милаева Е.Р.^а, Аверина Е.Б.^а**

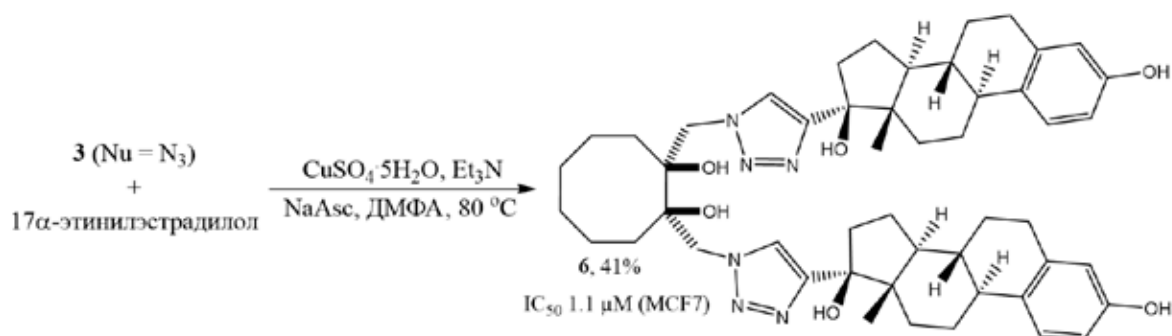
^аХимический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 3

^бМосковский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова,
НИИ ФХБ имени А.Н.Белозерского 119234, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 40
e-mail: sedenkova@med.chem.msu.ru

Реакции раскрытия оксиранового цикла широко используются при разработке регио- и стереоселективных подходов к полифункциональным и гетероциклическим соединениям. В нашей лаборатории было изучено взаимодействие бис(оксиранов) циклооктанового ряда **1a,b,2a,b** с N-нуклеофилами и показано, что, в зависимости от конфигурации диастереомера, возможно либо протекание внутримолекулярной реакции с образованием полициклических производных **2,4**, либо региоселективное введение в молекулу одновременно двух функциональных групп (продукты **3,5**).



Азидопроизводные циклооктана и оксабициклононанов **2-5** ($Nu=N_3$), представляют собой удобную платформу для функционализации с использованием реакций азид-алкинового циклоприсоединения. Так, взаимодействие соединений **2-5** ($Nu=N_3$) с этинилэстрадиолом и этинилтестостероном позволило получить серию новых производных моно- и бис(стероидов), проявляющих противораковую активность. Для наиболее активного соединения, бис(эстрадиола) **6**, был изучен механизм действия.

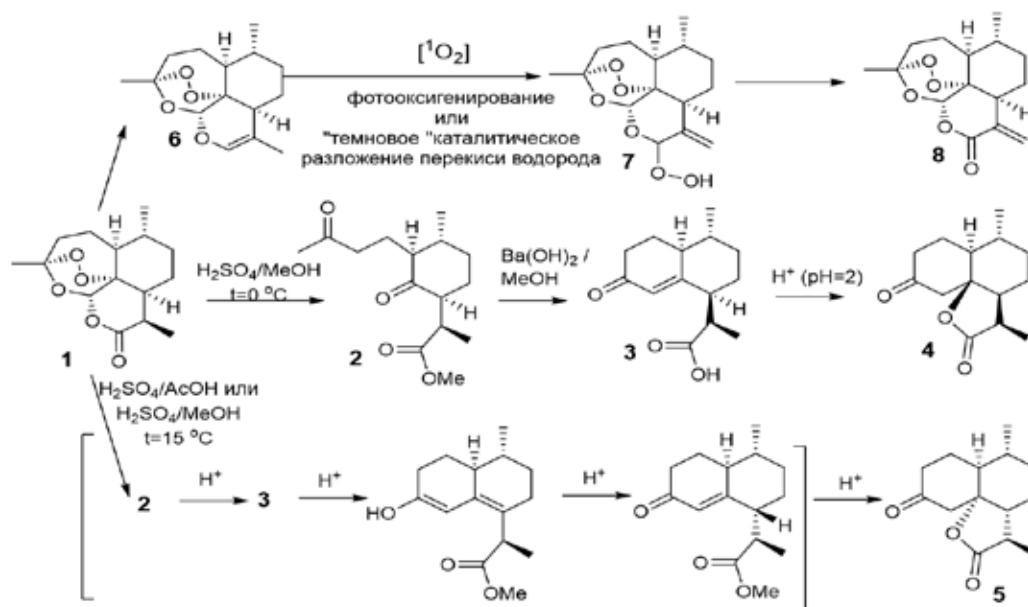


АРТЕМИЗИНИН КАК СИНТОН ДЛЯ СИНТЕЗА НОРКАДИНАНОВЫХ ЛАКТОНОВ И КАК ПРЕКУРСОР СОЕДИНЕНИЙ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Семаков А.В., Пухов С.А.

Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, 142432, Черноголовка, Северный проезд, 1, e-mail: L_yok@list.ru

Артемизинин **1** – сесквитерпеновый лактон с необычным строением углеродного скелета, содержащий пероксидный мостик. Ранее почти вся химия артемизинина сводилась только к получению эфиров из его производного дигидроартемизинина (ДНА). Тем не менее из него может быть получено большое количество других соединений с подчас необычным строением углеродного скелета. Артемизинин неустойчив в сильнокислотных средах, в которых происходит раскрытие всех эфирных и пероксидных циклов с образованием в итоге C_{14} -дикетона **2**. Полученный дикетон легко подвергается аннулированию в основной среде с образованием норкадиновой кислоты **3** или ее лактона **4**. При недостаточном охлаждении в результате бурной реакции сразу образуется норкадиновый лактон **5** с другим типом присоединения лактонового кольца. Лактоны **4** и **5** могут быть использованы как строительные блоки в реакциях восстановительного аминирования по кетогруппе.



Произведен поиск условий для оптимизации синтеза из артемизинина артемизитена **8**, лактона способного к реакциям присоединения аза-Михаэля. Ключевая стадия в этом синтезе – реакция ангидроартемизинина **6** с синглетным кислородом. Быстрое и высокое образование гидроперекиси **7** происходит при действии “темнового” синглетного кислорода при разложении перекиси в системе молибдат/ДМСО/диоксан. Некоторые из полученных соединений, как артемизитен **8**, проявляют сильную цитотоксическую активность и ведут истощению запаса АТФ в клетках, тем самым могут служить основой для создания противоопухолевых препаратов. Другие, в первую очередь сам артемизинин **1**, способствуют выживанию нейронов в первичной культуре клеток, способствуют образованию отростков-нейритов и могут служить основой для создания веществ с нейропротекторными свойствами.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-23-00575.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОФИЛЬНОГО КОНЬЮГАТА НА ОСНОВЕ АКТИВНОГО КОЛХИЦИНОИДА

Ситдикова А.Р.,^a Щегравина Е.С.,^a Свирщевская Е.В.,^b Фёдоров А.Ю.^a

^aНижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
603022, Нижний Новгород, проспект Гагарина, 23,
e-mail: abdulkader@yandex.ru

^bИнститут биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117437, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Применение колхицина – природного антимитотического агента – в существующей форме в клинической практике ограничено его высокой системной токсичностью. Одним из способов её снижения является создание молекул-аналогов с улучшенными характеристиками. Примером такой молекулы является представленный дигидрофураноаллоколхициноид **1**, который проявляет высокую цитотоксическую активность в наномолярном диапазоне концентраций по отношению к ряду клеточных линий и характеризуется сниженной острой токсичностью (LD_{50}) по сравнению с природным колхицином [1]. Однако данная молекула изомеризуется в кислой среде и обладает недостаточной биодоступностью вследствие низкой растворимости.

Ещё более перспективные результаты ингибирования роста опухолевых клеток продемонстрировал аналог данного колхициноида **2**, содержащий атомы фтора в α -положении по отношению к двойной связи, которые препятствуют её изомеризации [1].

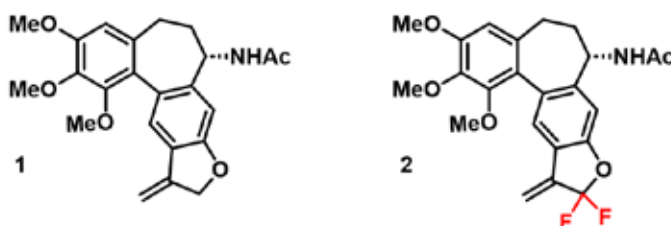


Рисунок 1. Активные дигидрофураноаллоколхициноиды

На основе полученного колхициноида **2** было синтезировано пролекарство **3**, в котором в качестве активного агента выступает производное колхицина, связанное триазольным линкером с мальтозой, которая обеспечивает водорастворимость данного конъюгата, тем самым увеличивая его биодоступность.

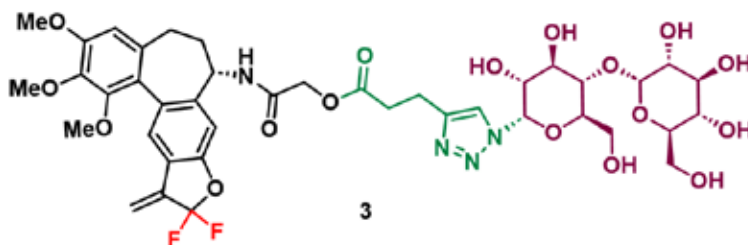


Рисунок 2. Структура целевого пролекарства

Была проведена оценка биологической активности полученного конъюгата *in vitro* и *in vivo*.

Литература

1. E.S. Shchegravina et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, **207**, 112724.

Работа осуществлена в Научно-исследовательской лаборатории химии природных соединений и их синтетических аналогов, созданной по ГЗ при НОЦ "Техноплатформа 2035", проект FSWR-2024-0002.

ВАЛИДАЦИЯ РАСЧЁТНОГО МЕТОДА GFN2-ХТВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЛЕКУЛ

[Сковородин А.Д.](#),^а Гужеева К.Р.,^а Лосев Т.В.,^б Панова М.В.,^б Новиков Ф.Н.^б

^а Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,
101000, г. Москва, ул. Мясницкая, 20
e-mail: skovorodin91@gmail.com

^б Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Разработка новых расчётных методов – это перспективный способ оптимизации процесса создания лекарственных препаратов за счёт экономии финансовых и временных затрат на синтез потенциальных биологически активных соединений. За последние 30 лет расчётные методы стали достаточно точными, чтобы отделять активные вещества от неактивных, однако зачастую они слишком грубы для последующего ранжирования соединений по активности, особенно если их структуры близки, в результате чего часто приходится синтезировать соединения, которые, как выясняется позже, не обладают нужными свойствами.

За последнее десятилетие развитие квантовохимических методов сделало возможным учитывать слабые взаимодействия в комплексах белок–лиганд, что становится решающим фактором для сравнения биологической активности соединений, отличающихся на один или несколько заместителей (биоизостеров). На основе полуэмпирического метода GFN2-ХТВ [1] нами был разработан протокол, с помощью которого получилось достичь средней абсолютной ошибки (MAE), равной 0,40 ккал/моль, что сопоставимо с ошибкой экспериментов *in vitro*. Исследования проводились на широкой выборке с биоизостерической заменой водорода на фтор, так как она представляет особый интерес в исследованиях с изменением биологической активности соединений [2].

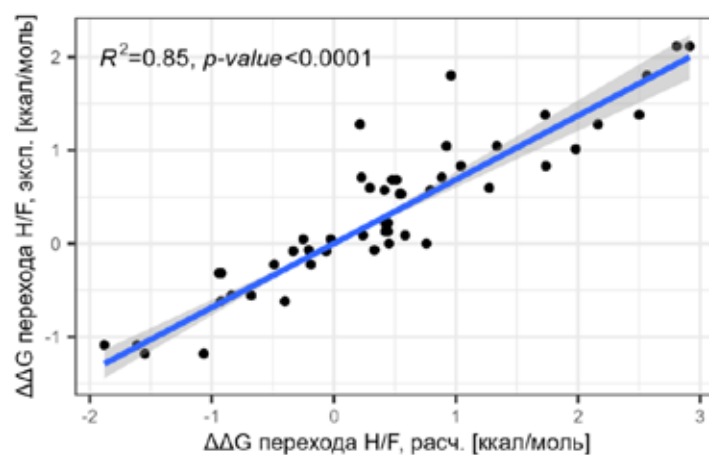


Рисунок 1. Корреляция расчётных и экспериментальных значений перехода H/F

Литература

1. Bannwarth C., Ehlert S., Grimme S. *J. Chem. Theory Comput.*, 2019, **15**, 1652–1671.
2. Richardson P. *Expert Opin. Drug Discovery*, **16**, 1261–1286.

CYS/MET-МЕТАБОЛИЗМ КАК ИНСТРУМЕНТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

Сольев П.Н., Морозова Е.А., Куликова В.В., Ревтович С.В., Коваль В.С., Новиков Р.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук;
119991, г. Москва, ул. Вавилова, д.32, ИМБ РАН; e-mail: solyev@gmail.com

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (апрель 2021), ни один из 43 антибиотиков, находящихся сейчас на стадии клинических испытаний, не решает проблему устойчивости бактерий к противомикробным препаратам. Однако недавно было показано, что бактерии с нарушенным синтезом эндогенного H_2S обнаруживают суперчувствительность к широкому спектру антибиотиков [1], в связи с чем ферменты биосинтеза H_2S и серосодержащих аминокислот становятся перспективными дополнительными мишенями в комбинированной антибиотикотерапии (Рис. 1).

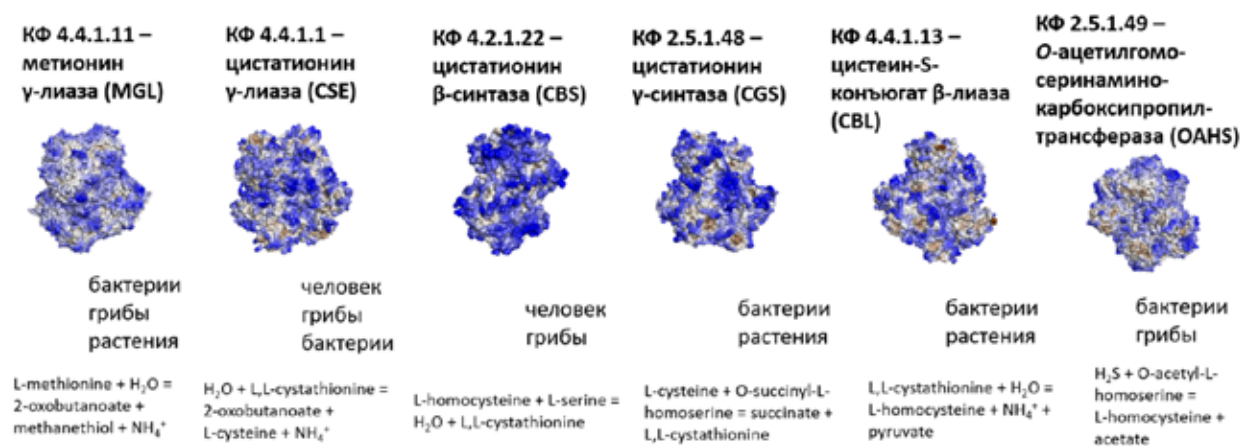


Рисунок 1. Ферменты метаболизма серосодержащих аминокислот, организмы, в которых они обнаруживаются, и катализируемые ими реакции.

В рамках поиска новых противомикробных агентов в нашей лаборатории исследуются два подхода: это 1) ингибирование бактериальных ферментов с помощью нового класса потенциаторов антибиотиков на основе производных 6-броминдола [1], и 2) применение инкапсулированных рекомбинантных ферментов Cys/Met-метаболизма (в частности, метионин-γ-лиазы) в комбинации с растительными и синтетическими субстратами-пролекарствами, превращающимися в ходе ферментативных превращений в активные противомикробные тиосульфиды [2]. В первом подходе обеспечивается нарушение окислительно-восстановительных механизмов внутри бактерий, что повышает чувствительность к известным и уже считающимся устаревшими антибиотикам на 1-2 порядка и препятствует включению генов антибиотикорезистентности. Применение же фармакологической пары «фермент-пролекарство» показывает себя эффективным против биопленок бактерий (в том числе, с лекарственной устойчивостью) и грибов, блокируя возникновение устойчивых клеток-персистеров.

Литература

1. Shatalin K., Nuthanakanti A., *et al. Science*, 2021, **372**, 1169–1175.
2. Revtovich S., Lyfenko A., Tkachev Y., Kulikova V., Koval V., Puchkov V., Anufrieva N., Solyev P., Morozova E. *Pharmaceuticals*, 2023, **16**, 1695.

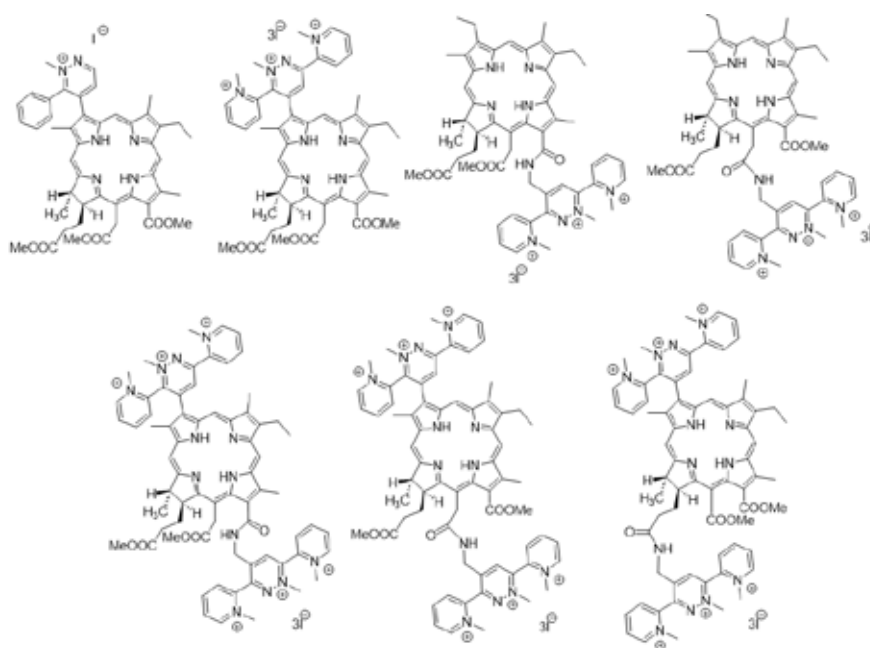
Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №20-74-10121-П.

РАЗРАБОТКА ПОЛИКАТИОННЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ ДЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Суворов Н.В., Васильчиков И.М., Балябина И.И., Грин М.А.

*Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
МИРЭА-Российский Технологический университет, 119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86,
e-mail: suvorov.nv@gmail.com*

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам является одним из основных вызовов человечеству. По данным ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора число внутрибольничных инфекций в России ежегодно достигает 2-2,5 миллионов (1,5% населения). Госпитальные штаммы микроорганизмов становятся устойчивыми не только к антибиотикам, но и к традиционным антисептикам. Во всем мире стремительный рост лекарственно-устойчивых бактерий привел к крупной научно-исследовательской проблеме - поиску альтернативных способов лечения, к которым бактерии не смогут вырабатывать резистентность. Применяемые последние полвека антибиотики теряют свою эффективность, и все чаще врачи выбирают комбинированные подходы к лечению инфекционных заболеваний. Одним из таких подходов является антимикробная ФДТ.



В рамках данной работы нами был получен ряд катионных фотосенсибилизаторов (ФС) на основе природного хлорофилла А. В качестве исходного ФС были выбраны хлорины e_6 и p_6 , в состав которых региоселективно введены пиридазиновые фрагменты в положения 3, 13, 15 и 17 макроцикла с использованием click-реакции тетразин-алкенового циклоприсоединения, с последующей кватернизацией. В результате были получены катионные фотосенсибилизаторы хлорофиллового ряда, содержащие от 1 до 6 катионных центров в различных положениях на периферии макроцикла. С целью выявления лидерного соединения, а также установления корреляции между структурой и биологической активностью, планируются исследования фотоиндуцированной цитотоксичности в отношении микробных культур *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *E.faecalis*, *P.aeruginosa*.

Работа выполнена в рамках молодежной лаборатории антимикробной фотодинамической терапии при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ РЕГИОИЗОМЕРОВ ГИДРОХЛОРИДА (2-(N-МОРФОЛИНО)-ЭТОКСИ)-АЗОБЕНЗОЛА ДЛЯ УПРАВЛЯЕМОЙ СВЕТОМ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Сутемьева Ж.А.^а, Ноев А.Н.^{а,б}, Чуркин М.С.^а, Суворов Н.В.^а, Грин М.А.^а

^аМИРЭА – Российский технологический университет,
119454 Москва, проспект Вернадского, 78
e-mail: jainor@yandex.ru

^бМНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Местные анестетики широко используются в медицине, но обладают побочными эффектами вследствие низкой селективности действия. Применение фотофармакологии помогает увеличить селективность лекарств. Местным анестетиком, обладающим управляемой светом биологической активностью, является этеркаин [1]. Изучение взаимосвязи «структура – активность» в ряду производных этеркаина является актуальной задачей, поэтому в данной работе была разработана схема синтеза его региоизомеров, содержащих алкоксильный заместитель в *орто*- и *мета*- положениях относительно азо-группы. Первоначальная схема синтеза *орто*-этеркаина путём взаимодействия 2-аминофенола с нитрозобензолом с получением 2-гидроксиазобензола и дальнейшим его алкилированием была признана неуспешной. Поэтому порядок стадий был изменен, и реакция Байера-Миллса проводилась между нитрозобензолом и (2-(*N*-морфолино)этокси)-анилином. Схема синтеза включала 5 стадий с общим выходом 3%. В связи с этим в данной работе схема была пересмотрена, и *орто*- и *мета*-изомеры этеркаина были получены путём алкилирования соответствующих гидроксиазобензолов, получаемых по реакции Байера-Миллса из нитрозобензола и анизидинов, с последующим деметилированием метоксиазобензолов. Итоговая схема, представленная на рисунке 1, позволяет получать региоизомеры этеркаина по 4 стадиям с общим выходом около 10%.

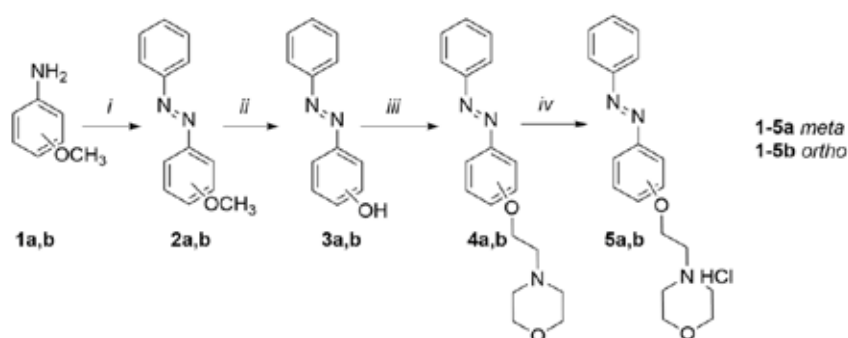


Рисунок 1. Общая схема синтеза региоизомеров этеркаина.

Условия и реагенты: i) PhNO, AcOH/MeOH, rt, 72h, ii) BBr₃, -70°C, 16h, iii) *N*-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорид, KI, K₂CO₃, 80°C, 6h, iv) HCl/Et₂O, rt, 0.5h

В данной работе была оптимизирована схема синтеза региоизомеров этеркаина. Соответствующие *орто*- и *мета*-производные были получены с удовлетворительными выходами в количествах, достаточных для проведения биологических исследований *in vivo*.

Литература

1. Noev A. et al. A novel photoswitchable azobenzene-containing local anesthetic ethercaine with light-controlled biological activity *in vivo* // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23, № 10.

ПРИМЕНИМОСТЬ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ЛЕКАРСТВО-ПОДОБНЫХ ФРАГМЕНТНЫХ БАЗИСОВ ДЛЯ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ ТИПОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ЛИГАНДОВ С АКТИВНЫМИ ЦЕНТРАМИ БЕЛКОВ

Сухоруков М.В., Моргунов И.А., Иванов Н.Н., Шульга Д.А., Палюлин В.А.

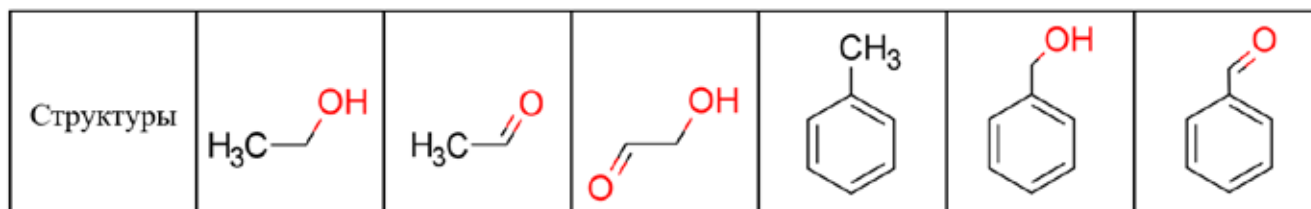
*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, Москва, Россия,
e-mail: maksim.sukhorukov@qsar.chem.msu.ru*

При отсутствии изученных лигандов моделирование фармакофоров на основе структуры белка используется исследователями для изучения пространства потенциального сайта связывания и поиска химических структур с высокой энергией связывания. Фрагментные базисы – наборы молекул и структурных фрагментов, соответствующих всем типам взаимодействий между белками и лигандами. Фрагментные базисы могут использоваться как для определения сайтов связывания, так и для моделирования фармакофора. В состав таких базисов могут входить как малые органические молекулы¹, так и фрагменты разрешённых к применению лекарств².

В состав фрагментных базисов могут входить как малые молекулы с преобладанием одного (моnofункциональный базис) или нескольких (полифункциональный базис) типов взаимодействий с белком, так и биологически активные соединения, лекарство-подобные молекулы или их структурные фрагменты.

В работе выполнено сравнение фрагментных базисов на основе малых молекул (полифункциональный базис) и структур лекарственных препаратов, одобренных к применению, и их фрагментов. Пример структур, входящих в состав полифункционального базиса, приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Пример структур, входящих в полифункциональный фрагментный базис



Молекулярный докинг проводили в программе AutoDock Vina, версия 1.2.3 на двух тестовых белках: ретинол связывающем белке 4 (PDB ID: 1BRQ) и протеазе ВИЧ-1 (PDB ID: 3PHV). В рамках работы были рассмотрены критерии выбора молекул для формирования фрагментных базисов, включая оценку с использованием QSAR-дескрипторов, и критерии сравнения фрагментных базисов разной природы, такие как энергия связывания с активным центром, полнота покрытия пространства активного центра (эффективный объём, количество мод связывания, лигандная эффективность) и полнота покрытия типов белок-лигандных взаимодействий (соотношение эффективности базисов, альтернативность взаимодействий в точках пространства).

Литература

- Ngan C.-H., Hall D.R., Zerbe B., Grove L.E., Kozakov D., Vajda S. FTSite: High Accuracy Detection of Ligand Binding Sites on Unbound Protein Structures // Bioinformatics. 2011. Vol. 28. P. 286-287.
- Heider J., Kilian J., Garifulina A., Hering S., Langer T., Seidel T. Apo2ph4: A Versatile Workflow for the Generation of Receptor-based Pharmacophore Models for Virtual Screening // J. Chem. Inf. Model. 2023. V. 63. P. 101-110.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ТИОЛАКТОНОВ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ

Тандаре Т.Ф., Реброва А.А., Ефимова В.И., Погорилый В.А., Грин М.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«МИРЭА — Российский технологический университет», Москва, Россия
E-mail: tanakaftandare@gmail.com

Большинство производных природных хлоринов из хлорофилл *a* имеют ряд недостатков в их фармакологических свойств такие как водоростворимость и биодоступность, которые препятствуют их применения в качестве фотосенсибилизаторов для лечения опухолей для лечения глубоколежащие опухолей. Дальнейшие модификации экзоциклического кольца в этих производных могут устранить эти проблемы и также улучшить фотохимические свойства. Одной из таких перспективных модификаций является синтез тиолактонового производного хлорина, которое приводит к батохромным сдвигам и позволяет образовывать комплексные соединения с катионами металлов. Полученные соединения потенциально могут быть использовано в качестве фотосенсибилизаторов с тераностическим или комбинированным действием. Кроме того, изменение эндоциклического гетероатома в структуре лактонового кольца может привести к образованию комплексов с разной степенью стабильности.

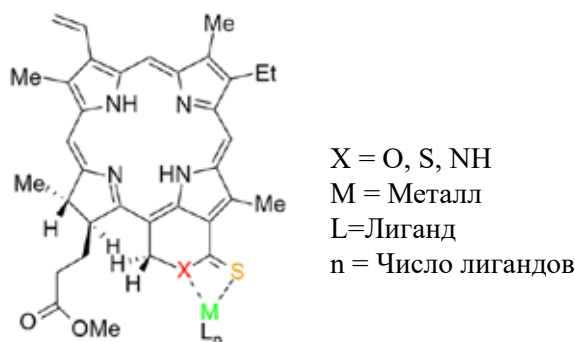


Рис. 1. Структурные формулы металокомплексов тионолактона метилового эфира пурпурина-18

Литература

1. Lobana T. S. Heterocyclic-2-thione derivatives of group 10–12 metals: Coordination versatility, activation of CS (thione) bonds and biochemical potential //Coordination Chemistry Reviews. – 2021. – V. 441. – С. 213884.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FSFZ-2023-0004).

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ХЕЛАТОРОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Тарасенко О.В.,^{а,б} Щукина А.А.,^б Зубенко А.Д.^б

^аРоссийский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
125047, Москва, Мясницкая площадь, д. 9, стр. 1
e-mail: taraseoksana@yandex.ru

^бИнститут элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии Наук,
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.

Одним из передовых способов лечения и диагностики онкологических заболеваний является применение радиофармпрепаратов, которые представляют собой прочные комплексы лигандов с ионами радионуклидов, пришитые к векторной биомолекуле. Существующие лиганды для РФП не способны удовлетворить всем предъявляемым к ним требованиям, поэтому разработка новых комплексонов является актуальной задачей. Использование пиридинсодержащих азакраун-соединений способно обеспечить высокую термодинамическую стабильность полученных комплексных соединений, а также их химическую инертность в физиологических условиях [1].

В результате работы было получено 4 целевых пиридинсодержащих макроциклических лиганда (рисунок 1), структура которых была подтверждена с помощью ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. На следующем этапе работы проводилось изучение комплексообразующих свойств полученных хелаторов с катионами медицинского назначения методами масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии, потенциометрического титрования и меченя лигандов радионуклидами.

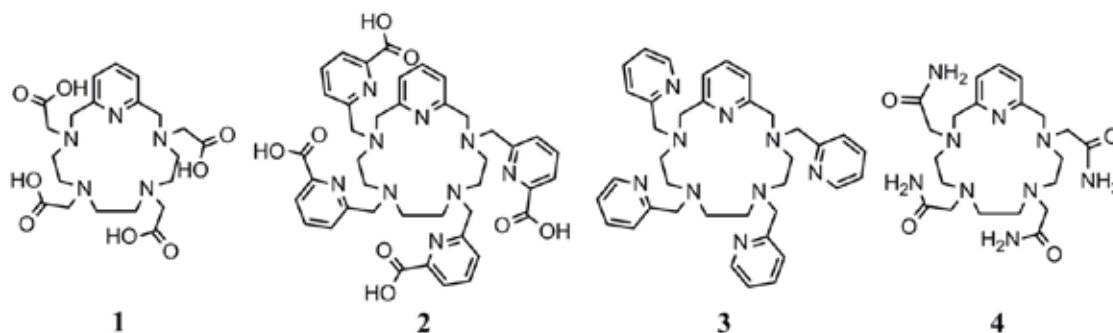


Рисунок 1. Целевые макроциклические лиганды

Было показано, что полученные лиганды 1-4 образуют комплексные соединения с изучаемыми металлами при комнатной температуре. Выявлено, что соединение 1 связывает Ga³⁺ и Lu³⁺ прочнее, чем 4, а его комплексы с Y³⁺ устойчивы *in vitro* и *in vivo*, что делает актуальным дальнейшее изучение хелатора 1 в качестве лиганда для радиофармпрепаратов. Полученные константы устойчивости для 3 с Pb²⁺ и Cu²⁺ недостаточно высокие, чтобы говорить о перспективности применения этого лиганда в качестве компонента РФП.

Литература

1. Le Fur M., Beyler M., Molnar E., *Chemical Communications*, 2017, **53**, 9534-9537.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-13-00424.

DE NOVO STRUCTURE-BASED DRUG DESIGN OF TAAR1 AGONISTS

Татаринов И.А., Калинин С.А., Дарьин Д.В.

Санкт-Петербургский Государственный Университет,
198504, г. Петергоф, Университетский проспект 26
email: st094545@student.spbu.ru

Рецептор TAAR1 был идентифицирован как потенциальная мишень для терапии различных заболеваний ЦНС [1]. Данная мишень относится к классу GPCR и имеет сходство с α_1 -адренорецепторами.

Первые лиганды из RO-серии компании Hoffmann-La Roche были разработаны при фенотипическом скрининге библиотек. Для более рационального дизайна были использованы гомологические модели [2] или протеины с предсказанным фолдингом [3]. В конце 2023 года были получены структуры hTAAR1 методом cryoEM [4]. Их сравнение с моделями выявило явные отличия ортостерического сайта ($RMS \approx 22\text{\AA}$). Хотя в литературе имеются редкие примеры использования моделей для описания лигандов, они не применялись для SBDD.

Первично бралась гомологическая модель, после обработки протеина был проведен анализ поверхностей и стохастически обнаружено место связывания лигандов. Предполагаемый сайт совпадал с литературными данными. Для данного сайта были разработаны агонисты на основании аминокислот сайта. Позы и ключевые взаимодействия лигандов были идентичны ранее описанным [4].

Разработанные лиганды были синтезированы из гетероциклических кетонов с помощью реакции Гриньяра и *N*-алкилирования с умеренными выходами. Тестирование лигандов проводили в *in vitro* системе hTAAR1 линии СНО-К1 [2].

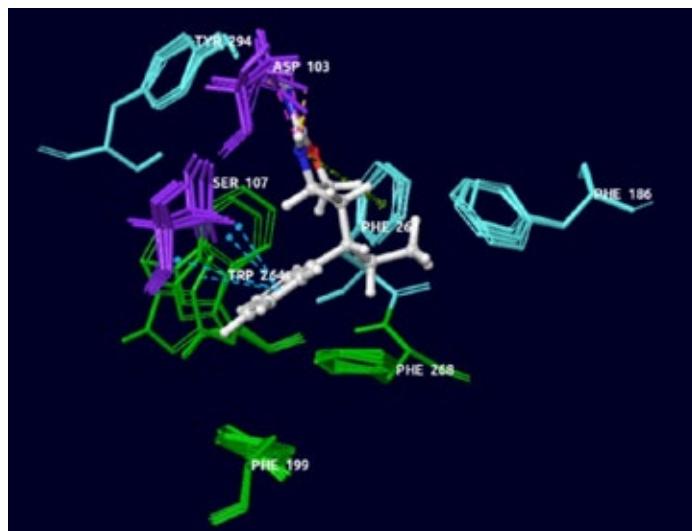


Рисунок 1. Сайт взаимодействия лиганда с протеином.

Литература

1. Dodd, S. F. et al *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2021, 120, 537-541.
2. Cichero, E. et al *Pharmaceuticals* 2023, 16(11), 1632.
3. Heffernan, M. L et al *ACS Medicinal Chemistry Letters* 2021, 13(1), 92-98.
4. Liu, H. et al *Nature* 2023, 624, 663-671.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 19-75-30008-П)

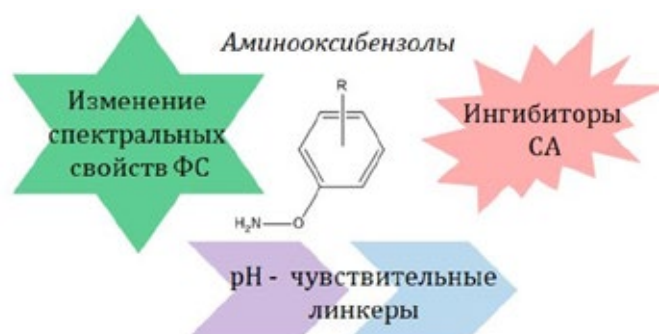
ДИЗАЙН И РАЗРАБОТКА НОВЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ И ИНГИБИТОРОВ ОНКОМИШЕНЕЙ НА ОСНОВЕ АМИНООКСИБЕНЗОЛОВ

Тихонов С.И., Фадеева А.Д., До Т.М.Л., Кароткевич Е.И., Грин М.А.

МИРЭА – Российский Технологический Университет, Москва, 119454 Россия,

Email: tihonov_s@mirea.ru

Аминооксибензолы являются универсальными строительными блоками, которые можно использовать в качестве основы для новых молекул с различным терапевтическим назначением.



Ранее в нашей научной группе был разработан ряд бактериохлориновых фотосенсибилизаторов, модифицированных различными аминоксиалкилами. Из этого ряда было выделено лидерное соединение дипропоксид-БПИ, которое обладает рядом преимуществ [1]. Замена алкильного радикала на арильный может позволить расширить π -систему и привести к улучшению свойств ФС, а также расширить спектр мишеней и добавить новые функциональные группы для модификации данных молекул.

В данной работе мы получили ряд ФС на основе хлоринов, модифицированных аминоксибензолами по разным положениям макроцикла.

Еще одним применением аминоксибензолов являются pH-чувствительные линкерные молекулы для связывания ФС и химиотерапевтических агентов. Предположение основано на свойствах оксимов и расчетов методами *in silico* по предсказанию разрываемости связей N-O и C=N. Была подобрана оптимальная структура линкера и собрана молекула ФС-линкер-ХТагент.

Изучения спектра возможных мишеней для аминоксибензолов методами *in silico* выявило, что основной мишенью для большинства монозамещенных аминоксибензолов являются белки карбоангидразы (СА). Белки СА9 и СА12 гиперэкспрессируются при онкологических заболеваниях, как и белки СА1 и СА2, однако для подавления онкогенеза необходимо ингибировать группу 9, 12 и не ингибировать группу 1,2. Сложность разработки лигандов связана со структурными схожестями в строении этих белков [2]. В нашем исследовании мы провели дизайн ингибиторов на основе аминоксибензолов с различными заместителями. Нами было получено и охарактеризовано несколько соединений, которые могут быть селективными ингибиторами в отношении СА9.

Литература

1. Filonenko, E.V.; Urlova, A.N.; Vakhobova, Y.V.; Medvedev, S.V.; Matorin, O.V.; Grigorievykh, N.I.; Kaprin, A.D. Multi-course photodynamic therapy of basal cell skin cancer of the central face area (clinical study). *Biomed. Photonics* 2019, 8, 47–52.
2. Supuran C. T. Structure and function of carbonic anhydrases // *Biochemical Journal*. – 2016. – Т. 473. – №. 14. – С. 2023-2032.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего и образования (молодежная лаборатория антимикробной фотодинамической терапии).

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АМИНО-7,7-ДИМЕТИЛБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-2-ОНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИРУСА ГРИППА

[Тищенко С.А.](#)^{1,2}, Соколова А.С.¹, Яровая О.И.¹, Салахутдинов Н.Ф.¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
s.tishchenko@g.nsu.ru

Вирус гриппа А является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения, поражающий почти 10% населения земного шара. Таким образом, поиск новых потенциальных противовирусных препаратов является актуальной задачей. Ранее в ЛФАВ НИОХ СО РАН был разработан ряд агентов, которые демонстрировали значительный вирусингибирующий эффект в отношении вируса гриппа [1]. В данной работе наше внимание было сфокусировано на синтезе новых производных (1*S*,4*R*)-1-амино-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-она **1**. Данный амин сохраняет в своей структуре фармакофорный бициклический остов. Трансформации по аминогруппе позволяют внедрять в структуру дополнительные группировки. В результате нами был оптимизирован метод синтеза амина **1**, а также синтезированы производные амина **1**, содержащие паразамещенное ароматическое кольцо или азотсодержащий насыщенный гетероцикл (Рисунок 1). Также были синтезированы производные амина **1**, никотиновой кислоты и циклогексановой кислоты (Рисунок 2).

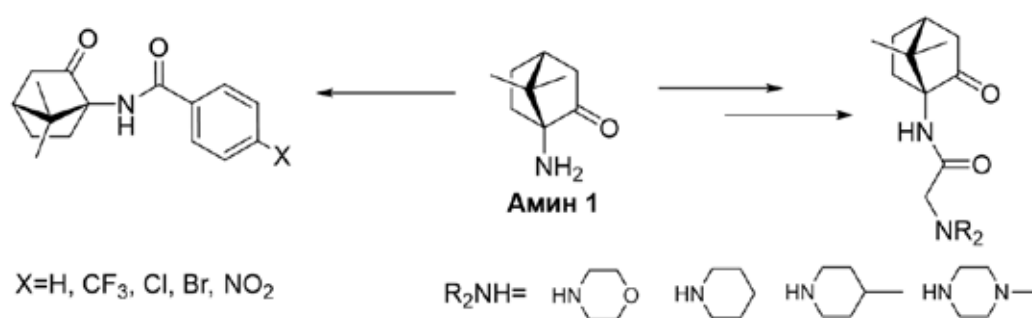


Рисунок 1. Синтез производных амина **1**.

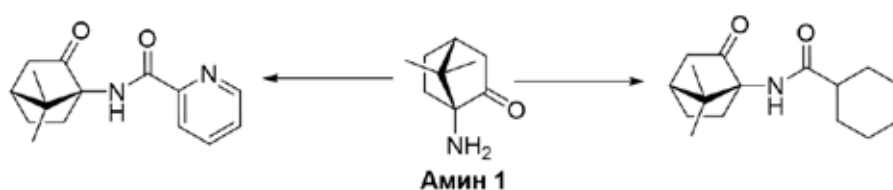


Рисунок 2.

Полученные соединения были протестированы на вирусингибирующую активность в отношении вируса гриппа.

Литература:

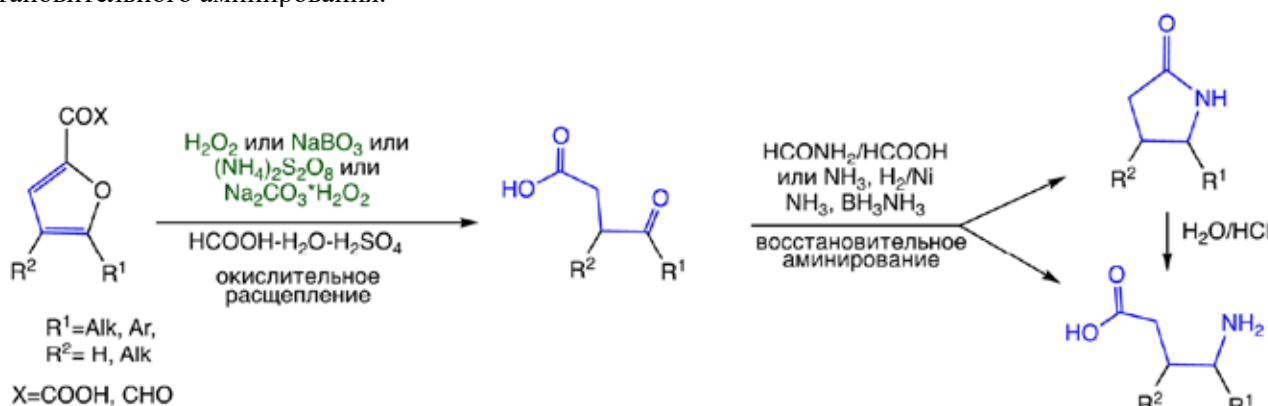
1. A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, D.S. Baev, A.V. Shernyukov, A.A. Shtro, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov. Aliphatic and alicyclic camphor imines as effective inhibitors of influenza virus H1N1. European Journal of Medicinal Chemistry. 2017, 127, 661-670

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ФУРАНОВОГО ЦИКЛА КАК КЛЮЧ К СИНТЕЗУ ШИРОКОГО РАЗНООБРАЗИЯ АНАЛОГОВ ГАМК И РАЦЕТАМОВ

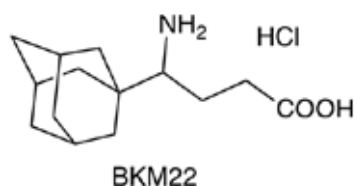
Ткаченко И.М.^а, Храповицкая К.С., Иванова Н.А., Климочкин Ю.Н.

ФГБОУ ВО Самарский государственный технический университет,
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244,
e-mail: tkachenko.im@samgtu.ru

На сегодняшний день синтетические аналоги ГАМК находят широкое применение в терапии и симптоматическом лечении множества нарушений деятельности ЦНС. Фурановое ядро содержит две скрытые карбонильные группы и может выступать синтетическим эквивалентом 1,4-дикарбонильных 4-углеродных синтонов. В результате проведенных исследований был разработан метод, позволяющий проводить окислительное раскрытие различных 5-замещенных 2-карбонилфуранов, ведущее к образованию γ -оксокарбоновых кислот. Такие кетокислоты служат удобными синтетическими предшественниками соответствующих рацетамов и ациклических аналогов ГАМК. Сам синтез целевых аналогов ГАМК был реализован с помощью разнообразных методов восстановительного аминирования.



В рамках настоящей стратегии был осуществлен синтез одного из потенциальных лекарственных препаратов [1], показавшего наличие психотропной активности на животных моделях в поведенческих тестах.



Литература

1. Klimochkin, Y.N., Tkachenko, I.M., Reznikov, A.N. Shiryaev V.A., Kazachkova M.S., Kovalev N.S., Bakulin D.A., Abrosimova E.E., Kurkin D.V., Tyurenkov I.N. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 47, 1276–1287 (2021)

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-73-00256.

АДАПТАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ PROTAC ДЛЯ ТРАНСМЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ

Трибулович В.Г., Григорьева Т.А., Новикова Д.С.

*Лаборатория молекулярной фармакологии, Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический университет),
190013, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А,
e-mail: tribulovich@gmail.com*

Протеом человека на 85% состоит из «undruggable» белков, у которых отсутствуют четко выделенные активные центры или сайты эффективного связывания низкомолекулярных соединений. Развитие науки за последнее десятилетие позволило найти подходы к таким мишеням за счет манипулирования естественными для клеток процессами посттрансляционной модификации белков.

Наиболее распространенным подходом является провоцирование разрушения белков в протеасомах при помощи технологии PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera), однако за последние годы предложены и другие подходы, направленные не только на разрушение мишени, но и на ее стабилизацию или модулирование активности. Каталитический характер действия низкомолекулярных химер позволяет серьезно снизить активную концентрацию препаратов.

Убиквитинилирование – одна из важнейших посттрансляционных модификаций, в ходе которой происходит ковалентное присоединение одного или нескольких остатков убиквитина к ϵ -аминогруппам остатков лизина в составе белков-мишеней. Убиквитин в первую очередь участвует в процессе протеасомной деградации белков, однако в то же время присутствие остатков Ub способно определять внутриклеточную локализацию белка, усиливать или подавлять активность, препятствовать белок-белковым взаимодействиям.

Реализуемый нами в настоящее время проект посвящен разработке низкомолекулярных химерных соединений, провоцирующих выход эффлюкс-транспортера P-gp из клеточной мембраны в цитозоль. Снижение содержания P-gp в мембране, где он осуществляет свою функцию, будет приводить к подавлению эффлюкса и накоплению противоопухолевых агентов в клетке, что позволит преодолеть P-gp-опосредованную химиорезистентность опухолевых клеток. Такой подход позволяет рассчитывать на принципиальный скачок в теме блокирования функции белков-транспортеров, поскольку не имеет недостатков, характерных для существующих на настоящий момент экспериментальных ингибиторов P-gp.

Литература

1. Grigoreva T., Sagaidak A., Romanova A., Novikova D., Garabadzhiu A., Tribulovich V. *Chem. Biol. Interact.*, 2021, **344**, 109510.
2. Grigoreva T.A., Vorona S.V., Novikova D.S., Tribulovich V.G. *ACS Omega*, 2022, **7**, 42835.
3. Grigoreva T.A., Sagaidak A.V., Vorona S.V., Novikova D.S., Tribulovich V.G. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2022, **13**, 1848.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-13-00344.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ *C,N*-ДИАРИЛФОРМАМИДИНОВ С АНГИДРИДАМИ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ - ПУТЬ СОЗДАНИЮ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ *N*-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СУКЦИНИМИДА, ФТАЛИМИДА И ГЛУТАРИМИДА

Труханова Ю.А., Куваева Е.В.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, лит А, Российская Федерация
E-mail: truhanova.yuliya@pharminnotech.com

Настоящая работа является первым целенаправленным исследованием реакций

C,N-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот (янтарным, фталевым и глутаровым ангидридами), в ходе которого была проведена разработка способа синтеза циклических имидов с дальнейшей оптимизацией (рисунок 1). По оптимизированным условиям было синтезировано 64 ранее неизвестных гетероциклических соединения и изучена субстратная устойчивость разработанных методик, доказано строение всех полученных соединений [1].

Изучена острая токсичность и биологическая активность выбранных представителей из классов производных сукцинимида, фталимида, глутаримида. Полученные соединения обладают низкой токсичностью, проявляют высокую анальгезирующую и противовоспалительную активности, при этом наиболее активным является 2-({[4-нитрофенил]имино}(фенил)метил)изоиндолин-1,3-дион. Полученные циклические имиды не обладают выраженной антимикробной активностью.

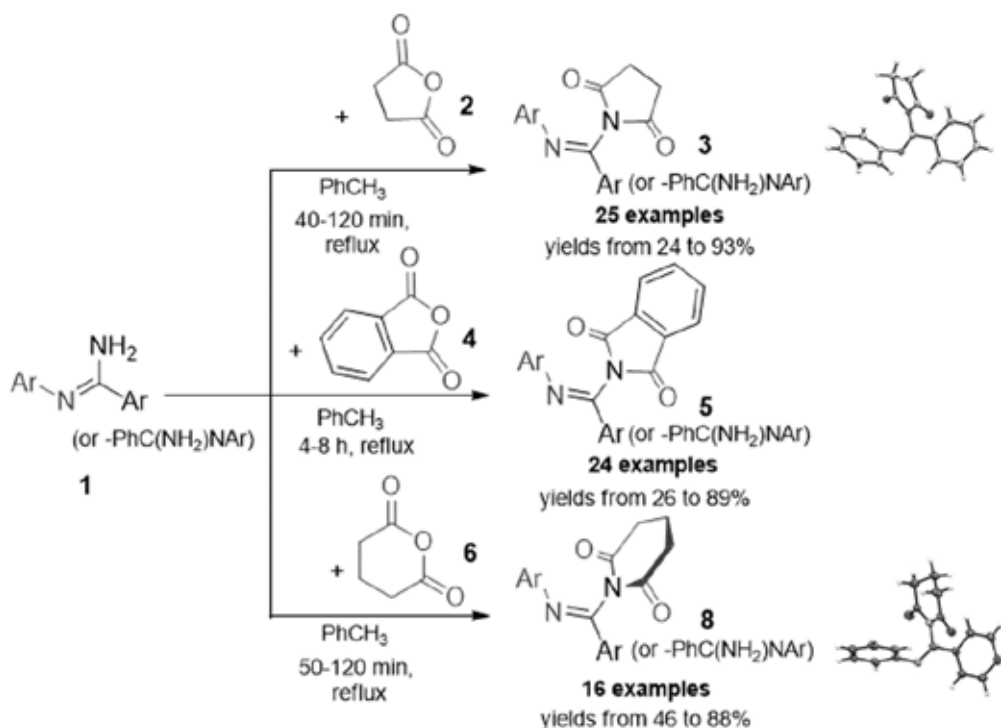


Рисунок 1. Общая схема синтеза производных циклических имидов

Литература

1. Trukhanova Y. A. et al. Facile Directed Synthesis of (Z)-1-(Aryl(arylimino)methyl) piperidine-2,6-diones from *C,N*-Diarylformamidines //Asian Journal of Organic Chemistry. – 2023. – Т. 12. – №. 8. – С. e202300324.

ОЦЕНКА АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ У КРОЛИКОВ С НАРУШЕНИЕМ ПАТТЕРНОВ МИГАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА

Тюлина В.В., Сенин И.И.

Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, 119992, Москва, Ленинские горы, 1
e-mail: tyulina_nika@list.ru

При длительном использовании устройств визуального отображения часто проявляются негативные симптомы (напряжение глаз, ухудшение зрения и сухость глаз) [1]. Использование компьютера влияет на динамику паттернов моргания, что нарушает свойства слезной пленки. Все это может привести к изменению биохимического состава и антиоксидантной защиты слезной жидкости (СЖ) с последующим воспалением глазной поверхности. Цель работы - изучение динамики общей антиоксидантной активности (АОА) СЖ у кроликов с нарушением паттернов мигательного рефлекса.

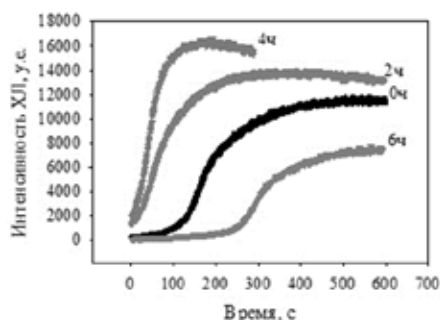


Рисунок 1. Кинетические кривые хемилюминесценции в присутствии слезной жидкости через 0, 2, 4, 6 часов после начала моделирования синдрома сухого глаза.

В работе АОА измеряли с помощью системы «Нб - Н₂O₂ – люминол» [2]. На рисунке приведены кинетические кривые интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) в присутствии СЖ, полученных от животных с различной продолжительностью нарушения мигательного рефлекса. Видно, что в этих условиях через 2 и 4 часа происходит заметное снижение АОА СЖ. Однако дальнейшее увеличение продолжительности экспериментального воздействия до 6 часов приводит к возрастанию АОА СЖ. Видно, что в первые 4 часа существенно изменяется только латентный период. Для образцов СЖ, полученных через 6 часов, наблюдается не только изменение латентного периода, но и амплитуды возгорания ХЛ. Описанное может быть связано с влиянием белковых составляющих СЖ, которые, в основном, и подавляют амплитуду ХЛ [2].

Для изучения белкового состава образцы СЖ были изучены с помощью двухмерного электрофореза. Было показано, что происходит многократное увеличение содержания белка с кажущейся молекулярной массой 65 кДа, идентификация которого будет целью дальнейших исследований.

Таким образом, нами показано, что нарушение паттернов мигательного рефлекса приводит к нарушению АОА СЖ, что может стать причиной развития окислительного стресса и воспалительных реакций в тканях глазной поверхности.

Литература

1. Fjaervoll H. et al. (2022) Acta Ophthalmol.;100(4), 357-375.
2. Теселкин Ю.О. и др. (1997) Вопросы медицинской химии; 43(2), 87-93

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 24-25-00224

НОВЫЙ КЛАСС 6-НИТРИЛЛСОДЕРЖАЩИХ АЗОЛОПИРИМИДИНОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Ураков Г.В., Саватеев К.В., Котовская С.К., Мелехин В.В., Русинов В.Л.

Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
E-mail: urakov01@bk.ru

Известно, что в микроокружении некоторых типов опухолей наблюдается повышенная концентрация аденозина, который, связываясь с A_{2a} подтипом аденозинового рецептора (A_{2a} AP) в качестве агониста, приводит к снижению воспаления и замедлению иммунного ответа. При этом антагонистическая блокада A_{2a} AP приводит к значительному снижению роста клеток меланомы человека и карциномы легкого, что подтверждает участие этого рецептора в пролиферации и ангиогенезе опухолевых клеток. Поиск новых антагонистов A_{2a} AP является перспективным подходом к разработке «следующих в классе» средств химиотерапии онкологических заболеваний [1]. Нами были предложены структурные аналоги известных ингибиторов среди 5-алкиламино-6-циано-7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидинов **6**.



В рамках работы были рассмотрены два подхода к получению целевых соединений **6**.

Первый подход заключался в нуклеофильном замещении метилсульфанильной группы в гетероциклах **3** на различные амины **5**. Однако, взаимодействие гетероциклов **3** с первичными аминами **5** в различных условиях не привело к получению желаемого продукта **6**. После окисления метилсульфанильного фрагмента до сульфона **4** удалось выполнить нуклеофильное замещение и выделить целевые гетероциклы **6**. Второй подход заключался в циклоконденсации азолов **1** с динитрилом **7** в ДМФА при нагревании в присутствии *трет*-бутилата калия. Таким способом был получен широкий ряд 5-алкиламино-6-циано-7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидинов **6**. Данный метод является более предпочтительным, чем использование сульфонов **4**, поскольку обеспечивает больший суммарный выход, меньшее число стадий и более толерантен к заместителям в азольном фрагменте.

Оценка влияния соединений на жизнеспособность различных клеточных линий проводилась при помощи МТТ-теста. Показано, что исследованные гетероциклы **6** не оказывают значимого угнетающего действия на здоровые клетки НЕК293. Было выявлено несколько соединений **6**, которые выражено снижали пролиферативную способность опухолевых клеток, в том числе карциномы легкого A459 ($IC_{50} = 3.13 \mu M$), гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 ($IC_{50} = 11.34 \mu M$), эмбриональной рабдомиосаркомы RD ($IC_{50} = 16.12 \mu M$) [2].

Литература

- Borea P. A., Gessi S., Merighi S., Vincenzi F., Varani K. Br. J. Pharmacol, 2017, 174, 1945.
- Uraikov G. V., Savateev K. V., Melekhin V. V., Kotovskaya S. K., Rusinov V. L. Russ. Chem. Bull., 2023, 72, 3022.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-13-20011, <https://rscf.ru/project/24-13-20011/>

АЗАКРАУН-СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТ ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

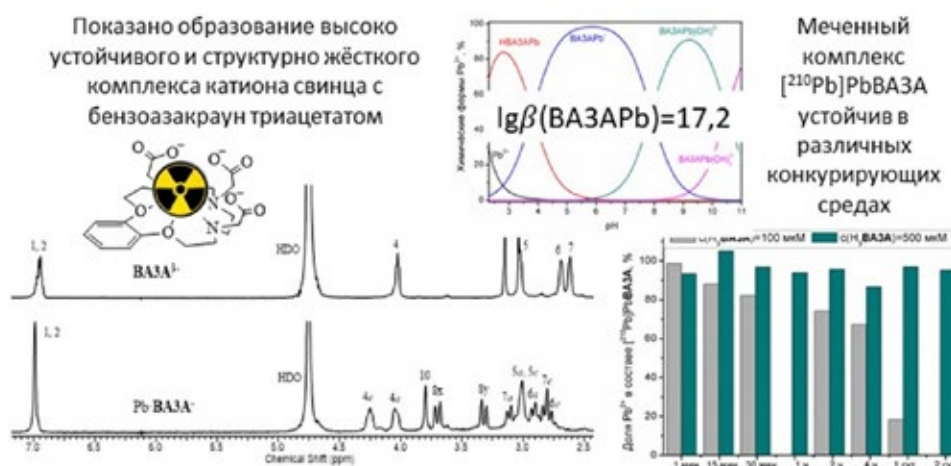
**Федоров Ю.В.,^a Егорова Б.В.,^b Пашанова А.В.,^a Щукина А.А.,^a Калмыков С.Н.,^b
Зубенко А.Д.,^a Федорова О.А.^a**

^aИнститут элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова,
Москва, Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова 28,
e-mail: fedorov@ineos.ac.ru

^bМосковский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
Москва, Россия, 119991, Москва, Воробьевы горы

В области ядерной медицины активно ведутся работы по созданию радиофармацевтических препаратов, обеспечивающих селективное действие на пораженную ткань с минимальным токсическим действием на здоровые клетки и организм человека в целом, таким образом, повышая их эффективность и снижая побочные эффекты. Основными фундаментальными проблемами, которые существуют в области разработки радиофармпрепаратов, являются отыскание хелатирующих компонент, обеспечивающих высокую прочность связывания радионуклида, и подбор условий конъюгирования с векторными молекулами, селективно доставляющих радионуклид в нужный орган.

В работе представлена серия азотсодержащих макроциклических и ациклических комплексонов, имеющих в своем составе жесткие бензольные и приридиновые фрагменты, а также различные заместители при атомах азота, определяющие селективность к определенным видам радионуклидов, а также ковалентную конъюгацию с функциональным фрагментом. Исследование комплексообразования проведено с радионуклидами ⁶⁸Ga, ⁸⁹Zr, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y, ²¹³Bi, ²²⁵Ac, ²¹²Pb, ²²⁷Th, с использованием методов потенциометрического титрования, масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. При связывании радионуклидов синтезированные лиганды показали устойчивость к радиации, а эксперименты *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали перспективность лигандов для их применения для биомедицинских целей.



Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23-13-00424.

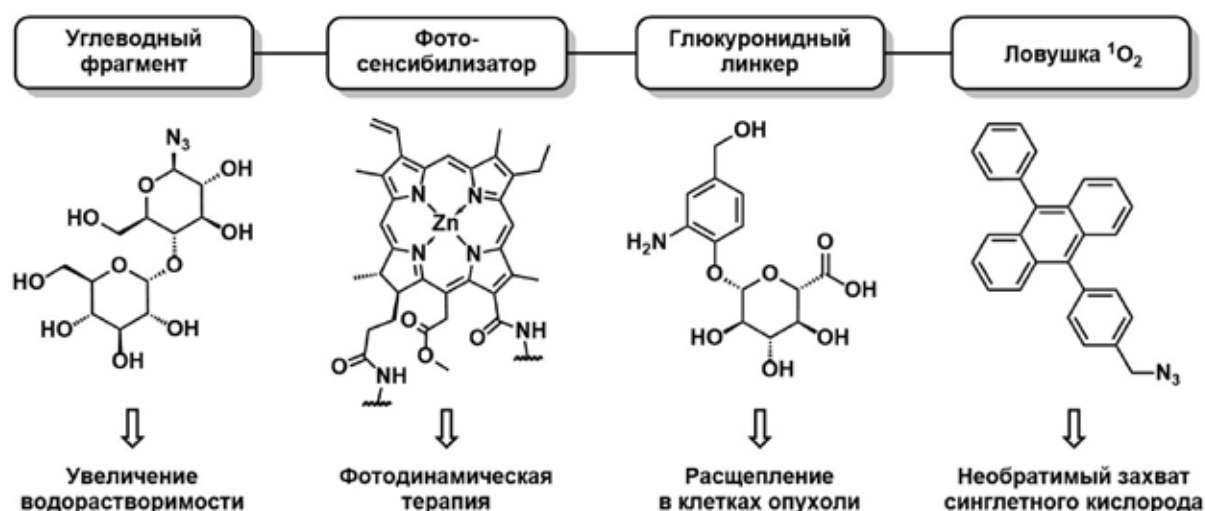
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ САМОРЕГУЛИРУЕМОГО КОНЬЮГАТА НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА И ЛОВУШКИ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА

Федотова Е.А., Кузьмина Н.С., Отвагин В.Ф., Нючев А.В., Федоров А.Ю.

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23,
e-mail: necatirhe@gmail.com

Одним из наиболее эффективных методов лечения онкологии является фотодинамическая терапия, основанная на образовании цитотоксичных форм кислорода в результате облучения фотоактивного препарата. Но среди текущих ограничений используемых в клинической практике фотосенсибилизаторов выделяют их неселективное воздействие как на опухолевые, так и на здоровые ткани.

Нами предложена синтетическая схема и изучены фотофизические характеристики нового саморегулируемого фотосенсибилизатора на основе углеводсодержащего хлорина- e_6 [1,2], связанного ферментативно-расщепляемым линкером [2,3] с полиароматической ловушкой синглетного кислорода [4].



В здоровых клетках цитотоксичный эффект будет снижен за счет необратимого захвата $^1\text{O}_2$ производным дифенилантрацена. В то время как в клетках опухоли под действием фермента конъюгат будет расщеплен на независимые фрагменты, что позволит фотосенсибилизатору неограниченно генерировать активные формы кислорода, приводящие к гибели патогенных тканей.

Литература

1. Kuzmina N.S., Otvagin V.F., Krylova L.V., Nyuchev A.V., Romanenko Yu.V., Koifman O.I., Balalaeva I.V., Fedorov A.Yu. *Mend. Commun.*, 2020, **30(2)**, 159-161.
2. Otvagin V.F., Krylova L.V., Peskova N.N., Kuzmina N.S., Fedotova E.A., Nyuchev A.V., Romanenko Y.V., Koifman O.I., Vatsadze S.Z., Schmalz H.-G., Balalaeva I.V., Fedorov A.Yu. *Eur. J. Med. Chem.*, 2024, **269**, 116283.
3. Tranoy-Opalinski, I., Legigan, T., Barat, R., Clarhaut, J., Thomas, M., Renoux, B., Papot, S. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **74**, 302-313.
4. Filatov M. A., Senge M. O. *Mol. Syst. Des. Eng.*, 2016, **1(3)**, 258-272.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 24-13-00179.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ДИФФРАКТАЕВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ АГЕНТОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА

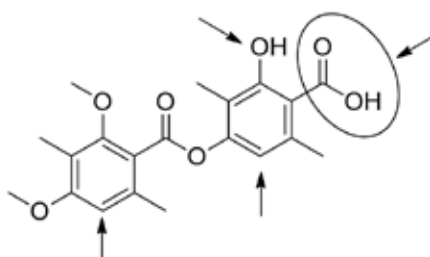
Филимонов А.С.,^а Дивейкина А.А.,^а Хомченко Д.Ю.,^а Лузина О.А.,^а Клабуков А.М.,^б
Штро А.А.,^б Салахутдинов Н.Ф.^а

^аНовосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук, 630090, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, 9
e-mail: alfil@nioch.nsc.ru

^бНИИ гриппа имени А.А. Смородинцева, 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17

Респираторно-синцициальная инфекция, вызванная респираторно-синцициальным вирусом (РСВ), является широко распространенным по всему миру заболеванием, которое наиболее тяжело протекает у детей младшего возраста, приводя к серьезным осложнениям, а зачастую и летальному исходу.¹ Средств для специфической этиотропной терапии РСВ-вирусной инфекции не существует. Для профилактики РСВ разрешено использование двух лекарственных препаратов с аналогичными механизмами действия, однако они недоступны для широких слоев населения РФ.

Диффрактаевая кислота является вторичным метаболитом лишайников и относится к классу депсидов. Известно, что диффрактаевая кислота проявляет умеренные антибактериальные и инсектицидные свойства, а также гепатопротекторную, антиульцерогенную и противовирусную активности. Нашим коллективом было показано, что диффрактаевая кислота обладает существенной активностью в отношении респираторно-синцициальной инфекции *in vitro*.



Диффрактаевая кислота

В настоящей работе был синтезирован широкий ряд производных диффрактаевой кислоты путем модификации её различных функциональных групп: карбоксильной, фенольной и С-Н связи бензольного кольца. Показано, что наиболее перспективные с точки зрения анти-РСВ активности производные диффрактаевой кислоты могут быть получены путем комбинирования таких модификаций.

Литература

1. Lozano R. et al. *Lancet*, 2012, **380** (9859), 2095-2128.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 24-13-00134.

ПОИСК И СИНТЕЗ НОВЫХ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХЕЛАТОРОВ С «ГОРЯЧИМИ» ФУНКЦИЯМИ

Хачатрян Д.С.,^а Колотаев А.В.,^а Осипов В.Н.^б

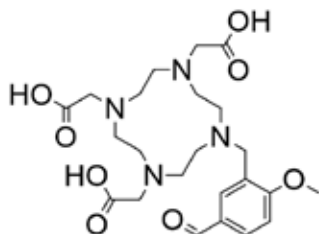
^аНИЦ «Курчатовский институт», 123182, Москва, пл. Академика Курчатова 1,
e-mail: derenik-s@yandex.ru

^бФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
115478, Москва, Каширское шоссе 24

В настоящее время интенсивно развиваются и внедряются технологии ядерной медицины, связанные с применением радиоактивных источников для диагностических и терапевтических целей. В мировой медицинской практике на сегодняшний день используют около 190 радиодиагностических методов. В России же, к сожалению, сегодня в практической медицине используется только 22 метода. Годовой объём производства РФЛП удовлетворяет потребности Российской Федерации только на 3–5 процента.

В ядерной медицине радиофармпрепараты (РФЛП) играют главную роль при проведении процедур минимально инвазивной диагностики и лечения. Применение радиофармпрепаратов на основе малых молекул, состоящих из хелаторов в сочетании с векторными фрагментами, повышает эффективность ранней диагностики, лечения и контроля лечения целого ряда опухолей, таких как рак молочной железы, матки, яичников, печени, простаты и т.п.

В связи с этим, продолжается интенсивный поиск новых хелаторов, имеющие в своем составе «горячие» функциональные группы, способные быстро и эффективно конъюгироваться с векторными молекулами (пептиды, антитела, белки и т.п.) и образующих более устойчивые комплексы с радионуклидами. Пример структуры одного из полученных нами хелаторов приведён ниже.



Формула 1. ДО3А в сочетании с ароматическим альдегидом

Аналитические исследования выполнены с использованием научного оборудования ЦКП «Исследовательский химико-аналитический центр НИЦ «Курчатовский институт».

9-N-n-АЛКИЛ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕРБЕРИНА И ТЕТРАГИДРОБЕРБЕРИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

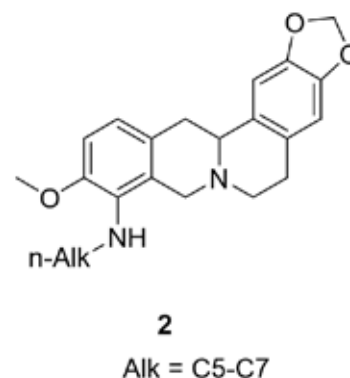
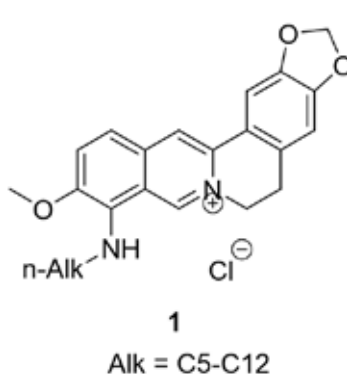
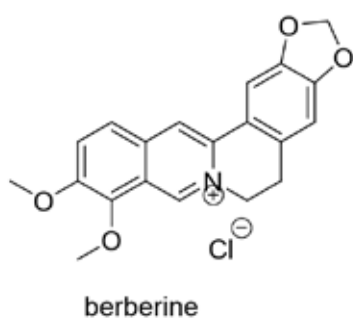
[Хвостов М.В.](#)¹, [Гладкова Е.Д.](#)^{1,2}, [Борисов С.А.](#)¹, [Федотова М.С.](#)^{1,2}, [Жукова Н.А.](#)¹,
[Маренина М.К.](#)¹, [Мешкова Ю.В.](#)¹, [Лузина О.А.](#)¹, [Толстикова Т.Г.](#)¹, [Салахутдинов Н.Ф.](#)¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9,
khvostov@nioch.nsc.ru

²Новосибирский государственный университет,
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является метаболическим расстройством, характеризующимся нарушенным контролем уровня глюкозы в крови, как правило за счет инсулинорезистентности. Мировая тенденция диабета в настоящее время принимает форму эпидемии; по данным ВОЗ, к 2030 году число заболевших превысит 350 миллионов. Несмотря на то, что современная медицина располагает арсеналом лекарственных средств для борьбы с этой патологией остановить развитие пандемии не удастся. Это требует создания новых фармакотерапевтических средств.

Берберин представляет собой изохинолиновый алкалоид растительного происхождения. На протяжении веков берберин использовался в традиционной китайской медицине для лечения различных заболеваний, одним из самых сильных его свойств является антидиабетическая активность, в основе которой лежит повышение чувствительности тканей к инсулину. Однако терапевтическая доза берберина относительно высока (380 мг/кг), что является следствием крайне низкой пероральной биодоступности (<1%). В настоящее время повышение эффективности берберина сосредоточено на его химической модификации. Нами были синтезированы и изучены 9-N производные берберина и тетрагидроберберина с различной длиной n-алкильного заместителя. В ряду этих соединений была обнаружена зависимость выраженности гипогликемического эффекта в оральном глюкозотолерантном тесте от длины алкильного заместителя и заряда на атоме азота. Наиболее выраженным эффектом в дозе 15 мг/кг обладали производные берберина **1** с длиной заместителя C5-C6, производное **1**-C12 не проявило активности в этой дозе. Однако, увеличение его дозы в два раза приводило к появлению гипогликемического действия. Среди производных тетрагидроберберина наибольший эффект проявило соединение **2**-C7, тогда как **2**-C5 и **2**-C6 в этой дозе оказались не активны. Фармакологическое действие соединений **1**-C12 и **2**-C7 было изучено на мышах с ожирением и СД2 (C57Bl/6^{Av}) в течение месяца. Эти исследования выявили значительный гипогликемический эффект обоих веществ, связанный с повышением чувствительности тканей мышей к инсулину. Однако, помимо этого, было замечено, что соединение **1**-C12 может усугублять жировой гепатоз у мышей C57Bl/6^{Av}.



СИНТЕЗ 5,7-ДИАРИЛ- И ГЕТЕРОАРИЛ-6-НИТРО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ

Чирков Д.Д., Буторин И.И., Русинов В.Л.

Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
e-mail: denis.chirkov@list.ru

Азоло[1,5-*a*]пиримидины с ароматическими заместителями в 5 и 7 положениях зарекомендовали себя в качестве биологически активных веществ широкого спектра действия: противовирусного¹ (в отношении вирусов гепатита типа В и гриппа типа А), противодиабетического² (в отношении молекулярных мишеней – DPP-4 и α -глюкозидазы), цитотоксического в отношении некоторых клеточных линий рака³.

В рамках представленной работы разработан метод синтеза структурно и фармакофорно подобных соединений с вариативными (гетеро)ароматическими заместителями и дополнительным фармакофором в 6 положении на основе ранее разработанной методологии на основе реакции Михаэля между *N*-арилидензамещенными аминотриазолами и 4-метокси- β -нитростиролом в основной среде⁴.

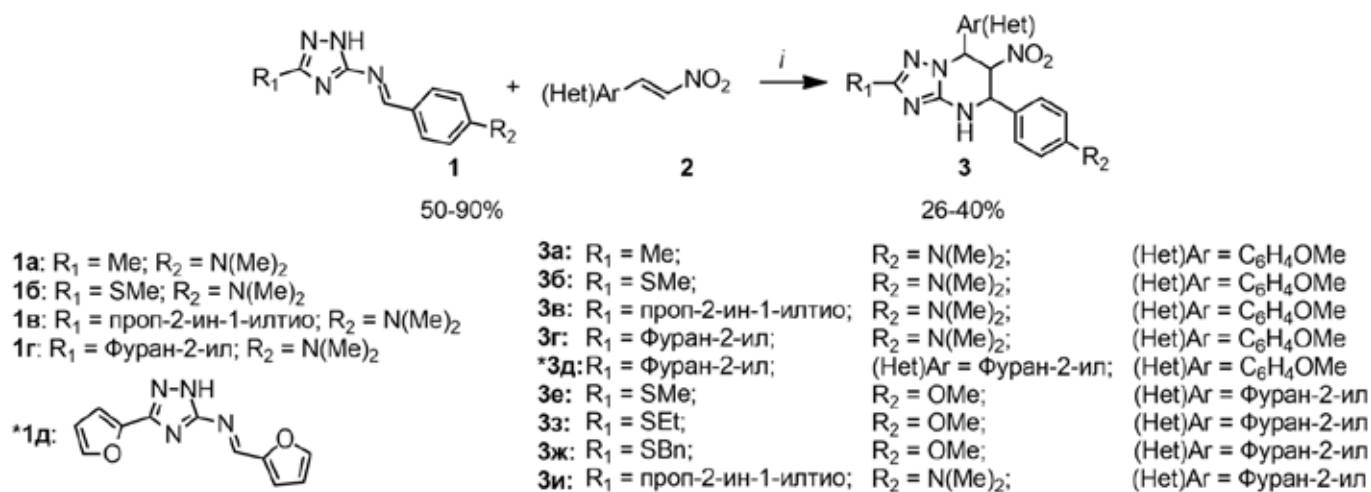


Схема 1. Реагенты и условия: *i*) MeCN, ТЕА (1 экв.), кипячение, 3–10 ч

Таким образом, были получены новые производные 5-арил- и 7-(гетеро)арил-6-нитро-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов (**3**) с удовлетворительными выходами. В процессе работы также получены новые *N*-арилидензамещенные 1,2,4-триазолы (**1**) с хорошими выходами, ранее не представленные в литературе.

Установлено, что при проведении реакции при кипячении в ацетонитриле в течении 10 часов в присутствии 1 эквивалента образуется индивидуальный стереоизомер (или пара магнитно-эквивалентных стереоизомеров) с расположением атомов водорода при С5, С6, С7 атомах в одной плоскости.

Литература

1. Yu Wenquan, G. Cally, E. Clearfield, *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 16, 5560-5670.
2. Peytam, M. Adib, R. Shourgeshty, L. Firoozpour, *Sci Rep*, **2020**, 10.
3. M.A. Girasolo, L. Canfora, P. Sabatino, D. Schillaci, E. Foresti, S. Rubino, G. Ruisi, G. Stocco, *J. Inorg Biochem.*, **2012**, 106, 1, 156-163.
4. Butorin I.I. Chirkov D.D., Fedotov V.V. Rusinov V.L. *Advances in synthesis and complexing: сборник тезисов шестой Международной научной конференции*, **2022**, 468.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-13-20011.

ИНГИБИРОВАНИЕ ГЛИКОЛИЗА КОНЬЮГАТАМИ 3,5-БИС(АРИЛИДЕН)-4-ПИПЕРИДОНА КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Шагина И.А.,^а Александрова Ю.Р.,^а Николаева Н. С.,^а Брель В.К.,^б Неганова М.Е.^а

^аИнститут физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук,

142432, Черногловка, Северный проезд 1,

e-mail: schagina.in@yandex.ru

^бИнститут элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук,
119334, Москва, улица Вавилова, 28, стр. 1.

Онкологические заболевания являются одними из ведущих причин смертности на протяжении нескольких десятилетий. К сожалению, в настоящее время противоопухолевые препараты, используемые в клинической практике, имеют существенные побочные эффекты вследствие низкого селективного действия в отношении опухолевых и здоровых клеток организма. Поэтому разработка и изучение биологической активности новых соединений в качестве высокоэффективных агентов с противоопухолевым потенциалом является актуальной задачей медицинской химии. Наибольший интерес представляют 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидоны, обладающие высокой цитотоксической активностью, а также имеющие функциональные группы, модификация которых различными фармакофорными блоками может привести к улучшению противоопухолевых свойств. Одними из таких фармакофорных фрагментов могут выступать сесквитерпеновые лактоны, которые также обладают противоопухолевым эффектом.

Исследование цитотоксического профиля новых конъюгатов 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидонов с сесквитерпеновыми лактонами проводили с помощью МТТ-теста на ряде опухолевых клеточных линий – MCF-7, SH-SY5Y, HeLa и IMR-32, а также на нормальных клетках фибробластов человека – WI-38. Влияние веществ на гликолиз оценивали используя анализатор клеточного метаболизма Agilent Seahorse XF96, с помощью измерения скорости внеклеточного закисления среды. С целью детального понимания молекулярных механизмов, которые способствуют ингибированию гликолиза была проведена процедура молекулярного докинга в сайтах связывания гликолитических ферментах.

В результате *in vitro* экспериментов было показано, что новые конъюгаты 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидонов с сесквитерпеновыми лактонами обладали более высоким цитотоксическим действием (IC₅₀ в диапазоне с 7,93±0,05 по 22,68±0,08 мкМ) в отношении опухолевых клеток по сравнению с нормальной клеточной линией (IC₅₀ в диапазоне с 18,48±0,12 по 39,47±0,07 мкМ). Кроме этого, почти все исследуемые производные ингибировали процесс гликолиза за счёт взаимодействия с сайтом связывания пируваткиназы M2.

Таким образом, на основании полученных результатов можно предположить, что одним из возможных механизмов избирательного цитотоксического действия конъюгатов 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидонов с сесквитерпеновыми лактонами является способность веществ снижать процесс гликолиза через ингибирование его ключевого фермента – пируваткиназы M2.

Работа выполнена в рамках государственного задания № FFSG-2024-0021

СИНТЕЗ 6''-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТОБРАМИЦИНА

Шаповалова К.С., Щекотихин А.Е.

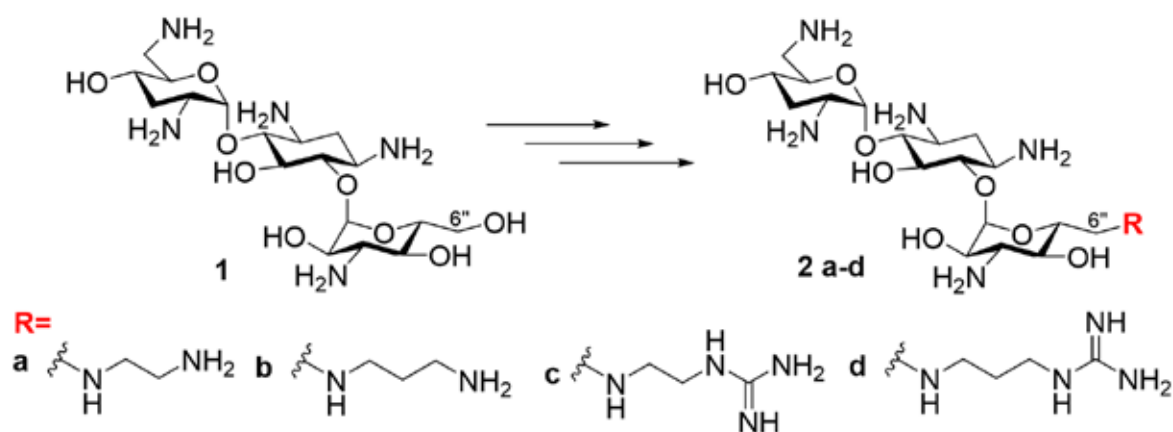
ФГБНУ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва, Россия.

e-mail: shapovalovaks97@yandex.ru

Хотя за последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в профилактике, диагностике и лечении различных заболеваний, бактериальные инфекции, по данным ВОЗ выходят на одну из ведущих позиций в структуре причин смертности населения, что связано с появлением и распространением антибиотикорезистентных штаммов патогенов.

Аминогликозиды являются одним из давно известных классов противомикробных препаратов, не утративших свою клиническую значимость и сегодня. Широкий спектр активности, включающий действие на микобактерии, грамположительные и грамотрицательные бактерии, обуславливают особое внимание клиницистов к аминогликозидным антибиотикам. Кроме того, появление и распространение резистентных штаммов возбудителей бактериальных инфекций, а также ряд серьезных побочных эффектов, возникающих при применении аминогликозидов, требуют создания на их основе нового поколения антибактериальных средств с улучшенными терапевтическими свойствами.

Ранее для поиска новых соединений-кандидатов была разработана схема модификации 6''-гидроксигруппы антибиотика этого ряда – канамицина А [1]. Продолжая развитие этого направления, предложенная схема была адаптирована для получения серии производных 6''-дезокситобрамицина, несущих в боковой цепи в положении 6'' дополнительные основные амино- или гуанидиногруппы. Структура всех полученных соединений подтверждена физико-химическими и спектральными методами, включая ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопию и масс-спектрометрию высокого разрешения. Чистота полученных соединений подтверждена методом ВЭЖХ.



Изучение антибактериальной активности полученных производных тобрамицина на широкой панели штаммов патогенов, позволило выявить ряд важных закономерностей структура-активность.

Литература

1. Shapovalova K. et al. *Pharmaceutics*, 2023, **15**, 1177.

Автор выражает благодарность к.б.н. Грамматиковой Н.Э. (ФГБНУ НИИНА) за проведение исследований по изучению биологической активности полученных соединений.

МИКРОТРУБОЧКИ МОЗГА ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Шевцов П.Н., Шевцова Е.Ф., Козлова М.А., Бовина Е.А., Бачурин С.О.

*Институт физиологически активных веществ Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем
химической физики и медицинской химии Российской академии наук.
142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1
pnshevtsov@gmail.com*

В поиске лекарств для лечения нейродегенеративных заболеваний (НЗ) в последнее время широко используются трансгенные модели этих заболеваний на мышах, в частности, модели протеинопатий, характерных для бокового амиотрофического склероза - мыши линии FUSΔ(1-359), и болезни Альцгеймера - TauP301S (таупатия) и 5xFAD (церебральный амилоидоз). Нарушения функций и структуры микротрубочек обнаружено практически при всех НЗ (1), а при БА нейрофибриллярные пучки, состоящие преимущественно их агрегатов микротубулярного белка тау, являются характерным патоморфологическим признаком, что сопровождается нарушением сборки микротрубочек (МТ) в клетках мозга, снижением общего количества МТ и появлением МТ аномальной структуры.

Ранее мы показали наличие серьёзных дефектов сборки МТ *in vitro* из тубулина и микротубулярных белков (Т+МАБ), выделенных из мозга больных БА (2). В данном исследовании мы изучали сборку МТ из чистых Т+МАБ мозга мышей линий FUSΔ(1-359), TauP301S и 5xFAD для сравнения с результатами, полученными на МТ из мозга БА чтобы, тем самым, оценить возможность использования этих моделей для оценки препаратов с предполагаемым микротубулярным эффектом. Во всех случаях были обнаружены серьёзные нарушения сборки МТ, приводящие к появлению МТ аномальной структуры. По характеру дефекта структуры *in vitro*, микротрубочки, полимеризованные из препаратов Т+МАБ из мозга мышей линии FUSΔ(1-359) наиболее близки тем, что наблюдали для микротрубочек из Т+МАБ мозга пациентов с БА - они также образуют большое количество характерных и для МТ из мозга БА кольцевых, структур диаметром до 250нМ. Кроме того, Т+МАБ из мозга FUSΔ(1-359) так же, как МТ из Т+МАБ мозга пациентов с БА, способны в большей степени формировать МТ нормальной структуры в присутствии препарата Амиридин, в отличие от МТ из Т+МАБ мозга мышей линий TauP301S и 5xFAD.

Таким образом, по характеру дефекта микротубулярного аппарата клеток именно препараты Т+МАБ из мозга мышей линии FUSΔ(1-359) могут быть использованы для изучения механизмов такой аномальной сборки МТ и поиска лекарств для её восстановления.

Литература

1. Sfera, A.; Nicita, F.; Bertini, E. Microtubule Dysfunction: A Common Feature of Neurodegenerative Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7354.
2. Shevtsov, P.N., Shevtsova, E.F., Burbaeva, G.Sh., Bachurin, S.O. (2006) Disturbed Assembly of Human Cerebral Microtubules in Alzheimer's Disease. *Bull Exp Biol Med*, 141(2), 265-268.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 22-13-00228.

РАЗРАБОТКА ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОКСИНА

Штырлин Н.В., Сапожников С.В., Лисовская С.А., Гарипов М.Р., Каюмов А.Р., Булатова Е.С., Гатина А.Э., Агафонова М.Н., Павельев Р.С., Штырлин Ю.Г.

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Казань, ул. Кремлевская 18
e-mail: Nikita.Shtyrlin@kpfu.ru

В докладе будут представлены результаты проводимых в течение последнего десятилетия в НОЦ фармации КФУ исследований по разработке противогрибковых средств на основе производных пиридоксина [1].

В результате скрининга противогрибковой активности *in vitro* широкого ряда четвертичных аммониевых соединений на основе пиридоксина выявлен перспективный доклинический кандидат – бис-аммониевое соединение **KFU-04**. Данное соединение характеризуется широким спектром активности в отношении наиболее распространенных и опасных грибковых и бактериальных патогенов, включая штаммы, способные к образованию биопленок и обладающие лекарственной устойчивостью, отсутствием выработки резистентности, а также низкой токсичностью. К настоящему времени успешно завершены доклинические исследования **KFU-04** в рамках госпрограммы «Фарма-2020» (схема 1).

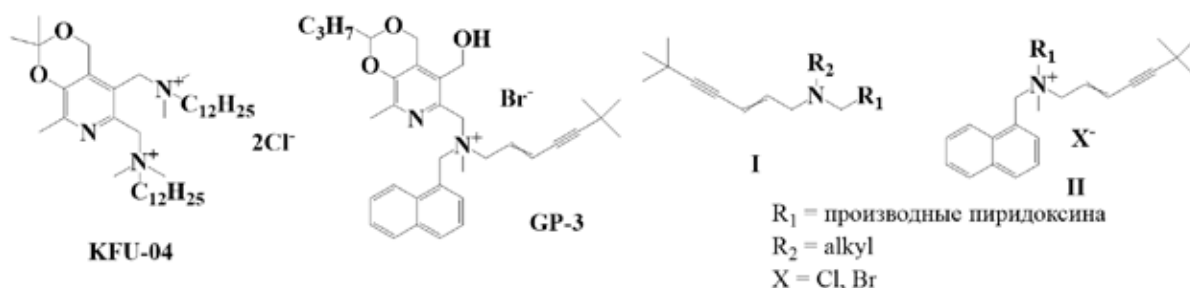


Рисунок 1. Структуры противогрибковых средств на основе пиридоксина

Другим направлением исследований стало получение разнообразных алиламиновых производных - структурных аналогов противогрибкового препарата тербинафина, содержащих фрагменты производных пиридоксина общих формул **I** и **II**. В результате скрининга их противогрибковой активности *in vitro* выявлен перспективный доклинический кандидат **GP-3**. Данное соединение обладает высокой активностью в отношении разнообразных грибковых патогенов, эффективно в отношении грибковых биопленок *C. albicans* и смешанных биопленок *S. aureus* - *C. albicans*. Анализ протеома клеток, выращенных в присутствии сублетальных концентраций **GP-3**, позволил установить, что одними из его молекулярных мишеней являются пиридоксаль-зависимые ферменты.

Литература:

1. Ю.Г. Штырлин, М.Н. Агафонова, О.В. Бондарь и др. Химия пиридоксина в разработке лекарственных средств – Казань: Издательство Казанского университета, 2022. – 164 с.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности №FZSM-2022-0018.

ПОЛУЧЕНИЕ НАНОЛИПОСОМАЛЬНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ФОСФОЛИПИДОВ СОИ

Шубенкова Е.Г.,^а Енина А.Е.,^а Сохранева В.А.,^б Гроза Н.В.^а

^аРТУ МИРЭА Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
119454, ЦФО, Москва, Проспект Вернадского, д. 78

e-mail: enina.alexandra2017@yandex.ru

^бФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук,
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32

Методами инъекции и ультразвуковой обработки получены пустые и нагруженные биологически активными веществами (БАВ) липосомальные системы на основе соевого лецитина. Нагруженные липосомальные системы в качестве БАВ содержали 2-изопропил-5-метилфенол (тимол) и его производные: 2-изопропил-5-метилфенилтиофен-2-карбоксилата и 2-изопропил-5-метилфенилникотината [1]. Тимол и его производные проявляют биологическую активность и вызывают интерес, так как обладают выраженными антисептическими, антиоксидантными, противовоспалительными, и противогрибковыми свойствами.

Размер и дисперсность полученных частиц определяли методом динамического рассеяния на приборе ZetasizerNano (Malvern, UK), растровой электронной микроскопией на микроскопе «JCM-5700» (JEOL, Япония) и методом лазерной дифракции на анализаторе LS 133320 MW (Beckman Coulter).

Методом абсорбционной спектроскопии в УФ области определена нагрузка липосомальных систем тимолом и сложными эфирами на его основе.

Исследованы физико-химические характеристики и показатели качества синтезированных дисперсий. Для определения индекса окисляемости лиофилизированные образцы липосом растворяли в дихлорметане и проводили измерение оптической плотности при длинах волн 215 и 233 нм, индекс окисляемости (I_0) рассчитывали, как соотношение A_{233}/A_{215} [2].

Показано, что полученные липосомальные системы монодисперсны, размер частиц зависит от процента включения БАВ и варьируется в пределах от 74 нм в пустых липосомах до 105 нм в нагруженных. Индекс окисляемости исходного сырья, пустых и нагруженных липосомальных дисперсий соответствует интервалу от 0,3 до 0,6, что позволяет сделать вывод об удовлетворительном качестве синтезированных липосом [3]. Устойчивость дисперсий оценивали по значению электрокинетического потенциала частиц, значения которого положительны и лежат в интервале от 50 до 75 мВ. Согласно полученным значениям индекса окисляемости и электрокинетического потенциала, синтезированные липосомы соответствуют требуемым критериям качества.

Литература

1. Wang K., Jiang S., Yang Y., et al. Synthesis and antifungal activity of carvacrol and thymol esters with heteroaromatic carboxylic acids // *Natural Product Research*. 2019. V.13. P. 1924-1930.
2. Узбекиев В. В., Абдуллаев Б. Ф., Ощепкова Ю. И., и др. Технология получения лекарств // *Вестник фармации*. 2019. Т. 85, № 3. 97 с.
3. LeN.T.T., CaoV.D., NguyenT.N.Q., et al. Soy Lecithin-Derived Liposomal Delivery Systems: Surface Modification and Current Applications // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. V. 27, № 20. P. 2-25.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ФРАГМЕНТОМ БЕКСАРОТЕНА *IN VITRO* И *IN VIVO*

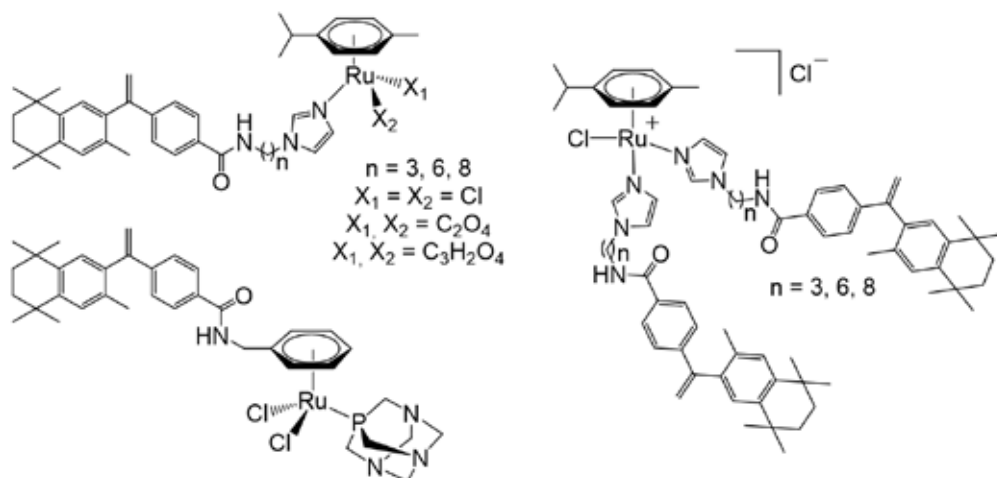
[Шутков И.А.](#),^а Скворцов Д.А.,^а Бабаева Г.,^б Милаева Е.Р.,^а Назаров А.А.^а

^аХимический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы 1/3,
e-mail: ilya-shutkov@med.chem.msu.ru

^бНаучно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины медицинского института Российского университета дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая 6

Среди соединений металлов в качестве замены противоопухолевых препаратов платины наиболее широко изучены и описаны соединения рутения. По сравнению с платиновыми препаратами соединения рутения обладают важными преимуществами, например, более низкое токсическое воздействие и уникальный механизм противоопухолевой активности, который позволяет лечить резистентные типы рака. Так в 2021 году FDA одобрило первый препарат рутения – BOLD-100, в качестве орфанного препарата для лечения рака желудка.

Одним из наиболее перспективных направлений в медицинской химии является получение гибридных соединений с двумя биологически активными фрагментами в одной молекуле. Так, в данной работе были получены металлоорганические соединения рутения, которые содержат в своей структуре биологически активный рутениевый и органический фрагменты. В качестве органического лиганда был выбран бексаротен – агонист ретиноидных X рецепторов, который применяется в клинической практике для лечения лимфомы.



Для полученной серии соединений была исследована противоопухолевая активность *in vitro* методом МТТ-теста, изучен предположительный механизм гибели клеток рака человека методом проточной цитометрии и проведен анализ соотношения структура-активность. Для отобранных соединений-лидеров были проведены расширенные биологические и испытания *in vivo*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-63-00016.

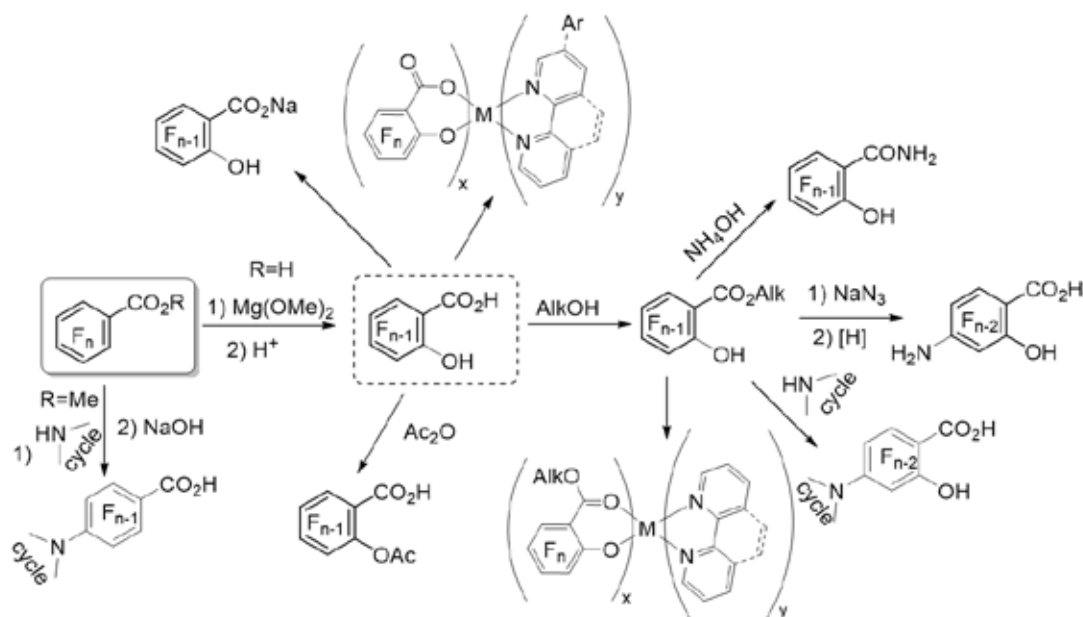
ПОТЕНЦИАЛ ПОЛИФТОРБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ В РАЗРАБОТКЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Щегольков Е.В., Щур И.В., Барановский А.Д., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.

Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22.
E-mail: esh@ios.uran.ru

Полифторароматические соединения обладают специфическими возможностями их химических модификаций и биологических взаимодействий, в результате чего они чрезвычайно востребованы в качестве реагентов для получения ценных органических продуктов для медицины.

Разработанный нами метод синтеза полифторсалициловых кислот на основе селективного монозамещения *орто*-атома фтора в коммерчески доступных полифторбензойных кислотах позволил провести ряд эффективных модификаций для получения фторированных аналогов известных лекарственных препаратов салицилового ряда¹: метилсалицилата, аспирина, салицилата натрия и салициламида как потенциальных нестероидных противовоспалительных средств, а также *para*-аминосалициловой кислоты как туберкулостатика. Осуществлены превращения эфиров полифторсодержащих бензойных и салициловых кислот под действием широкого ряда циклоалкиламинов в замещенные производные, среди которых выявлены новые анальгетики². На основе (полифтор)салициловых кислот, их эфиров и лигандов бипиридинового типа синтезирован широкий ряд металлокомплексов смешанного типа, сочетающих высокое антибактериальное и противогрибковое действие^{3,4}.



Литература

1. Shchegolkov E.V., Shchur I.V., Burgart Y.V., et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, **25**, 91.
2. Shchur I.V., Shchegolkov E.V., Burgart Y.V., et al. *ChemistrySelect*, 2019, **4**, 1483.
3. Shchur I.V., Shchegolkov E.V., Burgart Y.V., et al. *Polyhedron*, 2020, **177**, 114279.
4. Burgart Y., Shchegolkov E., Shchur I., et al. *ChemMedChem*, 2022, **17**, e20210057.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 24-23-00062.

ПИРИДИНСОДЕРЖАЩИЕ ХЕЛАТОРЫ ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ: СИНТЕЗ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА

[Шукина А.А.](#),^a Зубенко А.Д.^a, Егорова Б.В.^b, Иконникова И.С.^b, Федорова О.А.^a

^aИнститут элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии Наук, 119334, Москва, ул. Вавилова, 28, e-mail: annbakhareva@yandex.ru

^bМосковский государственный университет имени М.В.Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

Интенсивное развитие в последнее время получила ядерная медицина с использованием радиофармпрепаратов для терапии и диагностики онкологических и других заболеваний. Для включения радионуклида в состав радиофармпрепарата необходимо наличие в его составе бифункционального хелатора, образующего стабильный комплекс с катионом металла, а также ковалентно связывающегося с биологическим вектором. Практически значимые хелаторы подразделяются на два больших класса: макроциклические и ациклические соединения. В настоящее время актуальна проблема поиска новых комплексонов, так как существующие хелаторы обладают рядом недостатков, а применяемые в клинической практике радиофармпрепараты немногочисленны [1].

Нами был осуществлен синтез лигандов трех типов: макроциклические хелаторы на основе пиридинакраун-соединений, ациклические хелаторы гибкого строения, основанные на полиаминной цепочке и пиридинсодержащие ациклические хелаторы (Рисунок 1) [2].

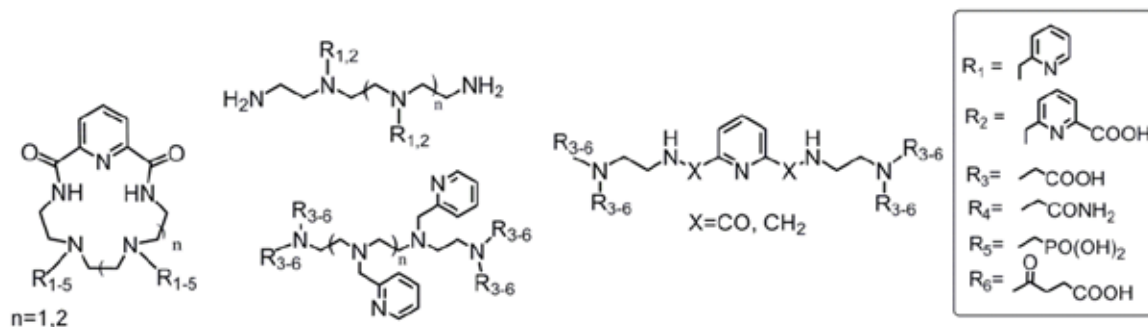


Рисунок 1. Макроциклические и ациклические лиганды.

Для исследования комплексообразующих свойств лигандов применялся ряд методов физико-химического анализа, таких как ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, потенциометрическое титрование, ВЭЖХ, исследования *in vitro*. Показано, что среди исследованных катионов металлов (Ga^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Pb^{2+}) образование наиболее устойчивых комплексов наблюдается в случае гексаацетатного пиридинсодержащего полиаминного лиганда с катионами Bi^{3+} , Ga^{3+} , Y^{3+} .

Литература

- Zubenko A. D., Shchukina A. A., Chernikova E. Y. et al., *Dalton Transactions*, 2024, **53**, 3, 1141–1155.
- Shchukina A. A., Zubenko A. D., Fedorova O. A., *Tetrahedron*, 2024, **150**, 133773.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-13-00424.

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ АНАЛОГОВ 1,2,4-ТРИКЕТОНОВ

Эдилова Ю.О., Кудякова Ю.С., Салютин В.И., Бажин Д.Н.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620108, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 20/22
e-mail: edilova_yuliya@mail.ru

Большинство сульфамидных препаратов, обладающих антибактериальной, противогрибковой, противовирусной активностью, принадлежит к классу азагетероциклов. При этом сульфаниламидные производные пиридинового ряда проявляют особенно мощное противомикробное действие¹.

Аналоги 1,2,4-трикарбонильных соединений разной природы **1-3** способны вступать в реакции с *N,N*-бинуклеофилами с образованием функционализированных пиразолов и пиримидинов **4-6**²⁻⁴. Модификация ацетальной либо ацетильной группы соединений **4-6** открывает путь к синтезу гетероциклических гидразонов **7-9** с арилсульфамидным фрагментом, для которых исследованы антимикробная и противовирусная активности.

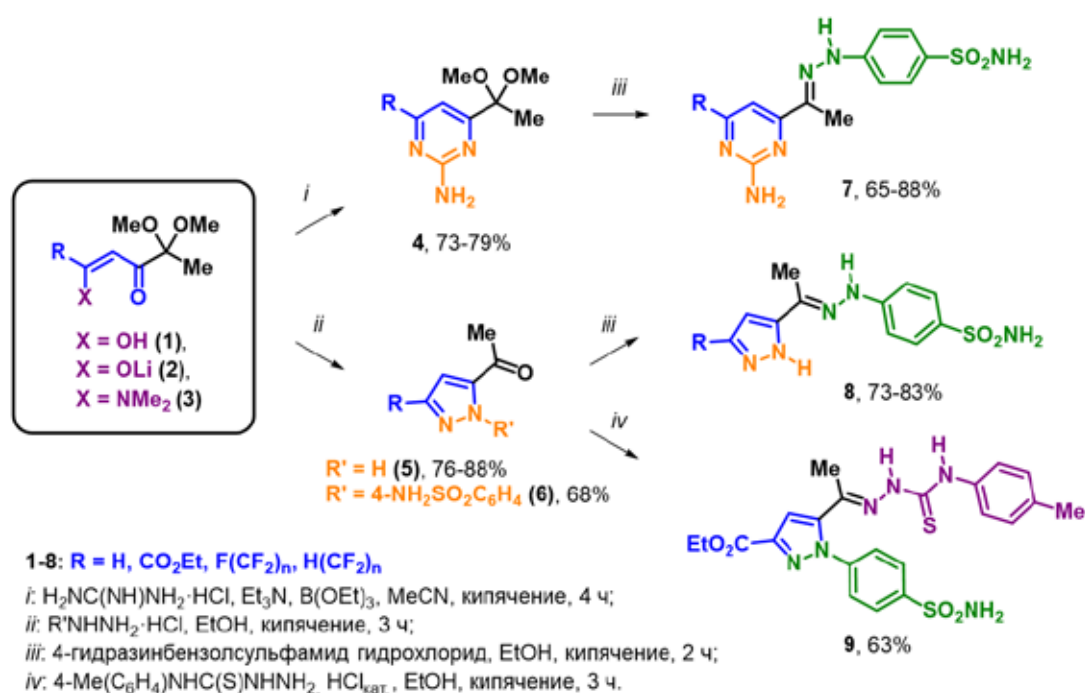


Рисунок. Сульфаниламидные производные пиразола и пиримидина

Литература

- Ovung A., Bhattacharyya J. *Biophys. Rev.*, 2021, **13**, 259.
- Bazhin D.N., Kudyakova Y.S., Edilova Y.O., Burgart Y.V., Saloutin V.I. *Russ. Chem. Bull.*, 2022, **71**, 1321.
- Edilova Y.O., Kudyakova Y.S., Kiskin M.A., Burgart Y.V., Saloutin V.I., Bazhin D.N. *J. Fluor. Chem.*, 2021, **253**, 109932.
- Edilova Y.O., Osipova E.A., Slepukhin P.A., Saloutin V.I., Bazhin D.N. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, **24**, 14234.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 23-23-00425, <https://rscf.ru/en/project/23-23-00425/>).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ЭНДОФИТНЫХ ГРИБОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ *ZIZIPHORA PEDICELLATA* PAZIJ ET VVED

Эшбоев Ф.Б., Мардиева К.М., Абдурахманов Ж.М., Умарова М.Р.,
Сагдуллаев Ш.Ш., Азимова Ш.С.

*Институт химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова
академии наук Республики Узбекистана, Ташкент 100170, Узбекистан
e-mail: farkhod.eshboev@gmail.com*

Эндофиты – микроорганизмы, живущие во внутренних тканях растений, образующие симбиотические отношения, не причиняя видимого вреда своим хозяевам. И наоборот, эндофитные микроорганизмы помогают растению-хозяину адаптироваться к стрессам окружающей среды, защищая его от внешних факторов, таких как патогены, засуха, засоленность и проблемы с усвоением питательных веществ. Среди эндофитных микроорганизмов эндофитные грибы представляют собой значительную и исключительно разнообразную группу эндофитов, насчитывающую около миллиона уникальных таксонов грибов. Эндофитные грибы продуцируют разнообразные биоактивные вторичные метаболиты, включая алкалоиды, флавоноиды, пептиды, фенолы, поликетиды, хиноны, стероиды и терпеноиды. Значительная часть природных соединений, выделенных из эндофитов, обладает сильными антимикробными и противораковыми свойствами.

Целью исследования было выделение эндофитных грибов из растения *Ziziphora pedicellata* Pazij et Vved, произрастающего в Узбекистане, и изучение антимикробной и цитотоксической активности вторичных метаболитов, продуцируемых этими грибковыми изолятами. В данном исследовании шесть эндофитных изолятов гриба были получены из лекарственного растения *Ziziphora pedicellata* Pazij et Vved, произрастающего в Узбекистане. Изучены антимикробные и цитотоксические свойства вторичных метаболитов этих грибов. Сырые экстракты *A. doliconidium*, *P. africana* и *A. alternata* продемонстрировали значительную антибактериальную активность в отношении *B. subtilis*, *S. aureus* и *P. aeruginosa* с зонами ингибирования в диапазоне от $15,43 \pm 0,20$ мм до $24,4 \pm 0,36$ мм. Кроме того, экстракты *P. africana* и *A. alternata* проявили цитотоксическое действие на клеточные линии HeLa, HEp-2, HBL-100 и CCRF-CEM. Эти результаты подчеркивают потенциал эндофитных грибов лекарственных растений как ценных источников новых биологически активных соединений с многообещающими терапевтическими применениями.

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К СЕНОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГЛИБЛАСТОМЫ С ПОМОЩЬЮ АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА СМЕРТИ DR5

Яголович А.В.^{а,б}, Исакова А.А.^{а,б}, Мазур Д.В.^б, Антипова Н.В.^б, Гаспарян М.Э.^б

^а Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,
119234 Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, с. 12

^б Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997 Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
e-mail: anneyaGolovich@gmail.com

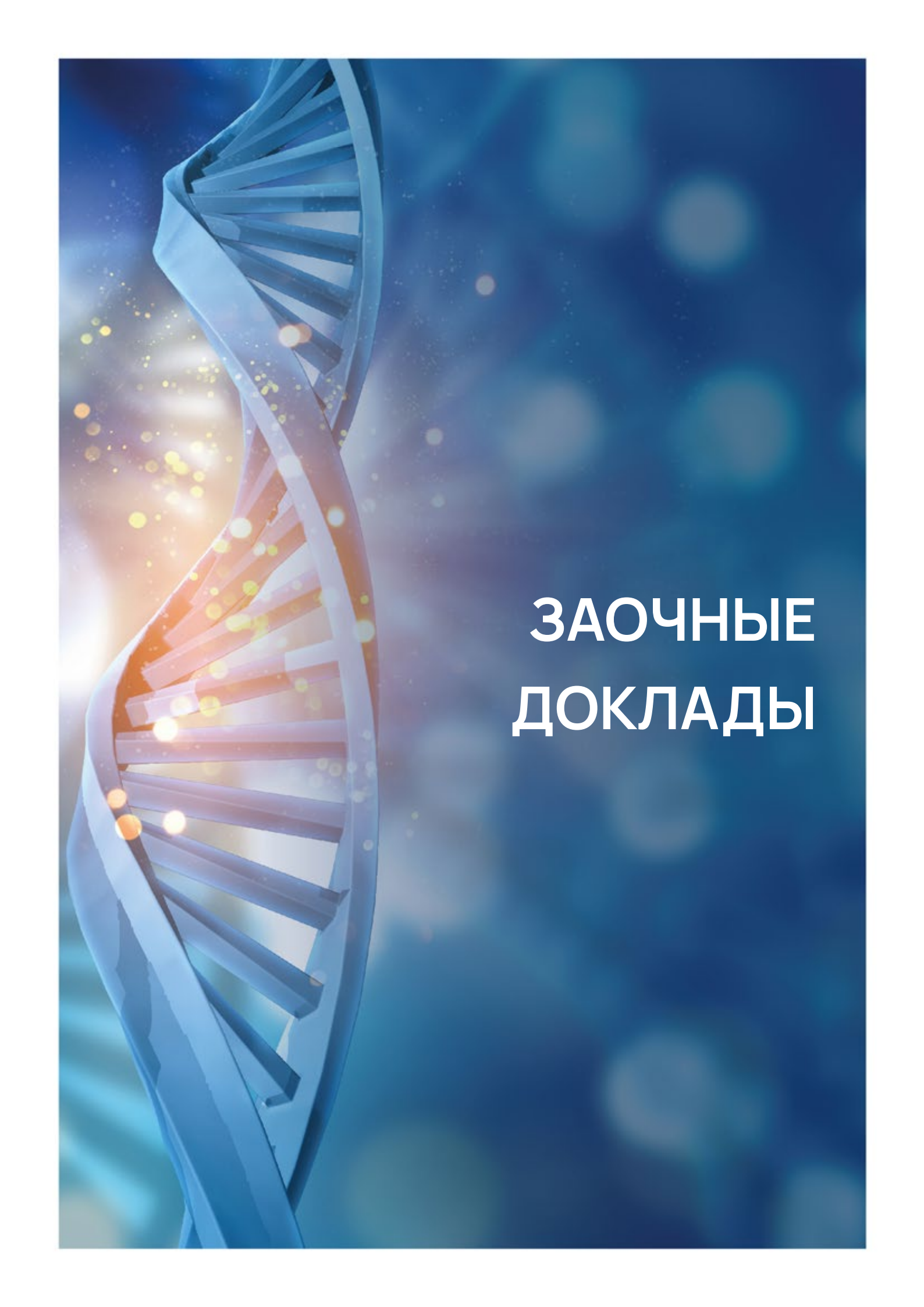
Клеточное старение, или сенесцентность, играет важную роль в клеточном метаболизме и тесно связано с иммуноонкологией и патогенезом рака. Опухолевые клетки, ускользающие от гибели под действием химиопрепаратов, зачастую приобретают сенесцентный фенотип. К примеру, известно, что темозоломид способен индуцировать сенесцентность в клетках глиобластомы - злокачественной и агрессивной опухоли головного мозга. Это объясняет его низкую эффективность в клинике, и открывает перспективы для разработки сенолитиков - препаратов, элиминирующих сенесцентные клетки.

Сигнальный путь цитокина TRAIL является компонентом иммунной системы, осуществляющим иммунный контроль, отслеживание и уничтожение трансформированных клеток. Недавно было обнаружено, что агонисты наиболее важного из рецепторов TRAIL, рецептора смерти DR5, способны индуцировать гибель опухолевых сенесцентных клеток. Цель работы заключалась в исследовании сенолитических свойств DR5-селективного варианта цитокина TRAIL DR5-B на клетках глиобластомы.

Было показано, что для клеточных линий и первичных культур глиобластомы человека, отобранных с биопсийных образцов пациентов НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, характерна высокая гетерогенность темозоломид-индуцированного сенесцентного фенотипа. В некоторых культурах темозоломид вызывал ярко выраженные сенесцентные черты, детектируемые по комбинации неспецифических маркеров (гиперэкспрессия β-галактозидазы, p21, снижение клеточной пролиферации, увеличение размеров клеток). При этом ряд других культур глиобластом не отвечал на индукцию сенесцентности темозоломидом. Был проведен биоинформатический анализ дифференциальной экспрессии генов в различных культурах глиобластом, чтобы оценить их способность приобретать сенесцентные черты под действием темозоломида. Была обнаружена корреляция с экспрессией генов MGMT и GFAP, со степенью дифференцировки клеток и уровнем стволовости, с интенсивностью флуоресценции липофусцина. Очевидно, что чрезвычайная гетерогенность глиобластомы требует тщательных исследований механизмов химио-индуцированной сенесцентности данного типа опухоли.

Важно отметить, что в культурах глиобластом, подверженных темозоломид-индуцированной сенесцентности, возрастала экспрессия компонентов сигнального пути TRAIL: DR5, DcR1, DcR2 и sFLIP. Закономерно, индукция сенесцентности темозоломидом коррелировала с сенсбилизацией клеток к цитокину TRAIL DR5-B: клетки с выраженными чертами сенесцентности приобретали высокую чувствительность к цитотоксическому действию лиганда. Таким образом, препараты на основе агониста рецептора DR5, цитокина TRAIL DR5-B, могут иметь терапевтический потенциал в отношении глиобластомы после лечения темозоломидом. Кроме того, DR5-B может служить платформой для разработки новых комбинаторных стратегий сенолитической терапии глиобластомы.

Исследование выполнено за счет гранта РФФИ № 24-24-00222, <https://rscf.ru/project/24-24-00222/>.



**ЗАОЧНЫЕ
ДОКЛАДЫ**

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*] ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА

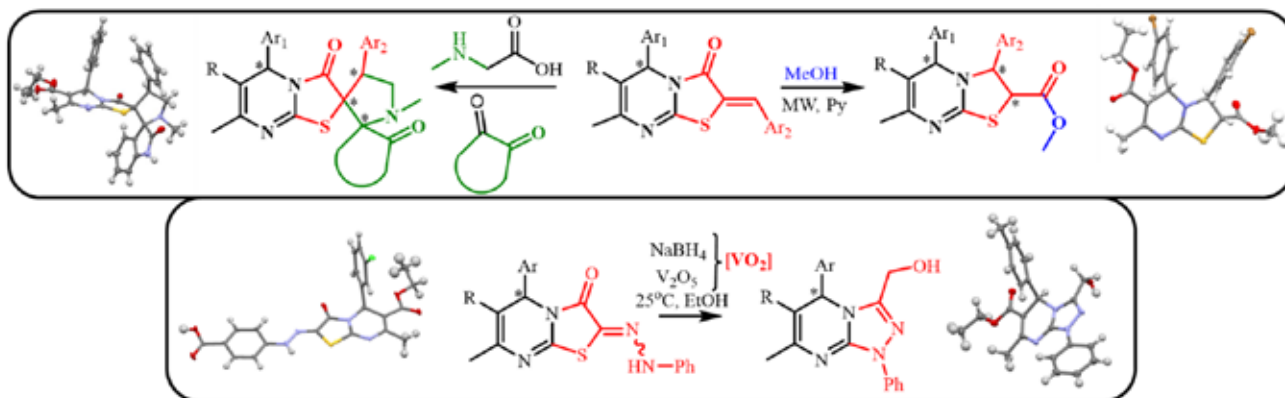
Агарков А.С.,^{а,б} Нефедова А.А.,^а Габитова Э.Р.,^{а,б} Кожихов А.А.,^а Мингажетдинова Д.О.,^б
Овсянников А.С.,^а Волошина А.Д.,^а Литвинов И.А.,^а Соловьева С.Е.,^а Антипин И.С.^б

^аИнститут органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр
РАН, 420029 Казань Академика Арбузова 8

^бКазанский федеральный университет, 420111 Казань Кремлевская 29/1.

e-mail: artem.agarkov.95.chem@mail.ru

В настоящее время известны отдельные производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, проявляющие противоопухолевую, антибактериальную и противовоспалительную активности¹⁻³. Целью настоящей работы является разработка и оптимизация методов синтеза 2-замещенных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, изучение их структуры, химических свойств и цитотоксической активности, а также разработка супрамолекулярного подхода настройки нековалентных взаимодействий, приводящего к хиральной дискриминации в кристаллической фазе⁴⁻⁶. В докладе будут рассмотрены новые перегруппировки, приводящие к ранее недоступным гетероциклическим производным, стереохимические аспекты и противоопухолевая активность продуктов реакции. Исследуемые соединения показали высокую и умеренную активность в отношении ряда раковых линий различного генеза и демонстрировали умеренную цитотоксичность в отношении нормальных клеток печени. Наиболее значимые результаты исследуемые соединения показали в отношении клеточных линий карциномы шейки матки (M-HeLa), аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80) и глиобластомы головного мозга (T98G).



Литература

1. El-Shahat, M. et al. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2021, **21(1)**, 118-131.
2. Nagaraju, P. et al. *Lett. Org. Chem.*, 2020, **17(12)**, 951-958.
3. Agarkov, A.S. et al. *Rus. J. Org. Chem.* 2023, **3**, 337-364.
4. Agarkov, A.S. et al. *Dokl. Chem.* 2022, **505(2)**, 177-183.
5. Agarkov, A.S. et al. *Molecules*. 2022, **27(22)**, 7747.
6. Agarkov, A.S. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, **24(3)**, 2084.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной ФИЦ КазНЦ РАН для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

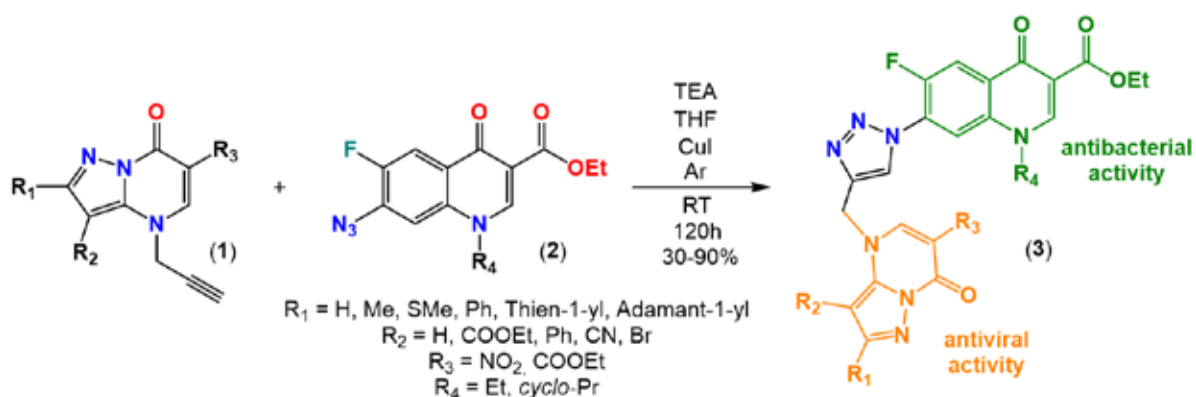
ХИМЕРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ НА ОСНОВЕ АЗОЛОАЗИНОВ И ФТОРХИНОЛОНОВ С НЕРАСЩЕПЛЯЕМЫМ СПЕЙСЕРОМ

[Андров С.В.](#), Саватеев К.В., Котовская С.К., Русинов В.Л.

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.
E-mail: sergioandrov@gmail.com

Одним из перспективных направлений в медицинской химии на сегодняшний день является поиск соединений, которые могут оказывать полезный биологический эффект путем действия сразу на несколько мишеней, иными словами – мультитаргетных соединений. Данный подход получил существенное развитие в последние годы, в первую очередь, по причине того, что многие заболевания развиваются через несколько несвязанных между собой механизмов.

Ранее нами был предложен метод синтеза гибридных молекул с потенциальным двойным механизмом биологического действия на основе известных фторхинолонов и новых азолоазинов с расщепляемым линкером¹. В данной работе данная методология была расширена и созданы подходы к получению гибридных молекул с нерасщепляемым ковалентным спейсером. Для этого была использована атом-экономная реакция азид-алкинового циклоприсоединения между ацетиленсодержащими пиразолопиримидинами (1) и азидофторхинолонами (2). Было обнаружено, что наиболее удобным растворителем для проведения процесса является ТГФ, основанием – триэтиламин, катализатором – CuI. При этом, как и ожидалось, проведение реакции в инертной атмосфере (аргон) приводит к более высоким выходам.



Структура полученных гибридов (3) была подтверждена с помощью ¹H, ¹³C, ¹⁹F ЯМР спектроскопии, ИК спектроскопии, элементного анализа. Стоит отметить, что предварительные результаты докинга полученных гетероциклов в отношении активного сайта главной протеазы вируса SARS-CoV-2 показали перспективность исследования данных соединений на противовирусную активность.

Литература:

1. K.V. Savateev, P.A. Slepukhin, S.K. Kotovskaya, V.N. Charushin, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2021, 57, 143.

Работа выполнена в рамках соглашения с Министерством науки и высшего образования № 075-03-2023-006 от 16.01.2023 (номер темы FEUZ-2023-0021).

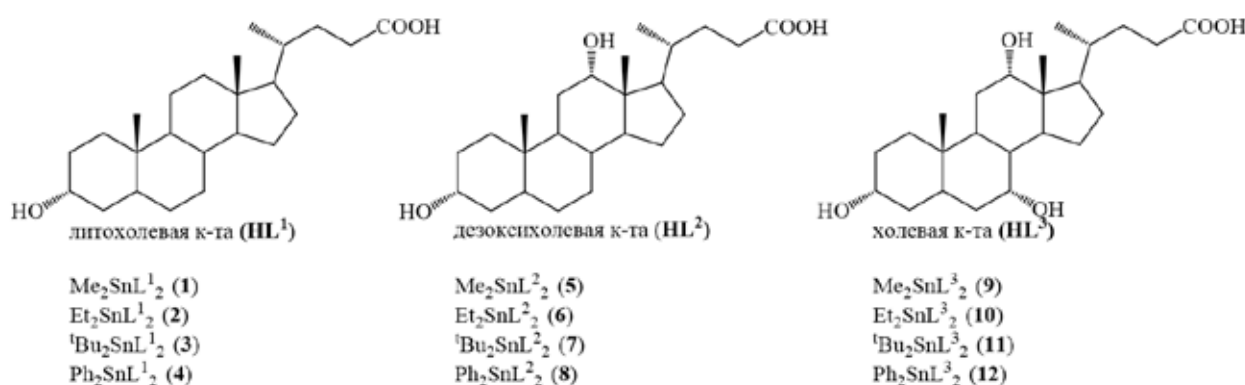
КАРБОКСИЛАТЫ ОЛОВА НА ОСНОВЕ ХОЛАНОВЫХ КИСЛОТ, СИНТЕЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ

Берсенева Д.А., Шпольвинд Н.А., Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., Милаева Е.Р.

МГУ имени М.В.Ломоносова, химический ф-т, 119991, Москва, Ленинские горы, 1/3,
e-mail: bersenevada1410@gmail.com

Поиск препаратов для терапии злокачественных новообразований требует новых подходов, обеспечивающих их таргетное и мультимодальное действие. Нами была разработана стратегия конструирования низкомолекулярных соединений разнонаправленного действия на основе комплексов металлов [1]. В качестве лигандов могут быть использованы стероиды, которые способны взаимодействовать с различными биологическими мишенями и применяться в терапии широкого спектра онкологических заболеваний. Карбоксилаты олова на основе полициклических холановых кислот проявляют биологическую активность, в частности, обладают цитотоксическими свойствами и могут индуцировать апоптоз [2].

С целью сравнения биологической активности дикарбоксилатов олова на основе полициклических холановых кислот синтезированы новые карбоксилаты олова **1-12** из литохолевой, дезоксихолеовой и холеовой кислот с выходами 50-90%.



Антипролиферативная активность соединений олова **1-12** исследовали в МТТ-тесте на клеточных линиях рака человека: рак простаты (LnCap); толстой кишки (HCT-116); рак молочной железы (MCF-7), а также нормальных клеток фибробластов легкого (WI-38). Исходные холановые кислоты не проявили цитотоксической активности (IC₅₀ > 150 μM). Антипролиферативная активность производных олова зависит от группы R и увеличивается в ряду Me < Et < Ph < Bu. Карбоксилаты ди-*трет*-бутилолова продемонстрировали более высокую антипролиферативную активность по отношению к большинству раковых клеток (IC₅₀ для соединений **3**, **7**, **11** равны 0.16; 0.22; 0.13 μM на линии MCF7 соответственно). Активность производных дифенилолова **4**, **8**, **2** на порядок ниже. По-видимому, более высокая активность производных с *трет*-бутильными группами объясняется их более высокой липофильностью. Структура полициклической кислоты не оказывала существенного влияния на селективность и цитотоксичность. Предложены наиболее перспективные кандидаты для детального изучения механизма антипролиферативного действия соединений олова со стероидными фрагментами.

Литература

- [1] Milaeva E.R., Tyurin V.Yu. Pure Appl. Chem., 2017, **89**, 1065.
 [2] Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Berseneva D.A., et al. J. Organomet. Chem., 2020, **909**, 121089.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 22-63-00016.

ТЕРПЕНОИДЫ КАК ПЛАТФОРМА СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Блохин М.Е., Хвостов М.В., Фоменко В.В., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф.

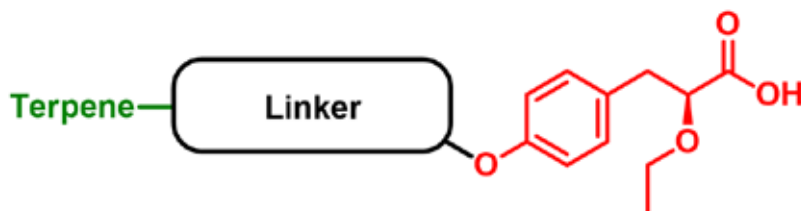
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия,
Новосибирск, пр-т. Ак. Лаврентьева, 9
e-mail: mblokhin@nioch.nsc.ru

Метаболический синдром (МС) является социально-значимым заболеванием, терапия которого остается все еще недостаточно эффективной, отчасти это обусловлено многофакторностью развития нарушений углеводного обмена, абдоминального ожирения и гипертензии, механизмы которых полностью не раскрыты. Отсутствие должного лечения может приводить к более тяжелым последствиям, таким как сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, инвалидизации и смертности.

Агонисты рецепторов PPAR- α , γ (глитазары) считаются перспективной терапевтической стратегией лечения МС. В клинических испытаниях глитазары показали свою высокую эффективность в снижении инсулинорезистентности и коррективки метаболизма жирных кислот.¹ Однако, большинство из глитазаров не были одобрены к применению из-за ряда побочных эффектов и высокой токсичности.

Известно, что терпеноиды зачастую являются платформой для синтеза различных лекарственных препаратов, а также им свойственны безопасные метаболические пути. Введение терпеновых фрагментов в структуру глитазара может способствовать снижению токсичности и при этом усиливать антидиабетическую активность.

В данной работе мы показали, что введение терпеноидов в структуру с фрагментом (S)-2-этокси-3-фенилпропановой кислоты приводит к снижению токсичности целевых соединений, при этом демонстрируя гипогликемическую и гиполипидемическую активности.



В тестах *in vivo* на мышях с развитым сахарным диабетом было выявлено, что производные дигидробетулоновой и изопимаровой кислот, а также нерола и миртенола оказались наиболее перспективными.^{2,3} Дальнейшая модификация структур путем варьирования терпенового фрагмента и линкера может привести к разработке более эффективных и при этом безопасных препаратов.

Литература

1. Massaro, M. et al. *Pharmacol. Res.* 2016, 107, 125–136.
2. Fomenko, V. et al. *Sci. Pharm.* 2021, 89, 4.
3. Blokhin, M.E. et al. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023, 45, 2230-2247.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 24-25-00120).

РАЗРАБОТКА БИОСОВМЕСТИМЫХ МАТЕРИАЛОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ АПАТИТОВ

[Буланов Е.Н.^а](#), Стасенко К.С.^а, Кортикова П.В.^а, Панков В.С.^а,
Заславская М.И.^б, Егорихина М.Н.^б, Алейник Д.Я.^б

^аУниверситет Лобачевского, 603022, Нижний Новгород, пр-кт Гагарина, 23,
e-mail: bulanoven@chem.unn.ru

^бПриволжский исследовательский медицинский университет,
603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д.10/1

Гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ является кристаллохимическим аналогом нативных твёрдых тканей человеческого организма. Материалы, созданные путем его химической модификации, могут обладать улучшенными свойствами (прочность, твёрдость, биосовместимость и др.).

В литературе много внимания уделяется висмутсодержащим апатитам как обладающим антимикробной активностью. При этом информация об их биологической активности ограничена и разрознена. В связи с этим в настоящей работе предпринята попытка более системного последовательного подхода к данному вопросу. В первую очередь проведено изучение «родоначальника» висмут-апатитов – $\text{Ca}_8\text{Bi}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ контактным методом для первичной оценки возможности нефатального взаимодействия подобного рода материалов с клетками человека [1]. Далее на его основе был синтезирован ряд фаз, химически модифицированных как в катионной ($\text{Ca}_{10-2x}\text{Bi}_x\text{Na}_x(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ($x=1,2,3,4,5$) [2], $\text{Ca}_8\text{BiNa}(\text{PO}_4)_6\text{O}$ [3]), так и анионной подрешётке ($\text{Ca}_8\text{BiNa}(\text{PO}_4)_{5,5}(\text{VO}_4)_{0,5}\text{O}$ [4]), и экспериментально подтверждено отсутствие токсического воздействия на клетки человека. Заключительным этапом стало исследование антимикробной активности, показавшее, однако, отсутствие губительного воздействия материалов по отношению к культурам *S. aureus* и *E. coli*. Таким образом, на основе висмут-апатита создан ряд веществ, могущих выступать в качестве основы материалов для восстановления костной ткани.

В работе [5] описано получение окрашенных апатитов составов $\text{Ca}_{10}(\text{P}_{0,9}\text{Mn}_{0,1}\text{O}_4)_6\text{O}$ и $\text{Ca}_{10}(\text{P}_{0,8}\text{Cr}_{0,2}\text{O}_4)_6\text{O}$. Указанные фазы обратили на себя внимание как потенциальные пигменты, которые могут быть биологически совместимыми благодаря своей структуре и преобладающему химическому составу. Основное направление использования таких веществ – эстетическая косметология, в частности – татуаж. Кроме того, в литературе имеются данные также о соединениях другого структурного типа, содержащих тетраэдрически координированный Mn^{5+} и являющихся потенциальными кандидатами на роль нетоксичных пигментов и люминофоров для биовизуализации. Экспериментально установлено, что $\text{Ca}_{10}(\text{P}_{0,9}\text{Mn}_{0,1}\text{O}_4)_6\text{O}$ не цитотоксичен по отношению к клеткам, тогда как $\text{Ca}_{10}(\text{P}_{0,8}\text{Cr}_{0,2}\text{O}_4)_6\text{O}$ представляет опасность даже в максимальном разведении.

Литература

1. Bulanov E.N., Stasenko K.S., et al. *Bulletin of Materials Science*, 2021, **44**, 1.
2. Bulanov E.N., Stasenko K.S., et al. *Dalton Transactions*, 2022, **51**, 969.
3. Bulanov E.N., Golitsyna O.N., et al. *Ceramics International*, 2024, **50**, 11150.
4. Bulanov E.N., Stasenko K.S., et al. *Solid State Sciences*, 2024, **151**, 107527.
5. Vasileva A.A., Kazakovtsev S.A., et al. *ChemistrySelect*, 2024, **9**, e202400524.

ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО СВЯЗЫВАНИЯ ВОС-TRP-PRO-PRO-TRP И TRP-PRO-PRO-TRP С ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ МЕМБРАННЫМИ КЛЕТКАМИ МОЗГА КРЫС

Вьюнова Т.В., Шевченко К.В., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф.

*Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”
(НИЦ “Курчатовский институт”), 123182, Москва, пл. Курчатова, 2
e-mail: ATCarma@mail.ru*

В работе были оптимизированы подходы к исследованию функциональной активности Вос-Trp-Pro-Pro-Trp и Trp-Pro-Pro-Trp в отношении АМПА рецепторов глутамата с помощью метода радиолиганд-рецепторного анализа. В качестве реперов использованы биологически активный положительный аллостерический модулятор АМРА и каинатных рецепторов глутамата – [³H]ПАМ-43 (3,7-бис(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-илкарбонил)-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он и [³H]Glu. Для оценки возможности проведения экспериментов по специфическому связыванию для Trp-Pro-Pro-Trp исследована устойчивость в присутствии микросомальной фракции мозга крысы, назальной слизи и плазмы крови крыс. При этом оказалось, что и в присутствии и в отсутствие ингибитора в течение первых 4 часов устойчивость Trp-Pro-Pro-Trp достаточно высокая и позволяет провести специфическое связывание даже в отсутствие ингибитора. Проведены исследования влияния тетрапептида Trp-Pro-Pro-Trp и его модифицированного защищенного аналога – Вос-Trp-Pro-Pro-Trp (в качестве потенциальных аллостерических модуляторов глутаматных рецепторов) на специфическое связывание меченого изотопами водорода ПАМ-43. Исследования проводили на низкоаффинных сайтах (Kd 110 нМ), локализованных на плазматических мембранах целевых клеток головного мозга крысы, а также на его высокоаффинных сайтах (Kd 50 нМ), экспонируемых только в присутствии кофакторных молекул, в частном случае, молекул глутамата. Помимо этого, было исследовано действие указанных пептидов на связывание меченого тритием аналога эндогенного лиганда глутаматных рецепторов – [³H]Glu (на местах связывания, соответствующих Kd 80 нМ). В работе был охвачен широкий диапазон концентраций пептидов – от пико- до миллимолярных. При использовании [³H]ПАМ-43 установлено, что Trp-Pro-Pro-Trp и Вос-Trp-Pro-Pro-Trp влияют на характер специфического связывания радиолиганда, причем эффект обнаружен как для высокоаффинного сайта связывания ПАМ-43, так и для его низкоаффинного сайта, не зависящего от присутствия в среде молекул глутамата. Показано, что данные соединения способны в значительной мере блокировать связывание [³H]Glu на плазматических мембранах клеток коры головного мозга крысы (на местах связывания, соответствующих Kd 80 нМ).

Это дает основания предположить существование направленных аллостерических эффектов разработанных пептидов в отношении глутаматной рецепторной системы головного мозга млекопитающих, а также открывает перспективы дальнейших исследований биологических эффектов этих пептидов, с целью создания в будущем лекарственных средств на их основе.

Работа выполнена в рамках государственного задания по плану НИОКР НИЦ “Курчатовский институт”.

СМЕШАННОЛИГАНДНЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ(II) С 4-АЛЛИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНОМ 1-(МОРФОЛИН-4-ИЛ)ПРОПАН-1,2-ДИОНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТНЫХ АГЕНТОВ

Граур Я.И.,^а Граур В.О.,^а Кадын М.В.,^а Гарбуз О.С.,^б Цапков В.И.,^а Гуля А.П.^а

^а *Институт Химии, Молдавский Государственный Университет, MD-2009, Республика Молдова, Кишинев, ул. Матеевич, 60*

^б *Институт Зоологии, Молдавский Государственный Университет, MD-2028, Республика Молдова, Кишинев, ул. Академическая, 1
e-mail: ulchina.ianina@usm.md*

Свободные радикалы накапливаются в организме человека и могут вызывать различные заболевания, такие как метаболические нарушения, реперфузионное повреждение, воспалительные заболевания, клеточное старение и рак. Поэтому в данной работе представлены синтез и изучение комплексов меди с тиосемикарбазоном, в качестве потенциальных антиоксидантов для нейтрализации воздействия свободных радикалов.

Был проведен синтез тиосемикарбазона HL (Рисунок 1) реакцией взаимодействия 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона и 4-аллилтиосемикарбазида в этаноле при нагревании в молярном соотношении 1:1. Далее полученный лиганд реагировал с $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ и в результате реакции был получен комплекс $[\text{Cu}(\text{L})\text{NO}_3]$. Смешаннолигандные координационные соединения были синтезированы взаимодействием комплекса $[\text{Cu}(\text{L})\text{NO}_3]$ и *N*-гетероароматических оснований в горячем растворе этанола. В результате были получены комплексы состава: $[\text{Cu}(\text{A})(\text{L})\text{NO}_3]$, где А=3,4-лутидин (3,4-Lut), 3-пиколин (3-Pic), пиридин (Py), имидазол (Im), строение которых было подтверждено рентгеноструктурным анализом, элементным анализом и FTIR спектрами.

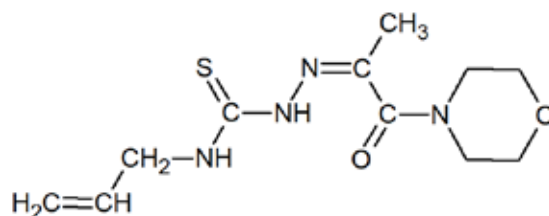


Рисунок 1. Структурная формула 4-аллилтиосемикарбазона 1-(морфолин-4-ил)пропан-1,2-диона (HL).

Для синтезированных соединений была изучена их антиоксидантная активность в отношении $\text{ABTS}^{+\cdot}$ катион радикалов. Для сравнения использовался Тролокс, стандартный антиоксидант (Таблица 1). Координация тиосемикарбазона HL к атому меди привела к снижению активности комплекса, а введение *N*-гетероароматических оснований увеличило активность в 8-21 раз. Все смешаннолигандные комплексы проявляют активность выше, чем используемый стандарт Тролокс.

Таблица 1. Антиоксидантная активность синтезированных веществ в отношении $\text{ABTS}^{+\cdot}$ катион радикалов

| Вещество | IC_{50}^{\cdot} , мкМ |
|--|--------------------------------|
| HL | 94.4±4.9 |
| $[\text{Cu}(\text{L})\text{NO}_3]$ | 140.3±3.5 |
| $[\text{Cu}(3,4\text{-Lut})(\text{L})\text{NO}_3]$ | 7.3±0.3 |
| $[\text{Cu}(3\text{-Pic})(\text{L})\text{NO}_3]$ | 6.7±0.2 |
| $[\text{Cu}(\text{Py})(\text{L})\text{NO}_3]$ | 17.1±0.7 |
| $[\text{Cu}(\text{Im})(\text{L})\text{NO}_3]$ | 11.4±0.4 |
| Тролокс | 33.3±0.2 |

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального Агентства по исследованиям и развитию, в рамках проекта 010602.

ДИЗАЙН ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ СРЕДСТВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ВЛИЯНИЯ НА ТРОМБОЦИТЫ ЧЕЛОВЕКА

**Демина О.В.^а, Синауридзе Е.И.^б, Пантелеев М.А.^б, Атауллаханов Ф.И.^б,
Варфоломеев С.Д.^а, Ходонов А.А.^а**

^а ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук,
119334, Москва, ул. Косыгина, 4,
e-mail: olvicdem@gmail.com

^б ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Поиск новых химических соединений как прототипов антиагрегационных средств для комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний необходим из-за наличия нежелательных побочных эффектов и недостаточной эффективности применяемых антиагрегационных средств (аспирина, индометацина и др.). Актуальными мишенями для этого являются рецепторы простаноидов мембраны тромбоцита, рецепторы тромбина, фибриногена и аденозиндифосфата, и ферменты сигнальных путей.

Нами были синтезированы библиотеки 5-замещенных 3-(3-пиридил)изоксазолов и их 4,5-дигидропроизводных¹ и серия биоизостеров на основе 3-пиридил-1,2,4-оксадиазола. Изучение антиагрегационной активности синтезированных веществ и их биоизостеров было проведено в суспензиях отмытых тромбоцитов человека при использовании арахидоновой кислоты. Наиболее активная серия соединений была протестирована с использованием U46619 как индуктора агрегации².

Нами также были синтезированы метки, содержащие «молекулярный адрес» и фотохромную/ флуоресцентную группу, для подтверждения механизма действия 3,5-замещенных изоксазолов³.

Серия соединений на основе 3-(3-пиридил)изоксазола и его 4,5-дигидропроизводных проявляла антиагрегационную активность при использовании арахидоновой кислоты или U46619^{1,2}. Биоизостеры подавляли агрегацию тромбоцитов, вызванную арахидоновой кислотой, но при использовании U46619 это происходило не всегда. Были сделаны выводы о различных механизмах действия 3,5-замещенных изоксазолов и их биоизостеров.

Литература

1. Демина О.В., Беликов Н.Е., Варфоломеев С.Д., Ходонов А.А. Патент 2726127 РФ, 2020.
2. Беликов Н.Е., Ходонов А.А., Варфоломеев С.Д., Демина О.В. Труды XXI ежегодной молодежной конференции с международным участием ИБХФ РАН-вузы «Биохимическая физика». Москва, 15–16 ноября 2021 г. – Москва: РУДН, 2022.- С. 22-29. ISBN 978-5-209-11222-8.
3. Khodonov A.A., Belikov N.E., Lukin A.Yu., Laptev A.V., Barachevsky V.A., Varfolomeev S.D., Demina O.V. *Colorants*, 2023, 2, 264–404.

Работа была выполнена в рамках Государственного задания ИФХФ РАН 2022-2024 гг. (тема № 122041300210-2) и частично финансово поддержана РФФИ, проект 20-03-00139а.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1,6-ДИАМИНО-4-АРИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН- 3,5-ДИКАРБОНИТРИЛОВ С НИНГИДРИНОМ

Долганов А.А., Чикава А.Р., Доценко В.В.

*Кубанский государственный университет,
rector@kubsu.ru, alexsm2004@gmail.com*

Замещенные 1,6-диамино-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилы **1** могут быть легко получены путем трехкомпонентной конденсации цианоацетидразида, малононитрила и альдегидов. Эти соединения представляют собой удобные исходные материалы для синтеза разнообразных полиазагетероциклов с мостиковым азотом. Наличие двух аминогрупп в структуре молекулы*1,6-диамино-4-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила*открывает широкие возможности для использования их в реакциях гетероциклизации. Проведение таких реакций может привести к образованию новых гетероциклических продуктов.

При обработке соединений **1** небольшим избытком нингидрина **2** в растворе уксусной кислоты были получены соединения **3**. Продукты представляют собой ярко-красные порошки, легко растворимые в ацетоне и этилацетате.

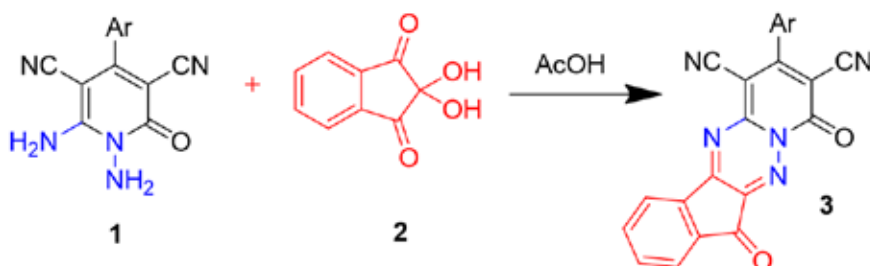


Рисунок 1 Схема синтеза

Строение соединения **3** установлено на основании анализа данных ИК и ЯМР-спектров.

С использованием нового метода протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius на платформе веб-сервера GalaxyWeb были предсказаны потенциальные цели для продуктов реакции. Анализ показал, что полученное соединение имеет высокую аффинность к ингибиторам киназы, что свидетельствует о перспективности поиска антиопухолевых средств среди соединений данного типа.

Литература

1. Ibrahim M.A., El-Gohary N.M. Heterocyclization with Some Heterocyclic Diamines: Synthetic Approaches for Nitrogen Bridgehead Heterocyclic Systems // Heterocycles. 2014. Vol. 89. № 5. P. 1125-1157.
2. Soto J.L., Seoane C., Zamorano P., Cuadrado F.J. A convenient synthesis of N-amino-2-pyridones // Synthesis. 1981. № 7. P. 529-530.

СИНТЕЗ АМИДОВ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ С ФРАГМЕНТОМ 5-МЕТИЛИЗОКСАЗОЛ-3-АМИНА

Дьячков С.И., Брель А.К., Похлебин А.А

Волгоградский государственный медицинский университет, 400131,
semen99dyachkov@mail.ru

Различные соединения с циклом изоксазола зарекомендовали себя в качестве лекарственных средств. Фрагмент 1,2-изоксазола входит в состав биологически активных молекул, которые являются эффективными лекарственными препаратами, демонстрирующими широкий спектр биологической активности: противоопухолевую [1], противовоспалительную [2]. Учитывая высокий потенциал биологической активности фрагмента 5-метилизоксазол-3-амина можно предположить наличие биологической активности у синтезированных веществ.

Осуществлен синтез N-гидроксibenzoил производных 5-метилизоксазол-3-амина по реакции Шоттена-Баумана в две стадии без выделения полученного ацилхлорида (однореакторный многокомпонентный синтез) в оптимальных условиях. Чистота соединений оценена методом тонкослойной хроматографии. Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.

Проведен прогноз потенциальной биологической активности синтезированных соединений с помощью анализа связей структура-активность в программе PASS Online. С очень высокой вероятностью ($P_a > 0,9$) синтезированные соединения являются ингибиторами фактора роста тромбоцитов, являющегося сильным стимулятором репарации тканей. С вероятностью $P_a > 0.75$ все синтезированные соединения имеют активность ингибирования инсулина.

Синтезирован ряд соединений данной структуры:

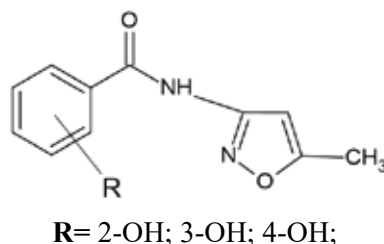


Рисунок 1. Производные с фрагментом 5-метилизоксазол-3-амина;

Литература

1. Abou-Seri SM, Eissa AAM, Behery MGM, Omar FA./ Synthesis, in vitro anticancer activity and in silico studies of certain isoxazole-based carboxamides, ureates, and hydrazones as potential inhibitors of VEGFR2. // Bioorg Chem. -2021. – Vol. 116 – PP. 220-239.
2. Pedada SR, Yarla NS, Tambade PJ, Dhananjaya BL, Bishayee A, Arunasree KM, Philip GH, Dharmapuri G, Aliev G, Putta S, Rangaiah G. / Synthesis of new secretory phospholipase A2-inhibitory indole containing isoxazole derivatives as anti-inflammatory and anticancer agents. // Eur J Med Chem. - 2016. –Vol. 112. – PP. 289-297

Работа выполнена в рамках кандидатской диссертации Дьяčkова С.И. «Синтез и изучение свойств амидов гидроксibenзойных кислот и их функциональных производных»

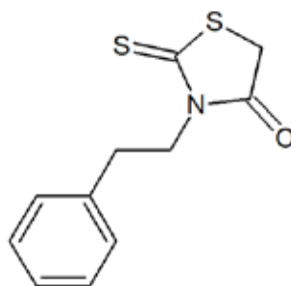
СОЗДАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ КЛАТРАРТНОГО КОМПЛЕКСА 3-(2- ФЕНИЛЭТИЛ)-2-ТИОКСО-1,3-ТИАЗОЛИДИН-4-ОНА С β-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО СРЕДСТВА

Еримбетов К.Т.^а, Антипова Ю.Е.^б

^а ООО «Научно-исследовательский технологический центр «Превентивной информационной медицины» 249030, Калужская область, г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 3, стр. 2
e-mail: erimbetovkt@mail.ru

^б Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, 392036, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33

Клатратный комплекс 3-(2- фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β-циклодекстрином создавался на основе фармакологически активного соединения 3-(2- фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он. Данное активное соединение имеет характеристики: эмпирическую формулу - C₁₁H₁₁NOS₂; молекулярную массу - 237,30. Температура плавления находится в пределах 110 °С - 112 °С. Внешний вид - порошок желтого цвета, без запаха. По тесту растворимости относится к легкорастворимому в хлороформе, ацетоне, мало растворимому в этаноле, метаноле, 2-пропаноле, гексане, практически не растворимому в воде. Структурная формула представлена ниже:



3-(2-phenylethyl)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one

Клатратный комплекс 3-(2- фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β-циклодекстрином при массовом соотношении 1:5 был получен в виде порошка белого с желтым оттенком цвета и имел средний размер частиц равный 40,5 нм, при этом размер частиц был в пределах от 15 до 90 нм.

Показано, что разрабатываемый клатратный комплекс 3-(2- фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β-циклодекстрином обладает выраженным антипролиферативным и антиметастатическим действием в отношении опухолей эпидермоидной карциномой легкого Lewis. Введение внутри желудок исследуемого комплекса мышам-опухоленосителям обеспечивает эффективное торможение роста опухоли (40-70 %) и метастатического процесса, увеличение средней продолжительности жизни животных (на 38-75 %), снижение количества метастазов в легких (до 2,7 раза по сравнению с контролем). Жизнеспособность клеток по данным МТТ-теста была существенно ниже после инкубации с препаратом в обеих использованных концентрациях (10 и 20 мкМ), чем в контроле.

Полученные данные позволяют рекомендовать на дальнейшие исследования 3-(2- фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он в виде клатратного комплекса с β-циклодекстрином в качестве средства для лечения онкологических заболеваний, вызванных гиперэкспрессией серин/треониновой киназы гликогенсинтазы 3 бета, и может применяться самостоятельно или в комбинированной терапии с другими противоопухолевыми средствами.

Обоснованием для практического применения клатратного комплекса 3-(2- фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она с β-циклодекстрином в качестве противоопухолевого средства является его физиологическая безопасность.

N-АЦИЛИРОВАНИЕ МОЧЕВИНЫ И ТИОМОЧЕВИНЫ ХЛОРАНГИДРИДАМИ ГИДРОКСИ-, МЕТОКСИ- И ЭТОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Етерскова К.М., Брель А.К.

*Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1,
christina.31@yandex.ru*

Производные мочевины и тиомочевины с ароматическими фрагментами представляют интерес для получения новых лекарственных средств, так как могут обладать широким спектром биологической активности, согласно прогнозированию в программе PASS. В перспективе они могут использоваться как средства для лечения психических расстройств, язвенных болезней, как противосудорожные, жаропонижающие и антибактериальные средства. Известны патенты на лекарственные препараты с фрагментом тиомочевины, проявляющие противоязвенную активность, против *Helicobacter pylori* [1] и бактериостатическую активность [2].

Синтез включает получение хлорангидридов гидроксibenзойных кислот под действием оксалилхлорида и образование N-ацилмочевин и N-ацилтиомочевин в растворе щёлочи [3, 4]. В ходе работы был осуществлен синтез конъюгатов 2-, 3-, 4-гидроксibenзойных кислот, 2,4-дигидроксibenзойной кислоты, 2-, 3-метоксibenзойных кислот и 4-этоксibenзойной кислоты с мочевиной и тиомочевиной. При прогнозировании потенциальной биологической активности в программном пакете PASS выявлена закономерность: чем дальше у фрагмента гидроксibenзойной кислоты ОН-группа находится от амидной связи, тем выше активность для лечения фобических расстройств. Максимальная была предсказана в пара-положении: у ацилмочевины 0,860, у ацилтиомочевины 0,841. Выход продуктов составил 72-76%. Очистка проводилась путём многократной перекристаллизации. Были измерены температуры плавления полученных соединений, а чистота была подтверждена с помощью ТСХ. Структура полученных соединений была подтверждена спектрами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹H и ¹³C.

Литература

1. Патент № 2056416 Япония, МПК А61К 31/335 (2006.01), А61К 31/357(2006.01). Производные тиомочевины, фармацевтическая композиция и способ лечения : № 5052910/04 : заявл. 04.09.1992 : опубл. 20.03.1996 / Кейити Н., Масаси И., Синго К. ; заявитель Терумо К. К. – 10 с. : ил. – Текст : непосредственный.
2. Патент № 1635510 Российская Федерация, МПК С07F 7/10 (2006.01), А61К 31/695 (2006.01). N-(3-триэтилсилилпропил)-N'-(2-винилоксиэтил)тиомочевина, обладающая бактериостатической активностью : № 4714088 : заявл. 03.07.1989 : опубл. 27.02.1996 / Никифорова Т. И., Недоля Н. А., Пестунович А. Е. ; заявитель Никифорова Т. И. – 4 с. : ил. – Текст : непосредственный.
3. Брель, А. К. Синтез новых моно- и дизамещённых ацилмочевин на основе гидроксibenзойных кислот / А. К. Брель, К. М. Етерскова // Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты тезисы докладов, посвященные 120-летию со дня рождения академика Б. А. Арбузова. Казань, 2023. – С. 140.
4. Етерскова, К. М. Синтез ацилмочевин на основе гидроксibenзойных кислот / К. М. Етерскова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: сборник статей 81-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Волгоград, 2023. – С. 293-294.

РЕГУЛИРОВАНИЕ БИОСИНТЕЗА ЛИПИДНЫХ МЕДИАТОРОВ ALOX15 С ПОМОЩЬЮ СУБСТРАТ-СПЕЦИФИЧЕСКИХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОРОВ

Журавлев А.М., Аксенов В.В., Голованов А.Б., Иванов И.В.

*Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова МИРЭА -
Российского технологического университета, 119571, Москва, проспект Вернадского, 86,
e-mail: alekszhur95@yandex.ru*

ALOX млекопитающих окисляют полиненасыщенные жирные кислоты с образованием кислородсодержащих производных ненасыщенных жирных кислот, объединенных общим названием оксилипины. Оксилипины участвуют в процессах созревания и дифференцировки клеток, в патогенезе воспалительных, гиперпролиферативных и неврологических заболеваний. 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- γ . Напротив, метаболит арахидоновой кислоты, 15-(S)-HETE, вызывает отрицательную регуляцию MAP-киназы. PPAR- γ регулирует дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов и чувствительность к инсулину, и, таким образом, связан с регуляцией воспалительных процессов в жировой ткани.

Нами был получен ряд субстрат-специфических эффекторов ALOX15 на основе арилиндолов [1] и арилимидазолов [2] (рис. 1). Исследование активности IC₅₀ полученных соединений на ферментных препаратах ALOX15 показало явное подавление линолеатоксигеназной активности, при этом арахидонатоксигеназная активность не изменялась. Полученные данные открывают возможность создания нового терапевтического подхода для регуляции биосинтеза липидных медиаторов различной природы.

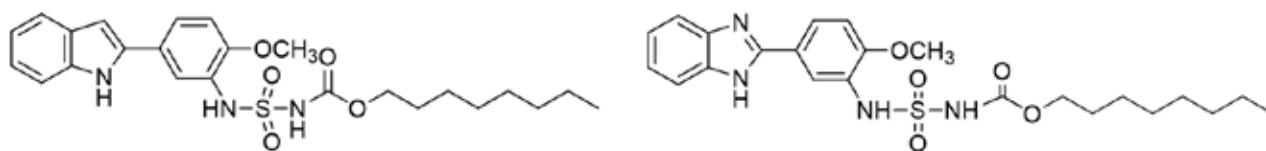


Рисунок 1. Примеры субстрат-селективных эффекторов ALOX15.

Литература

1. Golovanov A. et al. N-Substituted 5-(1 H-Indol-2-yl)-2-methoxyanilines Are Allosteric Inhibitors of the Linoleate Oxygenase Activity of Selected Mammalian ALOX15 Orthologs: Mechanism of Action // J. Med. Chem. American Chemical Society, 2022. Vol. 65, № 3. P. 1979–1995.
2. Zhuravlev A. et al. Different Structures—Similar Effect: Do Substituted 5-(4-Methoxyphenyl)-1H-indoles and 5-(4-Methoxyphenyl)-1H-imidazoles Represent a Common Pharmacophore for Substrate Selective Inhibition of Linoleate Oxygenase Activity of ALOX15? // Molecules. 2023. Vol. 28, № 14. P. 1–21.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации FSFZ-2023-0004.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ Sn(IV) С АЦЕТАТОМ АБИРАТЕРОНА И АБИРАТЕРОНОМ

[Заздравных А.В.](#), Антоненко Т.А., Грачева Ю.А., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы, 1/3,
e-mail: lena.zazdravnyh@gmail.com

В настоящее время одним из самых распространённых онкологических заболеваний является рак предстательной железы (РПЖ). Известными и доступными на данный момент соединениями с доказанной эффективностью в лечении РПЖ являются абиратерон (AbOH), перорально доступный ингибитор ферментного комплекса цитохрома P450 c17 (CYP17A1), и его пролекарство – ацетат абиратерона (AbOAc). Известно, что оловоорганические соединения являются перспективными кандидатами для создания цитотоксических лекарственных препаратов, поскольку атом Sn способен связываться с SH-группами белков.

Новые комплексы общей формулой $Me_2SnCl_2 \cdot 2AbOAc$ (**1**), $Me_2SnBr_2 \cdot 2AbOAc$ (**2**), $Et_2SnCl_2 \cdot 2AbOAc$ (**3**), $Bu_2SnCl_2 \cdot 2AbOAc$ (**4**), $Ph_2SnCl_2 \cdot 2AbOAc$ (**5**), $Me_2SnCl_2 \cdot 2AbOH$ (**6**), $Me_2SnBr_2 \cdot 2AbOH$ (**7**), $Et_2SnCl_2 \cdot 2AbOH$ (**8**), $Bu_2SnCl_2 \cdot 2AbOH$ (**9**), $Ph_2SnCl_2 \cdot 2AbOH$ (**10**) получены из ацетата абиратерона или абиратерона с соответствующими оловоорганическими галогенидами в хлороформе.

Противоопухолевая активность комплексов **1-10**, а также исходных AbOAc и AbOH изучена *in vitro* с помощью МТТ-теста на клеточных линиях рака толстой кишки НСТ-116, рака молочной железы MCF-7, рака предстательной железы PC-3 и диплоидной клеточной линии фибробластов человека WI-38 в сравнении с цисплатином. Значения IC_{50} представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Значения IC_{50} для AbOAc, AbOH, комплексов **1-10** и цисплатина по отношению к различным клеточным линиям.

| Соединение | IC_{50} , μM | | | |
|------------|---------------------|-----------|----------|----------|
| | НСТ-116 | MCF-7 | PC-3 | WI-38 |
| AbOAc | 1.6±0.2 | 22.7±2.0 | 5.3±1.2 | 12.4±1.3 |
| 1 | 30±7 | 24.5±3.1 | 43.2±2.2 | 16.7±2.4 |
| 2 | 7.4±2.1 | 12.1±2.6 | 30.1±3.3 | 10.6±2.5 |
| 3 | 7.5±1.5 | 8.5±1.2 | 17.9±2.2 | 10.3±2.1 |
| 4 | 1.9±0.3 | 0.4±0.1 | 1.6±0.2 | 1.5±0.2 |
| 5 | 2.8±0.6 | 1.5±0.2 | 4.1±0.8 | 3.1±0.4 |
| AbOH | 25.7±2.3 | 38.8±4.1 | 18.4±2.5 | 14.0±1.3 |
| 6 | 46.8±3.7 | 21.1±4.2 | 35.2±3.4 | 11.5±2.3 |
| 7 | 16.7±2.6 | 6.1±1.9 | 11.4±5.1 | 5.9±1.8 |
| 8 | 64.0±2.5 | 18.1±3.2 | 52.5±6.8 | 32.8±3.6 |
| 9 | 1.9±0.3 | 0.30±0.15 | 2.0±0.3 | 1.9±0.4 |
| 10 | 4.1±0.75 | 0.9±0.4 | 5.7±0.9 | 3.7±0.5 |
| цисплатин | 9.04±0.7 | 7±2 | 2.8±0.6 | 4.8±0.5 |

Обнаружено, что производные дибутил- (**4**, **9**) и дифенилолова (**5**, **10**) проявляют наиболее высокую активность. Кроме того, наблюдается некоторая селективность действия соединений по сравнению с нормальными клетками. Это открывает перспективы для дальнейшего изучения комплексов олова в качестве потенциальных препаратов для лечения рака.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 22-63-00016.

КАРБОРАНСОДЕРЖАЩИЕ BODIPY: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Зайцев А.В.,^а Кононова Е.Г.,^а Штиль А.А.,^б Кузьмин В.А.,^с Маркова А.А.,^с Ольшевская В.А.^а

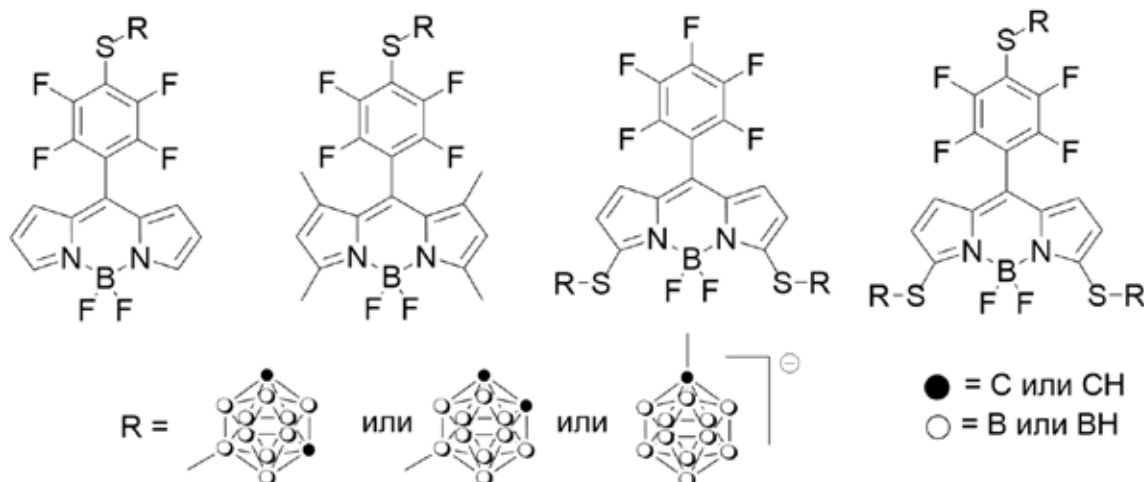
^аИнститут элементоорганических соединений имени А.Н.Несмеянова РАН,
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1
e-mail: porphyrin@yandex.ru

^бРоссийский государственный научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

^сИнститут биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН,
117997, г. Москва, ул. Косыгина, 4

Перспективным классом соединений для использования в фотодинамической (ФДТ) терапии рака, являются производные 4,4-дифтор-4-бора-3а,4а-диаза-*s*-индацена (BODIPY), обладающие высокой фотофизической стабильностью, высокими квантовыми выходами флуоресценции и устойчивостью при физиологических значениях pH. Введение карборанового полиэдра в структуру BODIPY позволяет получить соединения, обладающие потенциалом двойного терапевтического действия для ФДТ и борнейтронозахватной (БНЗТ) терапии рака.

С целью создания таких соединений, нами проведены реакции по функционализации 8-пентафторфенильных производных BODIPY карборановыми S-нуклеофилами как по реакции S_NAg замещения атомов фтора в *para*-положении, так и по положениям 3 и 5 путем нуклеофильного замещения атомов брома. Были получены серии карборанзамещенных BODIPY, содержащих в своей структуре 1, 2 или 3 карборановых полиэдра [1-2].



Установлено *in vitro*, что полученные соединения обладают низкой темновой токсичностью в терапевтических концентрациях, локализуются преимущественно в лизосомах и митохондриях опухолевых клеток и при облучении светом индуцируют перекисное окисление липидов и быструю (в течение нескольких минут) гибель клеток аденокарциномы толстой кишки HCT116. Новые конъюгаты сохранили полезные фотофизические свойства BODIPY, такие как высокий квантовый выход флуоресценции и эффективность генерации синглетного кислорода, в то время как карборановый фрагмент увеличил значения константы связывания в комплексах с альбумином.

Таким образом, полученные соединения представляют интерес для использования в ФДТ, а наличие в структуре карборанов открывает перспективу их использования в БНЗТ.

Литература

- Zaitsev A.V., Kononova E.G., Markova A.A. et al. *Dyes and Pigments*, 2022, **207**,110711.
- Zaitsev A.V., Kiselev S.S., Smol'yakov A.F. et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2023,**21**, 4084-4094.

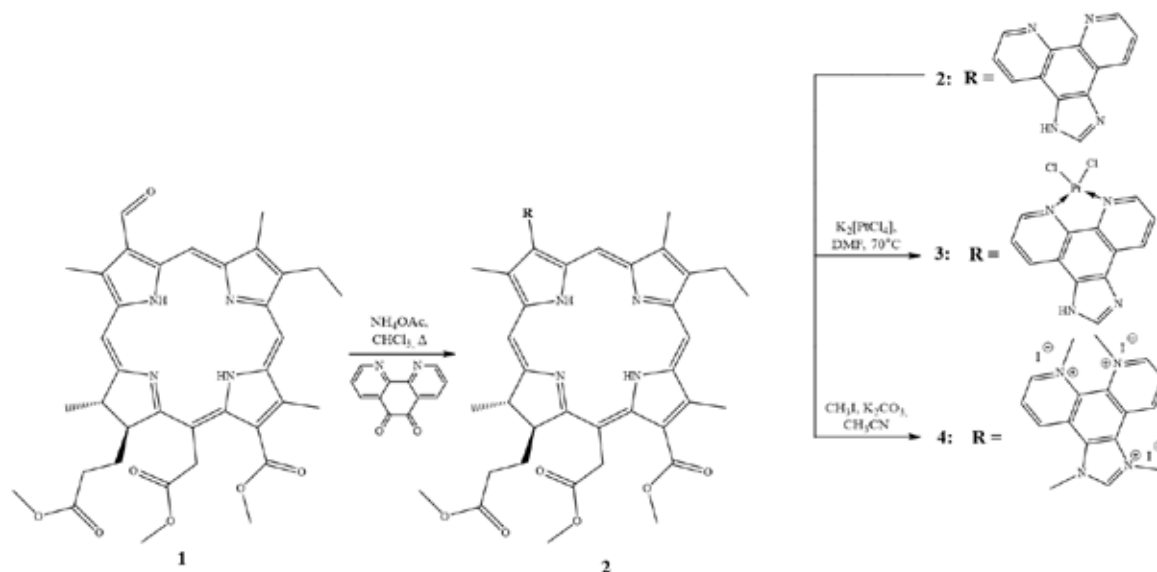
ПРОИЗВОДНЫЕ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ, АННЕЛИРОВАННЫЕ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Кирин Н.С., Пухова А.С., Фомина А.Д., Стяжкина М.С., Бирин К.П., Грин М.А.

1 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«МИРЭА - Российский технологический университет»,
119454 г. Москва, проспект Вернадского, дом 78;
e-mail: n-kirin97@mail.ru

Функционализация периферии тетрапиррольного макроцикла у природных хлоринов позволяет расширить сопряжённую систему макрогетероцикла, что приводит к изменению его электронных свойств. Кроме того, такая функционализация позволяет вводить в молекулу различные заместители, варьируя их тип, количество, взаимное расположение и ориентацию. Это открывает возможности для создания молекул с заданными свойствами и функциональностью. Таким образом, модификация периферии тетрапиррольного макроцикла является мощным инструментом для дизайна новых функциональных материалов и соединений [1].

Целью данной работы было создание новых производных природных хлоринов с помощью введения гетероциклических фрагментов. Использование формилхлорина (**1**) в качестве исходного соединения позволило получить фенантралинзамещенный природный хлорин (**2**), который имеет потенциал в поликатионной форме в качестве антимикробного фотосенсибилизатора (**4**), а также в качестве хелатора переходных металлов (**3**) для биомедицинских применений.



Литература

[1] Moreira X. et al. An insight into the synthesis of cationic porphyrin-imidazole derivatives and their photodynamic inactivation efficiency against *Escherichia coli* // *Dyes and Pigments*. – 2020. – Т. 178. – С. 108330.

БИОСОВМЕСТИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ И ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Комлев В.С.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук
119334, г. Москва, Ленинский проспект, дом 49, komlev@mail.ru*

Выполнен цикл комплексных исследований по разработке фундаментальных основ технологии создания биоматериалов на основе фосфатов кальция для замещения и регенерации тканей и органов человека. Разработан широкий спектр материалов медицинского назначения, различающихся по химическому, фазовому составу, структуре, механическим, химическим и биологическим свойствам, назначению для применения. В частности, разработаны принципы формирования архитектуры, микро- и наноструктуры пористых керамических и композиционных материалов, обеспечивающих высокие механические свойства в сочетании с клинической эффективностью при хирургических вмешательствах; разработаны и изучены фундаментальные основы методов повышения прочности пористой биокерамики, в частности посредством инфильтрации биосовместимых полимеров в керамические каркасы; созданы биосовместимые резорбируемые гибридные композиты на основе биополимеров и фосфатов кальция с высокими механическими свойствами; изучены фундаментальные проблемы формирования структуры и свойств керамики на основе фосфатов кальция при физиологических температурах с использованием принципа реакционного отверждения в вяжущих системах компонентов; созданы биосовместимые материалы на основе фосфатов кальция-магния, допированных редкоземельными элементами, для лечения и неинвазивной диагностики; разработаны инновационные методы аттестации биоматериалов с использованием микротомографии и компьютерного моделирования, позволяющие предсказывать структурные свойства материалов. Развита основа технологий аддитивного производства неорганических материалов, в том числе трехмерная печать ген-активированных персонализированных тканеинженерных конструкций. Проведены клинические испытания и внедрение в клиническую практику первого в мире ген-активированного материала для лечения пациентов с повреждениями костей. Впервые в мире синтезированы образцы костных тканей методом трехмерной фабрикации на орбитальной Международной космической станции. Показано, что в условиях невесомости возможно изучать сложные биологические процессы и создавать тканеинженерные конструкции с высоким регенеративным потенциалом.

Работы выполнены при поддержке гранта РФФИ № 23-63-10056.

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ 4-ХИНОЛОНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

Красных О.П., Ботева А.А., Фефилова И.В., Триандафилова Г.А.,
Солодников С.Ю., Маслова В.В., Малышева К.О.

*Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
Научно образовательный центр прикладных химических и биологических исследований
614990, Пермь, Комсомольский проспект 29,
e-mail: olkrasnykh@pstu.ru*

4-Хинолоновый структурный фрагмент прочно ассоциируется с классом антибактериальных фторхинолонов. Помимо этого, он является ключевым мотивом в программах по разработке лекарств, связанных с другими терапевтическими показаниями, и классифицируется как привилегированный каркас. При правильном замещении он обеспечивает дополнительные точки связывания, которые значительно облегчают разнообразные взаимодействия с потенциальными биологическими мишенями. Известны соединения, содержащие 4-хинолоновый фрагмент и обладающие экспериментально подтвержденным обезболивающим действием. Так для 4-хинолон-карбоксилатов с различной локализацией карбоксильной группы установлено действие на ряд биологических мишеней, ассоциированных с анальгезией, например, на рецепторы GABA и NMDA, на каннабиноидные рецепторы 2 типа [1].

Нами разработан простой подход к [b]-аннелированным 4-хинолонам, основанный на реакционной способности 2,3-бифункционализированного фрагмента гетероциклической системы. Взаимодействие с рядом моно- и бинуклеофилов приводит к образованию конденсированных систем, содержащих от трех до пяти циклов: 4-хинолоны, аннелированные с пирролоном, оксазолопирролоном, пиперазино-пирролоном и другими гетероциклами [2, 3].

Изучены профили биологической активности и токсичность выбранного набора соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент, а также оценены некоторые свойства, связанные с ADME, *in vitro* и *in vivo*. Большинство синтезированных [b]-аннелированных 4-хинолонов характеризуются плохой растворимостью и мембранной проницаемостью. Однако выявлены вариации заместителей, позволяющие получать продукты с улучшенными физико-химическими свойствами.

Синтезированы соединения с низкой токсичности, обладающие при этом анальгетической активностью *in vivo*, превосходящей действие диклофенака. Результаты исследования ингибирующей активности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 показали, что эти ферменты, по-видимому, не являются основными биологическими мишенями изученных производных 4-хинолонов.

Сравнение экспериментальных данных для 4-хинолонов и их [b]-аннелированных аналогов показывает, что механизм обезболивающего действия различен для этих двух групп соединений.

Литература

- [1] Baraldi P. G., Saponaro G., Moorman A. R., Romagnoli R., Preti D., Baraldi S., Ruggiero E., Varani K., J. Med. Chem. (2012), 55, 6608.
- [2] Ботева А.А., Фефилова И.В., Красных О.П., Люшина Г.А., Маслова В.В., Солодников С.Ю. Патент 201611745633 РФ, 2016.
- [3] Ботева А.А., Фефилова И.В., Красных О.П., Шмыров А.В, Вестник ПНИПУ: Химическая технология и биотехнология, 2020, 4, 78.

ДИНАМИКА РОСТА КЛЕТОК ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЫ НА 3D МАТРИЦАХ ПОЛИАМИДНЫХ АЭРОГЕЛЕЙ

Лапшина М.А., Дубровская Е.С., Штейнберг Д.А., Устюгов А.А.,
Малкова А.Н., Лермонтов С.А.

*Институт физиологически активных веществ ФИЦ Проблем химической физики
и медицинской химии РАН, 142432, Черноголовка, Северный проезд, 1,
e-mail: lapshina.masha@yandex.ru*

Клеточные культуры являются важным инструментом для использования их в клеточной и молекулярной биологии, выступая превосходными модельными системами для изучения метаболизма, воздействия лекарств и токсичных соединений, мутагенеза и канцерогенеза. Для фундаментальных исследований неопределимое значение по-прежнему имеют как созданные непрерывные клеточные линии, так и первичные клеточные культуры. Способы культивирования клеток *in vitro* являются областью интенсивных разработок, позволяющих применять технологические достижения для решения возникающих сложных проблем на этапах роста клеток. Одним из важнейших достижений в методах культивирования клеток стало внедрение трехмерных систем культивирования. Эта область является одной из наиболее перспективных и быстро развивающихся в экспериментальных подходах в науках о жизни. Благодаря достижениям в области клеточной визуализации и аналитических систем, а также применению новых каркасов и матриц, клетки все чаще выращивают в виде трехмерных моделей. Такие культуры оказываются ближе к природным системам *in vivo* и, таким образом, выступают полезным материалом для многих биологических применений. В настоящей работе мы рассматриваем трехмерный способ культивирования клеток, основанный на применении полиамидных аэрогелей в качестве 3D каркаса. В работе тестировали различные виды клеток для подбора модели исследования. Использование быстро делящихся адгезионных клеток, таких как HeLa и NIH/3T3, показывало интенсивный клеточный рост в полиамидных образцах с быстрым заполнением всего объема 3D каркаса, что затрудняло проводить микроскопный анализ образцов. В связи с этим мы использовали первичную культуру клеток гиппокампа мышей, где изучили динамику роста клеток первичной культуры на стеклах, и на матрицах полиамидных аэрогелей через 7, 14 и 21 день культивирования. Для эксперимента использовали клетки нейронов гиппокампа мышей дикого типа, со встроенным флуоресцентным белком GFP (**g**reen **f**luorescent **p**rotein), который является прижизненным генетически кодируемым маркером. Данный маркер позволил нам отслеживать рост и состояние клеток при помощи лазерной конфокальной микроскопии. Мы показали, что при использовании 3D каркасов из полиамидных аэрогелей клетки интенсивней разрастаются по сравнению с 2D форматом культивирования на стеклах и по регистрируемому сигналу GFP достигают максимума роста к 28-му дню. Данный факт позволил нам сделать вывод о биосовместимости полиамидных аэрогелей для выращивания клеток. В дальнейшем мы планируем определить биохимический статус клеток при 3D культивировании, сравнить его с 2D форматом выращивания клеток разных типов.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИФВ РАН 2024 года (темы № FFSG-2024-0020; FFSG-2024-0019).

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОРФИРИНОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ БАКТЕРИЦИДНУЮ АКТИВНОСТЬ

[Лебедев М.А.](#)^{1,2}, Сырбу С.А.¹, Киселев А.Н.¹, Горшкова Е.Н.³

*Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук
153045 г. Иваново, ул. Академическая д.1.*

*Ивановский государственный химико-технологический университет
153000 г. Иваново, Шереметьевский проспект, 7*

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.
Лобачевского. 603022, Нижний Новгород, проспект Гагарина, дом 23
E-mail: mishael1993@ya.ru*

Метод фотодинамической инактивации патогенной микрофлоры считается одним из наиболее перспективных методов борьбы с супербактериями. В его основе лежит накопление патогеном фотосенсибилизатора, который при воздействии светом генерирует активные формы кислорода эффективно окисляющие клеточные компоненты. Множественные пути фотоокисления, опосредованное действие не позволяют выработать лекарственную устойчивость к действию фотосенсибилизатора. Целью данной работы являлось целенаправленный синтез порфиринов, способных к прониканию через клеточную стенку грамположительных бактерий, обладающих высоким квантовым выходом синглетного кислорода и лизисной активностью.

Для синтеза порфиринов была выбрана стратегия палладий катализируемого сочетания 5-(4-бромфенил)-10,15,20-три-(4'-пиридил)порфирина с рядом гетероциклов (бензимидазолом, бензооксазолом и бензотиазолом). Для обеспечения порфиринам растворимости в воде проводили их кватернизацию по пиридилным фрагментам. Были получены: 5-[4'-(1'',3''-бензотиазол-2'-ил)фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-4'-ил)порфирин трииодид (выход 98%), 5-[4'-(1'',3''-бензоксазол-2'-ил)-фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-4'-ил)порфирин трииодид (выход 98%) и 5-[4'-(N-метил-1'',3''-бензоимидазол-2''-ил)-фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-4'-ил)порфирин трииодид (выход 98%). Структура полученных порфиринов доказана методами ¹H ЯМР, ЭСП, ИК и MALDI-TOF.

В рамках работы была проведена оценка накопления синтезированных порфиринов бактериями *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и *E. faecalis* с помощью проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной микроскопии. Установлено, что порфирины способны накапливаться в бактериальных клетках, проведено сравнение эффективности их накопления в разных видах грамположительных бактерий (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и *E. faecalis*).

Показано, что порфирин с остатком бензимидазола в большей степени проникает в бактерии. Флуоресцентный сигнал наибольшей интенсивности наблюдается для *S. aureus* и *E. faecalis* после инкубации с указанным порфирином. Установлено, что наблюдается некоторая гетерогенность популяции бактериальных клеток в отношении способности накапливать водорастворимые несимметричные катионные порфирины и доказано наличие лизиса бактерий *S. aureus* после инкубации с порфирином, содержащим бензотиазол и последующей фотодинамической инактивацией под действием света.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда № 21-73-20140

СОЗДАНИЕ RGD-СОДЕРЖАЩИХ ЛИПОКОНЬЮГАТОВ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Липенский В.М., Шмендель Е.В., Маслов М.А.

*Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова,
МИРЭА – Российский технологический университет,
119454, проспект Вернадского, 78,
e-mail: lipenskiy.v.m@gmail.com*

Низкая эффективность и серьезные побочные эффекты современных методов лечения рака влекут за собой поиск новых подходов к решению данной проблемы. Генная терапия направлена на устранение первопричины онкологического заболевания путем введения терапевтических нуклеиновых кислот (НК) в опухолевые клетки. Однако у этого метода лечения рака есть проблема: необходимо найти стабильный и безопасный для организма вектор доставки (ВД) НК. Существуют разные виды ВД, среди которых можно выделить вирусные и невирусные ВД¹. Среди невирусных ВД широкое рас-пространение получили катионные липосомы (КЛ). Они состоят из катионного липида, который помогает упаковать НК и формировать липоплексы (комплексы с НК). Добавление в состав КЛ липида-хелпера при попадании в клетку улучшает высвобождение НК из эндосом, а введение ПЭГ-содержащего липоконъюгата помогает липоплексам дольше циркулировать в организме и защитить их от фагоцитов². Мотив Arg-Gly-Asp (RGD) имеет сродство к α_v -интегринам, таким как интегрин $\alpha_v\beta_3$, которые активно экспрессируются в раковых клетках³, например, в клетках меланомы B16F10⁴. Поэтому для обеспечения адресной доставки НК к клеткам-мишеням, поверхность КЛ модифицируют, добавляя в их состав пептид-содержащий липоконъюгат.

Цель данной работы — разработать метод синтеза липоконъюгатов, содержащих пептиды с RGD-мотивом. Для осуществления поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Осуществлен синтез диалкилзамещенного глицерина, который способен встраиваться в бислой катионных липосом. Синтезированы ПЭГ-содержащие диглицериды, к которым вводили малеимидный, винилсульфоновый и скваратный линкеры.
2. Произведено введение термоллабильных пептидов, содержащих RGD-мотив, к липоконъюгатам с терминальными линкерами.

Структура всех синтезированных соединений была подтверждена комплексом данных физико-химического анализа (спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии).

Литература

1. Guan, S., Rosenecker, J. *Gene Therapy*, 2017, **24**, 133–143.
2. Shmendel, E., Kabilova, T., Morozova, N., et al. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2020, **57**, 101609.
3. Mohsen, M. O., Vogel, M., Riether, C., et al. *Frontiers in Immunology*, 2019, **10**, 1–14.
4. Yonenaga, N., Kenjo, E., Asai, T., et al. *Journal of Controlled Release*, 2012, **160**, 177–181.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-73-10168).

ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ ТАУРИНОВ И ИХ СОЛЕЙ

Лисина С.В., Брель А.К., Будаева Ю.Н., Атапина Н.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;
e-mail: svlisina@gmail.com

Ацилирование таурина различными фрагментами, в частности остатками гидроксibenзойных кислот, для получения биологически активных производных таурина с новым и/или усиленным физиологическим действием представляется интересным и целесообразным [1]. Целью нашей работы был синтез новых гидроксibenзоил-тауринов и их солей и исследование их биологической активности как потенциальных лекарственных средств. Соединения синтезировались по общей схеме взаимодействия гидроксibenзоилхлоридов с таурином в щелочной среде с последующим получением водорастворимых солевых (калиевой и литиевой) форм (I) [2, 3].

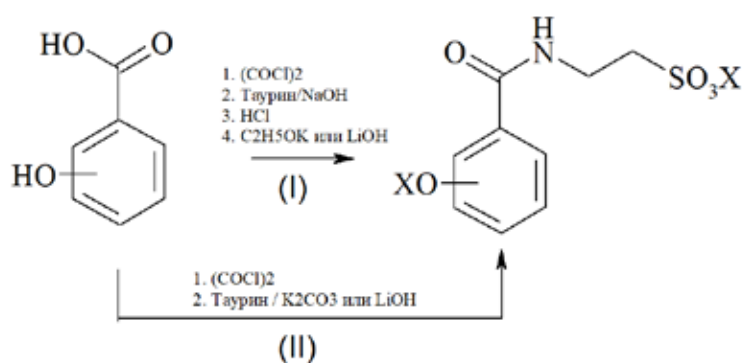


Рисунок. Синтез новых N-гидроксibenзоил производных таурина

С целью оптимизации процесса получения калиевых и литиевых солей N-(гидроксibenзоил-замещенных) тауринов и сокращения экономических затрат на их производство нами был разработан «one pot» процесс получения целевых гидроксibenзоилтауринов путем их ацилирования в присутствии поташа или гидроксида лития, согласно схеме (II). Продолжительность процесса сокращалась, а выход солевых форм повышался на 15–20 %. Исследования показали, что некоторые N-гидроксibenзоил таурины на модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов обладают антитромбоцитарной и антитромбогенной активностью. Также обнаружено, что пероральное введение животным с перевязанными общими сонными артериями этих соединений, способствует выживаемости животных, сохранению у них высокой двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, памяти тактильной чувствительности, мелкой моторики, цепкости и координации движений, что свидетельствует о выраженной церебропротективной активности этих веществ [4].

Литература

1. Анциферов М.Б. Фарматека, 2012, **16**, 60.
2. Брель А.К., Тюренко И.Н., Лисина С.В., Куркин Д.В., Атапина Н.В., Будаева Ю.Н., Волотова Е.В. Патент 2731106 РФ, 2020.
3. Брель А.К., Тюренко И.Н., Лисина С.В., Куркин Д.В., Атапина Н.В., Будаева Ю.Н., Волотова Е.В. Патент 2730835 РФ, 2020.
4. Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н. ЖОрХ, 2021, **57(4)**, 517.
5. Brel A.K., Lisina S.V., Budaeva Yu.N. ChemChemTech., 2024, **67(3)**, 103.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛ-2-КАРБОКСАМИДА

Маренин И.Ю., Циуляну П., Щекотихин А.Е.

Кафедра органической химии, Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева, 125047, Москва, Миусская пл. д. 9, e-mail: iv.marenin@yandex.ru

Производные индол-2-карбоновой кислоты обладают широким спектром биологической активности и перспективны для разработки новых лекарственных средств [1]. В рамках исследования связи структура-активность синтезирован ряд новых производных индол-2-карбоксамида.

Исходная индол-2-карбоновая кислота **1** получена по методу Яппа-Клингемана с последующим гидролизом эфира [2]. Конденсацией кислоты **1** с аммиаком или эфирами аминокислот синтезированы индол-2-карбоксамиды **2-4** (рисунок 1). Снятие защитных групп с полученных эфиров **3, 4** привело к производным глицина **5, 6**. Конденсацией кислоты **1** с производными гидросиламина получены соответствующие производные индол-2-гидроксиамовой кислоты **7 - 9**.

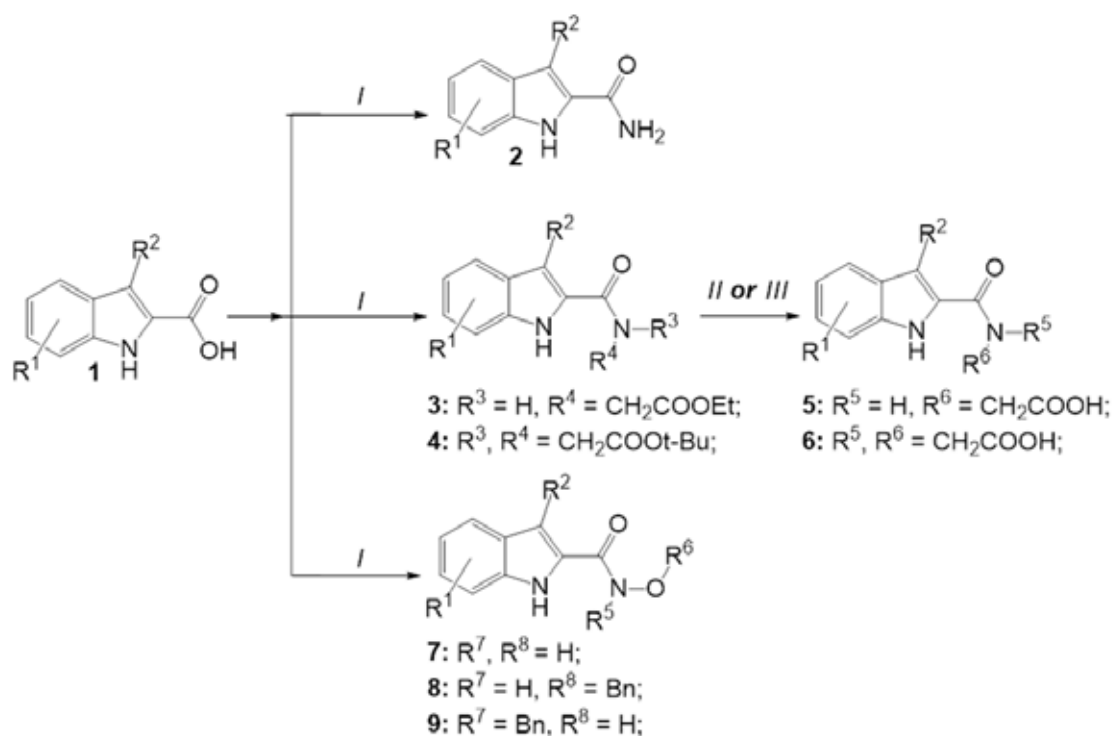


Рисунок 1. Схема синтеза производных индол-2-карбоновой кислоты:

I – амин (гидросиламин, аминокислота), PyBOP, DIPEA, ДМФА; II – ТГФ, EtOH, 2М NaOH (для **3**);
III – TFA, дихлорметан (для **4**).

Структура всех синтезированных соединений подтверждена спектральными методами (1H ЯМР, HRMS-ESI), а чистота (>90%) определена ВЭЖХ. Исследование биологических свойств полученных производных индол-2-карбоксамида позволило выявить ряд закономерностей в связи структура-активность.

Литература

- Narsimha S. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – V. 26. – №. 6. – P. 1639-1644.
- Pat. Appl. 2017093727 WO, C07D209/42. Inhibitors of metallo-beta-lactamases.

ТЕРМОДИНАМИКА ДЕНДРИМЕРОВ КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОСНОВА СОЗДАНИЯ НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНЫ

Маркин А.В.,^а Сологубов С.С.,^а Сармини Ю.А.,^а Смирнова Н.Н.,^а Музафаров А.М.^б

^а*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского, 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23
E-mail: markin@chem.unn.ru*

^б*Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук
(ИСПМ РАН), 117393, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 70*

Дендримеры представляют собой высокоупорядоченные макромолекулы с древообразной архитектурой. Большой интерес к дендримерам обусловлен их многофункциональностью и уникальными свойствами. Структурные особенности дендримеров позволяют использовать их в качестве высокочувствительных сенсоров для детекции белковых молекул (рис. 1), а благодаря высокой растворимости и биологической активности дендримеры способны выступать в роли молекулярных контейнеров, обеспечивая целевую доставку лекарственных препаратов.

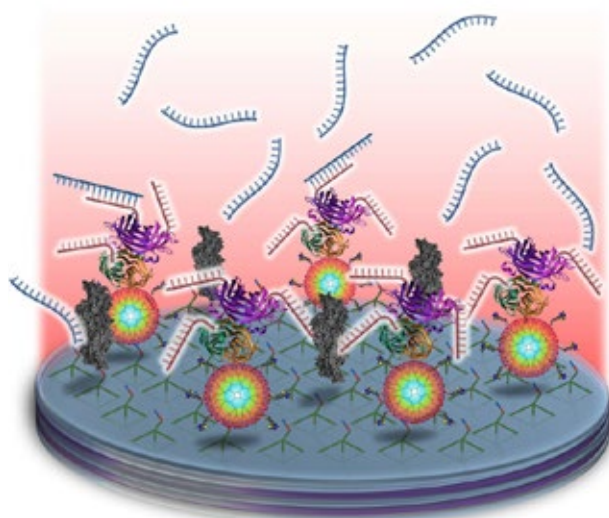


Рисунок 1. Схематическое изображение фотонно-кристаллического биосенсора на основе полиамидаминовых дендримеров

Для создания новых материалов на основе дендримерных молекул необходимы сведения об их термодинамических свойствах. В работе проведено комплексное исследование рядов кремнийорганических, полифениленовых и жидкокристаллических дендримеров методами прецизионной калориметрии и термического анализа. Определен массив фундаментальных термодинамических характеристик изученных соединений. Установленные зависимости «структура – свойство» являются научной основой для разработки технологий производства новых дендримерных материалов с широким спектром применения в медицинской химии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Госзадание FSWR-2023-0024) и стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов (СП-1369.2022.4).

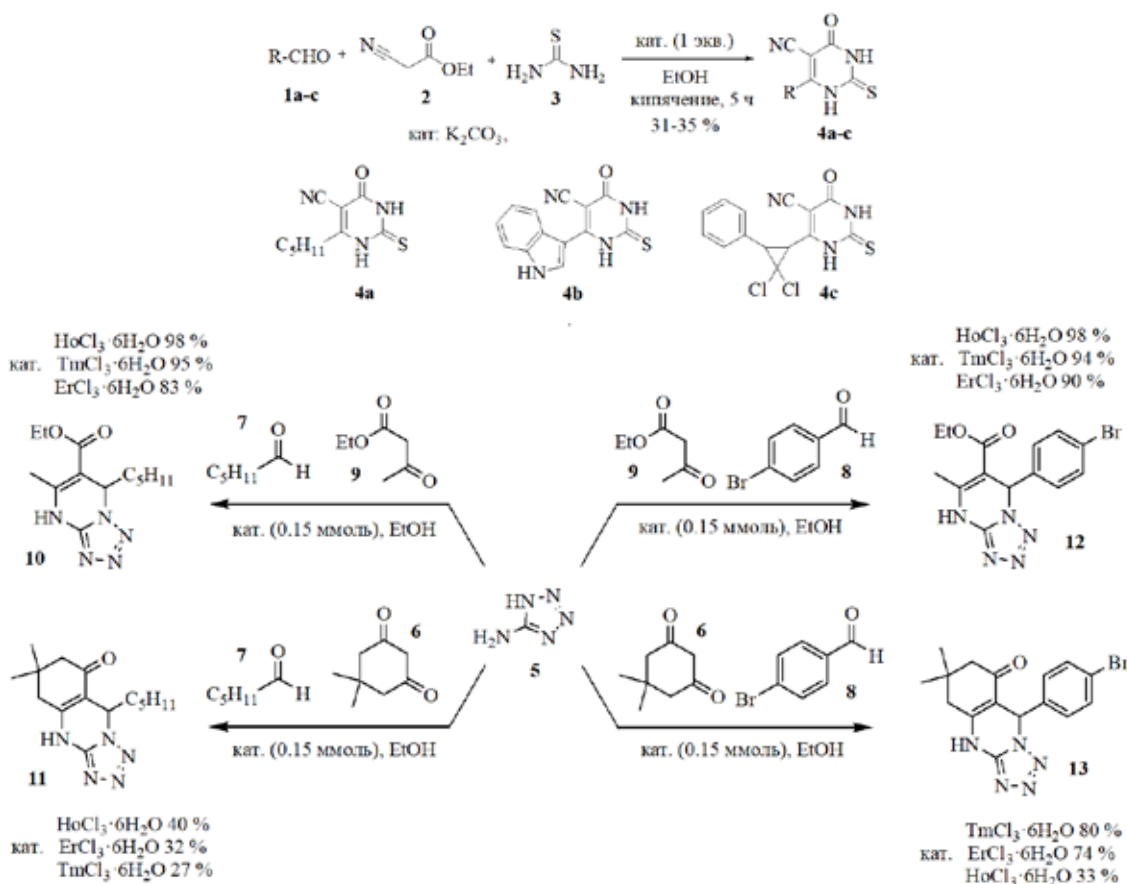
СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА МУЛЬТИКОМПОНЕНТНОЙ РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ И АНАЛИЗ ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ БИОАКТИВНОСТИ *IN SILICO*

Минеева И.В.,^{а,б} Гордунов Г.А.,^{а,б} Коротеев Г.Ю.^а

^аБелорусский государственный университет, химический факультет, 220030, Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 4

^бНИИ Физико-химических проблем, Белорусский Государственный Университет, 220006, Республика Беларусь, Минск, ул. Ленинградская, 14
e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Получены новые производные пириимидина на основе мультикомпонентной реакции Биджинелли и солей лантаноидного ряда как катализаторов данного превращения^{1,2}.



Анализ фармакологической активности проводили с помощью компьютерных технологий *in silico* на платформе PassOnline, SwissADME, ProTox-II и сервиса PerMM.

Литература

1. Минеева И.В., Фалетров Я.В., Старовойтова В.А., Шкуматов В.М. Ж. орг. химии, 2022, **58**, 248.
2. Минеева И.В., Фалетров Я.В., Старовойтова В.А., Шкуматов В.М. Ж. орг. химии, 2022, **58**, 686.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ, № гос.регистрации 20240340.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ ПРОТИВОАНЕМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Минзанова С.Т., Чекунков Е.В., Миронова Л.Г., Милуков В.А.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, 420088, Казань, ул. Академика Арбузова, 8
e-mail: minzanova@iopc.ru*

По данным ВОЗ, даже в развитых странах женщины детородного возраста и дети младшей возрастной группы страдают анемией. Социально-значимые заболевания, как онкология и туберкулез, также сопровождаются анемией. Недостаточно высокая биодоступность лекарственных препаратов на основе неорганических солей железа обуславливает необходимость повышения доз, что может привести к системным нарушениям в организме. В связи с поиском путей создания инновационных лекарственных средств пролонгированного действия внимание ученых привлекают процессы комплексообразования пектиновых полисахаридов [1].

Результат. Разработана экологически безопасная технология получения водорастворимых пектиновых металлокомплексов, перспективных для создания противоанемических лекарственных препаратов нового поколения с контролируемым высвобождением микро- и макроэлементов (Fe, Co, Cu, Ca). При этом биогенные металлы, участвующие в процессе кроветворения, вводятся в организм на основе пектинового полисахарида, оказывающего самостоятельно иммуномодулирующее, радиопротекторное и противовоспалительное действие. Полученные соединения малотоксичны (LD_{50} выше 5 г/кг), не оказывают раздражающего действия, водорастворимы и имеют пролонгированное действие. Все разработки защищены патентами РФ (№ 2219187, 2220981, 107525).

В рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» проведены доклинические исследования инновационного лекарственного средства ПГNaCaFe для лечения железодефицитной анемии, возникающей при недостаточном поступлении или плохой усвояемости железа, а также при кровопотерях [2]. Выраженное повышение числа эритроцитов и гематокрита наблюдается при введении лабораторным животным (самцы крыс линии Sprague Dawley) фармакологической композиции ПГ-NaCaFe/ПГ-NaFeCoCu при массовом соотношении, равном 9:1. Разработан проект фармстатьи на ПГNaCaFe и NaCaFe/ПГ-NaFeCoCu. Показано, что терапевтическая эффективность препаратов сопоставима с мировыми аналогами (Тотема, Сорбифер Дурулес и др.)

Таблица 1. Биохимические показатели крови крыс на 10 день применения препаратов

| Показатели крови | Интактная группа | Контроль (вода) | ПГNaCaFe, (0.66 мг/кг Fe) | Тотема, (0.66 мг/кг Fe) |
|---------------------------------------|------------------|-----------------|---------------------------|-------------------------|
| Железо общее, мкмоль/л | 32.51 ± 3.97 | 47.76 ± 2.45 | 48.10 ± 2.33 | 60.71 ± 10.67 |
| ОЖСС, мкмоль/л | 68.22 ± 3.93 | 95.76 ± 4.20 | 94.50 ± 6.19 | 108.87 ± 8.80 |
| ЛЖСС, мкмоль/л | 36.86 ± 6.30 | 48.00 ± 3.26 | 46.40 ± 7.04 | 48.16 ± 6.60 |
| Коэффициент насыщения трансферрина, % | 48.47 ± 6.62 | 50.10 ± 2.11 | 53.16 ± 5.63 | 54.17 ± 5.84 |

Литература

1. Minzanova S.T., Mironov V.F., Arkhipova D.M., Khabibullina A.V., Mironova L.G., Zakirova Y.M., Milyukov V.A., *Polymers*, 2018, **10(12)**, 1407; DOI: 10.3390/polym10121407.
2. Minzanova S.T., Khabibullina A.V., Arkhipova D.M., Mironova L.G., Vyshtakalyuk A.B., Kholin K.V., Zakirova Y.M., Zakirova G.Sh., Semenov E.I., Mironov V.F., Milyukov V.A. *BioNanoScience*, 2022, **12 (1)**, 170. DOI 10.1007/s12668-021-00879-6.

НОВЫЙ ТИП АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ГЕТЕРОМЕТАЛЛИЧЕСКИХ ПОЛИЯДЕРНЫХ МЕТАЛЛАКРАУНОВ ВИСМУТА

Муравьева М.С.,^{а,б} Забродина Г.С.,^б Каткова М.А.,^б Фомина И.Г.,^в Беккер О.Б.,^г Кетков С.Ю.^б

^аПриволжский исследовательский медицинский университет,
603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
e-mail: muraveva_m@pimunn.net

^бИнститут металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, Нижний Новгород

^вИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва

^гИнститут общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва

Туберкулез является одним из наиболее значимых социально обусловленных инфекционных заболеваний в мире [1]. В настоящее время для лечения используют такие препараты как пипразинамид, изониазид, рифампицин, этамбутол, левофлоксацин и др. В то же время, поиск препаратов с более высокой противотуберкулезной активностью является актуальной научной задачей. В данной работе было проведено исследование нового полиядерного Cu(II)-Bi(III) металлмакроциклического комплекса (МС) на основе лигандов пиразингидроксамовой кислоты. Особенностью строения синтезированных Cu(II)-Bi(III) металлкраунов является наличие плоского металлмакроцикла, состоящего из пяти ионов Cu(II), пяти пиразингидроксиматных лигандов и центрального иона Bi³⁺, координационно связанного с пятью оксимовыми атомами кислорода металлацикла. Необходимо отметить, что медь является эссенциальным микроэлементом, а висмут традиционно считается нетоксичным и используется в фармакологии уже довольно длительное время. Исследованный Cu(II)-Bi(III) металлкраун продемонстрировал высокую антимикобактериальную активность в отношении непатогенного и быстрорастущего близкого генетического родственника возбудителя туберкулеза – *Mycobacterium smegmatis* [2].

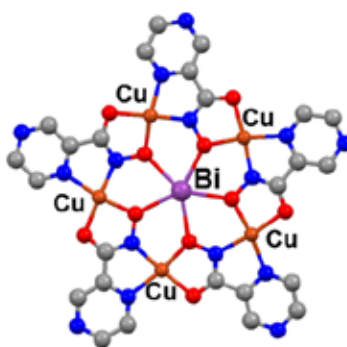


Рисунок 1. Структура $\text{Bi}(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})[15\text{-MC}_{\text{Cu(II)Pyzha}}\text{-5}](\text{NO}_3)_2(\text{MeOH})_3(\text{H}_2\text{O})_2$.

Таблица 1. Антимикобактериальная активность соединений против непатогенного *M. smegmatis*.

| Соединение | МИК, нмоль/диск | Диаметр зоны подавления роста, 24 ч | Диаметр зоны подавления роста, 72 ч |
|---------------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Рифампицин | 6 | 7.1±0.76 | 7.0±0.4 |
| Изониазид | 730 | 7.1±0.5 | 7.0±0.4 |
| МС [Cu(II)-Bi(III)] | 18.6 | 7.0±0.5 | 6.46±0.25 |

Литература

1. Global Tuberculosis Report 2022. World Health Organization 2022.
2. Katkova M.A., Zabrodina G.S., Zhigulin G.Yu. et.al, *Inorg. Chim. Acta*, 2024, **565**, 121976.

ПОВЫШЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ДОФАМИНА И СЕРОТОНИНА ПОЛУЧЕНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ПО АМИНОГРУППЕ И СИНТЕЗ МЕЧЕННЫХ ИЗОТОПАМИ ВОДОРОДА АНАЛОГОВ

**Нагаев И.Ю.,^а Шевченко В.П.,^а Дмитриев М.Э.,^б Головаш С.Р.,^б Бородачев А.В.,^б
Андреева Л.А.,^а Рагулин В.В.,^б Мясоедов Н.Ф.^а**

*^аНациональный исследовательский центр “Курчатовский институт”
(НИЦ “Курчатовский институт”), 123182, Москва, пл. Курчатова, 2
e-mail: ATRegister@mail.ru*

*^бИнститут физиологически активных веществ ФГБУН ФИЦ
проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФХВ РАН),
142432, Черноголовка Московской обл., Северный пр., 1*

Дефицит передачи сигналов биогенных аминов приводит к известным патологиям (болезни Паркинсона и депрессии). Использование дофамина и серотонина напрямую приводит к неспецифическим реакциям и различным побочным эффектам. Кроме того, серотонин, дофамин и их предшественники довольно нестабильны в кровотоке. Повысить устойчивость биогенных аминов можно ацилированием свободной аминогруппы. Установлено, что N-докозагексаеноилдофамин проявляет антиоксидантные свойства на моделях окислительного стресса, индуцированного H_2O_2 , оказывает дозозависимое защитное действие на культивируемые клетки-зерна мозжечка крысы. Другим примером реализации такого подхода является конденсация биогенных аминов с пролином или с пролинсодержащими пептидами. Синтезированы Z-Gly-Pro-DOPA, Z-Gly-Pro-5-HT, Вос-Gly-Pro-DOPA, Вос-Gly-Pro-5-HT, Вос-Pro-DOPA, Вос-Pro-5-HT и их дейтерированные и тритирированные аналоги. Конъюгаты оказались намного стабильнее в плазме крови, высвобождали биогенный амин после обработки внутриклеточной пролилолигопептидазой и влияли на пролиферацию клеток SH-SY5Y, VJ-5ta и A549 аналогично неконъюгированному дофамину или серотонину. Кроме работ, связанных с увеличением жизни биогенных аминов в живых организмах за счет их конденсации с пептидами, продолжаются работы с целью повышения устойчивости самих пептидов, введением в их молекулы фосфиновых фрагментов. Синтезированы Pro-(POOH)-Gly-DOPA и Pro-(POOH)-Gly-5-HT. В качестве исходного соединения взят CBz-Pro-(POOAd)-Gly. После получения CBz-Pro-(POOAd)-GlySu его конденсировали с дофамином и серотонином. Защитные группы снимали каталитическим гидрированием и обработкой трифторуксусной кислотой. Pro-(POOH)-Gly-DOPA и Pro-(POOH)-Gly-5-HT охарактеризованы методами ВЭЖХ и масс-спектрометрии. Интересные результаты получены при конденсации биогенных аминов с аналогом коэнзима Q.

Работа частично проведена в рамках государственного задания по плану НИОКР НИЦ “Курчатовский институт” и частично поддержана грантом РФФ 23-23-00158.

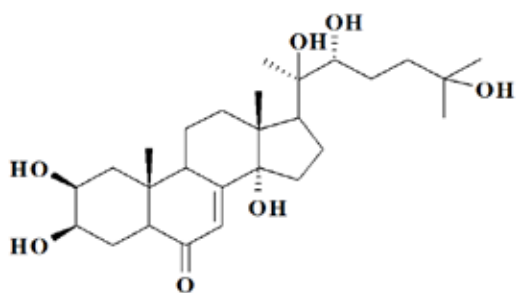
РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА В КАЧЕСТВЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

Обвинцева О.В.^а, Еримбетов К.Т.^б

^аВсероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных - филиал ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста, 249013, Калужская область, Боровский район, г. Боровск, пос. Институт
e-mail: obvintseva.olga@yandex.ru

^бРоссийский технологический университет МИРЭА, 119454, ЦФО, г. Москва, Проспект Вернадского, д. 78

Фитоэкдистероид - 20-гидроксиэкдизон, который выделяют из корней левзеи сафлоровидной, обладает множественностью фармакологических свойств. В частности, 20-гидроксиэкдизон свойством корректировать обмен веществ, в том числе при его нарушениях. 20-гидроксиэкдизон имеет характеристики: химическое название - 20-бета-гидроксиэкдистерон; эмпирическую формулу – $C_{27}H_{44}O_7$; молекулярную массу – 480,6. Температуру плавления – от 241 °С до 242 °С. Легко растворим в этаноле, метаноле, умеренно растворим в воде. Структурная формула приведена ниже.



В последние годы большой интерес у исследователей вызывает изучение молекул, воздействующих на метаболические звенья и которые могут активировать сигнальные пути, связанные с обменными процессами. Участие 20-гидроксиэкдизона в РІЗК пути активации серин-треониновой протеинкиназы В сопровождалось повышением активности белоксинтезирующей, креатинкиназной, лактатдегидрогеназной систем, развитием скелетно-мышечной ткани, увеличением ретенции белка за счет уменьшения его эндогенных потерь улучшением липидного профиля организма. Также было показано, что

20-гидроксиэкдизон обеспечивает защиту от оксидативного и нитрозативного стресса за счет повышения активности ферментов антиоксидантной системы первой линии, естественной резистентности и снижения процессов окисления липидов в организме. Ниже в таблице 1 представлены результаты исследования влияния 20-гидроксиэкдизона на обменные процессы в организме животных.

Таблица 1. Влияние 20-гидроксиэкдизона на показатели обмена веществ

| Показатели | Контроль | Опыт (3 мг/кг) |
|---|-----------|----------------|
| Супероксиддисмутаза, Ед/мл | 15,5±1,2 | 19,7±1,0** |
| Каталаза, Ед/мл | 60,3±1,9 | 68,8±2,4** |
| Малоновый диальдегид, мкмоль/л | 8,2 ± 0,3 | 6,8 ± 0,3** |
| Бактерицидная активность сыворотки крови, % | 57,3±2,2 | 64,7±1,9* |
| Лизоцимная активность сыворотки крови, мкг/мл | 46,3±1,7 | 52,8±2,1* |
| Скорость отложения белков, (г азота/кг МТ ^{0,75} /сутки) | 0,92±0,03 | 1,03±0,02** |
| Эндогенный азот мочи (г азота/кг МТ ^{0,75} /сутки) | 0,71±0,05 | 0,48±0,06** |

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ *** $p \leq 0,001$ по критерию U при сравнении с контролем

Обоснованием для практического применения 20-гидроксиэкдизона в качестве метаболического средства является его физиологическая безопасность.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перера., испр. и доп. – М.: Новая волна. 2020. – 1216 с.

ИЗУЧЕНИЕ СПОСОБНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОФЕНОЛА И АМИНОКИСЛОТ РЕГУЛИРОВАТЬ УРОВЕНЬ АКТИВНЫХ ФОРМ АЗОТА *IN VITRO*

Овсянникова Е.М.^а, Бурко А.А.^а, Ксендзова Г.А.^б, Сорокин В.Л.^а, Юркова И.Л.^{а,б}

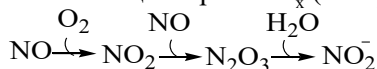
^аБелорусский государственный университет,
220030, Минск, пр. Независимости 4, Республика Беларусь

^бНаучно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета, 220030, Минск, ул. Ленинградская 14, Республика Беларусь
e-mail: che.ovsyanniEM@bsu.by

Оксид азота (II) ·NO и его активные формы (·NO₂, N₂O₃, ONOO⁻) могут опосредовать развитие нитрозативного стресса и, следовательно, различных патологий [1]. При этом механизмы антиоксидантной защиты от патологического действия NO на молекулярном уровне остаются до конца непонятыми.

Целью данного исследования является изучение способности синтезированных производных стерически затрудненных 2-аминофенолов (АФ), а также производных аминокислот (АА) и их комплексов с ионами металлов (карнозин, глицил-глицин, ацетилцистеин (АЦЦ) и др.) регулировать уровень активных форм азота NO_x (·NO, ·NO₂, N₂O₃) *in vitro*.

Оценка активности соединений базировалась на использовании химического источника NO_x (нитропруссид натрия, аэробная водная среда, рН 7,4), колориметрическом определении нитрит-аниона, устойчивого метаболита ·NO, с помощью модифицированного реактива Грисса, и методе конкурентных реакций. Эффективность используемой методики оценивали по известным акцепторам NO_x (NaN₃, пиперазин, дофамин, H₂O₂ и др.).



NO_x-активность АФ снижалась в следующем ряду: 2-амино-4,6-ди-*трет*-бутилфенол (IC₅₀ 0,12 мМ) > тролокс (IC₅₀ 0,19 мМ) > 2-амино-4,6-ди-изопропилфенол > N-(3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксифенил)ацетамид > 2-анилино-4,6-ди-*трет*-бутилфенол > N-(2-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилфенил)-4-метилбензолсульфонамид; при этом метилирование трех последних соединений по фенольной группе нивелировало ее. АА и их производные по способности регулировать уровень NO_x располагались следующим образом: АЦЦ (IC₅₀ 6,5 мМ) > 2-меркаптоэтанол > Кар (IC₅₀ 39,0 мМ) > Гис (IC₅₀ 62,5 мМ) ≥ Гли-Гли > = β-Ала = Гли.

2-Амино-4,6-ди-*трет*-бутилфенол и его N-замещенные производные, проявляющие противовирусную активность *in vitro* и *in vivo* [2], могут быть эффективными акцепторами АФА.

Литература

- Ridnour L.A., Thomas D.D., Mancardi D., Espey M.G., Miranda K.M., Paolucci N., Feelisch M., Fukuto J., Wink D.A. *Biol. Chem.*, 2004, **385**, 1.
- Shadyro O.I., Ksendzova G.A., Polozov G.I., Sorokin V.L., Boreko E.I., Savinova O.V., Dubovik B.V., Bizunok N.A. *BMCL*, 2008, **18**, 2420.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ Республики Беларусь (проект 2.2.03.04), Министерства образования РБ (грант 809/46).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ С ИТТЕРБИЕВЫМ КОМПЛЕКСОМ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Орлова Е.В.¹, Румянцева В.Д.^{2,3}, Шилов И.П.³

¹ПМГМУ им. И.М. Сеченова,

²РТУ МИРЭА,

³ФирЭ РАН им. В.А. Котельникова

Введение. Неуклонный рост злокачественных новообразований в популяции и высокая онконастороженность пациентов делает необходимым введение в клиническую практику эффективных неинвазивных методов ранней диагностики, одним из которых может стать метод люминисцентной флюориметрии после 30-минутной экспозиции геля на основе иттербиевого комплекса дикалиевой соли 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX (Уь-ДМДП).

Цель - разработка методики использования онкофлуориметра в сочетании с гелем на основе Тизоля и иттербиевого комплекса порфирина при ранней диагностике злокачественных меланоцитарных и немеланоцитарных опухолей кожи.

Материалы и методы. В данном исследовании изучались пигментные новообразования кожи у 54 пациентов в возрасте от 30 до 70 лет, разделенных на две группы по 27 человек. Группа 1 - пациенты с доброкачественными новообразованиями по результатам дерматоскопии при первичном осмотре. Группа 2 - злокачественные новообразования (меланома, базалиома) по результатам дерматоскопии. Проводился сравнительный анализ дерматоскопической картины, данных флюориметрии и результатов гистологической картины.

Результаты.

По результатам у 78% пациентов с гистологически подтвержденными злокачественными новообразованиями наиболее показательная интенсивность свечения находилась в диапазоне от 120 до 192 мВ, в отличие от диапазона 25-97 мВ при доброкачественных образованиях. Подгрупповой анализ злокачественных образований выявил, что при наличии меланомы уровень сигнала был в 2,5 раза выше, чем при базалиоме, что может косвенно свидетельствовать о более активной пролиферации меланоцитарной опухоли.

Выводы.

Безопасность и эффективность метода может быть использована в скрининговой клинической практике. Полученные в результате исследования данные могут быть использованы для формирования программного обеспечения с использованием искусственного интеллекта.

ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПЛАЗМЫ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ПРИСУТСТВИИ АНТИОКСИДАНТОВ

Половинкина М.А.,^а Осипова В.П.,^а Колумбет А.Д.,^б Берберова Н.Т.,^б Дикарева Л.В.^а

*Южный научный центр Российской академии наук,
344006, Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41,
e-mail: m.hahaleva@astu.org*

^б*Астраханский государственный технический университет, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 16*

^а*Астраханский государственный медицинский университет, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121*

В настоящее время существует множество методов оценки антиоксидантной активности, однако до сих пор нельзя выбрать единственно подходящий метод, гарантирующий эффективность действия соединений. В связи с этим, остаётся актуальным поиск и разработка достоверных методов первичного скрининга с применением новых модельных систем. Предпочтение отдается биологическим системам, позволяющим имитировать биохимические процессы *in vivo*. Плазма крови является сложной биологической системой, содержащей множество компонентов различной природы, в том числе с антиоксидантной активностью, и представляет собой значимый диагностический материал. В работе изучена возможность применения плазмы крови в качестве модельной системы *in vitro*. Исследована радикал-перехватывающая активность плазмы крови здоровых пациентов без добавки и в присутствии известных гидрофильных (аскорбиновая кислота, тролокс, галловая кислота) и липофильных (α -токоферол, 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол) антиоксидантов в отношении синтетических ДФПГ-радикала, катион-радикала АВТС⁺ и природного радикала оксида азота NO[•], генерированного в растворе нитропруссиды натрия. Определение базового антиоксидантного статуса плазмы крови без добавок соединений показало наибольшую активность в отношении ДФПГ-радикала и NO[•] (29 и 33% инг.), наименьшая – в реакции с АВТС⁺ (11% инг.). Без плазмы крови в ДФПГ- и АВТС⁺-тестах большей антирадикальной активностью обладает галловая кислота (73% и 76% инг.), наименьшей – α -токоферол (47% и 16% инг.). В отношении NO[•] для всех соединений отмечена промотирующая активность без плазмы крови, за исключением аскорбиновой кислоты, проявляющей наибольшую антирадикальную активность в данной тест-системе (33% инг.). При добавлении плазмы крови перехватывающая активность соединений в отношении ДФПГ-радикала снижается до базового уровня (21-44% инг.). Наибольшее снижение установлено для галловой кислоты с 73 до 8.5% и тролокса с 70.5 до 13.5%. В отношении АВТС⁺ также наблюдается снижение антирадикальной активности в 1.5-6 раз, наибольшее в присутствии тролокса, с 59 до 10% инг. Для всех соединений в присутствии плазмы крови показана инверсия промотирующего действия и повышение радикал-перехватывающей активности в отношении NO[•], за исключением аскорбиновой кислоты, активность которой сохраняется, как и без добавки биопрепарата. Отмечается отсутствие синергизма антиоксидантного действия соединений с плазмой крови, при этом наблюдается снижение базового антиоксидантного статуса плазмы в ДФПГ- и АВТС⁺-тестах и, наоборот, повышение активности в отношении NO[•]. Проведенная оценка антирадикальной активности реперных антиоксидантов с использованием плазмы крови показывает возможность ее применения в качестве информативной модельной системы для выявления антиоксидантных свойств новых органических соединений *in vitro*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-13-00201.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ И УСТАНОВЛЕНИЕ РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ АТАЛУРЕНА И СЕЛЕКСИПАГА МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Попова Ю.С.,^а Коробкина М.П.,^а Пушкин С.В.,^а Иванов Р.А.^а

*«АНОО ВО «Университет Сириус»,
354340, Краснодарский край, п.г.т. Сириус, Олимпийский пр-кт, д. 1,
e-mail: popova.ys@talantiuspeh.ru*

В рамках подготовки методик контроля качества активных фармацевтических субстанций (АФС) аталурен и селексипаг при создании новых технологий синтеза АФС для дальнейшего производства орфанных препаратов на основе малых молекул были разработаны аналитические методики для количественного определения действующего вещества методом ВЭЖХ-УФ.

Для достижения оптимальных значений параметров пригодности хроматографической системы были изучены литературные данные, в процессе апробации подобрана хроматографическая колонка *InfinityLab Poroshell 120 EC-C18*, которая характеризуется хорошей эффективностью, селективностью и стабильностью. Работоспособность методик охарактеризована параметрами пика основного вещества (фактор асимметрии, число теоретических тарелок, относительное стандартное отклонение), которые учитывают основные требования ГФ РФ¹. Для установления критерия «разрешение» при оценке пригодности хроматографической системы были проведены и подобраны стресс-испытания АФС, с последующим препаративным выделением необходимой примеси и установлением структуры методом ядерного магнитного резонанса. Проведена квалификация разработанных методик с подтверждением специфичности, прецизионности и линейности. Это показывает, что разработанные аналитические методики соответствуют требованиям современного хроматографического анализа.

Преимуществом методик является аналитический диапазон: от 1,0 % до 150,0 % от рабочей концентрации, позволяющий в дальнейшем использовать методики как для исследования кинетики растворения субстанций, так и для определения предельно допустимых уровней загрязнений производственного оборудования. В свою очередь стационарная и подвижная фазы в методиках для аталурена и селексипага абсолютно идентичны и подходят для решения различных задач фармацевтического производства, что повышает производительность субстанций.

Литература

1. ГФ РФ ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23-90-04000.

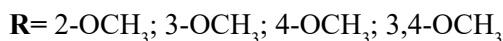
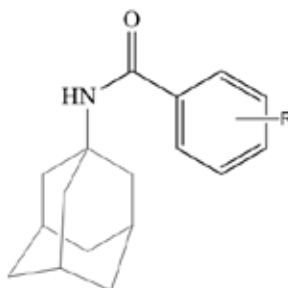
СИНТЕЗ АМИДОВ МЕТОКСИСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ С ФРАГМЕНТОМ АДАМАНТАН-1-АМИНА

Похлебин А.А., Брель А.К., Дьячков С.И.

*Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов 1,
spohlebin12340@mail.ru*

Адамантан-1-амин используется в качестве противовирусного и антипаркинсонического дофаминергического препарата. Известно, что производные адамантана проявили противоопухолевую [1] и антитромбическую [2] активности. Учитывая высокий потенциал биологической активности фрагмента адамантан-1-амина, можно ожидать проявление активности у новых производных.

Осуществлён синтез N-метоксисбензоил производных адамантан-1-амина по реакции Шоттена-Баумана в две стадии без выделения полученного ацилхлорида (однореакторный многокомпонентный синтез) в оптимальных условиях. Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Получен ряд соединений данной структуры:



Проведен анализ потенциальной биологической активности синтезированных соединений с помощью нахождения связи структура-активность в программе PASS Online. С высокой вероятностью ($P_a > 0,7$) все синтезированные соединения могут проявлять антиишемические свойства. С вероятностью $P_a > 0.8$ соединение с метокси-группой в 4 положении проявляет антифобическую активность.

Литература.

1. Turk-Erbul B., Karaman E.F., Duran G.N., Ozbil M., Ozden S., Goktas F./ Synthesis, in vitro cytotoxic and apoptotic effects, and molecular docking study of novel adamantane derivatives. // Archiv der Pharmazie. -2021. – Vol. 354 – PP. 2000256..
2. Корнева А. К., Ермохин В. А., Клёнова Н. А./ Влияние производных адамантана на серотонин индуцируемую агрегацию тромбоцитов человека in vitro. // Известия ПГУ им. В.Г. Белинского, 2008, 10, 185-190.

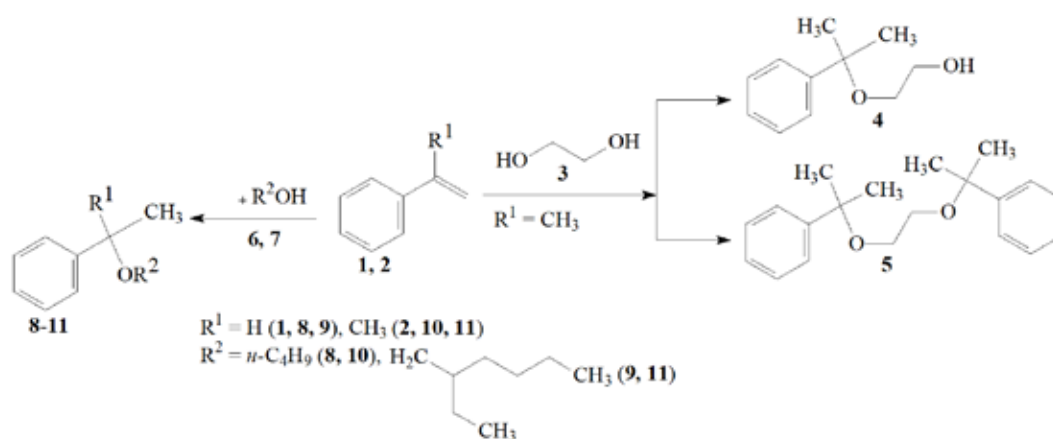
ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БЕНЗИЛОВЫХ ЭФИРОВ

Раскильдина Г.З., Мусин А.И., Борисова Ю.Г., Ишметова Д.В.

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
Российская Федерация, 450064, г. Уфа, Космонавтов, 1;
e-mail: graskildina444@mail.ru

Ранее нами было установлено [1], что соединения, содержащие в своем строении эфирный, ацетальный или гем-дихлорциклопропановый фрагменты, влияют на показатели агрегации тромбоцитов и плазменного звена гемостаза. Продолжая изучение биологической активности подобных структур, представляло интерес определить их цитотоксическую активность.

Присоединением к алкенам **1, 2** спиртов различного строения **3, 6, 7** на цеолите HY по известной методике [2] были синтезированы простые эфиры **4, 5, 8-11**.



Исследование цитотоксических свойств продуктов **4, 5, 8-11** осуществляли путем анализа их влияния на жизнеспособность клеток линии НЕК293 (условно-нормальные эмбриональные клетки почки человека), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы человека), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека), Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия человека), ТНР-1 (моноцитарный лейкоз человека) с помощью витального красителя PrestoBlue® in vitro. Клетки инкубировали с соединениями в концентрации 1, 10 и 100 мкМ в течение 48 часов. Обнаружено, что данные соединения в диапазоне концентраций 1-100 мкМ не влияют на метаболическую активность исследованных клеточных линий. Таким образом, синтезированные вещества не обладают непосредственным цитотоксическим эффектом.

Литература

- Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Нурланова С.Н., Баширов И.И., Фахретдинова А.К., Пурыгин П.П., Злотский С.С., Зарубин Ю.П. *Бутлеровские сообщения*, 2022, **70**, 5, 86-91.
- Раскильдина Г.З., Григорьева Н.Г., Кутепов Б.И., Казакова А.Н., Михайлова Н.Н., Злотский С.С., Красуцкий П.А. *Башкирский химический журнал*. 2012, **19**, 3, 101-105.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России в сфере научной деятельности, номер для публикаций FEUR-2022-0007 «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики».

СКРИНИНГ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, ОДНОВРЕМЕННО ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ И АНТИВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Рогожин Е.А.^{a, b}, Барашкова А.С.^{a, b}, Колпакова Е.С.^c, Козловская Л.И.^c

^aГНЦ ФГБУН Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

^bВсероссийский научно-исследовательский институт защиты растений, 196608, Санкт-Петербург-Пушкин, ш. Подбельского, 3

^cФедеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН, 108819, Москва, домовладение 8, корпус 1, Института Полиомиелита

Хорошо известно, что растения являются неисчерпаемым источником биологически активных соединений с разнообразной биологической активностью, среди которых преимущественно преобладают вторичные метаболиты. При этом отдельное внимание необходимо уделить и макромолекулам, например, белкам и пептидам, которые во многих случаях определяют проявление того или иного терапевтического эффекта. В рамках представленной работы был осуществлен скрининг спектра видов лекарственных растений на наличие антифунгальных и противовирусных свойств в экспериментах *in vitro*. Так, для исследования были взяты следующие виды растений: одуванчик лекарственный (*Taraxacum officinale*, цветы), укроп пахучий (*Anethum graveolens*, плоды), ферула джунгарская (*Ferula spongarrica*, корни), радиола розовая (*Rhodiola rosea*, надземная часть), дуб вязолистный (*Quercus robur*, кора), нигелла посевная (*Nigella sativa*, семена) и таволга вязолистная (*Felipendula ulmaria*, семена). Из данного сырья получали концентраты вторичных метаболитов путем последовательной экстракции органическими растворителями по мере увеличения степени их полярности (гексан, этилацетат, бутанол-1, ацетон). Также отдельно готовили белково-пептидные фракции согласно протоколу, описанному ранее [1]. Антифунгальное действие экстрактов по отношению к *Aspergillus niger* и *Candida albicans* оценивали методом диффузии в агар, а противовирусное против вирусов SARS-CoV-2 (штамм ПИК35) и Чикугунья (штамм Nic) - по их способности подавлять вирус-индуцированное цитопатическое действие [2]. Так, наиболее выраженное комбинированное (бифункциональное) действие было показано для таких растений как таволга (*F. ulmaria*), нигелла (*N. sativa*) и дуб (*Q. robur*) в диапазоне действующих концентраций на уровне МИК менее 100 мкг/мл.

Экстракты, продемонстрировавшие высокие значения ингибирующего действия одновременно по отношению к грибным и вирусным патогенам, представляют интерес для создания на их основе новых противомикробных и противовирусных лекарственных препаратов широкого спектра действия.

Литература

1. Barashkova A.S., Rogozhin E.A. *BMC Plant Methods*, 2020, **16**, 143.
2. Колпакова Е.С., Карпова Е.В., Барашкова А.С., Рогожин Е.А., Козловская Л.И. VIII Научно-практическая конференция молодых ученых биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов в рамках Площадки открытых коммуникаций *OpenBio*, 2021, Екатеринбург, 208.

КИНЕТИКА РЕАКЦИИ НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА – ДОНОРА NO, С БИОЛОГИЧЕСКИМ МАКРОЭРГОМ

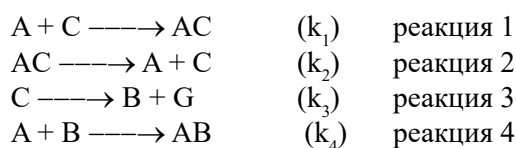
Саратовских Е.А., Куликова А.А., Психа Б.Л., Санина Н.А.

ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии Российской Академии Наук, 142432, Московская обл., Черноголовка, пр. Семёнова 1,
e-mail: easar@icp.ac.ru

Предметом исследования является биядерный катионный комплекс состава $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4]\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ с пенициламиновыми лигандами (ПЕН), представитель семейства доноров оксида азота (NO), перспективных для NO-терапии опухолевых заболеваний. Макроэрг фосфоенолпировиноградная кислота (ФЕП) играет важную роль в гликолизе являясь предшественником АТФ, и поведение ФЕП в метаболизме раковых клеток, которые обладают ускоренным темпом гликолиза по сравнению с нормальными клетками является определяющим.

Исследование взаимодействия ФЕП с ПЕН проведено масс-спектрометрией (МС), УФ- и ЯМР спектроскопией. За скоростью реакции следили по изменению в МС концентрации ФЕП в водном растворе по полосе m/z 167 на LCMS 2020, «Shimadzu», Япония, без разделения на колонке, ESI, ацетонитрил/вода, объём впрыска 10-50 мкл, отрицательно заряженные ионы.

Получены зависимости интенсивности пика ФЕП в МС от времени при различных концентрациях ПЕН, рис. 1. Качественный вид кинетических кривых свидетельствует о сложном механизме исследуемой реакции. В первом приближении кинетическая модель этого процесса может быть представлена следующей схемой реакций:

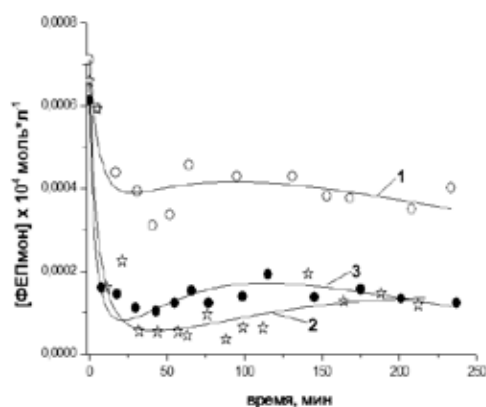


здесь А – молекула ФЕП, С – нитрозильный комплекс ПЕН.

В соответствии со схемой реакций ФЕП взаимодействует с ПЕН с образованием продукта АС. Реакция обратимая, соответствующие константы скорости k_1, k_2 . В процессе реакции ПЕН подвергается самопроизвольному разрушению с образованием продуктов В и G (реакция 3). Продукты этого разложения могут также взаимодействовать с ФЕП (реакция 4). Определены константы скорости отдельных стадий.

Таблица 3. Константы скорости реакций взаимодействия ФЕП с комплексом ПЕН

| № п/п | $[\text{ФЕП}]_0$ моль·л ⁻¹ | $[\text{ПЕН}]_0$ моль·л ⁻¹ | k_1 л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹ | k_2 с ⁻¹ | k_3 с ⁻¹ | k_4 л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹ |
|-------|--|--|--|--------------------------|--------------------------|--|
| 1 | $9.5 \cdot 10^{-4}$ | $9.7 \cdot 10^{-4}$ | 1.5 | $2.2 \cdot 10^{-4}$ | $1.2 \cdot 10^{-3}$ | $9.0 \cdot 10^{-2}$ |
| 2 | $9.3 \cdot 10^{-4}$ | $20.4 \cdot 10^{-4}$ | 1.5 | $0.7 \cdot 10^{-4}$ | $0.45 \cdot 10^{-3}$ | $8.0 \cdot 10^{-2}$ |
| 3 | $8.8 \cdot 10^{-4}$ | $30.0 \cdot 10^{-4}$ | 1.5 | $1.8 \cdot 10^{-4}$ | $1.0 \cdot 10^{-3}$ | $8.5 \cdot 10^{-2}$ |



Предложенная кинетическая модель удовлетворительно описывает экспериментальные данные, рис. 1.

Рисунок 1. Кинетические кривые расходования ФЕП при взаимодействии с ПЕН. Точки – экспериментальные значения; сплошные линии – расчётные кривые.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (государственное задание № 124020500019-2).

ГИДРОКСИАПАТИТ, КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РАДИОНУКЛИДОВ РУТЕНИЯ

Северин А.В., Орлова М.А., Ярышев В.Ю.

*Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
E-mail: severin@radio.chem.msu.ru*

Ядерную медицину невозможно развивать без расширения спектра применяемых в ней радионуклидов, причем как для диагностики, так и для терапии. В последнее время использование набора относительно короткоживущих изотопов рутения является перспективным направлением. Например, для диагностики, а именно для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) может быть использован ^{97}Ru , а в терапии - изотопы ^{103}Ru и ^{106}Ru . Необходимо развивать также и способы доставки медицинского радионуклида в организм. Одним из возможных носителей предлагается использовать гидроксиапатит (ГАП) – основной неорганический матрикс костной ткани человека и животных, обладающий практически полной биосовместимостью с человеческим организмом, а в наносостоянии – также и биологической активностью, что предопределило его широчайшее применение в медицинской практике. ГАП уже неоднократно рассматривали в качестве платформы-носителя диагностических, и терапевтических радионуклидов, в частности, ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{90}Y , $^{69\text{m}}\text{Zn}$, $^{64,67}\text{Cu}$, ^{213}Bi , ^{89}Zr и др.

При создании подобных радиофармпрепаратов (РФП) необходимо решить ряд проблем. Они связаны с особенностями химии рутения, который в растворенном виде существует только в сильноокислых средах, что провоцирует высокую десорбцию. В данной работе основное внимание уделено сокристаллизационному связыванию ионов рутения с ГАП. При этом удалось выявить особенности морфологии и структуры формирующегося композита в зависимости от стадии формирования самого ГАП. Показано, что допирующие ионы рутения (III) в основном влияют на степень агрегации первичных наночастиц ГАП-Ru. Наблюдался факт образования индивидуальных нитевидных наночастиц ГАП-Ru в случае, когда Ru вводили на финальной стадии образования ГАП, при этом собственной фазы рутения не происходило и ионы Ru(III) распределялись преимущественно равномерно по поверхности наночастиц. Дополнительно были синтезированы образцы ГАП-Ru, в которых количество допирующего иона увеличено в 3 и 6 раз, соответственно, по сравнению с исходным соотношением для определения концентрационных границ возможного образования собственной фазы рутения.

Очевидно, что такой сокристаллизационный способ создания комплекса ГАП-Ru имеет заметные преимущества над сорбционным и его можно рекомендовать как наиболее перспективный при разработке РФП на основе ГАП и радионуклидов рутения для ядерной медицины. Параллельно были проведены исследования возможности включения в состав данного препарата молекул-линкеров и терапевтических агентов химической природы для придания большей универсальности потенциальному РФП.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И РАСЧЕТНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ЛИПОФИЛЬНОСТИ ДЛЯ АНТИКОАГУЛЯНТНЫХ СУБСТАНЦИЙ ИНДАНДИОНОВОГО И КУМАРИНОВОГО РЯДОВ

Сергеенкова А.А., Акулинин П.В., Кочетов А.Н., Носикова Л.А.,
Кудряшова З.А., Цивадзе А.Ю.

*МИРЭА-Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 117571, проспект Вернадского. 86,
e-mail: alinenok1998@mail.ru*

При разработке новых антикоагулянтов крови полезна предварительная оценка их свойств, ключевым из которых является липофильность, позволяющая сделать вывод о кумуляции в организме теплокровных. С медицинской точки зрения лучшими являются препараты с низкой липофильностью, в то время как вещества с высокой липофильностью применяются для дератизации.

Экспериментальными показателями липофильности являются время удержания в ОФ ВЭЖХ и коэффициент распределения вещества в водно-органической фазе (октанол:вода). Данные характеристики при сопоставлении не дают однозначной интерпретации в оценке липофильности одних и тех же субстанций.

Дополнительной оценкой липофильности служит дипольный момент, вычисленный в рамках настоящей работы для некоторых известных антикоагулянтов квантово-химическими методами. Расчёты проведены в квантово-химических пакетах «HyperChem 10.0.8» - полуэмпирическими методами (AM1, RM1, PM3) и «PRIRODA» [1] методом DFT/PBE/L1 с предварительной геометрической оптимизацией. Результаты расчётов приведены в табл. 1.

Табл. 1. Дипольные моменты (Дебай) для выбранных соединений.

| Производное [CAS Number] | AM1 | RM1 | PM3 | DFT | t _{уд.} мин (ОФ ВЭЖХ) |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------------------------------|
| D Дифацинон [82-66-6] | 1.189 | 4.966 | 1.327 | 1.824 | 33.30 |
| X Хлорофацинон [3691-35-8] | 2.090 | 3.531 | 1.643 | 3.155 | 42.20 |
| A Аценокумарин [152-72-7] | 7.806 | 6.415 | 7.692 | 9.473 | 9.69 |
| W Варфарин [81-81-2] | 4.597 | 4.419 | 1.781 | 5.494 | 10.40 |
| C Циклокумарол [518-20-7] | 5.240 | 5.247 | 5.480 | 5.512 | 14.30 |
| K Куматетралил [5836-29-3] | 5.566 | 3.764 | 3.630 | 3.340 | 13.40 |
| Df Дифенакум [56073-07-5] | 3.718 | 3.792 | 3.677 | - | 47.20 |

Результаты показывают, что наименее полярен **D**, в то время как наибольший дипольный момент, по-видимому, за счёт наличия нитрогруппы, демонстрирует вещество **A**. В целом корреляции внутри трех групп субстанций (**DX**; **AWC**; **KDf**) просматриваются между временем удерживания и значениями дипольного момента, рассчитанными разными методами (выбиваются **A**, **X** – переоценка вкладов NO₂ и Cl – групп соответственно).

Литература

1. Laikov D. N., Ustynyuk Yu. A. Russian Chemical Bulletin, 2005, 54(3), 820-826.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ С ЛЕЙЦИНОМ

Сидоренко П.В., Брель А.К.

*ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России,
400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1
e-mail: polina.sidorenko96@gmail.com*

Производные гидроксibenзойных кислот проявляют различные виды фармакологических эффектов: противовоспалительный, спазмолитический, желчегонный, седативный и антибактериальный². Поэтому представители этого класса интересны для синтеза на их основе новых фармакологически активных производных, а именно конъюгатов с аминокислотами. Лейцин относится к незаменимым аминокислотам с разветвленной алифатической цепью, он стимулирует биосинтез белка, повышает сопротивляемость организма физическим нагрузкам, способствует заживлению ран и стимулирует выработку инсулина³.

Реализован синтез амидов 2-,3-,4-гидроксibenзойных и 2-,3-,4-метоксibenзойных кислот с лейцином. Получены водорастворимые натриевые, калиевые и литиевые соли целевых соединений. Осуществлена реакция Шоттена-Баумана: на первой стадии получали хлорангидриды гидрокси- и метоксibenзойных кислот, в качестве хлорирующего агента применяли оксалилхлорид, процесс вели при нагревании не более 60°C в присутствии каталитического количества ДМФА (при молярном соотношении кислота : оксалилхлорид : ДМФА 1:1.2:0.07) без использования растворителей в течение двух часов^{1,4}. Полученный хлорангидрид прикапывали к водно-щелочному раствору лейцина на ледяной бане, реакцию смесь перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре. На завершающем этапе амиды получали путем подкисления смеси концентрированной соляной кислотой, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром. Все структуры синтезированных соединений были подтверждены современными физико-химическими методами исследования, ПМР- и ЯМР C13 – спектрами, ТСХ.

Проведен прогноз фармакологической активности с привлечением ресурса Pass online. Вероятно, что производные могут проявлять некоторые виды нейролептической ($P_a=0,892 - 0,922$) активности, обладать фибринолитическими ($P_a=0,720 - 0,723$) и диуретическими свойствами ($P_a=0,753 - 0,810$).

Литература

1. Brel, A. K. N-salicyloyl amides and THEIR salts: synthesis, biological activity and toxicity / A. K. Brel, S. V. Lisina, Yu. N. Budaeva // ChemChemTech. – 2024. – Vol. 67, No. 3. – P. 103-110.
2. Сидоренко, П. В. Получение амидов гидрокси- и метоксibenзойных кислот с метионином / П. В. Сидоренко // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Сборник статей 81-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 19–21 апреля 2023 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2023. – С. 296.
3. Holeček, M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. Nutr Metab (Lond) 15, 33 (2018).
4. Брель, А.К., Лисина, С.В., Будаева, Ю.Н. Пат. 2570646 (2014). РФ // Б.И. – 2015. – №34.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛЬБУМИНА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ МОЛЕКУЛАМИ И ИХ КОМБИНАЦИЯМИ: ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНА В РЕГУЛЯЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ КОМПЛЕКСОВ

Скuredина А.А., Кудряшова Е.В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова Химический факультет,
Москва, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы 1, стр.3,
e-mail: anna.skuredina@yandex.ru

Разработка систем доставки лекарственных препаратов (ЛП) сопряжена с исследованиями взаимодействия данных супрамолекулярных структур с биологическими макромолекулами [1]. При внутривенном введении лекарственной формы особенно важно установить влияние системы доставки на эффективность и механизм связывания ЛП с основным белком плазмы крови человека – человеческим сывороточным альбумином (ЧСА). В связи с распространением резистентности микроорганизмов для терапии ряда инфекционных заболеваний бактериального происхождения предлагается использовать комбинации лекарственных молекул. Для лечения заболеваний дыхательных путей, в том числе и пневмонии, возникшей на фоне коронавирусной инфекции, используется фторхинолон левофлоксацин (ЛФ) и карбапенем меропенем (МП). В данной работе исследовано влияние формирования нековалентных комплексов ЛФ и МП с метил- β -циклодекстрином (МЦД) на эффективность связывания ЛП с ЧСА методом флуоресцентной спектроскопии.

Согласно значениям констант Штерна-Фольмера ($K_{шт}$) ЛП обуславливает значительное тушение флуоресценции ЧСА (Табл. 1). При этом по-видимому ЛФ, как более гидрофобная молекула, в 5 раз сильнее связывается с триптофановым остатком альбумина, чем МП. При исследовании взаимодействия комплексов ЛП-МЦД с ЧСА установлено, что в случае ЛФ наблюдается снижение степени тушения флуоресценции альбумина, что может быть связано с конкуренцией ЧСА и МЦД за связывание с ЛФ. Обратный эффект установлен для МП-МЦД.

Таблица 1. Значения $K_{шт}$ для систем ЧСА с ЛП и их комбинациями (мольное соотношение ЛФ : МП = 1 : 1) при pH 7,4, T = 37°C.

| ЧСА-образец | $K_{шт} \times 10^{-4}, M^{-1}$ |
|-----------------|---------------------------------|
| ЛФ | $3,4 \pm 0,2$ |
| МП | $0,57 \pm 0,01$ |
| ЛФ + МП | $6,2 \pm 0,2$ |
| ЛФ-МЦД | $3,1 \pm 0,1$ |
| МП-МЦД | $0,93 \pm 0,02$ |
| ЛФ-МЦД + МП-МЦД | $7,1 \pm 0,1$ |

В случае комбинаций ЛФ+МП и ЛФ-МЦД + МП-МЦД наблюдается выраженный синергетический эффект: увеличение $K_{шт}$ на 20% и 30% соответственно по сравнению с суммой значений констант. Возможно такой результат может быть обусловлен преимущественным заглублением ЛФ в гидрофобные поры ЧСА в субдомене ПА, локализации МП в субдомене ПА и затрудненной диссоциацией комплекса ЛФ-МП-альбумин посредством расположения молекул МЦД на гидрофильной поверхности белковой глобулы. Такой эффект может обеспечивать более длительное нахождение препаратов в кровотоке и, как следствие, обуславливать более пролонгированный антибактериальный эффект.

Литература

1. Jain K.K. *Methods Mol Biol*, 2020, **2059**, 54.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АМЛОДИПИНА БЕЗИЛАТА

Сологубов С.С., Маркин А.В., Смирнова Н.Н.

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского, 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23
E-mail: s.slg90@gmail.com*

Амлодипина безилат (CAS # 111470-99-6) – это лекарственное средство, которое относится к блокаторам кальциевых каналов длительного действия. Он оказывает антиатеросклеротическое и кардиопротекторное действие при ишемической болезни сердца, не вызывая при этом резкого снижения артериального давления, а также проявляет антиангинальную активность. Структурная формула амлодипина безилата представлена на рис. 1. Амлодипин эффективен в качестве основания, но характеризуется достаточно низкой устойчивостью. Поэтому на практике его применяют в виде фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей (безилат – соль бензолсульфоновой кислоты), которые обладают хорошей растворимостью, высокой стабильностью и улучшенной биодоступностью.

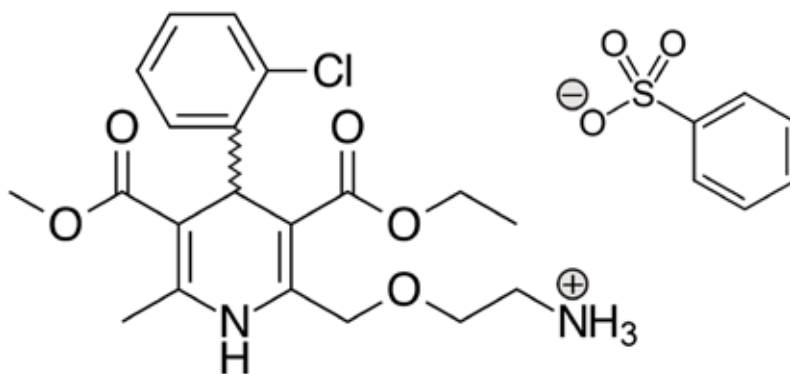


Рисунок 1. Структурная формула амлодипина безилата

Для создания научных основ получения новых растворимых форм лекарственных соединений (в частности, сокристаллов фармацевтического назначения) необходимы надежные экспериментальные сведения об их термодинамических свойствах. В работе проведено исследование термической устойчивости фармацевтической субстанции амлодипина безилата методом термогравиметрического анализа в температурной области 300–570 К. Впервые определена температурная зависимость теплоемкости амлодипина безилата методом адиабатической вакуумной калориметрии в интервале 5–350 К. По полученным экспериментальным данным рассчитаны стандартные термодинамические функции (энтальпия, энтропия, функция Гиббса) амлодипина безилата для области от $T \rightarrow 0$ до 350 К. Проведен сравнительный анализ термических свойств амлодипина безилата и ряда других кислотно-аддитивных солей амлодипина (малеата, оксалата, мезилата, камзилата).

Авторы выражают благодарность АО «АКРИХИН» за предоставленные для исследования образцы фармацевтической субстанции. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Госзадание FSWR-2023-0025) и стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов (СП-1369.2022.4).

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ БЕТАИНЫ И АМИНЫ КАК НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

[Терентьева О.С.](#),¹ Петров К.А.,² Падня П.Л.,¹ Стойков И.И.¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова,
ФИЦ Казанский научный центр, РАН, Казань, Россия
e-mail: olga-potrekeeva@mail.ru

Многие высокомолекулярные лекарственные средства из-за полярности и заряженности их молекул имеют высокое онкотическое давление, что может негативно сказаться на жизнеспособности клеток организма. Молекулы бетаина, благодаря наличию в них одновременно положительной аммониевой и отрицательной карбоксилатной групп, в целом являются электронейтральными, поэтому не оказывают сильного влияния на осмотическое давление в клетках и являются осмопротекторами. Таким образом, дизайн лекарственных соединений на основе бетаиновых производных, как веществ с низким онкотическим давлением, является перспективным направлением в современной фармацевтической химии.

В качестве ингибиторов холинэстеразы можно использовать макроциклические соединения, такие как (тия)каликс[*n*]арены. Однако низкая растворимость в воде (тия)каликс[*n*]аренов и других многочисленных циклофановых структур остается основным недостатком их практического использования. Функционализация (тия)каликсареновой платформы амино- и диполярными бетаиновыми фрагментами может решить эту проблему. Неоспоримым достоинством макроциклической платформы является синтетическая доступность и удобство модификации, что позволяет повышать селективность распознаваемых субстратов. Сочетание нетоксичности каликсареновой макроциклической платформы и биологической активности бетаиновых фрагментов может привести к получению водорастворимых соединений, которые обладают способностью к самосборке за счет наличия разноименно заряженных групп по нижнему ободу макроцикла.

Таким образом, были синтезированы производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие по нижнему ободу одновременно амидные и бетаиновые фрагменты в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*. Было установлено, что производные тиакаликс[4]арена способны ингибировать человеческую ацетил- и бутирил-холинэстеразы сравнимые с коммерчески доступными препаратами. Также оценена острая токсичность синтезированных соединений на мышах.

БИОСОВМЕСТИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ: ПУТЬ ВНЕДРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Тимашев П.С.

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
119048, ул. Трубецкая, 8-2, Москва, Россия,
e-mail: timashev_p_s@staff.sechenov.ru*

Регенеративная медицина стремительно развивается в том числе благодаря значительным достижениям в разработке и применении новых биоматериалов.

Традиционные биоматериалы: коллаген широко используется для лечения ран кожи, в качестве дермального филлера и мембраны для направленной регенерации тканей в стоматологии. Гиалуроновая кислота используется для лечения остеоартрита, замены стекловидного тела в офтальмохирургии, а также в качестве дермального филлера. PLGA отличается своей биоразлагаемостью и способностью к контролируемому высвобождению лекарств, что используется при лечении опухолей, а также для восстановления костей. Альгинат применяется в лечении ран благодаря своей абсорбционной способности, [1]. Биокерамические материалы широко используются в инженерии костной ткани благодаря хорошей биосовместимости и биоактивности, а также способности к 3D-печати для создания персонализированных имплантов [2].

Умные биоматериалы: благодаря своей чувствительности к внешним факторам (например, температуре, pH), умные биоматериалы используются в системах доставки лекарств. За счет структурных изменений, таких как набухание или сжатие, обеспечивается контролируемое высвобождение лекарств и других терапевтических агентов [3].

Материалы, полученные из внеклеточного матрикса: привлекают все большее внимание благодаря своей способности обеспечивать естественную микросреду, подходящую для пролиферации, миграции, адгезии и дифференцировки клеток. Такие скаффолды могут быть интегрированы с натуральными или синтетическими полимерами, а также дополнены биологически активными факторами [4].

Пьезоэлектрические материалы: за счет электрохимической трансдукции используются для разработки биологических сенсоров и носимых устройств. Способность пьезоэлектрических материалов передавать биоэлектрические сигналы также используется для ускорения репаративных процессов тканей [5].

Биоадгезивы: способны образовывать прочные связи с биологическими тканями, что используется для заживления кожных ран, в полостной хирургии и для локальной доставки лекарств. Биоадгезивность имплантов способствует регенерации тканей за счет плотного сцепления краев раны и сокращения общего времени заживления дефекта, а также создания необходимого каркаса для прорастания и дифференцировки клеток [6].

Литература

1. Kuperkar K. et al. *Polymers*. – 2024. – Т. 16. – №. 2. – С. 206.
2. Sharma A. et al. *Bioactive Materials*. – 2023. – Т. 24. – С. 535-550.
3. Cecen B. et al. *Macromolecular Bioscience*. – 2023. – С. 2200550.
4. Noro J. et al. *Bioactive Materials*. – 2024. – Т. 34. – С. 494-519.
5. Kamel N. A. *Biophysical Reviews*. – 2022. – Т. 14. – №. 3. – С. 717-733.
6. Wu S. J., Zhao X. *Chemical Reviews*. – 2023. – Т. 123. – №. 24. – С. 14084-14118.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 23-15-00481.

HDAC3_VS_ASSISTANT: ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА ИНГИБИТОРОВ HDAC3

[Тиньков О.В.](#)¹, Григорьев В.Ю.²

¹*Приднестровский Государственный Университет им. Т.Г. Шевченко, 3300, Молдова, Приднестровье, Тирасполь, ул. Мира, 33б
E-mail: oleg.tinkov.chem@mail.ru*

²*Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, 142432, Московская область, Черноголовка, Северный пр. 1*

В настоящее время гистондеацетилаза изоформы 3 (HDAC3) является перспективной лекарственной мишенью для лечения онкологий, хронических воспалений, диабета, а также нейродегенеративных заболеваний. Высокоэффективным инструментом при разработке лекарственных средств является метод «Количественной Связи Структура – Активность» (QSAR). Для существующих QSAR моделей ингибиторов HDAC3 отсутствует реализация в виде программного продукта, позволяющего проводить on-line виртуальный скрининг библиотек химических соединений в целях поиска высокоактивных и безопасных ингибиторов HDAC3. При разработке стратегии синтеза и испытаний физиологически активных соединений помимо целевой активности крайне важно иметь возможность оценивать токсичность. В этой связи, целью данного исследования явилась разработка веб-приложения, позволяющего проводить виртуальный скрининг ингибиторов HDAC3 с одновременной оценкой LD₅₀ при внутривенном введении мышам на основе QSAR моделей.

Для QSAR моделирования была сформирована выборка веществ из базы данных ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>), разделенная на обучающий (1400 соединений) и тестовый (351 соединение) наборы. Выборка соединений с экспериментальными значениями LD₅₀ при внутривенном введении мышам была экспортирована из публикации [1], при этом общая выборка была разделена на обучающую (12054 соединений) и тестовую (3014 соединений) выборки. Для описания молекулярной структуры использовали дескрипторы Morgan fingerprints, структурные ключи MACCS-166, рассчитанные с помощью библиотеки RDKit. Для построения моделей применяли методы градиентного бустинга, опорных векторов. Разработанные адекватные QSAR модели имплементированы в веб-приложение «HDAC3_VS_assistant» (<https://hdac3-vs-assistant.streamlit.app/>), в котором для исследуемого соединения реализован предварительный поиск экспериментальных значений активности в отношении HDAC3 и экспериментальных значений LD₅₀ при внутривенном введении мышам.

Литература

1. Jain S., Siramshetty V.B., Alves V.M., Muratov E.N., Kleinstreuer N., Tropsha A., Nicklaus M.C., Simeonov A., Zakharov A.V. *Journal of chemical information and modeling*, 2021, **61**, 653. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01164>.

Часть работы выполнена в рамках Государственного задания ИФХВ РАН 2024 года (тема № FFSG-2024-0019)

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАНОСИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК В БИОМЕДИЦИНЕ

Туманов Ю.В.^а, Гладышев П.П.^б, Грибова Е.Д.^б

*^аФедеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Роспотребнадзора, 630559, Новосибирск, Кольцово
e-mail: tumanov@vector.nsc.ru*

*^бГосударственный университет «Дубна», 1451980, Московская область,
г. Дубна, 19*

Квантовые точки (КТ) представляют значительный интерес из-за их сходства с биологическими макромолекулами, такими как нуклеиновые кислоты, пептиды, белки. Возможность настройки размера КТ дает им большое преимущество в управлении их световым излучением. Высокие молярные коэффициенты экстинкции КТ приводят к высокой яркости их флуоресценции в сочетании с высоким квантовым выходом. Высокая устойчивость КТ к фотообесцвечиванию обеспечивает расширенную динамическую визуализацию. В качестве альтернативы органическим красителям и флуоресцентным меткам квантовые точки также стали важным инструментом для отслеживания отдельных частиц и одного вируса, и широко используются в областях биологии, вирусологии и медицины. Высокая яркость КТ (в 10-100 раз выше, чем у органических красителей или флуоресцентных меток) позволяет получать высококонтрастные изображения при высокой чувствительности обнаружения аналита. Кроме того, отличная фотостабильность КТ (в 100-1000 раз выше, чем у органических красителей или флуоресцентных меток) позволяет отслеживать отдельные вирусы в течение нескольких часов с высоким временным разрешением и делают их очень полезными инструментами для тераностического применения при раке. Поверхность квантовых точек функционализируется присоединением ДНК/РНК или аптамерами, пептидами, обеспечивая высокую биосовместимость. ДНК имеет множество биотехнологических применений, таких как геновая инженерия, самоорганизующиеся наноструктуры, связывание с белками и биомаркерами. Также КТ нашли применение в области клинической диагностики и медицины в качестве флуоресцентных меток и фотосенсибилизаторов в составе лекарственных препаратов для фотодинамической терапии или применения ФДТ/ФТТ при раке. Идея использования квантовых точек при разработке противовирусных ингибиторов получила широкое применение в медицине. Разработка методов терапии и диагностики против высокопатогенного коронавируса человека (HCoV) и других респираторных высокопатогенных вирусов птичьего гриппа А особенно актуальна в период пандемии. Универсальные зонды наночастиц КТ применяли для идентификации и проверки ингибиторов связывания спайкового белка SARS-CoV-2 и рецептора ACE2 в клетках человека, что позволило провести быстрый и высокопроизводительный клеточный скрининг ингибиторов распознавания и проникновения клеток, опосредованных биомаркерами коронавируса. Раскрытие механизмов заражения и сборки вирусов имеет решающее значение для предотвращения распространения вирусов и лечения вирусных заболеваний. При этом синтез КТ ближнего инфракрасного диапазона с диапазоном излучения от 800 до 1600 нм, размером ~2 нм и низкой токсичностью имеет важное значение. Углеродные наноматериалы, такие как УНТ, углеродные наночастицы, графен и его производные, широко изучались на доклиническом уровне в области терапии рака.

ПРИМЕНЕНИЕ АДАПТИВНОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ВЭЖХ-МС СИСТЕМЫ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И УСТАНОВЛЕНИЯ ПРОДУКТОВ ИХ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Усачёв М.Н., Гончаров В.М.

*Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова,
119571, Москва, проспект Вернадского, д. 86,
e-mail: usachyov@mirea.ru*

На сегодняшний день потребности практики вызывают необходимость поиска новых подходов и передовых технологий для медицинской химии и разработки средств терапии на основе биологически активных соединений (БАС) синтетического и природного происхождения. Вариативность лекарственных форм создает трудности при подтверждении структуры БАС, что требует применения высокотехнологичных методов идентификации, таких как газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография в комбинации с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) высокого разрешения. Кроме того, в процессе разработки лекарственных средств возникают сложности с определением фармакокинетических показателей исследуемых БАС и продуктов их биотрансформации.

Изучение особенностей биологического действия и биотрансформации БАС проводят с использованием экспериментального моделирования, основанного на *in vitro* и *in vivo* моделях с применением жидкостной и газовой хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения. Технология моделирования предполагает применение алгоритмов *in silico* прогнозирования и многомерной обработки массива экспериментальных данных.

Для решения указанных задач нами предложен подход, основанный на применении адаптивной ВЭЖХ-МС системы, обладающей гибкими настройками хроматографической части и гибридного масс-спектрометра высокого разрешения. Для систематизации, многомерной обработки масс-хроматограмм и прогноза основных характеристик исследуемых БАС, данная система оснащается специализированными программными продуктами.

Таким образом, предложен новый подход, являющийся научно-практическим инструментом, использование которого обеспечивает дальнейшее развитие передовых технологий в области поиска и создания терапевтических средств на основе синтетических и природных соединений, иммунологически активных препаратов.

Работа выполнена при реализации в РТУ МИРЭА программы стратегического академического лидерства «Программы Приоритет 2030» - «Радиофармпрепараты 2023».

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ АМИНООКСИБЕНЗОЛАМИ ПРИРОДНЫЕ ХЛОРИНЫ ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

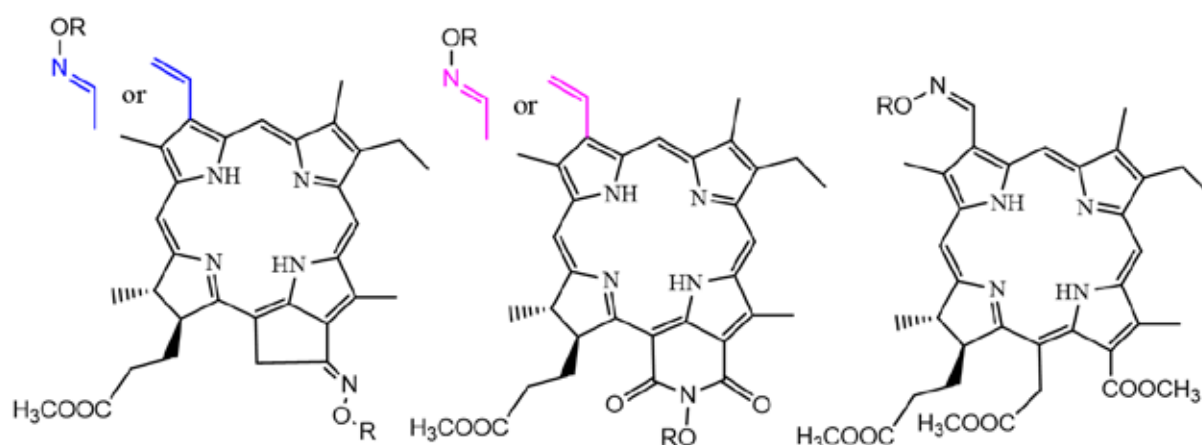
Фадеева А.Д., Тихонов С.И., Грин М.А.

МИРЭА – Российский Технологический Университет, Москва, 119454 Россия,

Email: fadeevasas@gmail.com

Для лечения онкологических заболеваний применяются производные природных хлорофиллов – хлорины и бактериохлорины. Для фотодинамической терапии оптимальный диапазон светопоглощения фотосенсибилизаторами для лечения глубокозалегающих и крупных опухолей находится в диапазоне от 650 до 850 нм. Модификация хлоринов, более устойчивых к окислению по сравнению с бактериохлоринами, позволяющая заметно сместить максимум длины волны поглощения в красную область видимого спектра, позволила бы получить оптимальный фотодинамический агент.

Модификация аминооксибензолами может стать многообещающим способом расширения спектральных свойств хлоринов. Ароматические фрагменты более предпочтительны для создания биоактивных соединений, поскольку они, как правило, способны образовывать большее количество молекулярных взаимодействий по сравнению с алифатическими фрагментами. При этом, арильные фрагменты теоретически способны заметно расширять π -систему тетрапирролов.



Аминоокси-группа является перспективной для создания новых органических соединений с био-применением. [1] Нашей научной группой было опробовано несколько стратегий синтеза хлориновых производных с аминооксибензольными заместителями, среди которых оптимальной оказалась стратегия конъюгации N-гидроксихлоринов с фторбензолами.

Литература

1. Lualhe S. Aminoxy reagents for synthesis and analysis: Expanding the role of oximation. – University of Louisville, 2013.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего и образования (молодежная лаборатория антимикробной фотодинамической терапии).

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РИБОЗИДА И ДЕЗОКСИРИБОЗИДА 3-ФЕНАЦИЛТИО-1,2,4-ТРИАЗОЛА

**Фатеев И.В.^а, Сасмаков С.А.^б, Абдурахманов Ж.М.^б, Зияев А.А.^б, Фролова В.Д.^а,
Есипов Р.С.^а, Умарова М.Р.^б, Тошева Н.А.^б, Азимова Ш.С.^б, Мирошников А.И.^а,
Константинова И.Д.^а**

^а ГНЦ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10, 117997 ГСП-7,
Москва, Российская Федерация.

^б Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова Академии Наук Республики
Узбекистан, ул. Мирзо-Улугбека, дом 77, 100170, Ташкент, Республика Узбекистан.
e-mail: Фатеев И.В. – ifateev@gmail.com; Сасмаков С.А. – sasmakov@web.de

В настоящее время модифицированные нуклеозиды представляют большой интерес в качестве средств, обладающих различной биологической активностью (противовирусной, противоопухолевой, антибактериальной). Аналоги нуклеозидов представляют собой гетероциклические азотистые основания синтетического происхождения, связанные с циклической пентозой - рибозой, дезоксирибозой или арабинозой. Среди возможных методов синтеза модифицированных нуклеозидов ферментативные способы занимают особое место в силу стерео- и региоспецифичности гликозилирования.

Мы изучили субстратную специфичность рекомбинантной пуриннуклеозидфосфорилазы *E. coli* (*EcPNP*) к 3-фенацилтио-1,2,4-триазолу и показали возможность синтеза его рибозида и 2-дезоксирибозида. Был проведен ферментативный синтез нуклеозидов с использованием *EcPNP* и уридинфосфорилазы *E. coli* (*EcUP*) в присутствии уридина или 2'-дезоксиуридина в качестве доноров углеводного остатка. Гетероциклическое основание оказалось хорошим субстратом для *EcPNP*, поэтому выход рибозида составил 89 % и дезоксирибозида 96%.

Цитотоксическое действие нуклеозидов изучили на 4-х линиях раковых клеток: эпителиальная карцинома шейки матки - *HeLa*, аденокарцинома молочной железы - HBL-100 (ATCC HTB 124), аденокарцинома гортани - HEp-2 (ATCC:CCL-23) и Т-лимфобластная лейкемия - CCRF-CEM (ATCC:CCL-19), а также на первичных культурах здоровых клеток: моноклеарах, фибробластах, гепатоцитах и на линии перевиваемых клеток Vero B. Синтезированные нуклеозиды не проявили выраженного цитотоксического эффекта, сопоставимого с действием известных противоопухолевых препаратов «Цисплатин» и «Цитарин» *in vitro*.

Для определения антибактериальной и противогрибковой активности были использованы следующие штаммы микроорганизмов: грамположительные бактерии - *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (RKMUz -5); грамотрицательные - *Escherichia coli* (RKMUz - 221), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27879) и условно-патогенный грибок *Candida albicans* (RKMUz - 247). Результаты показали, что исследованные соединения не проявляют активность в отношении тестируемых штаммов микроорганизмов.

Тестирование нуклеозидов на модели вируса герпеса простого типа 1 в культуре клеток Vero E6 показало, что оба нуклеозида обладают достоверной антивирусной активностью, сопоставимой с активностью препарата сравнения рибавирина.

СИНТЕЗ ИНГИБИТОРОВ МОНОКАРБОКСИЛАТНЫХ ТРАНСПОРТЕРОВ МСТ1/МСТ4

Фонарёва И.П., Щегравина Е.С., Запевалова М.В., Федоров А.Ю.

Нижегородский государственный университет им Н.И. Лобачевского,
603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23,
e-mail: fonareva.ira@mail.ru

Раковые клетки показывают высокую зависимость от гликолиза, проявляющегося как в гипоксических условиях, так и в нормоксических (эффект Варбурга), что приводит к образованию молочной кислоты. Перенос молочной кислоты через плазматическую мембрану осуществляется, главным образом, монокарбоксилатными транспортерами 1 и 4 (МСТ1 и МСТ4).

Синтезированы 11 пиразол-содержащих карбоновых кислот как потенциальных ингибиторов МСТ1/4. Ключевой трансформацией выступила С-Н активация пиразола **2** с арилбромидами с целью создания ряда 5-замещенных пиразолов. Проводятся биологические испытания по влиянию целевых карбоновых кислот **7a-k** на накопление молочной кислоты раковыми клетками.

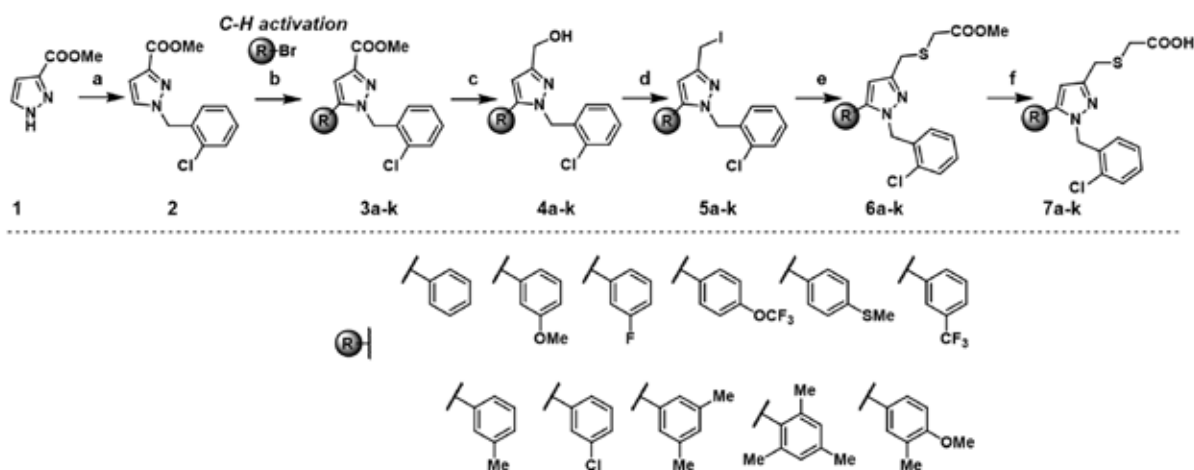


Схема 1. Синтез ряда ингибиторов МСТ1/4. Условия и реагенты:

- a) 2-хлорбензилбромид, NaH, 1,4-diox, RT→60°C, o/n;
b) RBr, Pd(OAc)₂, n-BuAd₂P, K₃PO₄, пивалевая кислота, DMF, 130°C, o/n;
c) (i) LiAlH₄, THF, 0°C, o/n или (ii) LiAlH₄, THF, -30°C, 1.5 ч; d) I₂, PPh₃, имидазол, DCM, 0°C, 5 ч;
e) метил тиогликолат, Na₂CO₃, MeCN, RT, o/n; f) LiOH·H₂O, THF-MeOH-H₂O, RT, o/n.

Работа осуществлена в Научно-исследовательской лаборатории химии природных соединений и их синтетических аналогов, созданной по ГЗ при НОЦ "Техноплатформа 2035", проект FSWR-2024-0002

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ ПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА

Цибизова А.А.¹, Землянко А.А.¹, Умарова Г.Н.¹, Озеров А.А.², Самотруева М.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414000 г. Астрахань, Бакинская, 121, Россия
Sasha3633@yandex.ru

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131 г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, Россия

Наличие токсичности является причиной отклонения от дальнейших исследований практически одной трети соединений-кандидатов в лекарственные вещества, так как одним из главных требований является их безопасность [1]. В исследованиях показано, что пиримидиновые производные, обладая широкой фармакологической активностью, характеризуются низкой степенью токсичности и являются наиболее перспективной основой для разработки лекарственных средств [2, 3].

Проведенные исследования острой токсичности пиримидиновых производных гуанидина с лабораторными шифрами VMA-21-01, VMA-21-02, VMA-21-03 позволили доказать относительную безопасность данных соединений. Эксперименты проводились на крысах-самцах с массой 220 – 230 г. Исследуемые вещества, суспендированные в воде, вводились интрагастрально в дозах от 500 до 4000 мг/кг. Введение соединений не вызвало статистически значимых изменений массы, поведения и общего состояния крыс. На протяжении 14 суток не было зафиксировано гибели животных, что позволило определить полулетальную дозу как 4000 мг/кг. Патологоанатомическое исследование не показало изменений размеров и массы внутренних органов; на слизистой оболочке желудка и кишечника не было обнаружено кровоизлияний, эрозий и язв.

Таким образом, результаты, полученные в ходе оценки острой токсичности пиримидиновых производных гуанидина, свидетельствуют о том, что они относятся к 4 классу токсичности (малотоксичные соединения) и после проведения детальных исследований безопасности могут быть использованы в дальнейших фармакологических исследованиях.

Литература

1. Krivsky D., Andersen M.E., Tishchenko M.G., Krishnan K., Hartung T., Bokelheide K., Core I. *Archive of Toxicology*, 2020, **94**, 1-58.
2. El-Adawi M.A., Alshoy N.A., El Ruby N., Hamed E.A., Omar A.Z. *Molecules*, 2022, **27(15)**, 4912.
3. Чиряпкин А.С. *Juvenis scientia*, 2022, **8(5)**, 16-30.

*Работа выполняется в рамках государственного задания (№ 124020300056-9) Министерства здравоохранения Российской Федерации в части проведения НИР «Стратегия разработки противомикробных средств, активных в отношении *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, посредством методов молекулярного моделирования»*

СИНТЕЗ ВОС-TRP-PRO-PRO-TRP И TRP-PRO-PRO-TRP И ИХ ДЕЙТЕРИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ

Шевченко В.П., Андреева Л.А., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф.

*Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”
(НИЦ “Курчатовский институт”), 123182 Москва, пл. Курчатова, 2.*

E-mail: ATRegister@mail.ru

Деменция определяется как патологическое состояние, связанное с органическим заболеванием головного мозга. Для лечения деменций, в том числе альцгеймеровского типа, набор лекарственных препаратов крайне ограничен. В последнее время большой интерес в связи с этим проявляют к позитивным аллостерическим модуляторам АМРА рецепторов (ПАМ). Это обусловлено той огромной ролью, которую играют АМРА рецепторы ЦНС человека. Они участвуют в передаче основного потока информации в ЦНС, играют важнейшую роль в механизмах формирования памяти, в других когнитивных процессах. Недавно предложен 3,7-бис(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-илкарбонил)-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (ПАМ-43). Для проведения поиска возможных кандидатов на роль новых ПАМ синтезирован радиоактивно меченный ПАМ-43 (^3H ПАМ-43). В качестве таких кандидатов, можно предложить пептиды, которые с одной стороны легче синтезируются, с другой стороны они нетоксичны и их применение возможно в широких диапазонах концентраций. Используя различные программы для расчета конформаций ПАМ-43 и коротких пептидов с различными сочетаниями аминокислотных групп, предпочтение было отдано производным на основе Trp-Pro-Pro-Trp. Роль ядра в молекуле Trp-Pro-Pro-Trp играет Pro-Pro, а роль двух подвижных ароматических фрагментов – триптофановые остатки.

Были отработаны методики синтеза Pro-Pro, конденсации Вос-Trp с Pro-Pro, конденсации Trp с образовавшимся Вос-Trp-Pro-Pro. В результате получены пептиды Вос-Trp-Pro-Pro-Trp и Trp-Pro-Pro-Trp. После этого изотопным обменом с D_2O получены их дейтериевые аналоги.

Проведена оценка перспективности твердофазного или жидкофазного метода для получения препаративных количеств дейтерированных Вос-Trp-Pro-Pro-Trp и Trp-Pro-Pro-Trp. В качестве исходной смеси использовали смеси пептид-5% Pd/Al₂O₃-Al₂O₃ (1:5:30). При использовании дейтериевой воды получены пептиды с выходом 40-45% и содержанием дейтерия в среднем 1.15 атома (реакция при 125°C). При 150°C выход измерялся единицами процентов и содержанием дейтерия в среднем 3.75 атома. При оценке распределения дейтерия в пептиде показано, что в триптофановые фрагменты включается примерно в два раза больше изотопа, чем в пролиновые. Установлено, что в дейтериевой воде, если перед реакцией смесь предварительно обработать газообразным дейтерием, происходит удаление Вос-защиты (при 125°C соотношение Trp-Pro-Pro-Trp к Вос-Trp-Pro-Pro-Trp практически равно 1:1). При 150°C происходит полное снятие защитной группы.

Работа выполнена в рамках государственного задания по плану НИОКР НИЦ “Курчатовский институт”.

УСТОЙЧИВОСТЬ ВОС-TRP-PRO-PRO-TRP ПЕПТИДНОГО АНАЛОГА ПАМ-43

Шевченко К.В., Андреева Л.А., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф.

*Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”
(НИЦ “Курчатовский институт”), 123182 Москва, пл. Курчатова, 2.*

E-mail: ATCarma@mail.ru

В настоящее время продолжают поиски новых антидементных препаратов, которые лишены побочных эффектов. Кандидатом в такие препараты является пептид Вос-Трр-Про-Про-Трр. Проведены синтез и оценка его устойчивости в присутствии лейцинаминопептидазы, карбоксипептидаз Y и B, пролиновой эндопептидазы (PER), микросомальной фракции мозга крыс (МФМК), назальной слизи и плазмы крови крыс. Наличие Вос-защиты позволило оценить устойчивость связи триптофана с пролином, связанной как с C-, так и N-концевым Pro, что позволило определить пути деградации исходного пептида и возможный набор метаболитов под действием различных пептидаз. Показано, что связь Вос-Трр-Про меньше подвержена протеолизу, чем связь Pro-Трр. Поэтому Вос-Трр присутствует в продуктах реакции в минимальных количествах, в то время как Вос-Трр-Про-Про и триптофан образуются синхронно и являются основными продуктами деградации исходного пептида. Та же картина наблюдалась при протеолизе пептида под действием карбоксипептидазы B и PER. Устойчивость Вос-Трр-Про-Про-Трр к карбоксипептидазе Y оказалась ниже. Протеолиз под действием карбоксипептидазы Y со стороны C-концевого триптофана тоже преобладает, но в отличие от других протеаз происходит гидролиз и Вос-Трр-Про-Про. В результате образуется заметное количество Вос-Трр. Активность ферментативных систем МФМК, назальной слизи или плазмы крови крыс вначале также определялась гидролизом C-концевой связи Pro-Трр с образованием Вос-Трр-Про-Про, но через два-три часа скорость гидролиза по этой связи заметно падала, что определяло достаточно большое количество Вос-Трр-Про-Про-Трр в инкубационной смеси. Параллельно происходил гидролиз Вос-Трр-Про-Про с образованием Вос-Трр. Таким образом, устойчивость Вос-Трр-Про-Про-Трр оказалась выше устойчивости пептидов, используемых в настоящее время в практической медицине (например, семакса), что делает его вполне перспективным в плане практического использования.

Работа выполнена в рамках государственного задания по плану НИОКР НИЦ “Курчатовский институт”.

НОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ОЛОВА С ДИПИКОЛИЛАМИНОМ, СОДЕРЖАЩИМ СТЕРОИДНЫЙ ОСТОВ

Шпаковский Д.Б.¹, Берсенева Д.А.¹, Саломатина О.В.², Салахутдинов Н.Ф.², Милаева Е.Р.¹

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

²Новосибирский институт органической химии им. Ворожцова Сибирского отделения РАН, 630090,
Новосибирск, проспект Лаврентьева, 9
e-mail: dmshpak@mail.ru

Азотсодержащие производные желчных кислот представляют собой большой класс соединений с селективностью по отношению к опухолевым клеткам, что делает их перспективными кандидатами для создания лекарственных кандидатов [1]. Одной из основных проблем является создание препаратов с оптимальным соотношением «активность-токсичность» и снижение побочных эффектов. Ранее нами было показано, что карбоксилаты олова на основе полициклических холановых кислот, проявляют биологическую активность, обладают цитотоксичностью и индуцируют апоптоз [2].

С целью изучения биологической активности полифункциональных стероидов получены новые комплексы Sn(IV) с координацией атома металла по дипиколиламиному фрагменту (Схема 1).

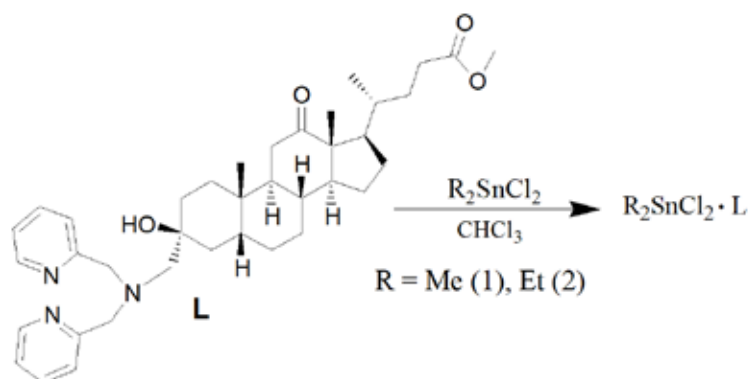


Схема 1.

Антипролиферативная активность соединений олова **1** и **2**, а также исходного лиганда **L** исследовали в МТТ-тесте на клеточных линиях рака человека: рак яичников (A2780); рак простаты (PC3), рак толстой кишки (HCT-116); рак молочной железы (MCF-7); рак легкого (A549). Активность соединений сравнивали с действием цисплатина. Исходный модифицированный стероид **L** не обладает цитотоксичностью. Антипролиферативная активность комплексов **1** и **2** зависит от группы **R** у атома Sn (Et > Me). Наиболее высокую цитотоксичность продемонстрировало соединение Et₂SnCl₂ · L по отношению к клеточной линии рака яичников A2780 (значения IC₅₀ для соединений **1** и **2** равны 6.4 и 2.1 мМ соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о перспективности сочетания оловоорганических групп со стероидными фрагментами.

Литература

- [1] Popadyuk I.I., et al. Novel derivatives of deoxycholic acid bearing aliphatic or cyclic diamine moieties at the C-3 position: Synthesis and evaluation of anti-proliferative activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, **27**, 3755.
[2] Antonenko T.A., et al. Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids. *J. Organomet. Chem.*, 2020, **909**, 121089.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 22-63-00016.

ТАРГЕТНАЯ ДОСТАВКА ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ХЛОРИНА-Е₆ В ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ С ПОМОЩЬЮ БИООРТОГОНАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОННО-ОБРАЩЕННОЙ РЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА – СОЗДАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

Янкович П., Отвагин В.Ф., Нючев А.В., Федоров А.Ю.

*Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
603022, Нижний Новгород, проспект Гагарина, 23.
e-mail: petar.jankovic96@mail.ru*

Разработана стратегия доставки фотосенсибилизатора на основе гибридных биологических векторов, заключающих в себе целевой фрагмент биотина, линкер и молекулу тетразина. Такой модифицированный биологический вектор усваивается опухолевыми клетками в больших количествах. Терапевтический (фотоактивный) агент на основе хлорина-е₆ [1], с помощью биоортогональной электронно-обращенной реакции Дильса-Альдера, селективно *in vivo* связывается с тетразиновым фрагментом и образует фотоактивную систему, которая при облучении светом генерирует синглетный кислород, тем самым вызывает гибель опухолевой клетки.

Хлориновое производное получили из метилфеофорбида-а с помощью кислотного гидролиза, при этом образующиеся три карбоксильные группы способствуют увеличению водорастворимости хлорина. В свою очередь, использование дикарбоксильного производного тетразина, имеющего выраженные электронодефицитные свойства, в качестве диена позволит добиться максимально высоких скоростей протекания реакции Дильса-Альдера внутри живой системы.

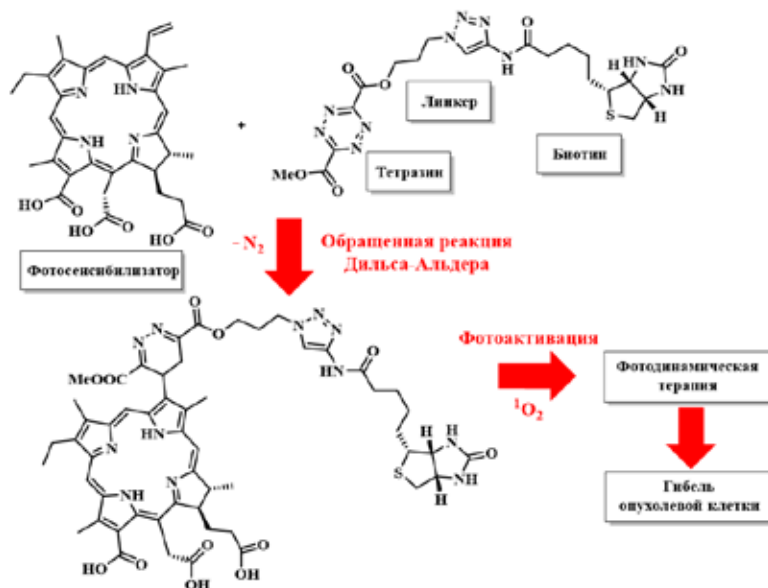


Рисунок 1. Стратегические молекулы для таргетной доставки фотосенсибилизатора и последующее образование фотоактивной системы.

Предложенная методика синтеза и полученный конъюгат могут стать основой для создания новых таргетных препаратов диагностического и/или терапевтического назначения.

Литература

1. Otvagin V. F., Nyuchev A. V., Kuzmina N. S., Grishin I. D., Gavryushin A. E., Romanenko Y. V., Koifman O. I., Belykh D. V., Peskova N. N., Shilyagina N. Yu., Balalaeva I. V., Fedorov A. Yu. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 144, 740 – 750.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 24-13-00179).

СИНТЕЗ ПЕПТИДА Pal-OrnТТКС И АНАЛИЗ ЕГО АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ

Петрова П.Е.,^а Куракина Е.Н.,^а Владимирова Е.В.,^а Сухарева М.С.,^а Кондратьев Е.Т.^а

*НЦМУ «Центр персонализированной медицины»,
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова 12,
polina.petrova@spcpu.ru*

Аминокислотная последовательность КТТКС - минимальная последовательность пептидов, для которых описана способность стимулировать синтез коллагена 1 типа дермальными фибробластами. Пептид КТТКС и его модификации применяются при создании антимикробных препаратов, способствующих регенерации кожных ран. Актуальной проблемой использования данного пептида является улучшение его трансдермальной доставки и усиление его антимикробных свойств. Для существующей модификации с пальмитиновой кислотой Pal-КТТКС уже продемонстрировано ускоренное проникновение через слои кожи по сравнению с исходным пептидом КТТКС.

Нами высказано предположение, что антимикробную активность пептида можно повысить путем замены аминокислоты лизин в пептиде-модификации на орнитин - Pal-OrnТТКС. Орнитин выполняет важные функции в организме человека, он активно применяется в косметологии. Модифицированный пептид был синтезирован на твердом носителе (2-хлортритилхлоридная смола) с использованием аминокислот с 9Н-флуоренилметокси-карбонильной (Fmoc) защитными группой и пальмитиновой кислоты. Аминокислоты и пальмитиновая кислота активировались этилциано(гидроксиимино)ацетатом (ОХУМА) и О-(1Н-хлорбензтриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилмочевины гексафторофосфатом (НСТУ). Конденсация проводилась в течение 60 минут при постоянном перемешивании. Снятие защитной группы осуществлялось перемешиванием в растворе 4-метилпиперидина в течение 10 минут. Очищенный пептид был лиофилизирован, растворен в воде, его антимикробная активность была охарактеризована с помощью метода серийных разведений в жидкой питательной среде (Табл. 1).

Таблица 1. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) пептида, необходимая для полного ингибирования видимого роста бактерий в жидкой питательной среде

| Штамм бактерий | МИК, мг/мл | |
|---------------------------------|------------|-------------|
| | Pal-КТТКС | Pal-OrnТТКС |
| <i>E. coli</i> ML-35p | >20 | 2.5 |
| <i>S.aureus</i> 1399/17 | >20 | – |
| <i>A. baumannii</i> 7226/16 | 10 | 2.5 |
| <i>P. aeruginosa</i> 522/17 MDR | >20 | >5 |
| <i>E. coli</i> ESBL 521/17 | >5 | 2.5 |

Таким образом, показано, что минимальные ингибирующие концентрации Pal-OrnТТКС ниже, чем у Pal-КТТКС в 2-10 раз в зависимости от вида и штамма бактерий, то есть Pal-OrnТТКС обладает более выраженной антимикробной активностью, чем Pal-КТТКС.

Работа выполнялась при финансовой поддержке Минобрнауки России (Соглашение № 075-15-2022-302 от 20.04.2022).

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА В ОТНОШЕНИИ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Старикова А.А.¹, Цибизова А.А.¹, Козлов С.Ю.², Борищук А.Р.²,
Котова В.Ю.¹, Золотарева Н.В.³, Озеров А.А.², Самотруева М.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414000 г. Астрахань, Бакинская, 121, Россия

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131 г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, Россия

³ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева», 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а
alhimik.83@mail.ru

На сегодняшний день существует проблема резистентности бактерий, относящихся к группе ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*), обладающих адаптационными возможностями и мобильностью биологических свойств. Разработка мультитаргетных веществ на основе производных хиназолинона, активных в отношении перечисленных патогенов, представляет одно из перспективных направлений современной фармацевтической науки.

Проведение антимикробного скрининга позволило выявить соединения-лидеры среди производных хиназолин-4(3H)-она и хиназолин-2,4(1H,3H)-диона в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Streptococcus pneumoniae* по значениям минимальных ингибирующих концентраций (МИК). Показано проявление бактерицидного действия на *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* соединением VMA-17-04 в концентрации 16 мкг/мл и VMA-13-05-32 мкг/мл. Доказано, что VMA-13-05 активно в отношении *Escherichia coli* при 16 мкг/мл. Определены МИК₅₀ для соединений VMA-23-10 и VMA-23-14, в которых они проявляют бактериостатическую активность в отношении указанных микроорганизмов: 32, 16, 64 мкг/мл и 32, 16, 8 мкг/мл соответственно. Установлена бактерицидная (16 мкг/мл) и бактериостатическая активность (4 мкг/мл) в отношении *Klebsiella pneumoniae* у VMA-13-05, а также VMA-17-04 при содержании 2 мкг вещества в 1 мл раствора.

Проведение квантово-химических расчетов параметризованным PM7-методом в программе MORAC 2016 позволило охарактеризовать исследуемые вещества как соединения с высокой реакционной способностью (табл.1).

Таблица 1. Физико-химические параметры новых производных хиназолина

| Вещество | Параметр | | | |
|-----------|-----------------|----------------------|------------|----------------|
| | Δ_g , эВ | TPSA, Å ² | μ , эВ | $\log P_{o/w}$ |
| VMA-17-04 | 8,1770 | 63,99 | -4,8314 | 2,04 |
| VMA-13-05 | 8,0492 | 51,96 | -5,0137 | 3,38 |
| VMA-23-10 | 8,4465 | 64,35 | -4,7321 | 3,21 |
| VMA-23-14 | 8,0763 | 99,12 | -4,9498 | 2,43 |

* Δ_g , эВ - величина энергетической щели; TPSA, Å² - площадь полярной поверхности; μ , эВ - химический потенциал; $\log P_{o/w}$ коэффициент распределения октанол/вода (липофильности);

Высокий химический потенциал и выраженная антимикробная активность перечисленных веществ были учтены при изучении гибридных производных VMA-20-08 и VMA-20-10, содержащих аналогичные структурные фрагменты. Конформационный анализ позволил оценить пространственную гибкость веществ VMA-20-08

и VMA-20-10. Пониженное значение энергетических барьеров (1,402 кДж/моль и 2,978 кДж/моль соответственно) определяет поворот торсионного угла NCCN относительно подвижной σ -связи и формирование устойчивых конформаций за счёт стабилизации внутримолекулярными водородными связями. Соотношение количества акцепторов к донорам водородной связи для каждого вещества составляет 8:2. Установлена величина площади полярной поверхности данных соединений, равная 102,2 Å². Проведена оценка липофильности соединений VMA-20-08 и VMA-20-10 по показателям logP, имеющим значение 2,757 и 4,750 соответственно.

Литература

1. MOPAC2016, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, <http://openmopac.net/MOPAC2016.html>

Работа выполнена в рамках государственного задания № 124020300056-9 «Стратегия разработки противомикробных средств, активных в отношении Klebsiella pneumoniae с множественной лекарственной устойчивостью, посредством методов молекулярного моделирования»

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ОКСИДАЗЫ *bd-I ESCHERICHIA COLI* С ЦИАНИДОМ

Борисов В.Б.

Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени
А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр 40
e-mail: bor@belozersky.msu.ru

Терминальная оксидаза (цитохром) *bd-I Escherichia coli* входит в состав многочисленного надсемейства прокариотических кислородоредуктаз типа *bd*. Ее наличие в дыхательной цепи ряда патогенных бактерий повышает их вирулентность, что делает фермент этого типа перспективной мишенью для инновационных антибактериальных препаратов¹. Цитохром *bd-I* катализирует восстановление O_2 до $2H_2O$, используя в качестве донора электронов убихинол либо менахинол². Реакция сопряжена с генерацией протон-движущей силы³, которая используется бактерией для синтеза АТФ. Фермент состоит из четырех субъединиц – CydA, CydB, CydX и CydH/CydY. CydA содержит сайт окисления хинола и три гема: b_{558} , b_{595} и d . Гем b_{558} непосредственно участвует в окислении хинола. Гем d служит активным сайтом, в котором O_2 связывается с высоким сродством и затем восстанавливается до $2H_2O$ ⁴. Помимо запаса энергии, терминальная оксидаза *bd-I* наделяет бактерию устойчивостью к стрессорам различной природы, таким как антибиотики, перекись водорода, окись углерода, окись азота, пероксинитрит, сульфид, аммиак⁵. Молекулярные механизмы, лежащие в основе нечувствительности цитохрома *bd-I* к этим соединениям, пока не ясны. В этой работе исследовали реакцию изолированной терминальной оксидазы *bd-I E. coli* с цианидом. Использовали метод абсорбционной спектроскопии. Установлено, какие сайты в ферменте связывают этот лиганд. Получены спектральные и кинетические характеристики взаимодействия цитохрома *bd-I* с цианидом. Предложена структура образующегося циано-аддукта.

Литература

1. Friedrich T., Wohlwend D., Borisov V.B. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, **23**, 3166.
2. Борисов В.Б., Nastasi M.R., Forte E. *Молекулярная биология*, 2023, **57**, 1084.
3. Борисов В.Б. *Биохимия*, 2023, **88**, 1818-1828.
4. Борисов В.Б., Силецкий С.А. *Биохимия*, 2019, **84**, 1718-1732.
5. Borisov V.B., Siletsky S.A., Paiardini A., Hoogewijs D., Forte E., Giuffre A., Poole R.K. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2021, **34**, 1280-1318.

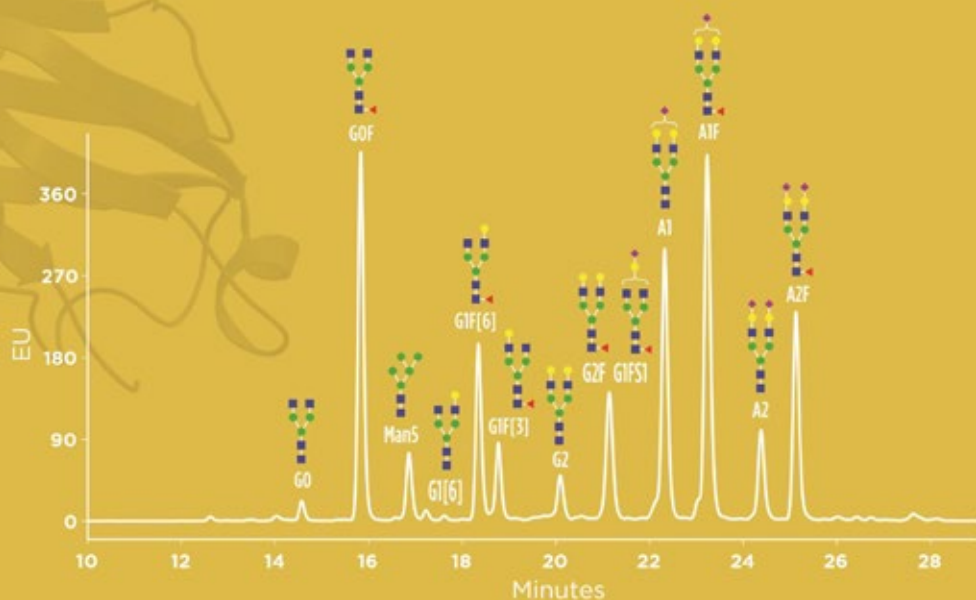
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 24-24-00006; <https://rscf.ru/project/24-24-00006/>).

| | | | | | |
|-------------------|-----|--------------------|-----|----------------------|----------|
| Нwu J.R. | 21 | Ваганова С.О. | 123 | Дарьин Д.В. | 70 |
| Агарков А.С. | 322 | Варфоломеев С.Д. | 9 | Деева О.А. | 133 |
| Аксенов А.В. | 23 | Васильев П.М. | 27 | Демина А.И. | 214 |
| Акчурин А.С. | 116 | Васильева Л.А. | 124 | Демина О.В. | 329 |
| Алексанян Д.В. | 181 | Васюченко Е.П. | 125 | Денисов В.С. | 215 |
| Алферова В.А. | 56 | Вахитов В.Р. | 197 | Долганов А.А. | 330 |
| Аль-Аззави Х.С. | 117 | Ведунова М.В. | 63 | Долгова В.К. | 216 |
| Амозова В.И. | 118 | Верещагин А.Н. | 198 | Дорошенко И.А. | 217 |
| Андров С.В. | 323 | Вершинина С.О. | 199 | Дружиловский Д.С. | 71 |
| Анисимов М.Н. | 182 | Веселов И.М. | 126 | Друзина А.А. | 72 |
| Антонец А.А. | 119 | Виноградова Д.В. | 200 | Дубинина Т.В. | 73 |
| Бабков Д.А. | 57 | Винокуров А.Ю. | 64 | Дубровская Е.С. | 218, 219 |
| Балакин К.В. | 58 | Владимирова А.Е. | 201 | Дудников С.А. | 220 |
| Басырова К.Р. | 183 | Водовозова Е.Л. | 65 | Дьячков С.И. | 331 |
| Батищев О.В. | 59 | Волков Е.С. | 127 | Евстигнеева С.С. | 74 |
| Бачурин С.О. | 8 | Волчо К.П. | 28 | Егорихина М.Н. | 30 |
| Безлепкина Н.П. | 120 | Ворошилкина К.М. | 128 | Елина Н.А. | 221 |
| Безсонова Е.Н. | 121 | Вьюнова Т.В. | 327 | Елькина Н.А. | 222 |
| Беликов М.Ю. | 184 | Габдурахманов К.Ф. | 202 | Еримбетов К.Т. | 332 |
| Белова М.А. | 185 | Гайнанова Г.А. | 66 | Ермакова П.С. | 134 |
| Белоглазкина Е.К. | 24 | Галимова З.И. | 129 | Етерскова К.М. | 333 |
| Белоусов М.С. | 186 | Гальвидис И.А. | 203 | Ефимова В.И. | 223 |
| Береговский И.Г. | 187 | Глиняная Н.В. | 204 | Ефремов А.М. | 224 |
| Березин Д.Б. | 60 | Глоба А.А. | 206 | Жамбеева И.М. | 135 |
| Берсенева Д.А. | 324 | Голованова О.А. | 205 | Житлов М.Ю. | 225 |
| Берснева Е.В. | 189 | Голубева А.В. | 207 | Журавлев А.М. | 334 |
| Биктибаев Э.С. | 190 | Голубева Е.А. | 130 | Заздравных А.В. | 335 |
| Биктимирова А.С. | 191 | Голубева Ю.А. | 67 | Зайцев А.В. | 336 |
| Блохин М.Е. | 325 | Гончар М.Р. | 208 | Зайцева Ю.М. | 136 |
| Бобровницкий С.К. | 192 | Горбунова Е.А. | 209 | Закирова Л.М. | 226 |
| Болдырев И.А. | 61 | Горелова Е.А. | 210 | Запевалова М.В. | 137 |
| Болтнева Н.П. | 193 | Грабовский С.А. | 68 | Захаренко А.Л. | 31 |
| Боржицкая Е.О. | 194 | Граур Я.И. | 328 | Зацепина А.Б. | 138 |
| Борисевич С.С. | 62 | Григоркевич О.С. | 211 | Зефиоров Н.А. | 337 |
| Борисов В.Б. | 381 | Грин М.А. | 29 | Зефиорова О.Н. | 75 |
| Боркунов Г.В. | 195 | Гринёв В.С. | 212 | Зорина Е.А. | 139 |
| Бочарникова Е.Н. | 122 | Грищенко М.В. | 131 | Зорина-Тихонова Е.Н. | 227 |
| Буланов Е.Н. | 326 | Груздев Д.А. | 69 | Иванова В.П. | 228 |
| Бургарт Я.В. | 25 | Гудашева Т.А. | 10 | Иванова О.А. | 76 |
| Бутов Г.М. | 26 | Гудимчук Н.Б. | 213 | Игнатов С.К. | 77 |
| Буторин И.И. | 196 | Гущина К.С. | 132 | Иконникова И.С. | 140 |

| | | | | | |
|-------------------|----------|-------------------|-----|------------------|-----|
| Ипагова Д.А. | 141 | Лобанова К.С. | 148 | Ненашев А.С. | 263 |
| Исламова Р.М. | 11 | Лузина О.А. | 80 | Нестерова А.И. | 156 |
| Каледа М.К. | 229 | Луценко И.А. | 81 | Никитин Е.А. | 264 |
| Карташев С.А. | 230 | Любимцев А.В. | 250 | Никифорова П.К. | 157 |
| Кирин Н.С. | 338 | Мазина Л.М. | 149 | Нифантьев Н.Э. | 15 |
| Климочкин Ю.Н. | 32 | Мазур Р.В. | 251 | Новикова В.О. | 158 |
| Клюшова Л.С. | 231 | Максимова В.В. | 252 | Ноев А.Н. | 159 |
| Князев А.В. | 33 | Малыгина Д.С. | 253 | Обвинцева О.В. | 351 |
| Коблов И.В. | 232, 233 | Мальцев А.В. | 254 | Образцова Н.А. | 265 |
| Ковалёва А.Р. | 234 | Маренин И.Ю. | 345 | Овсянникова Е.М. | 352 |
| Ковалева К.С. | 235 | Маркин А.В. | 346 | Одаренко К.В. | 160 |
| Ковалёва Н.В. | 236 | Мартынов М.М. | 150 | Окманов Р.Я. | 266 |
| Козин Д.А. | 237 | Мартынова Н.Ю. | 255 | Омельчук О.А. | 89 |
| Комарова А.А. | 238 | Махаева Г.Ф. | 36 | Орлова Е.В. | 353 |
| Комарова А.Д. | 142 | Мачулкин А.Э. | 82 | Осипов В.Н. | 267 |
| Комлев В.С. | 339 | Мельников О.Э. | 151 | Ословский В.Е. | 90 |
| Кошенскова К.А. | 143 | Мельникова Н.Б. | 83 | Осолодкин Д.И. | 91 |
| Красильников М.С. | 144 | Меньшиков М.А. | 256 | Островерхов П.В. | 161 |
| Краснов В.П. | 12 | Милаева Е.Р. | 37 | Отвагин В.Ф. | 92 |
| Красных О.П. | 340 | Минаков Д.А. | 257 | Охина А.А. | 162 |
| Крылов В.Б. | 34 | Минеева И.В. | 347 | Палюлин В.А. | 40 |
| Крылов Н.С. | 239 | Минзанова С.Т. | 348 | Панина Е.М. | 268 |
| Крылова Л.В. | 240 | Минцев Д.Р. | 152 | Панков Д.И. | 269 |
| Крымов С.К. | 241 | Миронов А.Ф. | 153 | Панов А.А. | 270 |
| Крюк Т.В. | 78 | Миронов В.Ф. | 14 | Парфенова Л.В. | 93 |
| Кузнецов А.Н. | 145 | Мирошниченко А.С. | 258 | Пархамович В.Д. | 271 |
| Кузьмина Н.С. | 146 | Митрошина Е.В. | 84 | Перфильев М.А. | 163 |
| Куковьякина Е.В. | 147 | Моисеев С.К. | 85 | Петрова А.В. | 272 |
| Кустов А.В. | 35 | Мокров Г.В. | 86 | Петрова П.Е. | 378 |
| Кустова Т.В. | 242 | Моргунов И.А. | 154 | Платонова Е.А. | 164 |
| Кучин А.В. | 13, 243 | Моршнева Ф.К. | 155 | Плешкова А.И. | 273 |
| Куш С.О. | 244 | Муравьева М.С. | 349 | Погорилый В.А. | 274 |
| Ламекина Ю.П. | 245 | Мусаев Р.И. | 259 | Подругина Т.А. | 94 |
| Лапшина М.А. | 341 | Мухин Е.М. | 260 | Полетаева Д.А. | 95 |
| Лебедев М.А. | 246, 342 | Мэттьюс Д. | 261 | Половинкина М.А. | 354 |
| Лебедева Н.Ш. | 79 | Нагаев И.Ю. | 350 | Поморцева Н.П. | 275 |
| Липенский В.М. | 343 | Надараиа К.В. | 87 | Попов А.А. | 276 |
| Лисина С.В. | 344 | Назаров А.А. | 38 | Попова Ю.С. | 355 |
| Литвинов Р.А. | 247 | Небогатиков В.О. | 88 | Поройков В.В. | 16 |
| Лихобабина Д.А. | 248 | Неборак Е.В. | 262 | Потапов И.Д. | 277 |
| Лобанкова А.А. | 249 | Ненайденко В.Г. | 39 | Похлебин А.А. | 356 |

| | | | | | |
|-------------------|-----|------------------|-----|-------------------|-----|
| Продаевич В.В. | 278 | Соболев Б.Н. | 106 | Хвостов М.В. | 308 |
| Пугачев М.В. | 279 | Сологубов С.С. | 364 | Хмель О.О. | 174 |
| Пулина Н.А. | 96 | Сольев П.Н. | 290 | Цибизова А.А. | 373 |
| Пухов С.А. | 280 | Сорокина И.В. | 107 | Цыпышев Д.О. | 175 |
| Пяткова М.А. | 165 | Спасов А.А. | 20 | Черных И.Н. | 176 |
| Радченко Е.В. | 97 | Старикова А.А. | 379 | Чирков Д.Д. | 309 |
| Раскильдина Г.З. | 357 | Столярская М.Я. | 172 | Чукичева И.Ю. | 110 |
| Рогачев А.Д. | 98 | Суворов Н.В. | 291 | Шагина И.А. | 310 |
| Рогожин Е.А. | 358 | Сутемьева Ж.А. | 292 | Шаймарданов А.Р. | 111 |
| Романов К.А. | 281 | Сухоруков М.В. | 293 | Шайхутдинова З.М. | 177 |
| Рубцова С.А. | 99 | Сысолятин С.В. | 43 | Шаповалова К.С. | 311 |
| Рудакова Е.В. | 282 | Тандаре Т.Ф. | 294 | Шевцов П.Н. | 312 |
| Рысина Ю.Д. | 166 | Тарасенко О.В. | 295 | Шевцова Е.Ф. | 49 |
| Рябов А.А. | 283 | Татаринов И.А. | 296 | Шевченко В.П. | 374 |
| Рябухина Е.В. | 167 | Терентьев А.А. | 44 | Шевченко К.В. | 375 |
| Саватеев К.В. | 284 | Терентьева О.С. | 365 | Шеферов И.А. | 178 |
| Савельева И.О. | 168 | Тимашев П.С. | 366 | Ширяев В.А. | 112 |
| Сагдуллаев Ш.Ш. | 42 | Тиньков О.В. | 367 | Шпаковский Д.Б. | 376 |
| Салахутдинов Н.Ф. | 17 | Тихонов С.И. | 297 | Штейнберг Д.А. | 179 |
| Салоутин В.И. | 18 | Тищенко С.А. | 298 | Штиль А.А. | 50 |
| Санина Н.А. | 19 | Ткаченко И.М. | 299 | Штырлин Н.В. | 313 |
| Саноев З.И. | 100 | Трибулович В.Г. | 300 | Шубенкова Е.Г. | 314 |
| Сапожников С.В. | 285 | Труханова Ю.А. | 301 | Шульга Д.А. | 113 |
| Саратовских Е.А. | 359 | Трушков И.В. | 45 | Шутков И.А. | 315 |
| Сачкова А.А. | 169 | Туманов Ю.В. | 368 | Щегольков Е.В. | 316 |
| Свинко В.О. | 170 | Тюлина В.В. | 302 | Щегравина Е.С. | 114 |
| Свирицевская Е.В. | 101 | Тюренков И.Н. | 46 | Щекотихин А.Е. | 51 |
| Северин А.В. | 360 | Улащик Е.А. | 108 | Щербаков А.М. | 52 |
| Севостьянов М.А. | 41 | Ураков Г.В. | 303 | Щукина А.А. | 317 |
| Седенкова К.Н. | 286 | Усанёв А.Ю. | 173 | Эдилова Ю.О. | 318 |
| Семаков А.В. | 287 | Усачёв М.Н. | 369 | Эшбоев Ф.Б. | 319 |
| Семенов В.Э. | 102 | Устюгов А.А. | 47 | Юсубов М.С. | 53 |
| Семенова М.Д. | 103 | Фадеева А.Д. | 370 | Яголович А.В. | 320 |
| Семенычева Л.Л. | 104 | Фатеев И.В. | 371 | Янкович П. | 377 |
| Сергеенкова А.А. | 361 | Федоров Ю.В. | 304 | Яровая О.И. | 54 |
| Сидоренко П.В. | 362 | Федорова О.А. | 48 | | |
| Ситдикова А.Р. | 288 | Федотова Е.А. | 305 | | |
| Скворцов Д.А. | 105 | Филимонов А.С. | 306 | | |
| Скляр А.Е. | 171 | Фонарёва И.П. | 372 | | |
| Сковородин А.Д. | 289 | Халашевская Д.Д. | 109 | | |
| Скуредина А.А. | 363 | Хачатрян Д.С. | 307 | | |

Гликобиология – это наш профиль!



Набор Gly-X™ с меткой InstantPC™

От образца до результата < 60 минут

Группа компаний «БиоХимМак»

119991 Москва, Ленинские горы, МГУ. Тел.: (495) 939-2121, 647-2740, 932-9214
E-mail: info@biochemmack.ru, pcr@biochemmack.ru. www.biochemmack.ru

Быстрая пробоподготовка N-гликанов

Анализ и характеристика гликанов

Флуоресцентные метки нового поколения
Instant N-Glycan

Традиционные 2-AB и APTS метки

Стандарты гликанов

Библиотеки гликанов

Экзогликозидазы

Эндогликозидазы

Гликозилтрансферазы

Gly-Q™ System – новая система для анализа
и характеристики гликанов методом CE



НАШИ ИДЕИ И ДОСТИЖЕНИЯ ДЛЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЯ ЛЮДЕЙ

ГЕНЕРИУМ – российская инновационная биотехнологическая компания, объединяющая научно-исследовательский центр мирового уровня, биотехнологическое производство и центр доклинических и клинических исследований, соответствующие международным стандартам GMP, GLP и GCP.

Приоритет ГЕНЕРИУМ – разработка эффективных и безопасных препаратов для лечения редких и социально значимых заболеваний.



generium.ru



BIOCAD – одна из крупнейших биотехнологических инновационных компаний в России, объединившая научно-исследовательские центры мирового уровня, современное фармацевтическое и биотехнологическое производство, доклинические и клинические исследования, соответствующие международным стандартам.

BIOCAD - компания полного цикла создания лекарственных препаратов от поиска молекулы до массового производства и маркетинговой поддержки. Препараты предназначены для лечения онкологических, аутоиммунных и других социально значимых заболеваний.



68 лекарственных препаратов в портфеле, **из которых 13 – оригинальные, 23 продукта – биологические**



Более 40 продуктов находятся на разных стадиях разработки



Более 3000 человек работает в штате компании, **треть из которых ученые и исследователи**

Свяжитесь с нами:

+7 (812) 380 49 33, biocad@biocad.ru, biocad.ru